

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年3月18日 第25卷 第8期 (Volume 25 Number 8)



8/2017

ISSN 1009-3079



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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

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

主编

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

编委

消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
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
朱元元主任医师	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
	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
消化外科学	黄恺主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
白日星主任医师	计勇教授	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白松主任医师	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
白雪巍副主任医师	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
白玉作教授	姜波健教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉奎主任医师	姜洪伟主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
卜献民教授	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
蔡建春教授	焦作义教授	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建辉教授	金黑鹰教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡金贞教授	金山主任医师	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
柴新群主任医师	靖昌庆主任医师	齐清会教授	王铮副研究员	郑虹主任医师
陈炳官教授	鞠少卿教授	乔世峰主任医师	王志明教授	郑建勇副教授
陈大伟主任医师	康春博主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	郑民华教授
陈光教授	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
陈海龙教授	依木教授	秦仁义教授	魏东主任医师	智绪亭教授
陈积圣教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周进学副教授
陈进宏主任医师	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周平红教授
陈凜教授	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周彤教授
陈龙奇主任医师	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周伟平教授
陈平教授	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
陈汝福教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	周志祥教授
陈思曾教授	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
陈晓鹏教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱继业教授
陈钟教授	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
程树群副教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱建伟教授
迟天毅副教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱世凯副教授
仇毓东教授	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
褚海波主任医师	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱正纲教授
崔清波副教授	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	朱志军教授
崔彦主任医师	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	邹小明教授
崔云甫教授	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	
戴朝六教授	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
戴冬秋教授	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	白浪副教授
单云峰主任医师	李汛教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈国凤主任医师
丁健华主任医师	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈红松研究员
丁义涛教授	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈建杰教授
丁永斌主任医师	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈良主任医师
杜国盛主任医师	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	陈茂伟教授
杜顺达副教授	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程明亮教授
杜潇副教授	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
范应方主任医师				

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3月18日 第25卷 第8期 (总第556期)

述评

- 659 丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展
杨颖, 党双锁
- 670 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 684 miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响
邓鑫, 罗茂
- 691 *KDM5C*基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响
胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞

文献综述

- 702 环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制
刘洁, 阳学风
- 709 腹部外科围手术期过度炎症反应的调控
孙宝房, 陈强谱
- 716 附子理中汤在消化系统疾病中的应用
汪瑶

研究快报

- 722 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响
严海燕

临床经验

- 726 茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响
蔡熙, 翁宏华, 缪利娅
- 732 医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响
郑燕飞
- 738 转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义
王春晖, 翟科, 李勇, 张琦
- 743 儿童嗜酸性细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习
刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 朱进
- 750 呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响
尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新
- 755 治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系
徐洪根, 马进

病例报告

- 760 植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例
姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰

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

- 669 《世界华人消化杂志》修回稿须知
683 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
701 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
715 《世界华人消化杂志》外文字符标准
731 《世界华人消化杂志》正文要求
737 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
749 《世界华人消化杂志》栏目设置
762 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 郭津生, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院消化内科. 上海市中西医结合器官纤维化学组副主任委员. 1992年毕业于复旦大学上海医学院(原上海医科大学所属)进入中山医院工作至今. 曾获亚太肝病年会青年研究者奖; 曾作为肝纤维化研究课题的主要完成人获教育部科技进步奖、中华医学科技奖、上海市医学奖、上海市科技进步奖等5项奖项. 主要从事肝纤维化及肝硬化基础与临床研究. 主持上海市浦江人才计划以及多项国家自然科学基金资助课题.

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 马亚娟; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-03-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 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: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(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/wjcd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

- 659 Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection

Yang Y, Dang SS

- 670 Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 684 Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109

Deng X, Luo M

- 691 Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting *KDM5C* gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Hu MM, Zhan HL, Liu LX, Xiang MQ, Pu ZJ, Li GP, Wu LF

REVIEW

- 702 Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved

Liu J, Yang XF

- 709 Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Sun BF, Chen QP

- 716 Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases

Wang Y

RAPID COMMUNICATION

- 722 Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus

Yan HY

CLINICAL PRACTICE

- 726 Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes
- 732 Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy

Cai X, Weng HH, Miao LY

Zheng YF

- 738 Clinical significance of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions
- 743 Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review

Wang CH, Zhai K, Li Y, Zhang Q

Liu B, Zhang GQ, Li ZY, Li J, Yu ZS, Zhu J

- 750 Impact of oxygen inhalation via a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment

Shang ZJ, Yu LL, Li YJ, Wang LP, Zhang JH, Zhao C, Zhao X

- 755 Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Xu HG, Ma J

CASE REPORT

- 760 Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants

Yao AH, Lv L, Wang P, Cheng F

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*, Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, 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: *Ya-Juan Ma* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE
 Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology

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

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

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

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

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

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

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

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

丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展

杨颖, 党双锁

杨颖, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 博士生导师, 主要从事病毒性肝脏疾病的临床和基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81500453.

作者贡献分布: 本文综述由杨颖与党双锁完成; 党双锁审核.

通讯作者: 党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市新城区西五路157号, 西安交通大学第二附属医院感染科.

dang212@126.com

电话: 029-87679688

传真: 029-87679688

收稿日期: 2016-11-01

修回日期: 2016-11-27

接受日期: 2016-12-05

在线出版日期: 2017-03-18

Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection

Ying Yang, Shuang-Suo Dang

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

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500453.

Correspondence to: Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of School of Medicine of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xincheng District, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2016-11-01

Revised: 2016-11-27

Accepted: 2016-12-05

Published online: 2017-03-18

Abstract

Antiviral drugs for treatment of hepatitis C have grown dramatically in recent years. The emergence of direct antiviral agents (DAAs) is a major advance in hepatitis C treatment. Since the first generation DAAs appeared in 2011, two more generations of DAAs have been approved by the Food and Drug Administration in only five years. With the advantages of coverage of all genotypes, high availability and easy administration, DAAs have been widely used worldwide in recent years. DAAs have nearly solved the main problems encountered in hepatitis C antiviral therapy. However, adverse events associated with DAAs use have been reported constantly, and the safety of DAAs has attracted more and more attention. According to recent reports, the adverse reactions of DAAs have been gradually reduced from the first generation to the third generation. When combined with other drugs, the drug-drug interactions (DDIs) need special attention. In addition, the usage of DAAs in special patient groups should be cautious. In this paper, we will summarize the adverse effects and DDIs of DAAs as well as their usage in the general population and special patient groups.

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

Key Words: Hepatitis C; Direct antiviral drugs; Safety

Yang Y, Dang SS. Safety of direct antiviral agents for treatment of hepatitis C virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 659-669 URL: <http://www.wjgnet.com>

■背景资料

既往治疗慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)的标准方案是干扰素联合利巴韦林方案. 自2011年第一代直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)问世来, 由于其高有效性及全基因覆盖性, 迅速在全球部分地区广泛使用. 然而近年来时有不安全事件报道, 其安全性问题逐渐引起了人们的注意.

□同行评议者

范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 汤静, 副主任药师, 上海交通大学附属第一人民医院药学部

研究前沿

临床医生在使用DAA治疗CHC时, 应注意密切观察DAA应用中的不良反应及药物间相互作用问题(drug-drug interaction, DDI), 应及时处置并尽力预防。

wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/659.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.659>

摘要

近年来丙型肝炎抗病毒药物进展迅速, 直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)是丙型肝炎治疗史上最大的标志性事件。自2011年第一代DAA上市以来, 5年间先后又有两代DAA通过食品及药物管理局批准上市。由于具有全基因型覆盖、高有效性、服用方便等特性, DAA自应用来迅速在全球部分地区广泛使用。可以发现, DAA几乎已经解决了丙型肝炎抗病毒治疗领域的主要问题。但自其应用以来, 不良事件时有发生, 甚至出现了个别严重的不良事件, 其安全性问题越来越引起大家的关注与重视。基于此, 本文尽可能全面地叙述了自DAA临床应用以来发生的不良发应, 重点关注了DAA使用中的药物间相互作用问题, 希望能借此引起临床医生的注意。

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

关键词: 丙型病毒性肝炎; 直接抗病毒药物; 安全性

核心提要: 自直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)问世来, 其治疗慢性丙型肝炎的高有效性及全基因覆盖性使其在临床上得到了广泛的应用。与此同时, 不安全事件时有发生。本文尽可能全面地叙述了自DAA临床应用以来发生的不良发应, 重点关注了其使用中的药物间相互作用问题。

杨颖, 党双锁. 丙型肝炎直接抗病毒药物安全性应用进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 659-669 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/659.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.659>

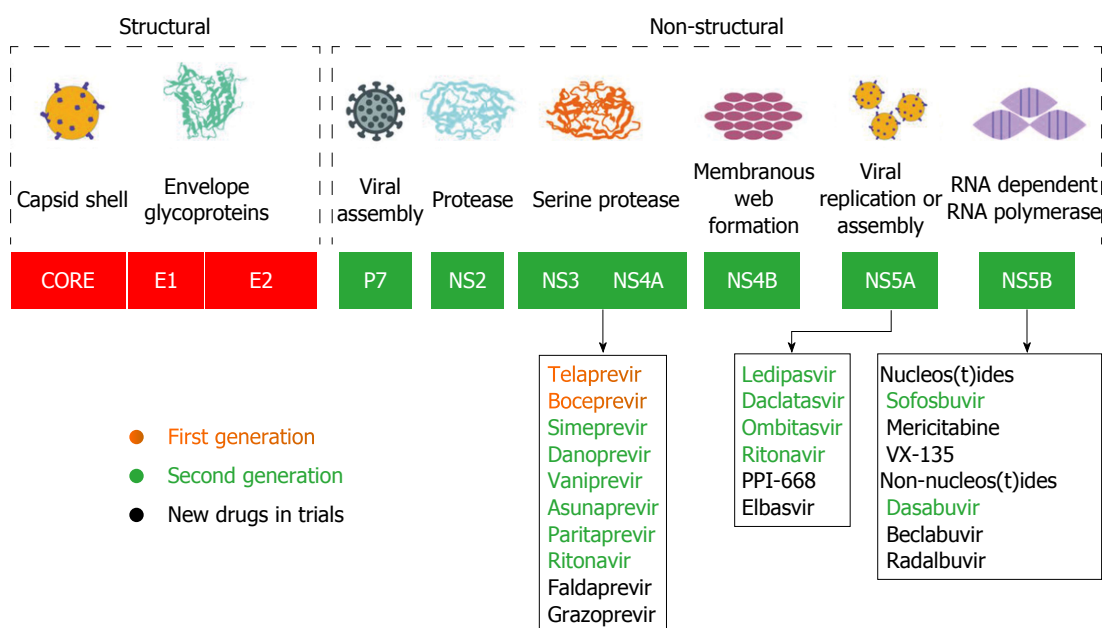
0 引言

据最新统计, 目前全球约有1亿8千万慢性丙型病毒性肝炎感染者。2011年官方发布文章显示, 全球由丙型肝炎引发的死亡人数已超过艾滋病死亡人数, 丙型肝炎感染已成为全人类重大疾病负担之一^[1]。由于没有相应的疫苗, 丙型肝炎的临床抗病毒治疗是现今最主要的防治手段。在过去的许多年里, 聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN) 联合利巴韦林

(ribavirin, RBV), 即P/R方案是慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)抗病毒治疗的“标准方案”, 其疗效与患者基因型密切相关。基因1型(genotype 1, GT-1)丙型肝炎在治疗后24 wk的持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)率约为42%-46%, GT-2/3型的应答率稍高, 约为76%-82%^[2,3]。可以看到, 标准P/R方案对于这些患者并不能起到特别好的抗病毒作用。除此以外, P/R方案没有靶向性, 只有不到50%的患者可以获得治愈, 还存在着不良反应大、患者耐受性差、治疗周期长(48-72 wk)、失代偿期丙型肝炎患者无法使用等问题^[4], 其应用受到了很大的限制。多年来, 学者们对于研究更有针对性的抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物的努力从未停止过。近些年, 针对性更强、更为有效、不良反应更小的药物应运而生, 这类药物就是直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)。DAA在临床应用中的有效性被广泛认可, 他的问世为丙型肝炎抗病毒治疗带来了革命性的变化。但是随着应用病例的增加以及时间的延伸, 人们越来越多地发现、报道DAA的不良事件问题, 引起了临床使用的高度警觉和关注。基于此, 本文试图搜集目前DAA应用以来所有的不良事件报道, 尽可能全面叙述DAA的不良反应, 重点关注DAA在使用中的药物间相互作用问题(drug-drug interaction, DDI), 希望能为DAA临床应用中相关的安全性问题提供重要的资讯。

1 DAA的问世及临床应用

DAA是通过抑制非结构蛋白的功能从而发挥抗病毒作用的。HCV侵入肝细胞后, 丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV ribonucleic acid, HCV RNA)在肝细胞内复制, 产生与之互补的反义链, 该反义链将作为模板合成子代HCV RNA正义链, 子代HCV RNA合成之后到达内质网和高尔基体进行组装, 完成组装后的成熟病毒体再被运输到肝细胞膜并进行释放^[5]。HCV RNA编码产生多聚蛋白前体, 该蛋白前体可裂解产生10种蛋白, 其中4种为结构蛋白, 参与组装HCV病毒体; 其余6种为非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)参与调控HCV病毒周期^[6,7]。这些非结构区是DAA治疗的靶点(图1)。



□ 相关报道
 2015-03, FDA警告: 胺碘酮与丙型肝炎抗病毒药物合用增加严重心动过缓风险.
 2015-10, FDA警告: Viekira和Technivie可能增加严重肝损伤风险.
 2016-10, FDA黑框警告: 乙、丙型肝炎病毒共感染患者, 采用DAAs方案进行丙型肝炎抗病毒治疗时, 需警惕乙型肝炎病毒的再激活.

图 1 DAAs作用位点示意图. DAAs: 直接抗病毒药物.

上述非结构蛋白中结构被最先研究清楚的是NS3/4A蛋白, 这个区域也成为第一个DAAs治疗的靶点. 第一代NS3/4A抑制剂Telaprevir(Vertex公司)与Boceprevir(默沙东公司)于2011-05隆重上市. 这2种药物虽然也需与IFN及RBV联合使用, 但其SVR率已经有了明显的提高, 疗程明显缩短, GT-1 CHC应用12 wk SVR率提高至70%-80%^[8]. 但是, 以第一代DAA为基础的混合制剂治疗CHC的治疗流程过于复杂, 价格昂贵且不良反应大, 以上种种因素制约了第一代蛋白酶抑制剂的应用.

2013-10, 强生公司的第二代丝氨酸蛋白酶抑制剂Simeprevir问世. 同年年底, 美国吉利德公司研发的NS5B核苷酸聚合酶抑制剂Sofosbuvir为代表的第二代DAA获得食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准紧随其后上市. NS5B是RNA依赖性的RNA聚合酶, 以NS5B为靶点的聚合酶抑制剂按结构分为核苷类和非核苷类2类, 这2类药物作用机制不同, 可以联合应用. Sofosbuvir是一种核苷类聚合酶抑制剂, 他对全基因型的HCV有效, 耐药屏障高, Sofosbuvir的出现首次使全口服免IFN治疗丙型肝炎成为现实. Lawitz等^[9]发现, 对于初治的GT-1/4感染, 使用Sofosbuvir联合PEG-IFN及RBV治疗12 wk SVR可达到90%. 使用Sofosbuvir联合RBV治疗GT-2/3型丙型肝炎患者可分别获得接近100%及91%的

SVR率. Lawitz^[10]还发现, 即使是经治患者, 无论是否处于肝硬化状态, 使用Sofosbuvir联合PEG-IFN及RBV都能获得可喜的效果. 治疗12 wk后, GT-2型患者SVR12高达96%, GT-3型稍差, 也有83%. 从数据中可以看到, 丙型肝炎至此已经接近治愈. 虽然目前DAA发展迅速, 各种新型DAA或DAA复合制剂层出不穷, 但Sofosbuvir仍然是丙型肝炎治疗发展史上最为耀眼的明星. 由于其令人满意的有效性易获得性, 目前Sofosbuvir联合RBV在大部分发展中地区仍是GT-2/3型患者的首选治疗方案.

2014-10-10, 吉利德公司的真正全口服药物Harvoni上市. Harvoni是Sofosbuvir和蛋白酶NS5A抑制剂Ledipasvir的混合制剂, 也是第二代DAAs. 他是第一个被FDA批准用于治疗GT-1型丙型肝炎感染且不需要联合用药的全口服抗丙型肝炎方案. 他既可以单剂使用, 也可以和其他口服制剂联合使用. Harvoni不仅使不良反应减少, 疗程也大大缩短. 临床研究^[11]显示, GT-1患者接受Harvoni治疗8 wk或12 wk, 治愈率可达95%-99%, Ioannou等^[12]报道, 即使是肝硬化的GT-1型患者使用Harvoni的SVR也达到了90.6%. 但关于Harvoni有效性的双盲实验暂缺.

2014-12-19, 艾伯维公司的全口服抗丙型肝炎复方制剂Viekira Pak获FDA批准上市. 该药物包括Ombitasvir、Paritaprevir、Ritonavir,

□ 创新亮点
本文选题新颖, 临床结合紧密. 目前尚无全面叙述直接抗病毒安全性的中、英文论著.

包括或不包括Dasabuvir, 即3D方案, 是继Harvoni后的第2种免IFN全口服制剂. 该混合制剂可以用于治疗GT-1型CHC患者, 也可用于治疗HIV/HCV-1混合感染患者和肝移植患者. *JAMA*^[13]最新研究指出, 以Viekira Pak为基础治疗GT-1型初治、非肝硬化丙型肝炎12 wk, SVR12率可达90%-100%, 治疗GT-1型经治非肝硬化患者12 wk后的SVR12基本在96%以上. 可见, Viekira Pak的出现也许可以让丙型肝炎患者的治疗费用有所下降, 但疗效上的进步相较之前并不大.

2015-07, FDA批准施贵宝公司的全口服CHC药物Daclatasvir上市, 同时, Daclatasvir是欧盟批准的第一个NS5A抑制剂. Daclatasvir建议与Sofosbuvir联用, 对全基因型的CHC成年感染者均有效, 口服Daclatasvir联合Sofosbuvir在临床试验中的治愈率可达100%^[14,15], 其中包括晚期肝病、GT-3型和既往使用DAA制剂治疗失败的难治性患者. 除此之外还有一些药物正在研发或临床试验中, 本文不作讨论.

DAA一直是丙型肝炎领域最大的热点. 他为丙型肝炎的治疗带来了可喜的成果. 但是随着DAA临床应用的不断扩大, 其安全性问题也随之凸显.

2 DAA的安全性

2.1 药物的不良反应 每个药物都有不良反应, DAA最常见的不良反应主要有皮疹、贫血、疲乏、瘙痒. 这些不良反应在药物试验中就已经显现, 在临床应用中也时有报道.

第一代DAA不良反应较大. Teleprevir最严重的不良反应为肾功能损害^[16]及致命的皮肤损害. Falcão等^[17]观察到一例应用Teleprevir、RBV及IFN后, 出现了严重的、全身性的红色皮疹, 伴颈淋巴结肿大、发热、嗜酸性粒细胞增多等症状, 停药并使用大剂量激素后好转. 应用Teleprevir的患者还会出现恶心、呕吐、痔疮、肛门或直肠刺激、疼痛等^[18]. Teleprevir上市后, 自从人们发现他可能引起嗜酸性粒细胞增多症、Stevens-Johnson综合征、中毒性表皮坏死溶解症等皮肤问题后, 其销售额开始迅速下降. 同为第一代DAA的Boceprevir不良反应也较多, 他最严重的不良反应为贫血和中性粒细胞减少. 腹泻、抑郁、转氨酶升高、皮疹、牙龈炎、长QT间期、水肿、严重的呼吸

困难、味觉障碍以及严重乏力也较常见^[19,20]. Ilyas等^[21]还观察到一例用Boceprevir疗程中眼压升高的案例.

第二代DAA相较于第一代不良反应有所减少. Simeprevir最常见的不良反应是高胆红素血症, 但无丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高^[22]. 除常见不良反应外, 服用Simeprevir的患者报道较多的不良反应有头痛、皮疹、失眠、尿失禁、肌痛及呼吸困难等^[23]. Sofosbuvir常与其他药物合用. 当Sofosbuvir与RBV合用时, 常见的不良反应包括乏力和头痛; 当与PEG-IFN合用时, 常见的不良反应包括恶心、睡眠困难、严重抑郁以及红细胞计数减少^[24]. 有报道^[25]显示若Sofosbuvir与胺碘酮合用, 可能出现严重的缓慢型心律失常.

更新的第二代DAA不良反应相对较少. Daclatasvir在II期临床试验中最常见的不良反应仅为腹泻、轻度头痛和疲乏. Ledipasvir主要与Sofosbuvir合用, 组成Harvoni合剂. 2015年有学者^[26]报道, 一个60岁美国非裔CHC合并高血压、2型糖尿病女性使用Harvoni治疗后出现急性肾损伤, 这是第一例Harvoni(Ledipasvir+Sofosbuvir)导致急性肾损伤的案例. 另外, Baumann等^[27]报道了一例应用Harvoni联合RBV治疗CHC患者治疗24 wk后诱发肺动脉高压最终导致右心衰死亡的案例. Harvoni的其他不良反应并无特异性, 如乏力、头痛、恶心、失眠等. Viekira Pak的不良反应与上述药物基本相同, 当不与RBV合用时, 不良反应将大大减少, 偶现诸如恶心、瘙痒及失眠等非特异性症状; ALT升高的患者人数较少, 但也有因为ALT升高而暂时中止治疗的案例.

某些DAA还具有肝毒性. Dyson等^[28]报道了2例由于使用DAA导致的严重肝损伤的病例. 第1例病例为艾滋病及丙型肝炎(human immunodeficiency virus/hepatitis C virus, HIV/HCV)混合感染合并肝硬化失代偿期患者, 采用Sofosbuvir/Ledipasvir/RBV及抗逆转录病毒联合治疗方案, 在治疗后第15天, 血清胆红素从基线的91 μmol/L升高到273 μmol/L, 治疗后18 d胆红素升高到401 μmol/L. 停止DAA治疗后, 经肝活检证实为药物性肝损伤. 随后患者并发肺炎克雷伯菌感染, 38 d后死于多器官功能衰竭. 第2例病例为GT-3型肝硬化并高血

压、甲状腺功能减退、多囊卵巢综合征和IgA肾病患者, 采用Sofosbuvir/Daclatasvir/RBV治疗方案, 治疗3 wk后, 病情明显恶化, 总胆红素一度高达313 $\mu\text{mol/L}$, 随后的肝活检显示为药物性肝损伤. 该患者停止了抗病毒治疗, 但病情继续恶化, 总胆红素最高达499 $\mu\text{mol/L}$. 37 d后该患者接受了肝移植后恢复良好. 目前也有少数其他报道证实^[29]. 对于失代偿性肝病者应用DAA如Viekira Pak和Technivie应格外慎重. 另外FDA^[30]已发出警告, 对于Child-Pugh分级B级和C级的有基础肝脏疾病的患者, Paritaprevir、Ombitasvir、Dasabuvir、Ritonavir和RBV合用有可能导致急性肝损伤.

2.2 药物的相互作用 DDI指2种或2种以上的药物同时应用时所发生的药效变化, 即产生协同作用、叠加作用或拮抗作用. 当DAA与其他药物联合用药时, 一方面可能改变该联合用药的药物浓度, 一方面自身的血药浓度也会受影响. 这种双重作用可能增加副作用发生的可能性, 还可能导致其他不良事件的发生, 限制DAA的使用. 因此, DAA的DDI逐渐引起了人们的注意. 目前DAA药物间反应已见报道的有: 他汀类降脂药、地高辛等心血管药物、抑酸剂、抗逆转录病毒药物、利福平、抗癫痫药物及其他中枢神经系统药物、毒品及免疫抑制剂以及某些草药等. 目前认为, 大多数交互作用发生都与代谢(如细胞色素P450-3A4酶, CYP3A4), 或肝肠转运体如有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP)及P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)相关. 少部分与BCRP转运体及葡萄糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyltransferase, UGT)代谢相关. 不同DAA导致DDI的可能性不同. 一项大型队列研究显示, 复合制剂发生DDI的概率明显高于单药治疗; 单药中, Simeprevir与其他药物DDI发生概率最大; Sofosbuvir发生DDI的风险最低. 由于是P-gp和/或CYP3A4的酶底物及抑制剂, 3D方案最容易发生DDI, 其次是Daclatasvir, Simeprevir以及Ledipasvir^[31].

药物可以通过肠细胞上的流出转运体如P-gp重新回到肠道内, 即P-gp可以控制药物的吸收. Sofosbuvir和Ombitasvir是P-gp的酶底物, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, Ledipasvir, Daclatasvir及Simeprevir既是P-gp的酶底物也是其抑制剂. 当联用P-gp酶底物及P-gp抑

制剂时, 会阻碍P-gp的作用, 从而导致底物的吸收增加. 当联用P-gp酶底物及P-gp诱导剂时, 底物浓度会减少^[32]. 地高辛是心血管常用药物, 是P-gp底物, 因此当与Simeprevir、Daclatasvir、Ledipasvir或3D方案联用时, 地高辛的曲线下面积将分别增加39%、27%、34%及36%^[33], 因此当需合并使用地高辛时, 药物应从小剂量用起, 并随时检测其血药浓度. 除此之外, 胺碘酮不应与Daclatasvir、Sofosbuvir、Sofosbuvir/Ledipasvir或3D方案合用, 其他心血管系统用药也应谨慎. 已经有很多案例^[34]报道Sofosbuvir与胺碘酮合用, 出现了严重的心动过缓及传导障碍. 利福平是P-gp诱导剂, 当与Ledipasvir/Sofosbuvir等P-gp抑制剂合用时, 会导致Sofosbuvir和Ledipasvir曲线下面积下降.

OATP1B1是肝细胞上的流入转运体. 某些降脂的他汀类药物如普伐他汀、瑞舒伐他汀均通过此转运体代谢. Simeprevir、Daclatasvir、Ledipasvir、Paritaprevir及Ritonavir都是OATP1B1转运体的基质及抑制剂. 当瑞舒伐他汀与Simeprevir或Daclatasvir合用时, 瑞舒伐他汀的曲线下面积会增加至之前的1.5-3倍, 因此当与以上药物合用时, 他汀类药物应减量.

乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)限制肠道吸收低渗性基质药物及调节胆汁分泌的药物和代谢产物. 柳氮磺胺吡啶即BCRP的基质药物, 拉帕替尼是BCRP的抑制剂; Sofosbuvir、Ombitasvir和Simeprevir是BCRP的基质药物, 但目前并没有柳氮磺胺吡啶、拉帕替尼与任何DAA合用的报道, 且此转运体常与其他转运体协同工作, 因此彼此之间交叉、覆盖, 资料较少.

人体中大部分生物代谢都包括细胞色素P450家族的同工酶, 尤其是CYP3A4, Budha等^[35]发现, 有效血药浓度较窄的药物如免疫抑制剂比宽的药物更容易引起DDI. Tischer等^[36]发现, 肝脏移植术后合并GT-1型的患者使用免疫抑制剂的同时, 使用Boceprevir和Telaprevir为基础的抗病毒方案进行治疗, 虽可使SVR明显提高, 但不良反应例如贫血(100%)、感染(30%)、肾毒性(20%)的发生率同时提高. Coilly等^[37]也发现, 蛋白酶抑制剂合并PEG-IFN/RBV治疗肝移植术后患者, 其SVR明显提高, 且重病患者的治疗效果更好. 同时, 试验

应用要点 DAA已经在全球部分地区广泛使用, 不久将在中国上市. 本文通过搜集自DAA治疗CHC患者以来所发生的不良事件, 尽可能予以全面展示, 以期为广大临床医生就DAA临床应用中相关的安全性问题提供重要的资讯, 从而更有效、更安全的使用DAA.

□ 名词解释

药物间相互作用问题(DDI): 指2种或2种以上的药物同时应用时所发生的药效变化, 即产生协同作用、叠加作用或拮抗作用。

还观察到, 贫血发生的概率明显提高, DDI发生的概率也较高。HIV/HCV混合感染患者需要同时使用多种药物。核苷类逆转录酶抑制剂与DAA的DDI较少。3D方案是强CYP3A4抑制剂, 全部HIV蛋白酶抑制剂均不应与3D方案合用^[38]。当Atazanavir、Darunavir及Rilpivirine与3D方案合用时, 需特别关注患者各项指标。Sofosbuvir与Ledipasvir并不通过CYP3A4代谢, 因此其混合制剂与大部分HIV用药合用时并不会产生DDI, 这也为HIV/HCV混合感染患者抗HIV的同时抗HCV治疗提供了可行的方案^[39]。Simeprevir是CYP3A4的底物, 同时是中度抑制剂, 当与某些镇静安眠类药物如咪达唑仑合用, 会使咪达唑仑曲线下面积增加。Patel等^[40]发现, 使用Sofosbuvir治疗单纯HCV感染发生DDI概率小于使用Simeprevir治疗。抗抑郁和抗焦虑药物主要与Simeprevir及3D方案有潜在的药物交互作用^[41]。大部分毒品都会和3D方案有潜在的相互作用, 其中大麻、可卡因、羟基丁酸、氯胺酮和苯环己哌啶都会与3D方案有潜在的交互作用。

但并不是所有的DDI都与理论上相同。如Simeprevir与环孢霉素合用时, 将环孢霉素的曲线下面积提高了而不是降低^[42]。这可能是因为药物代谢的通路彼此重叠, 彼此干扰, 更多的解释有待探索和发掘。因此, 在给需要合并用药的患者制定治疗方案时, 应充分评估DDI, 任何合并用药都不应被忽视, 都应密切监视其DDI的发生。在治疗期间及治疗后都应密切监测合并用药的疗效和毒性, 注重临床用药血药浓度的检测。如果可能的话, HCV治疗期间应停止应用已知有严重相互作用的合并用药, 或者转换为具有较少相互作用或没有相互作用的合并用药, 以减少副作用的发生、药物有效血药浓度的变动或治疗失败的发生。

2.3 DAA在特殊人群中的作用 特殊人群往往意味着特殊的生理、病理状态, 他们使用DAA的安全性更应该特别地关注。

目前3岁及以上儿童CHC的标准疗法为PEG-IFN α -2a/2b+RBV, 临床效果优于成人, 但GT-1/4患者的SVR同成人一样较低。儿童HCV感染的DAA抗病毒治疗尚有争议。DAA在儿童中的应用困难更多, 例如除了不良反应及DDI外, Telaprevir和Boceprevir还必须与高脂肪食物同服, 且需服用3次/d。种种不利因素决

定了儿童患者很难使用Telaprevir和Boceprevir, 尤其是二者与PEG-IFN+RBV联用时^[43], 其他DAA也是一样。目前18岁以下儿童临床使用DAA的相关数据尚未见报道^[44]。儿童患者应用DAA治疗CHC还有很长的路要走。

与儿童患者类似, 孕妇及哺乳期妇女使用DAA的数据也尚未见报道。虽已有动物实验证实, Boceprevir和Telaprevir均不会对胚胎造成任何影响, 但由于Boceprevir和Telaprevir需与PEG-IFN及RBV组成三联联合剂, 而RBV已被证实有不孕、致畸的作用, 因此Boceprevir和Telaprevir均应避免对孕妇使用。不仅如此, 服药期间及服药后至少半年, 育龄期妇女及其性伴侣都应做好充分的避孕措施^[45]。Sofosbuvir作为应用最广的第二代DAA, 其孕期安全性受到了广泛地关注。但在孕妇特殊的生理状态下, Sofosbuvir的血药浓度是否会变化, 是否能通过胎盘屏障等孕期用药相关问题均缺少相关数据阐明。尽管如此, 指南指出, 单独使用Sofosbuvir时, 其FDA孕期用药安全等级为B级, 也就是说Sofosbuvir是相对安全的。因此当Sofosbuvir不与RBV合用时, 他可以成为感染HCV孕妇的抗病毒选择之一。与Sofosbuvir不同, Simeprevir是不适合孕期妇女及哺乳期妇女使用的。已有动物实验证实, 当给予孕鼠4倍标准剂量的Simeprevir时, 有流产和致畸风险; 另外Simeprevir还有通过乳汁排泄、血药浓度受肝脏状况影响大、药物间作用多等缺点, Simeprevir的FDA孕期用药安全等级为C级。Daclatasvir在4-16倍常规剂量时, 在动物实验中被证实有胚胎毒性和致畸作用, 其FDA孕期用药安全等级尚未给出。Ledipasvir药代动力学参数好, 对于非孕动物, Ledipasvir有减少黄体数量及减少着床位置的作用, 但对于孕期动物仅观察到体质量改变。Ledipasvir不与RBV合用时, 其FDA孕期用药安全等级为B级。Ledipasvir和Sofosbuvir对于孕期妇女都相对安全, 因此当与Sofosbuvir合用时(即Harvoni), 是目前感染HCV孕妇更好的选择^[46]。目前尚无应用DAA阻止母婴垂直传播的统一方案^[47]。

60岁以上的老年人整体器官机能较差, 合并症多, 肝脏基础状态较差且耐受性差, 出现DDI的风险更高, 影响也更大^[48]。但已有数据显示, 使用DAA进行抗病毒治疗的效果与年轻人及中年人并无差异。虽然寿命年和质量调整寿

命年随着年龄的增大而增幅减低, 但即使是处于肝纤维化期的老年丙型肝炎患者, 治疗后质量调整寿命年也比未治疗的高^[49]。

合并肾损害患者对含RBV的治疗方案耐受性差, 即使减量, 仍无法耐受。合并肾损害的患者首选的是无Interferon和无RBV的DAA治疗方案, 药物选择与单纯CHC患者相同。如果患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)>60 mL/min, DAA无需调整剂量; 如果患者的GFR<30 mL/min或已经处于终末期肾病状态, 一般不能应用DAA^[50]。但也有学者^[51]认为, Grazoprevir联合Elbasvir可以应用于GFR<30 mL/min患者的治疗。终末期肾脏病状态的DAA治疗尚有争议。

乙、丙型肝炎病毒(hepatitis B virus/hepatitis C virus, HBV/HCV)混合感染临床较为常见。有研究表明, 当患者同时感染HBV及HCV时, HCV常常占主导地位, HBV的复制被抑制, 表面抗原的呈现也被抑制。此时如仅使用DAA, 会导致乙型病毒性肝炎加重甚至肝衰竭。Takayama等^[52]报道了一项案例, 一位HBV/HCV混合感染患者在使用Daclatasvir及Asunaprevir第15天, ALT升高至237 IU/mL, HBV-DNA由基线的2.5 log copies/mL升高至7 log copies/mL, HBV再激活。第50天, Takayama用Entecavir控制住了HBV的再激活。2016-10, FDA已经发出黑框警告: HBV/HCV共感染患者采用DAA方案进行抗病毒治疗时, 需警惕HBV的再激活。采用DAA治疗前应进行HBV筛查, 治疗期间及治疗后的随访应密切监测HBV的爆发。

由于感染途径类似, HIV/HCV混合感染越来越常见, 因此HIV/HCV混合感染患者的治疗问题一直是目前学者关注的焦点。标准IFN治疗方案仅能获得30%左右的HCV清除率。目前, 有越来越多的HIV/HCV混合感染患者开始使用DAA进行抗HCV的治疗^[53]。可以看到, 使用DAA治疗与标准IFN方案相比SVR明显提高, 但HIV-HCV混合感染患者的DDI问题也应引起足够的重视。

2.4 其他问题 除上述问题外, DAA仍有其他潜在问题。

个体化治疗指出, 现代医学应根据每一位患者的特点调整医学治疗措施, 即根据患者的特定疾病易感性不同、所患疾病生物学基础

和预后不同, 以及对某种特定治疗的反应不同, 而将患者分为不同亚群, 从而给予不同的治疗方案。DAA上市仅有几年, 还有更多的DAA尚在研发阶段, 其个体和群体的量效曲线和毒量曲线尚未建立, 无法给予每位患者精准化、个体化的治疗。

有数据显示, 口服DAA治疗HCV感染的肝硬化患者, 虽没有升高患者发生肝癌的风险, 但是这些药物会导致现有的或既往未发现的肝癌恶化或更加难以治疗。Alberti等^[54]开展了一项大型前瞻性研究, 研究结果显示, 整体肝癌发生率1.64%, 18 mo随访期间累计发病率稳定增加2.5%。因此, 接受DAA治疗的晚期肝病患者应当常规检测肝癌。

另有数项个例报道指出, 肝癌治疗后进行DAA再治疗, 肝癌复发率高。Reig等^[55]报道, 2014-2015年, 经过筛选, 有58例已经确诊肝癌的患者, 接受手术、射频消融治疗或肝动脉栓塞化疗后, 经影像学证实肝脏病变已经消失。口服DAA治疗平均半年后, 其中27.6%的患者经影像学证实肝癌复发, 且HCV清除率越高, 肝癌复发率越高。目前类似的结果已有数例报道, 但结果的真实性还需更大规模的试验证实。

DAA的价格及其获取渠道也是阻碍其临床广泛应用的重大问题。在美国, 28片/瓶装索非布韦片的批发商采购成本费用为2.8万美元, 即每片1000美元(约6000多人民币), 大多数患者需要治疗12 wk, 一个疗程总费用就高达8.4万美元。近期Chen等^[56]一项调查模型显示, 对于经治患者, 除了中国东部地区外(64%), 其余地区支付得起Harvoni的患者不超过50%。高昂的治疗费用对于绝大多数人来说都是难以承受的。另外DAA的获取渠道也是阻碍DAA在肝炎患者中应用的障碍之一。以中国为例, 患者只能自行去印度或其他渠道购买DAA, 过高的门槛让许多患者望而却步, 综合经济原因, DAA的使用受到了极大的限制。

另外, DAA与合并症合并用药问题的探讨并不系统, 除了合并症用药, 具有各国特色的合并用药例如中药是否会带来更多的不良反应及DDI? 除此之外, DAA对肝硬化、肝癌患者的治疗方法尚不清晰; 使用DAA时保肝方案有待商榷, 诸如此类种种问题都亟待解决。

□ 同行评价
DAA的抗HCV作用及效果令人鼓舞, 也是近年来丙型肝炎领域最重要的进展。随着DAA应用越来越广泛, 以及将在中国上市, 其所可能带来的药物不良反应有的已在临床显现, 有的应该引起大家的高度关注, 非常重要。本文对这一问题进行了较为详尽的介绍, 所收集、分析资料较为完善, 具有极好的临床指导意义。

3 总结与展望

DAA从上市至今仅5年多时间, 就已经为慢性丙型肝炎的治疗带来了翻天覆地的变化, 他的高有效性得到了肝病医生的确认, 使得治愈丙型肝炎成为可能, 但安全性的问题显然应该引起注意. 本文的目的就在于此. 除了DAA临床试验中已经发现不良反应外, 如急性肾损伤、高胆红素血症、严重皮肤反应、肝功能损害等不良事件也相继报道. 我们推测, 随着DAA的广泛使用及时间的推进, 未来有意想不到的不良事件发生应该是大概率事件. DAA与其他药物同时应用时的交互作用问题, 如今已经得到大家关注, 但与HCV感染的合并症并不限于这些比较常见的HBV、HIV、脂肪肝、酒精性肝炎、自身免疫性肝炎等, 也就是说, DAA可能会与更多药物产生DDI. 国内医生比较喜欢使用中药、草药用于保护肝脏的治疗, 虽目前尚无相关文献报道. 但DAA在中国上市后, 与不同中药的联合使用中的交互问题, 估计很难提前预判, 只有在临床应用中密切观察, 及时发现, 也许才是降低用药后DDI的良策.

此外, 文中有关DAA在特殊人群中应用的资料不多, 有待后续观察发现. 但应该再次强调HBV/HCV患者单纯使用DAA治疗患者不能获益, 当同时治疗时, 应格外注意监测病毒的早期再活化, 从而阻止乙型肝炎爆发及肝衰竭的发生.

除此之外, 患者停药后长期获益还有待观察: 如是否有病毒变异的出现以及治疗后获得SVR后长期有效性和安全性问题; 还有对于降低肝硬化甚至肝癌的发生率还缺乏相关数据的分析. 但不管怎样, DAA的发现和使用, 再次证明了人类可以战胜疾病的高超智慧, 人们的收获和自信良多. 只是在高兴之余, 更应注意用药的安全性, 最为合理、恰当的使用DAA才能是人们获取最大利益的上策.

4 参考文献

- 1 Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infect Agent Cancer* 2016; 11: 29 [PMID: 27222662 DOI: 10.1186/s13027-016-0076-7]
- 2 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-

- 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965 [PMID: 11583749 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06102-5]
- 3 Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: What is the current state - what come's next? *World J Hepatol* 2016; 8: 139-147 [PMID: 26839638 DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.139]
- 4 McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Novello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-593 [PMID: 19625712 DOI: 10.1056/NEJMoa0808010]
- 5 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61: S58-S68 [PMID: 25443346 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.012]
- 6 Tamori A, Enomoto M, Kawada N. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1-11 [PMID: 27022210 DOI: 10.1155/2016/6841628]
- 7 Elbaz T, El-Kassas M, Esmat G. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review. *J Adv Res* 2015; 6: 301-310 [PMID: 26257927 DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.004]
- 8 Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis C virus protease inhibitor-resistance mutations: our experience and review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8940-8948 [PMID: 24379619 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8940]
- 9 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-1887 [PMID: 23607594 DOI: 10.1056/NEJMoa1214853]
- 10 Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015; 61: 769-775 [PMID: 25322962 DOI: 10.1002/hep.27567]
- 11 Wilder JM, Jeffers LJ, Ravendhran N, Shiffman ML, Poulos J, Sulkowski MS, Gitlin N, Workowski K, Zhu Y, Yang JC, Pang PS, McHutchison JG, Muir AJ, Howell C, Kowdley K, Afdhal N, Reddy KR. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: A retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology* 2016; 63: 437-444 [PMID: 26547499 DOI: 10.1002/hep.28334]
- 12 Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JJ, Su F, Berry K. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients

- With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016; 151: 457-471.e5 [PMID: 27267053 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.05.049]
- 13 A 4-drug combination (Viekira Pak) for hepatitis C. *JAMA* 2015; 313: 1857-1858 [PMID: 25965236 DOI: 10.1001/jama.2015.4562]
 - 14 Keating GM. Daclatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs* 2016; 76: 1381-1391 [PMID: 27550544 DOI: 10.1007/s40265-016-0632-x]
 - 15 Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Poockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-1135 [PMID: 25614962 DOI: 10.1002/hep.27726]
 - 16 Kohjima M, Kurokawa M, Enjoji M, Yoshimoto T, Nakamura T, Ohashi T, Fukuizumi K, Harada N, Murata Y, Matsunaga K, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M. Analysis of renal function during telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Exp Ther Med* 2016; 11: 1781-1787 [PMID: 27168803 DOI: 10.3892/etm.2016.3133]
 - 17 Falcão EM, Trope BM, Godinho MM, Carneiro LH, de Araujo-Neto JM, Nogueira CA, Ramos-E-Silva M. Cutaneous Eruption due to Telaprevir. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 253-262 [PMID: 26500538 DOI: 10.1159/000439264]
 - 18 Kumada H, Suzuki F, Kamiya N, Orihashi M, Nakayasu Y, Yamada I. Efficacy and safety of telaprevir with pegylated interferon α -2a and ribavirin in Japanese patients. *Hepatol Res* 2016 Apr 7. [Epub ahead of print] [PMID: 27062488 DOI: 10.1111/hepr.12722]
 - 19 Bakulin I, Pasechnikov V, Varlamicheva A, Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: Efficacy and safety. *World J Hepatol* 2014; 6: 326-339 [PMID: 24868326 DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.326]
 - 20 Ferenci P, Caruntu FA, Lengyel G, Messinger D, Bakalos G, Flisiak R. Boceprevir Plus Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1 Patients: International Phase IIIb/IV TriCo Trial. *Infect Dis Ther* 2016; 5: 113-124 [PMID: 27228998 DOI: 10.1007/s40121-016-0110-5]
 - 21 Ilyas F, Singh H, Anand N, Ahmed II. Intraocular pressure rise in the course of peginterferon alpha-2a, ribavirin, and boceprevir therapy for hepatitis C. *Can J Ophthalmol* 2015; 50: e112-e114 [PMID: 26651317 DOI: 10.1016/j.cjco.2015.08.013]
 - 22 Lenz O, Verbinnen T, Fevery B, Tambuyzer L, Vijgen L, Peeters M, Buelens A, Ceulemans H, Beumont M, Picchio G, De Meyer S. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase IIb/III studies. *J Hepatol* 2015; 62: 1008-1014 [PMID: 25445400 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.032]
 - 23 Asselah T, Moreno C, Sarrazin C, Gschwantler M, Foster GR, Craxí A, Buggisch P, Ryan R, Lenz O, Scott J, Van Dooren G, Lonjon-Domanec I, Schlag M, Buti M. An Open-Label Trial of 12-Week Simeprevir plus Peginterferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve Patients with Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 (GT1). *PLoS One* 2016; 11: e0158526 [PMID: 27428331 DOI: 10.1371/journal.pone.0158526]
 - 24 Abraham GM, Spooner LM. Sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C: new dog, new tricks. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 411-415 [PMID: 24748524 DOI: 10.1093/cid/ciu265]
 - 25 Lagrutta A, Zeng H, Imredy J, Balasubramanian B, Dech S, Lis E, Wang J, Zhai J, DeGeorge J, Sannajust F. Interaction between amiodarone and hepatitis-C virus nucleotide inhibitors in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and HEK-293 Cav1.2 over-expressing cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 308: 66-76 [PMID: 27520758 DOI: 10.1016/j.taap.2016.08.006]
 - 26 Wanchoo R, Thakkar J, Schwartz D, Jhaveri KD. Harvoni (Ledipasvir With Sofosbuvir)-Induced Renal Injury. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 148-149 [PMID: 26785666 DOI: 10.1038/ajg.2015.391]
 - 27 Baumann L, Haen S, Berg C, Artunc F, Riessen R, Spengler W, Fend F, Haap M. An unexpected cause of pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1102 [PMID: 27464283 DOI: 10.1055/s-0041-109874]
 - 28 Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, Aldersley MA, McPherson S. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016; 64: 234-238 [PMID: 26325535 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.041]
 - 29 Marchan-Lopez A, Dominguez-Dominguez L, Kessler-Saiz P, Jarrin-Estupiñan ME. Liver failure in human immunodeficiency virus - Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 752-753 [PMID: 26682727 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.033]
 - 30 FDA Drug Safety Communication. FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>
 - 31 Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, Cornberg M, Back D, Wedemeyer H. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 561-567 [PMID: 26611779 DOI: 10.1093/cid/civ973]
 - 32 Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, Chennell P, Châtenet FT, Nicolas C, Sautou V, Abergel A. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 269-293 [PMID: 27530469 DOI: 10.1111/bcp.13095]
 - 33 Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, Wang H, Hu B, Coakley EP, Podsadecki TJ, Awni WM, Dutta S. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir,

and dasabuvir. *J Hepatol* 2015; 63: 20-29 [PMID: 25646891 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.026]

34 Brainard DM, McHutchison JG. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015; 373: 1888 [PMID: 26535532 DOI: 10.1056/NEJMc1505967]

35 Budha NR, Ji T, Musib L, Eppler S, Dresser M, Chen Y, Jin JY. Evaluation of Cytochrome P450 3A4-Mediated Drug-Drug Interaction Potential for Cobimetinib Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1435-1445 [PMID: 27225997 DOI: 10.1007/s40262-016-0412-5]

36 Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 60: 872-884 [PMID: 24280292 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.013]

37 Coilly A, Roche B, Dumortier J, Leroy V, Botta-Fridlund D, Radenne S, Pageaux GP, Si-Ahmed SN, Guillaud O, Antonini TM, Haïm-Boukobza S, Roque-Afonso AM, Samuel D, Duclos-Vallée JC. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014; 60: 78-86 [PMID: 23994384 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.018]

38 Khatri A, Wang T, Wang H, Podsadecki TJ, Trinh R, Awni WM, Dutta S, Menon RM. Drug-Drug Interactions of the Direct Acting Antiviral Regimen of ABT-450/r, Ombitasvir and Dasabuvir with HIV Protease Inhibitors [abstract V-484] [Abstract presented at the 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)]. Washington, DC, 2014

39 El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10: 348-354 [PMID: 26248122 DOI: 10.1097/COH.0000000000000185]

40 Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Bliss S, Davis M, McNutt LA, Miller C. A Cross-Sectional Study Comparing the Frequency of Drug Interactions After Adding Simeprevir- or Sofosbuvir-Containing Therapy to Medication Profiles of Hepatitis C Monoinfected Patients. *Infect Dis Ther* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25708155 DOI: 10.1007/s40121-015-0058-x]

41 Rowan PJ, Bhulani N. Psychosocial assessment and monitoring in the new era of non-interferon-alpha hepatitis C virus treatments. *World J Hepatol* 2015; 7: 2209-2213 [PMID: 26380046 DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2209]

42 Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 197-208 [PMID: 26353895 DOI: 10.1007/s40262-015-0314-y]

43 Ohmer S, Honegger J. New prospects for the treatment and prevention of hepatitis C in children. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 93-100 [PMID: 26709684 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000313]

44 Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, Mielivergani G, Shah U, Murray KF. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 123-131 [PMID: 20038846 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c61995]

45 European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]

46 Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol* 2016; 8: 557-565 [PMID: 27134703 DOI: 10.4254/wjh.v8.i12.557]

47 Kanninen TT, Dieterich D, Ascutti S. HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. *Hepatology* 2015; 62: 1656-1658 [PMID: 26238474 DOI: 10.1002/hep.28032]

48 Vermehren J, Peiffer KH, Welsch C, Grammatikos G, Welker MW, Weiler N, Zeuzem S, Welzel TM, Sarrazin C. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 856-865 [PMID: 27549000 DOI: 10.1111/apt.13769]

49 Maor Y, Malnick SD, Melzer E, Leshno M. Treatment of Chronic Hepatitis C in the Aged - Does It Impact Life Expectancy? A Decision Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0157832 [PMID: 27410963 DOI: 10.1371/journal.pone.0157832]

50 Bhamidimarri KR, Martin P. Finally, safe and effective treatment options for hepatitis C in hemodialysis patients. *J Hepatol* 2016; 65: 7-10 [PMID: 27072190 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.003]

51 Smolders EJ, de Kanter CT, van Hoek B, Arends JE, Drenth JP, Burger DM. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment. *Drug Saf* 2016; 39: 589-611 [PMID: 27098247 DOI: 10.1007/s40264-016-0420-2]

52 Takayama H, Sato T, Ikeda F, Fujiki S. Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res* 2016; 46: 489-491 [PMID: 26297529 DOI: 10.1111/hepr.12578]

53 Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, Naqvi A, Cheret A, Rey D, Pradat P, Poizot-Martin I. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 345 [PMID: 27450098 DOI: 10.1186/s12879-016-1681-1]

54 2016 Hepatology referees (volumes 63 and 64). *Hepatology* 2016; 64: 2280-2285 [PMID: 27859505 DOI: 10.1002/hep.28910]

55 Reig M, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Fornis X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-726 [PMID: 27084592 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.008]

56 Chen GF, Wei L, Chen J, Duan ZP, Dou XG, Xie Q, Zhang WH, Lu LG, Fan JG, Cheng J, Wang GQ, Ren H, Wang JP, Yang XX, Jia ZS, Fu QC, Wang XJ, Shang J, Zhang YX, Han Y, Du N, Shao Q, Ji D, Li F, Li B, Liu JL, Niu XX, Wang C, Wu V, Wong A, Wang YD, Hou JL, Jia JD, Zhuang H, Lau G.

Will Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) Be Cost-Effective and Affordable for Chinese Patients Infected with Hepatitis C Virus? An Economic

Analysis Using Real-World Data. *PLoS One* 2016; 11: e0155934 [PMID: 27276081 DOI: 10.1371/journal.pone.0155934]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状

池肇春

背景资料
已往对非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病机制一直沿用由Day倡导的二次打击学说, 近几年随着研究的深入提出多次打击学说, 当前认为性别、种族、遗传背景、细胞因子、基因多态性及基因受体、肠道菌群生态失衡等在NAFLD发生发展上有重要作用, 拓宽了对NAFLD发病机制的认识, 值得进一步研究。

池肇春, 青岛市市立医院消化内科 山东省青岛市 266011

池肇春, 教授, 主任医师, 主要从事肝病的临床与研究。

作者贡献分布: 本文由池肇春单独完成。

通讯作者: 池肇春, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市胶州路1号, 青岛市市立医院消化内科. c.z.chow@163.com
电话: 0532-88786091

收稿日期: 2017-02-09

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-18

Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease

Zhao-Chun Chi

Zhao-Chun Chi, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Zhao-Chun Chi, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Qingdao 266011, Shandong Province, China. c.z.chow@163.com

Received: 2017-02-09

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-18

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common and important chronic liver disease in the world. As the prevalence of obesity increases in adults and children, the incidence of NAFLD has increased rapidly, reaching 17% to 33%. NAFLD is clinically divided into two forms: simple fatty liver (SFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with NASH accounting for 1/3-1/2 of all NAFLD

cases. The probability of developing cirrhosis is 0.6%-3.0% in patients with SFL for 10-20 years, and as high as 15%-25% in patients with NASH for 10-15 years. Approximately 1% of cirrhosis cases develop hepatocellular carcinoma each year. The pathogenesis of NAFLD is still not completely clear. It is generally believed that age, sex, obesity, insulin resistance, cytokines, gene polymorphism, and intestinal microflora are involved in the pathogenesis of NAFLD. An in-depth understanding of the pathogenesis of NAFLD can provide a basis for treatment of this disease. In recent years, cytokines or genes have been reported as targets for NAFLD treatment with appreciated effects. Since there is currently no specific treatment for NAFLD, targeted therapy may have a profound impact on the prognosis of the disease.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Non-alcoholic steatohepatitis; Pathogenesis; Obesity; Insulin resistance; Cytokines; Gene polymorphism; Bacterial ecological imbalance

Chi ZC. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 670-683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/670.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.670>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全世界最多见和最重要的慢性肝病, 由于成人和儿童肥胖流行率增加, 其发病率迅速增加, 发病率高达17%-33%, 且有逐年上升趋势。其中1/3-1/2

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; 涂相林, 主任医师, 南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

可能为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 单纯性脂肪肝随访10-20年发展为肝硬化的概率为0.6%-3.0%, NASH随访10-15年肝硬化的发生率高达15%-25%。发生肝硬化后每年1%病例发生肝细胞癌。有关NAFLD的发病机制迄今尚不完全明了。普遍认为年龄、性别、肥胖、胰岛素抵抗、细胞因子、基因多态性、肠道微生物是主要的发病机制。因此如能全面深入的了解发病机制, 可为治疗提供依据。近几年陆续报道用细胞因子或基因为靶点, 对NAFLD治疗取得一定疗效, 在当前NAFLD尚无特效治疗的情况下, 基因或靶向治疗对疾病的预后有可能产生深远的影响。应当着重进一步深入的研究。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 非酒精性脂肪性肝炎; 发病机制; 肥胖; 胰岛素抵抗; 细胞因子; 基因多态性; 细菌生态失衡

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的重要性在于非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)由于炎症可进展到肝纤维化、肝硬化, 以致发生肝细胞癌。NAFLD是当前世界上最常见的肝病, 值得注意的是尽管单纯性脂肪肝预后良好, 但近年越来越多证据表明, 他在代谢综合征及2型糖尿病的发生发展中起关键作用, 而且他也可向NASH演变, 因此摸清NAFLD发生机制, 寻求有效的治疗方法显得极其重要。

池肇春. 非酒精性脂肪性肝病发病机制研究进展与现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 670-683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/670.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.670>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝(simple fatty liver, SFL)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 2种, NAFL在一定条件下可向NASH演变。早期NASH: 无或轻度(F0-F1)纤维化; NASH: 显著(\geq F2)纤维化或进展期(\geq F3, 桥接)纤维化; 少

数患者进展为肝硬化甚至肝细胞癌。

NAFLD呈全球化流行的趋势, 已成为发达国家和中国沿海地区慢性肝病的首要病因。SFL随访10-20年发展为肝硬化的概率为0.6%-3.0%, NASH随访10-15年肝硬化的发生率高达15%-25%, 其中30%-40%将会死于肝癌、肝功能衰竭和移植后复发^[1-3]。NAFLD在无肥胖、无超重[体质量指数(body mass index, BMI) $<$ 25 kg/m²]有7%的人发生NAFLD, 而超重者28%, 两者有显著差异, 也说明不是发生NAFLD的唯一因素。用超声诊断NAFLD在美国流行率为18.8%-30.2%^[4,5]。有关NASH的流行率亚洲为1.1%-2.2%, 美国为2.6%, 且流行率还有性别和种族上的差异^[6]。

NAFLD的发病与肥胖或超重有密切关系, NAFLD的检出率随BMI的增加而增高^[7]。多种代谢紊乱并存者, NAFLD发病率更高, 而且NASH引起肝硬化的可能性更大^[8]。我国成人超重率为22.8%, 肥胖率为7.1%^[9]。在今后10年内可能会显著增加。肥胖也是小儿人群全球重要的健康问题。儿童NAFLD亦与肥胖和糖尿病密切相关, 常累及青少年, 但亦可在5-10岁发病。NAFLD的发病机制至今还不完全明了, 可能与遗传易感性、基因、基因多态性、肥胖、胰岛素抵抗、细胞因子、肠菌生态失衡等多个因素共同作用所致。

1 遗传易感性与NAFLD

NAFLD发病率及NASH的发生与种族、民族和家庭密切相关, 因此认为NAFLD是一种遗传-代谢应激相关性疾病。近年来的研究表明, 免疫紊乱, 特别是固有的淋巴细胞(ILC)在肥胖和代谢紊乱中发挥调控作用。其中, ILC2在NAFLD发病中有保护作用, 而ILC2亚群的缺失ILC或异常突变会促进慢性炎症和疾病的进展^[10]。NAFLD的种族差异提示了在脂肪肝发病过程中存在遗传因素。

1.1 表观遗传学与NAFLD 表观遗传学是研究不涉及DNA系列改变的基因表达和调控的可遗传的变化, 或者说是研究从基因演绎为表型的过程及其机制的一门遗传学分支, 近几年的研究提示他与许多疾病(包括肿瘤)的发生有关。在NAFLD时无DNA系列改变, 通过遗传表型影响基因表达, 证实在NAFLD发病机制上是一个新视觉, 可逆的表观遗传在转录水平上发生改

研究前沿
有关NAFLD的发病机制的研究主要在动物模型中进行, 遗传背景、基因和细胞因子、生活方式和饮食结构、肠道菌群生态失衡是当前研究的热点, 但尚无重大突破, 随着认识的不断深入, 基因和靶向治疗的开展, 将会给治疗带来新模式。

创新盘点
通过对NAFLD发病机制认识的提高, 提出基因或靶向治疗新途径、新见解, 改善预后。

变, 且证明宿主和环境之间的一个表型连结。近年的研究提出, 表观遗传学作用在NAFLD像是病理机制、生化标记和治疗的靶^[10,11]。

1.2 Apo-B基因多态性与NAFLD *Apo-B*基因位于人类第2号染色体短臂的23-24区, 全长34 kb, 含有28个内含子和外显子, 其基因结构有丰富的多态性。NAFLD时BMI、腰臀比、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇和Apo-B均显著升高, 提示存在严重的脂质代谢紊乱, 并有种族差异。

*Apo-B7673C/T*多态性位点少见等位基因在NAFLD时分布异常, 可能其并非NAFLD的易感基因。中性粒细胞衍生的载脂蛋白2经CXCR2(G蛋白偶联受体超家族成员)诱导通过中性-巨噬细胞途径, 介导NASH发生^[12]。

1.3 Apo-C3和ApoE基因多态性与NAFLD *Apo-C3*是一种水溶性蛋白质, 由79个氨基酸构成的糖蛋白, 由肝及小肠合成, 主要分布于血浆高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、超低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和乳糜微粒(chylomicron, CM)中。*Apo-C3*在富含三酰甘油酯蛋白如VLDL、CM的代谢中起着重要作用, 由于脂肪肝是以血TG和脂肪酸的增加为主, 因此考虑*Apo-C3*与脂肪肝有一定的关系。人*Apo-C3*位于染色体11q23.3, 长340q bp, 含4个外显子和3个内含子。*Apo-C3 3175G/C*多态性位点与NAFLD的关系及其作用途径尚待进一步研究。但有报告*Apo-C3*的过度表达易于发生脂肪变性以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生^[13]。

*ApoE*是CM及VLDL的组成部分, 其含量与血清TG的水平呈负相关, E2、E3、E4构成了*ApoE*基因的多态性, 与肥胖和NAFLD的发生有关^[14]。

1.4 与肥胖和IR有关的基因 代表内脏的BMI和腰围与NAFLD的存在呈正相关, 尤其是内脏肥胖与NASH有密切关系。人类肥胖相关基因有300多个, 除Y染色体外的所有染色体均分布有肥胖相关基因, 但与人类肥胖密切相关的基因多分布在2, 5, 10, 11和20号染色体上。这类基因所编码的产物决定着脂肪沉积的形式、程度以及IR的发展, 在SFL、NASH和纤维化的发生发展中起重要作用。过度表达11 β 羟基类固醇脱氢酶-1(11 β hydroxysteroid dehydrogenase-1, 11 β HSD-1)的转基因, 引起11 β HSD-1活性增强

是将无活性的肾上腺皮质激素可的松转化成有活性的氢化可的松, 糖皮质激素可增加脂肪细胞内脂肪生成和脂肪合成代谢, 可引起腹型和一系列代谢综合征的表现。

性腺功减退在NAFLD的发生上相关, 发现在男性由于性腺功能减退NAFLD的流行率增高, 包括性腺萎缩性腺功能减退症以及女性在经绝期后。在这些情况下雌激素受体拮抗治疗或有Turner综合征, 雌激素在肝脂质平衡发挥关键作用。鼠模型显示雌性激素降低和低浓度的血清睾丸酮是发生NAFLD的独立因子, 并将开发新的治疗NAFLD疾病的疗法^[15]。肠激素调节多种生物功能, 在NAFLD的发病机制上发挥作用。他受食物摄取、体质量和IR的影响^[15,16]。

与IR相关的基因有过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2(peroxisome proliferator-activated receptor γ 2, PPAR γ 2)基因Pro12A1 α 多态性, 他能提高胰岛素敏感性, 降低2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的敏感性, 在维护葡萄糖和脂质平衡上发挥关键作用^[17]。脂联素可减轻IR, 与NAFLD相关的AdiopoQ基因多态性有rs266729(C>G)和rs2241766(T>G)2个位点。有关rs266729G等位基因突变对NAFLD发病的影响研究报告不一, 多数研究认为可通过抑制脂肪酸和三酰甘油的分解代谢, 促进NAFLD的发生和发展^[18]。*FoxO1*基因细胞是调节细胞氧化应激反应及细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬、代谢和免疫反应等多种生理作用的转录因子。*FoxO1*转录因子是Fox家族中FoxO亚家族主要成员, 广泛表达于成人各级强器官中。目前认为*FoxO1*为其活性形式, 定位于细胞核, 可调节糖脂代谢相关的多因表达^[19]。IR使血清中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)增多, 当过量的FFA超出肝脏通过线粒体氧化反应及LDL形式排入血的代谢能力时, 将导致脂肪变性发生。

1.5 影响脂肪代谢的基因 NAFLD常有脂肪酸氧化不足, 此时肝脏脂肪即可在肝脏沉积引起脂肪肝。肝脏三酰甘油的合成、贮存转运、氧化的基因将会影响脂肪变的强度, 并影响NASH和肝硬化的进程。

肝内脂肪酸及酸主要来源于: (1)肝窦中CM的“残骸”; (2)循环中FFA; (3)肝内由乙酰辅酶A(NADPH)和H⁺合成, 硬脂酰基辅酶A脱氢酶将饱和FFA转化成单饱和FAA, 这在肝脏合成TG以及脂肪肝的形成均起关键作用。

固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)为转录因子,可增强自身的转录活性,并上调多个脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)生成相关酶(如ACCC1/FAS/SCD1等)的基因表达,从而增强FA和TG的合成.在NAFLD时,胰岛素对SREBP-1c表达异常增高^[20].胆固醇代谢与NAFLD的发病机制和严重性密切相关.胆固醇通过基因因子影响流动膜和蛋白功能膜,并可展现蛋白反应,且生成毒性oxysterol,游离胆固醇作用于肝Kupffer细胞和星状细胞产生炎症细胞因子和胶原,可损伤肝细胞和激活Kupffer细胞^[21,22].

新近发现了与血脂代谢相关的遗传基因,即TM6SF2,其是一个异义E167K(rs58542926C/T)突变与NAFLD相关.TM6SF2在体内参与肝细胞脂肪代谢,与VLDL分泌有关.TM6SF2 rs58542926 E167K突变导致核蛋白功能丧失,引起TG过度积累,导致NAFL发生^[23].KK/HIJ小鼠的研究^[24]发现,赖氨酸和大黄酸可降低肝细胞炎症和脂肪浸润,对肝脏有保护作用.可显著降低SOD和GSH-px的作用.

1.6 影响脂肪酸氧化的基因 脂肪酸的氧化代谢在脂肪肝的发生和发展中有重要的作用.酰基辅酶A氧化酶是 β 氧化系统的始动酶,是脂肪氧化反应的关键酶,当酰基辅酶A氧化酶基因缺陷可引起严重的NASH.活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化物生成增加,后两者可直接造成细胞损伤,亦可通过激活炎症反应,引起NASH和肝纤维化^[25].

PPAR α 在脂质代谢的动态平衡中起着重要作用.主要作用为促进FA氧化分解,减轻组织脂质沉积.PPAR α 是一种由配体激活的转录因子,能启动一系列与脂质有关的酶和蛋白的基因转录,主要包括脂酰辅酶A氧化酶、脂酰辅酶A合成酶、中链脂酰辅酶A脱氢酶、细胞色素450、微粒体CYP4A、脂肪酸 ω 羟化酶和脂肪酸结合蛋白等. ω 可上调中链脂酰辅酶A脱氢酶和长链脂酰辅酶A脱氢酶的表达,从而增强线粒体的 β 氧化^[26].PPAR α 还抑制Apo-C3,增加VLDL分解^[27].

1.7 影响氧化应激的基因 氧化应激是指机体来自分子氧的游离基或细胞内ROS过度产生和/或抗氧化防御功能减弱,造成组织细胞损伤的一种状态.在人体抗氧化防御系统中,有2种蛋白

发挥重要作用,一个是线粒体超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),他是体内最重要的抗氧化酶,是对抗ROS第一道防线,其基因多态性与NAFLD患者肝纤维化程度有关,另一个是线粒体解偶联蛋白2(uncoupling proteins 2, UCP2),也有抗氧化作用,脂肪肝时UCP2表达上调,对ROS生成有抵制作用.当肝细胞氧化应激反应所产生的损害超过肝脏自身防御和时,肝脏就可能从SFL发展为NASH和肝纤维化^[28,29].

随着氧化应激的产生和发展,Kupffer细胞和巨噬细胞的活化,细胞因子和趋化因子的产生在NAFLD进展中发挥着核心作用^[30,31].线粒体锰超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, MnSOD)是线粒体消除自由基的关键酶,当线粒体异常无法清除体内超氧阴离子,使得肝细胞直接受到氧化损伤时,就会导致NAFLD的发生.NAFLD的男性患者肝内MnSOD含量减少,他可增加氧化应激反应和肝病的进展^[32].

2 IR与NAFLD

NAFLD是代谢综合征组分,且常是IR的最初迹象,约98%的NAFLD表现胰岛素抵抗.

NAFLD发病机制的Day二次打击学说一直被引用,近年提出多次打击学说. IR是NAFLD的始动及中心环节.关于IR、葡萄糖诱导的高胰岛素血症、血清三酰甘油水平升高和肝脂肪变性之间的关系有许多研究,目前认为IR是通过脂解作用和高胰岛素血症2种机制引起^[33,34].

已有研究表明preptin与IR相关性疾病的发生关系密切.preptin是新近发现的一种多肽类激素^[35],NAFLD的多元回归分析表明,腰围、FINS和HOMA-IR(稳定模型IR指数)是影响preptin水平的危险因素,且preptin水平随着BMI增加而逐渐增高^[36].有多囊卵巢综合征的NAFLD患者血清preptin显著升高,且随着脂肪肝程度的加重而增高,血清preptin水平与HOMA-IR、FINS等IR相关指标呈正相关^[37].

肥胖、T2DM和高脂血症被认为是NAFLD的重要危险因素.然而NAFLD是IR的结果还是NAFLD引起IR仍不完全清楚.近年来也普遍关注脂肪肝与IR之间的“不相关”现象.认为IR并不是发生NAFLD的必备条件.此外肥胖鼠模型也观察到,抑制肝TG合成可

应用要点
通过本文了解NAFLD发病机制的复杂性和多元性,进一步认识肥胖、2型糖尿病、胰岛素抵抗及代谢综合征与NAFLD的相互关系,为今后NAFLD的治疗提供理论依据.

□ 同行评价
比较全面反映了NAFLD的发病机制研究现状,展示了新的机制进展,可为NAFLD的治疗新模式提供理论依据。

减少肝脂肪变,但并不改变对胰岛素的敏感性,因此,TG合成减少不一定与三酰甘油含量直接相关。据报道,TG增高伴GGT、CRP增高而脂联素降低者发生IR的可能性大,进展为糖尿病的风险也较高^[38]。然NAFLD是IR、脂质代谢紊乱、遗传背景、环境因子等引起的一个多基因疾病的过程^[39]。

3 细胞因子或激素与NAFLD

3.1 脂联素与NAFLD 脂联素是脂肪组织分泌最为丰富的一种激素,具有胰岛素敏感性、抗炎症、抗动脉硬化、凋亡前作用和抗细胞增殖作用。循环脂联素的水平主要取决于基因、饮食、生理活性和腹部脂肪。近年研究发现脂联素与NAFLD的发生发展密切相关。

3.1.1 脂联素与肝星状细胞: 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活是产生肝纤维化的基础。正常肝HSC处于静止状态,位于肝窦周间隙和肝细胞隐窝内,在损伤因素作用下,HSC发生增殖和表型转换,活化的HSC能分泌大量的I、III型胶原反应的ECM,同时通过对胶原酶等的抑制,使胶原降解减慢,最终导致ECM在肝内沉积。脂联素通过胱冬肽酶途径诱导活化的HSC凋亡,逆转HSC活化,改变活化HSC的生理功能,抵制活化HSC成纤维基因表达,减少HSC增殖,脂联素能够抑制HSC增殖和迁移,促进HSC凋亡,从而抑制了胶原形成和肝纤维化进程。在NAFLD患者中血清脂联素水平下降越明显肝纤维化程度越严重^[40]。同时通过阻止Smad2核易位,抑制转化生长因子 β 1和结缔组织生长因子的合成,也可抑制HSC的激活,脂联素还降低 α -平滑肌肌动蛋白和核抗原表达。脂联素介导AMP-激活蛋白激酶 α 通路涉及抗氧化、抗炎症和脂质代谢^[41]。肥胖是肝纤维化主要的风险因子和低脂联素密切相关。脂联素调节水-甘油跨膜输送的蛋白通道,改变肝HSC功能状态。研究指出,脂联素是HSC激活的有力抑制剂,脂联素引起水-甘油跨膜输送的蛋白基因和蛋白在人星状细胞表达上调,所以低血清脂联素水平可能是肥胖影响HSC功能状态的机制^[42]。肥胖患者显示脂联素缺乏和对抗,结果导致肥胖相关肝纤维化发生^[43]。脂联素基因敲除小鼠中,过表达脂联素可减弱HSC的增殖及促进其凋亡,显著拮抗NASH相关肝纤维化的进展^[44]。

3.1.2 脂联素多态性与NAFLD: 到目前为止已发现脂联素基因多种标记的单核苷酸,包括rs182052、rs16861205、rs822396、rs7627128、rs1501299、rs2241767、rs3774261、rs266729、RS822393等。现已确定rs2241767、rs1501299和rs3774261是个体易感和NAFLD进展的易感因子^[45]。单倍体分析指出,A-T-A单倍体是NAFLD的保护因子,而G-G-A单倍体是NAFLD的风险因子,包括rs2241767、rs1501299和rs3774261与NAFLD易感性之间相关^[46,47]。rs266729(-11377G/C)和rs822393(-4522C/T)多态性发生NAFLD的风险增加^[48]。

脂联素基因多态性与冠心病发生有相关性,脂联素266729G等位基因发生冠心病的风险增加。脂联素基因多态性与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)并存时,脂联素基因促进子-11391G/A,细胞外SOD基因是高风险发生NAFLD。在NAFLD的发病机制上基因型与*H. pylori*相互作用。因此,有效的预防NAFLD发生,将考虑根除*H. pylori*或调控基因表达^[49]。

新近报道^[50]指出,高脂肪饮食的鼠实验证实,补充HLF(山楂叶黄酮)可显著降低体质量、肝质量、肝/体质量比率,改善血清参数和肝功能异常,显著降低肝脂肪蓄积,此外,HLF增加循环脂联素水平,上调肝脂联素尤其是脂联素受体2的表达,激活AMPK,提出HLF改善肝脂肪变是脂联素/AMPK通路增强所致,临床上可见NASH缓解。

3.1.3 脂联素与IR和T2DM: 脂联素对胰岛素有调节作用,生理浓度的脂联素能明显增加肝脏、骨骼肌对胰岛素的敏感性,增加脂肪酸的 β 氧化,降低循环中的FFA,阻止脂质在巨噬细胞中积聚,抵制肝脏糖原异生及肝糖输出。应用RT-PCR法检测NAFLD患者脂肪组织中脂联素mRNA的表达水平,用稳态模型法计算IR指数,探讨NAFLD患者IR与脂肪组织脂联素基因表达的关系。结果发现IR与脂联素基因表达、血浆脂联浓度呈负相关、与血清三酰甘油呈正相关^[51]。噻唑烷二酮药物可增强脂联素的表达,给予NASH患者胰岛素增效剂后,可见纤维化减轻,提示脂联素与胰岛素敏感性和纤维化的消长密切相关。

此外,研究指出,10%-20%的NAFLD患者进展到NASH。STK25是关键因子是异位脂肪沉积、葡萄糖和胰岛素体内平衡的关键调节。

鉴于STK在NASH发病机制上的多种作用,因此,将来研究开发STK25抑制剂来防治NASH具有重要意义^[52]。

3.2 瘦素与NAFLD 瘦素是一个重要的脂肪因子,由167个氨基酸组成的脂肪源性多肽激素,人类瘦素主要由白色脂肪组织分泌,棕色脂肪、骨骼肌、胃黏膜、胎盘、HSC等组织也可分泌。机体的体脂肪量是影响瘦素分泌的主要因素,尤其是腹部脂肪^[53]。促进瘦素分泌的因子尚有胰岛素、肾上腺素、TNF- α 、IL-2 β 和大肠杆菌胞壁脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),而禁食、 β -受体阻滞剂、环一磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、睾酮、生长激素则抑制其分泌。

瘦素能够促进HSC的纤维化发生反应以及增强金属蛋白酶组织抑制剂1的表达,瘦素发挥促纤维化作用,部分是通过抑制PPAR γ ,他可逆转HSC的活化、维持HSC的静息表型。NASH时通过瘦素介导NADPH氧化酶、Mier-RA21作为调节TGF信号和纤维化的一个关键。

目前认为瘦素与胰岛素之间存在双向调节作用。一方面瘦素通过对胰腺 β 细胞的作用而控制胰岛素的分泌,而另一方面胰岛素又可刺激瘦素产生。糖尿病前期患者瘦素和胰岛素指数测定,研究^[53]表明瘦素是NAFLD的风险因子,并发现有性别上的不同,男性糖尿病前期NAFLD患者,血清瘦素与空腹胰岛素、餐后胰岛素和HOMA-IR呈正相关,与HOMA%S(胰岛素敏感性)呈负相关,与BMI、TG和HOMA%B(胰岛素分泌功能)呈显著正相关。

研究^[54-57]表明, NASH患者有瘦素或其受体基因变异,因此不能正常发挥其调节肝脏对糖和脂肪代谢的功能,致使肝细胞内抗氧化分子减少或活性降低,导致线粒体内ROS过度生成,而脂质过氧化引起NASH发生。同时瘦素还参与NASH肝脏间质炎症反应,致炎症反应加重。另一方面炎症介质可选择性地使巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-6、IL-12,也可促进炎症反应发生。

瘦素受体(leptin receptor, LEPR)多态性与脂质代谢和IR有关,发现LEPR Q223RA等位基因显著降低,是发生NAFLD和冠状动脉硬化化的风险因子^[55]。LEPR基因Gln223Arg(G/G)、MSOD9Ala/Val(V/V)和吸烟是NAFLD的风险因子^[56]。在鼠的试验指出,二甲双胍像是一个减

肥药,可提高LEPR敏感性,从而改善脂肪变^[57],瘦素治疗不仅减轻脂肪变,可减少NASH发生^[58],而瘦素缺乏的肥胖小鼠限制蛋氨酸可防止脂肪变进展。这是与蛋氨酸降低胰岛素和HOMA比率与Scd1基因下调有关^[59]。在肥胖青少年儿童低adropin是NAFLD独立危险因子,评估血清adropin浓度可能是一个可靠的脂肪性肝病的标记^[60]。

总之,瘦素对NAFLD有双向作用,一方面瘦素可逆转IR和改善严重肝脂肪变性,降低血清三酰甘油水平,降低肝脏和肌肉组织内三酰甘油的比率,提高机体对胰岛素的敏感性;另一方面瘦素或其受体自身变异引起瘦素抵抗和高胰岛素血症,形成高瘦素水平又可诱发IR。

3.3 固醇调节元件结合蛋白-1c与NAFLD 固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)是一类位于内质网上的膜连接蛋白,是一种核转录因子属于“碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链”超家族的一员。迄今为止发现3种:即SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2。SREBP-1c主要参与脂肪酸的从头合成, SREBP-2促进胆固醇的合成,而SREBP-1a则同时具有上述两种功能^[61]。

SREBP-1c是SREBP的一个亚型,动物体内的SREBP-1 90%由SREBP-1c构成,他是脂肪合成有关基因转录的决定因子,故又称脂肪细胞决定和分化因子1(adipocyte determination and differentiation factor 1, ADD1),主要在肝细胞和脂肪细胞表达。他是参与脂肪合成基因的主要转录调节因子,调节脂肪合成,主要与脂肪酸和糖代谢有关^[62]。他调节的靶基因包括低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、FAS、硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)、葡萄糖激酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶等。SREBP-1c是介导胰岛素对葡萄糖激酶基因表达调控作用的转录因子。基因敲除小鼠将会导致SREBP表达的减少,最终导致肝脏胆固醇和脂肪酸的合成减少^[63]。

3.4 肌球蛋白轻链激酶与NAFLD 肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)是免疫球蛋白超家族蛋白质的成员。MLCK使内皮细胞上的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化,导致肠黏膜屏障功能减弱,在NAFLD发病机制中发挥重要作用。

大量临床及动物实验研究结果显示NAFLD

的疾病进展与肠黏膜机械屏障的受损有关. 肠黏膜机械屏障的损伤主要表现在肠黏膜通透性增高. Brun等^[64]研究表明, NASH肥胖小鼠研究显示有肠道通透性增加和门静脉内毒素水平升高, 指出遗传性肥胖小鼠肠道通透性增加, 导致了严重的门静脉内毒素血症. 提示NAFLD的发生与肠黏膜机械屏障的受损之间存在着紧密联系.

由此可见MLCK在肠道屏障功能形成障碍的机制中发挥核心作用. 由于MLCK表达增加, 肠黏膜机械屏障受损, 导致肠道通透性增加, 可促进《第二次打击》的危险因素更多更快的进入肝脏, 进而加速NAFLD的进展^[65].

3.5 Ghrelin与NAFLD Ghrelin为新发现的生长激素分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR), 是一种小分子多肽, Ghrelin与脂肪细胞GHSR结合而促进GH的分泌^[66], 加速脂肪合成, 抑制脂肪分解, 致使体质量增加. 同时研究还发现低水平Ghrelin可诱发机体代谢紊乱, 导致肥胖、糖尿病等代谢疾病的发生^[67].

Ghrelin对NAFLD似有一种保护作用. Cheyuo等^[68]发现Ghrelin可能通过T淋巴细胞发挥抗炎作用. Ghrelin还可减少成肌纤维细胞及HSC聚集, 降低氧化应激和炎症反应程度, 减轻肝细胞损伤, 最终达到抑制肝纤维化的作用. 因此, 通过调节Ghrelin水平来干预NAFLD的发生发展将会成为一个新的治疗途径^[69].

3.6 视黄醇结合4蛋白与NAFLD 视黄醇结合4蛋白(retinol binding protein, RBP4)是一种新发现的脂肪因子, 不仅参与IR和脂质代谢紊乱, 还可引起炎症因子增高, 可能参与NASH进展. RBP4主要在肝实质细胞的粗面内质网中合成, 近年研究发现RBP4也可由脂肪细胞产生.

目前认为RBP4与IR和NASH进展相关: (1)脂肪分泌的RBP4在IR和NAFLD形成上发挥作用. PI3K是胰岛素刺激葡萄糖转运和摄取的重要介导分子, 胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate, IRS1)酪氨酸磷酸化亦是胰岛素信号传导途径中的重要环节. RBP4直接诱导磷酸烯醇丙酮酸激酶基因表达, 当PI3K活性下降和IRS1酪氨酸磷酸化水平降低时即会导致IR发. RBP4与肥胖、糖耐量受损和IR水平呈正相关^[70,71]; (2)RBP4参与脂质代谢紊乱形成. 临床研究显示, 血清RBP4浓度g与TG、

BMI、NAFLD明显正相关^[72]; (3)RBP4可能参与NASH进展. RBP4增高可引起肝铁超载, SI和SF是评估肝铁超载的主要指标. 肝铁超载不仅加重了铁在肝脏中的沉积, 还可通过诱导炎症反应、氧化应激和抑制脂质转运, 从而导致NASH的发生与发展^[73]. 但临床研究结果不尽相同, 有待进一步研究证实.

4 基因受体与NAFLD

4.1 Toll样受体与NAFLD Toll样受体(toll-like receptor, TLR)是一类模式识别受体家族, 可通过病原体相关的分子模式识别激活固有免疫系统发挥关键作用. TLR家族广泛参与机体免疫过程. TLR在肝脏的肝细胞、Kupffer细胞、肝窦内皮细胞、HSC和胆管内皮细胞等细胞中表达^[74]. 大量研究^[75,76]表明, TLR2、TLR4和TLR9 TLR也参与了NAFLD, 特别是NASH的发生与发展.

NAFLD时, Farhadi等^[77]的研究提示, Kupffer细胞可与血液中高水平的TLR配体结合, 继而引发NASH患者的肝损伤. 在动物模型研究中, 发现肠源性内毒素和TLR在NASH发病中起到重要作用. Ye等^[78]研究报告指出, TLR4在Kupffer细胞中的病理效应是通过诱导ROS依赖性活化的XBP-1(X盒结合蛋白)来实现的.

NAFLD患者循环中通常存在高水平FFA. 多项研究表明, FFA可通过TLR作用促进NAFLD发生和发展. LPS的脂质组分如中链脂肪酸、月桂酸可诱发巨噬细胞中的TLR4活化. Yamamoto等^[79]研究认为棕榈酸可增强TLR2与其配体结合后的生理作用, 棕榈酸可能是TLR表达的启动因素, 通过激活Kupffer细胞/巨噬细胞引起炎症, 导致NASH进展. 新近Kim等^[80]报告TLR7在NAFLD的发生上起到关键作用. TLR7信号途径被imiquimod(咪喹莫特, TLR7配体)激活, 通过诱导自噬和肝释放IGF-1可防止NAFLD进展, 提出NAFLD治疗新策略.

4.2 PPAR γ 与NAFLD 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一类在能量代谢、脂肪细胞分化中起重要作用的核激素受体转录因子, 1990年从小鼠克隆获得, 因被过氧化物酶体增殖物激活后能诱导肝脏过氧化物酶体增殖而得名.

PPAR分 α 、 β 、 γ 3种亚型, 分别由不同基因编码, 结构和功能各异. 其中PPAR γ 是脂肪

细胞基因表达和胰岛素细胞信号间传递的主要调节者, 主要参与调节脂肪细胞的分化、脂肪酸的合成与贮存在. 可以减轻脂肪性肝炎, 抑制HSC激活和基质合成, 延缓脂肪肝纤维化的进程, 在NAFLD的发生、发展中具有重要作用. PPAR γ 有3种亚型, 即PPAR γ 1、PPAR γ 2和PPAR γ 3. PPAR γ 2特异性表达于脂肪组织中, 并可被高脂饮食所诱导, 也多含于HSC中.

PPAR γ 对脂肪细胞的增生和分化起着重要作用. PPAR γ 对脂肪细胞的分化起正向调节作用^[80]. PPAR γ 除了在脂肪细胞分化中起关键作用外, 还在介导脂肪酸氧化及脂质代谢中起重要的作用. PPAR γ 表达升高诱导成脂性基因转录增多, 从而促进脂肪合成. PPAR γ 2基因C/G多态性与吸烟的协同效应通过增加氧化应激导致NAFLD的发展^[81,82]. 研究表明, 在L-02肝细胞通过PPAR α 的抑制SREBP-1c表达上调FFA引起脂质蓄积和氧化应激^[83].

NASH一般伴有IR, PPAR γ 激活物改善NASH的作用, 一方面主要通过脂肪细胞对胰岛素细胞敏化过程起作用. 另一方面PPAR γ 可在体内、外抑制HSC的激活和基质合成, 导致肝纤维化的进程减慢. PPAR α 和PPAR γ 的双重激活通过一些肝和脂肪组织基因表达的调节对改善NASH有显著疗效^[17]. PARP1是一种DNA损伤检测酶, 当这种酶抑制后, 可有效抵制癌症和其他疾病发生. 是一种可以检测并且对于DNA结构损伤进行信息反馈的蛋白. 在高脂肪饮食的鼠PARP1激活, PARP1药理或基因控制足以改变高脂肪包含引起的脂肪变和炎症. PPAR α 像是PARP1的底物, 介导PPAR α 的多聚ADP-核糖基抵制他聚集至靶基因启动子和他与Sirt1相互作用^[84,85], 这是一个PPAR α 信号调节的关键, 导致脂肪酸氧化上调的抑制, 而且PARP1在人肝细胞是PPAR α 基因的一个转录抑制物, 且他的激活抑制配位体引起PPAR α 激活和靶基因表达. NAFLD患者的肝活检显示PARP活性和PPAR α 多聚ADP-核糖基水平增加. 研究结果提示, 在脂肪肝时PARP1激活, 通过PPAR α 信号的抑制以防止脂肪酸氧化的最大激活. PARP1的药理抵制可减轻PPAR α 的抵制, 因此, 对NAFL有治疗潜力^[86].

5 MicroRNA与NAFLD

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内生的、

长度约为20-24个核苷酸的小RNA, 其在细胞内具有多种重要的调节作用, 每个miRNA可以有多个靶基因, 而几个miRNA也可调节同一个基因. 据推测, miRNA调节着人类三分之一基因. 随着研究的深入, 有关miRNA与NAFLD的报道也逐渐增多, 拓宽了对miRNA的认识, 对NAFLD的发病机制提出了新的见解.

直到目前为止与NAFLD相关的miRNA有miRNA-9、miRNA-124、miRNA-144、miRNA-33a、miRNA-301a-3p、miRNA-34a5p、miRNA-375等, miRNA表达是NAFLD进展的一个鲜明标志. miRNA-301a-3p、miRNA-34a5p表达增加, 并分析指出NAFLD严重性是伴有特殊类型肝miRNA表达, 改变脂质和碳水化合物代谢^[87]. miRNA是转录后基因表达的调节者, 与NAFLD进展相关, 循环中miRNA可反映肝组织损害改变, 用于评价NAFLD的严重度^[88]. miRNA-124通过TRB3促进肝TG蓄积^[89]. miRNA-9与脂肪变之间呈正相关, Onecut2和SIRT1 2个miRNA-9的靶在NAFLD发生上发挥关键作用^[90]. miRNA失调涉及各种肝的生化过程包括脂质体内稳定、炎症、凋亡和细胞增殖^[88]. 新近许多文献报道miRNA与NAFLD进展有关, 因此, miRNA是评价NAFLD严重度的有力指标, 为NAFLD的筛查和分期和监测疾病进展有重要价值^[91].

miRNA在基因表达的微调上发挥重要作用, 他不仅是一个新的生化标记, 而且是NAFLD处理上的一个治疗工具. miRNA的失调与NAFLD R的不同期有关, 且与疾病的严重性相关^[92]. Distefano等^[93]也报告循环miRNA测定是在改善NAFLD的诊断和疾病进展的临床监测方法上一个新的发展.

6 肠道细菌与NAFLD

肠道细菌对宿主起着免疫保护、营养物质的消化吸收、黏膜屏障、抗癌等多种作用^[94]. 研究证实肠道细菌生态失衡也参与NAFLD的发生发展. 目前多项研究提示肠道菌群的改变可能是引起肥胖、代谢综合征的一个重要的环境因素^[95]. 肠细菌生态失衡增加肠的渗透性和增加肝对损伤物质暴露, 增加肝炎症和纤维化, 如同时饮食调控不当, 短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)和乙醇增加, 胆盐耗空, 细菌改变也可引起肠动力障碍, 肠道炎症和肠道免

疫改变可导致肝损伤^[96]。

研究^[97]发现NAFLD患者肠道通透性增高, 小肠细菌过度生长发生率增加. 饮食结构改变和抗菌素干预可调整肠道细菌, 为NAFLD的防治提出了新的挑战^[98]. 当肠黏膜通透性增加时, 肠腔内大量细菌释放的内毒素经门静脉系统进入体循环, 形成内毒素血症^[99], 后者可促使脂肪储存和IR发生. 另外, 细菌壁外膜上的LPS可通过TRL4作用于脂肪细胞和巨噬细胞, 诱导释放多种炎症细胞因子来诱发IR.

肠道细菌通过合成大量糖苷水解酶, 将植物多糖转变为单糖、SCFA、乙酸、丙酸、丁酸等. SCFA是大肠细菌代谢主要终产物, 主要由厌氧菌发酵难消化碳水化合物而产生. 肠道中的SCFA不仅可以作为营养物质而被吸收还可以影响机体脂类代谢和免疫反应等生物功能. 胰高血糖素样肽-1(glucagons-like peptide-1, GLP-1)是介导SCFA与肝脏脂肪代谢的重要物质, SCFA与存在于肠道内分泌细胞-L细胞膜表面的G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)41和GPCR43结合后, 通过增加细胞内的CA²⁺和cAMP浓度触发并加强L细胞分泌GLP-1与GLP-1受体结合, 达到控制血糖、降低体质量、降低血压、调节血脂、改善内皮细胞功能等多方面的代谢调节作用^[100].

肠道细菌可通过胆汁酸的正常代谢间接对NAFLD的发生发展发挥作用. 正常时胆汁酸作为乳化液促进胃肠对脂肪与脂溶性维生素的吸收, 抑制肠道内菌群的过度繁殖和LSP释放, 以及控制肥胖等. 肠道细菌可通过法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联胆汁酸受体(TGR)5调节胆汁酸的代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达. 饮食中的脂肪可改变胆汁酸的成分, 可显著地改变肠道细菌的组成并导致失调^[101]. 胆汁酸还具有很强的杀菌作用, 通过与细菌细胞膜上的磷脂结合破坏菌膜, 达到抗细菌黏附并中和内毒素的效果, 抑制小肠细菌过度生长^[102].

如上所述, 肠道细菌可通过FXR调节胆汁酸的代谢. FXR和他的下游靶点在调控肝脏脂质新生、HDL/TG输出和血浆TG转化中起到关键作用^[103]. 使用TGR激动剂可降低血浆和肝脏TG水平, 从而减轻肝脏脂肪变性^[104]. 因此, 通过调节胆汁酸的代谢和FXR/TGR5信号转导, 肠道细菌可直接促进NAFLD的进程^[105,106].

益生菌在消化道腔内有黏膜防卫机制作用, 可限制病原菌定植, 把细菌黏连到黏膜表面, 阻止消化道细菌过度生长, 降低肠道菌群失调的发生率, 还可产生抗菌物质. 通过调节肠道菌群影响肠黏膜屏障的不同部分而提高肠道屏障功能, 对预防和延缓NAFLD的进展有重要作用^[107]. 益生菌可减轻肝脏氧化应激和炎症损伤^[108]. 益生菌治疗后, 不仅降低血清转氨酶水平, 还可改善IR^[109]. 新近Sáez-Lara等^[110]人的临床试验报告, 益生菌可改善碳水化合物代谢、提高胰岛素敏感性, 改善IR, 降低血浆脂质水平, 使NAFLD和糖尿病获得好转. 目前临床上应用的益生菌种类繁多, 所含菌种不一, 因此, 需要扩大临床对照试验作进一步验证.

7 结论

生活方式、饮食结构、性别和种族、肥胖、IR、遗传与基因多态性、激素和细胞因子、肠道菌群生态失衡等作为NAFLD的发病机制已得到共识, 尽管详细的机制尚未完全明了, 但目前已开始研究NAFLD的基因治疗和靶向治疗. 防治NAFLD不仅是医疗单位的事, 他需要全体民众的参与, 随着发病机制的进一步深入研究, 深信也必将给治疗带来新的曙光.

8 参考文献

- de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts* 2016; 9: 65-90 [PMID: 27055256 DOI: 10.1159/000443344]
- Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 181-190 [PMID: 25739820 DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.020]
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, Srishord M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 319-327 [PMID: 23117851 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182779d49]
- Schneider AL, Lazo M, Selvin E, Clark JM. Racial differences in nonalcoholic fatty liver disease in the U.S. population. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 292-299 [PMID: 23512725 DOI: 10.1002/oby.20426]
- Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences

- in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 274-283 [PMID: 24868321 DOI: 10.4254/wjh.v6.i5.274]
- 7 Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35: 746-752 [PMID: 11915019 DOI: 10.1053/jhep.2002.32483]
 - 8 范建高. 非酒精性脂肪性肝病的流行率. *中国医师进修杂志* 2006; 29: 1-2
 - 9 池肇春. 非酒精性脂肪性肝病的危险因素. *中国医师进修杂志* 2006; 29: 3-4
 - 10 Eslam M, George J. Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatol Int* 2016; 10: 394-406 [PMID: 26683320 DOI: 10.1007/s12072-015-9689-y]
 - 11 Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27889327 DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.008]
 - 12 Ye D, Yang K, Zang S, Lin Z, Chau HT, Wang Y, Zhang J, Shi J, Xu A, Lin S, Wang Y. Corrigendum to "Lipocalin-2 mediates non-alcoholic steatohepatitis by promoting neutrophil-macrophage crosstalk via the induction of CXCR2". *J Hepatol* 2017; 66: 669 [PMID: 28063617 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.006]
 - 13 Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Kanda S, Popov V, Frederick DW, Zhang D, Guigni B, Bharadwaj KG, Choi CS, Goldberg IJ, Park JH, Petersen KF, Samuel VT, Shulman GI. Apolipoprotein CIII overexpressing mice are predisposed to diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Hepatology* 2011; 54: 1650-1660 [PMID: 21793029 DOI: 10.1002/hep.24571]
 - 14 Karavia EA, Papachristou DJ, Kotsikogianni I, Giopanou I, Kypreos KE. Deficiency in apolipoprotein E has a protective effect on diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *FEBS J* 2011; 278: 3119-3129 [PMID: 21740524 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08238.x]
 - 15 Mintziori G, Poulakos P, Tsamatis C, Goulis DG. Hypogonadism and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27879963]
 - 16 Koukias N, Buzzetti E, Tsochatzis EA. Intestinal hormones, gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Minerva Endocrinol* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27879962]
 - 17 Abd El-Haleim EA, Bahgat AK, Saleh S. Effects of combined PPAR- γ and PPAR- α agonist therapy on fructose induced NASH in rats: Modulation of gene expression. *Eur J Pharmacol* 2016; 773: 59-70 [PMID: 26825546 DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.01.011]
 - 18 Chen H, Zhang L, Li X, Li X, Sun G, Yuan X, Lei L, Liu J, Yin L, Deng Q, Wang J, Liu Z, Yang W, Wang Z, Zhang H, Liu G. Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 445-454 [PMID: 23994141 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.08.013]
 - 19 Sparks JD, Dong HH. FoxO1 and hepatic lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 217-226 [PMID: 21037971 DOI: 10.1097/MOL.0b013e32832b3f4c]
 - 20 Lima-Cabello E, García-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, Vargas-Castrillón J, Lozano-Rodríguez T, Fernández-Bermejo M, Olcoz JL, González-Gallego J, García-Monzón C, Sánchez-Campos S. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 239-250 [PMID: 20929443 DOI: 10.1042/CS20100387]
 - 21 Ma ZZ, Lu LG. Cholesterol metabolism and non-alcoholic steatohepatitis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2016; 24: 623-627 [PMID: 27788713]
 - 22 Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 84-95 [PMID: 26703097 DOI: 10.1016/j.tem.2015.11.008]
 - 23 Sookoian S, Flichman D, Castaño GO, Pirola CJ. Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1224-1234 [PMID: 27778410 DOI: 10.1111/apt.13828]
 - 24 Wei J, Zhen YZ, Cui J, He FL, Shen T, Hu G, Ren XH, Lin YJ. Rhein lysinate decreases inflammation and adipose infiltration in KK/HIJ diabetic mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Pharm Res* 2016; 39: 960-969 [PMID: 27277164 DOI: 10.1007/s12272-016-0770-4]
 - 25 Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 141-150 [PMID: 24798950 DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006]
 - 26 Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 720-733 [PMID: 25450203 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.039]
 - 27 Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsens P, Van Gaal L, Staels B. PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 164-173 [PMID: 25703085 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.019]
 - 28 Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Fukui H, Morimoto H, Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: S61-S66 [PMID: 17331168 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00288.x]
 - 29 Anders LC, Yeo H, Kaelin BR, Lang AL, Bushau AM, Douglas AN, Cave M, Arteel GE, McClain CJ, Beier JI. Role of dietary fatty acids in liver injury caused by vinyl chloride metabolites in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 311: 34-41 [PMID: 27693805 DOI: 10.1016/j.taap.2016.09.026]
 - 30 Henning JR, Graffeo CS, Rehman A, Fallon NC, Zambirinis CP, Ochi A, Barilla R, Jamal M, Deutsch M, Greco S, Ego-Osuala M, Bin-Saeed U, Rao RS, Badar S, Quesada JP, Acehan D, Miller G. Dendritic cells limit fibroinflammatory injury in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2013; 58: 589-602 [PMID: 23322710 DOI: 10.1002/

- hep.26267]
- 31 Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sawaby AS. Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28: 141-146 [PMID: 24426199 DOI: 10.1007/s12291-012-0236-5]
 - 32 Krautbauer S, Eisinger K, Lupke M, Wanninger J, Ruemmele P, Hader Y, Weiss TS, Buechler C. Manganese superoxide dismutase is reduced in the liver of male but not female humans and rodents with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Mol Pathol* 2013; 95: 330-335 [PMID: 24161595 DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.10.003]
 - 33 Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 670-678 [PMID: 18666225 DOI: 10.1002/hep.22399]
 - 34 Jung TS, Kim SK, Shin HJ, Jeon BT, Hahm JR, Roh GS. α -lipoic acid prevents non-alcoholic fatty liver disease in OLETF rats. *Liver Int* 2012; 32: 1565-1573 [PMID: 22863080 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02857.x]
 - 35 El-Eshrawy M, Abdel Aal I. Relationships between preptin and osteocalcin in obese, overweight, and normal weight adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40: 218-222 [PMID: 25675353 DOI: 10.1139/apnm-2014-0338]
 - 36 Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, Kalayci M, Yilmaz M, Aksoy A, Catak Z. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 236085 [PMID: 24371438 DOI: 10.1155/2013/236085]
 - 37 Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril* 2011; 95: 314-316 [PMID: 20883990 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.058]
 - 38 Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L, Ricchi M, Ganazzi D, Adinolfi LE, Ruggiero G, Carulli N, Loria P. Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference? *J Hepatol* 2006; 44: 190-196 [PMID: 16168516 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.018]
 - 39 Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7: 211-217 [PMID: 27190693 DOI: 10.3349/ymj.2016.57.4.885]
 - 40 Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007; 13: 332-339 [PMID: 17268472 DOI: 10.1038/nm1557]
 - 41 Hong J, Kim S, Kim HS. Hepatoprotective Effects of Soybean Embryo by Enhancing Adiponectin-Mediated AMP-Activated Protein Kinase α Pathway in High-Fat and High-Cholesterol Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Food* 2016; 19: 549-559 [PMID: 27266339 DOI: 10.1089/jmf.2015.3604]
 - 42 Tardelli M, Moreno-Viedma V, Zeyda M, Itariu BK, Langer FB, Prager G, Stulnig TM. Adiponectin regulates aquaglyceroporin expression in hepatic stellate cells altering their functional state. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 253-260 [PMID: 27083512 DOI: 10.1111/jgh.13415]
 - 43 Salman A, Hegazy M, AbdElfadl S. Combined Adiponectin Deficiency and Resistance in Obese Patients: Can It Solve Part of the Puzzle in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Open Access Maced J Med Sci* 2015; 3: 298-302 [PMID: 27275239 DOI: 10.3889/oamjms.2015.057]
 - 44 Kamada Y, Matsumoto H, Tamura S, Fukushima J, Kiso S, Fukui K, Igura T, Maeda N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Hayashi N. Hypoadiponectinemia accelerates hepatic tumor formation in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. *J Hepatol* 2007; 47: 556-564 [PMID: 17459514 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.020]
 - 45 Zhou YJ, Zhang ZS, Nie YQ, Cao J, Cao CY, Li YY. Association of adiponectin gene variation with progression of nonalcoholic fatty liver disease: A 4-year follow-up survey. *J Dig Dis* 2015; 16: 601-609 [PMID: 26334200 DOI: 10.1111/1751-2980.12288]
 - 46 Li HJ, Li CP, Zhang C, Zhong XL, Shi L. Association of Adiponectin gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16676-16681 [PMID: 26629202]
 - 47 Zhang CX, Guo LK, Qin YM, Li GY. Association of polymorphisms of adiponectin gene promoter-11377C/G, glutathione peroxidase-1 gene C594T, and cigarette smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc* 2016; 79: 195-204 [PMID: 26897098 DOI: 10.1016/j.jcma.2015.09.003]
 - 48 Wei Z, Li-Qun Z, Xiao-Ling H, Jian Q, Guo-Yue Y. Association of adiponectin gene polymorphisms and additional gene-gene interaction with nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese Han population. *Hepatol Int* 2016; 10: 511-517 [PMID: 26865047 DOI: 10.1007/s12072-015-9687-0]
 - 49 Zhang C, Guo L, Qin Y, Li G. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and polymorphism of adiponectin gene promoter-11391G/A, superoxide dismutase gene in nonalcoholic fatty liver disease. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2016; 41: 359-366 [PMID: 27241145 DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.04.004]
 - 50 Li Z, Xu J, Zheng P, Xing L, Shen H, Yang L, Zhang L, Ji G. Hawthorn leaf flavonoids alleviate nonalcoholic fatty liver disease by enhancing the adiponectin/AMPK pathway. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 17295-17307 [PMID: 26770322]
 - 51 Savvidou S, Karatzidou K, Tsakiri K, Gagalis A, Hytiroglou P, Goulis J. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113: 125-134 [PMID: 26803355 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.12.003]
 - 52 Amrutkar M, Chursa U, Kern M, Nuñez-Durán E, Ståhlman M, Sütt S, Borén J, Johansson BR, Marschall HU, Blüher M, Mahlapuu M.

- STK25 is a critical determinant in nonalcoholic steatohepatitis. *FASEB J* 2016; 30: 3628-3643 [PMID: 27421788 DOI: 10.1096/fj.201600562R]
- 53 Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects. *PLoS One* 2015; 10: e0142165 [PMID: 26569494 DOI: 10.1371/journal.pone.0142165]
- 54 An BQ, Lu LL, Yuan C, Xin YN, Xuan SY. Leptin Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Atherosclerosis in the Chinese Han Population. *Hepat Mon* 2016; 16: e35055 [PMID: 27257426 DOI: 10.5812/hepatmon.35055]
- 55 Zhang C, Guo L, Guo X. Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. *Weisheng Yanjiu* 2014; 43: 724-731 [PMID: 25508055]
- 56 Rodríguez A, Moreno NR, Balaguer I, Méndez-Giménez L, Becerril S, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Portincasa P, Calamita G, Soveral G, Malagón MM, Frühbeck G. Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice. *Sci Rep* 2015; 5: 12067 [PMID: 26159457 DOI: 10.036/srep.12067]
- 57 Tang X, Li J, Xiang W, Cui Y, Xie B, Wang X, Xu Z, Gan L. Metformin increases hepatic leptin receptor and decreases steatosis in mice. *J Endocrinol* 2016; 230: 227-237 [PMID: 27288055 DOI: 10.1530/JOE-16-0142]
- 58 Machado MV, Cortez-Pinto H. Leptin in the treatment of lipodystrophy-associated nonalcoholic fatty liver disease: are we there already? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 513-515 [PMID: 23985000 DOI: 10.1586/17474124.2013.814903]
- 59 Malloy VL, Perrone CE, Mattocks DA, Ables GP, Caliendo NS, Orentreich DS, Orentreich N. Methionine restriction prevents the progression of hepatic steatosis in leptin-deficient obese mice. *Metabolism* 2013; 62: 1651-1661 [PMID: 23928105 DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.012]
- 60 Sayın O, Tokgöz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 479-484 [PMID: 24468600 DOI: 10.1515/jpem-2013-0296]
- 61 Jump DB, Botolin D, Wang Y, Xu J, Christian B, Demeure O. Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *J Nutr* 2005; 135: 2503-2506 [PMID: 16251601]
- 62 Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipototoxicity. *J Cell Sci* 2005; 118: 3905-3915 [PMID: 16091421 DOI: 10.1242/jcs.02513]
- 63 Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-1131 [PMID: 11994399 DOI: 10.1172/JCI15593]
- 64 Brun P, Castagliuolo I, Di Leo V, Buda A, Pinzani M, Palù G, Martines D. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518-G525 [PMID: 17023554 DOI: 10.1152/ajpgi.00024.2006]
- 65 Al-Sadi R, Guo S, Dokladny K, Smith MA, Ye D, Kaza A, Watterson DM, Ma TY. Mechanism of interleukin-1 β induced-increase in mouse intestinal permeability in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2012; 32: 474-484 [PMID: 22817402 DOI: 10.1089/jir.2012.0031]
- 66 Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911 [PMID: 11134161 DOI: 10.1210/jcem.85.12.7167]
- 67 Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, Barnes SK, Tokarczuk PF, Allen SK, Whitworth HS, Guschina IA, Evans BA, Mode A, Zigman JM, Wells T. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 914-924 [PMID: 19299444 DOI: 10.1210/me.2008-0432]
- 68 Cheyuo C, Jacob A, Wang P. Ghrelin-mediated sympathoinhibition and suppression of inflammation in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E265-E272 [PMID: 22068604 DOI: 10.1152/ajpendo.00508.2011]
- 69 Moreno M, Chaves JF, Sancho-Bru P, Ramalho F, Ramalho LN, Mansego ML, Ivorra C, Dominguez M, Conde L, Millán C, Marí M, Colmenero J, Lozano JJ, Jares P, Vidal J, Fornis X, Arroyo V, Caballería J, Ginès P, Bataller R. Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans. *Hepatology* 2010; 51: 974-985 [PMID: 20077562 DOI: 10.1002/hep.23421]
- 70 Seo JA, Kim NH, Park SY, Kim HY, Ryu OH, Lee KW, Lee J, Kim DL, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG. Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 555-560 [PMID: 17941908 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03072.x]
- 71 Saini L, Brandwein J, Turner R, Larratt L, Hamilton M, Peters A, Wu C, Zhu N, Patterson JM, Bolster L, Mant M, Ritchie B, Liew E, Ghosh S, Sandhu I. The fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) chemotherapy regimen is an alternative to anthracycline-based therapy for the treatment of acute myeloid leukemia for patients with pre-existing cardiac disease. *Eur J Haematol* 2016; 97: 471-478 [PMID: 27028202 DOI: 10.1111/ejh.12757]
- 72 Yan KK, Palmer CS, Lloyd AR. Relationship of retinol binding protein-4 with liver injury in morbidly obese subjects. *Hepatology* 2009; 50: s789A
- 73 Malik R, Chang M, Bhaskar K, Nasser I, Curry M, Schuppan D, Byrnes V, Afdhal N. The clinical utility of biomarkers and the nonalcoholic steatohepatitis CRN liver biopsy scoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 564-568 [PMID: 19378390 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05731.x]

- 74 Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577-589 [PMID: 22987396 DOI: 10.1002/hep.26081]
- 75 Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-34.e7 [PMID: 20347818 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.052]
- 76 Kanuri G, Ladurner R, Skibovskaya J, Spruss A, Königsrainer A, Bischoff SC, Bergheim I. Expression of toll-like receptors 1-5 but not TLR 6-10 is elevated in livers of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 562-568 [PMID: 24351080 DOI: 10.1111/liv.12442]
- 77 Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, Frantzides C, Harrell L, Kwasny MM, Keshavarzian A. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008; 28: 1026-1033 [PMID: 18397235 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01723.x]
- 78 Ye D, Li FY, Lam KS, Li H, Jia W, Wang Y, Man K, Lo CM, Li X, Xu A. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. *Gut* 2012; 61: 1058-1067 [PMID: 22253482 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300269]
- 79 Yamamoto M, Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 240365 [PMID: 21197425 DOI: 10.1155/2010/240365]
- 80 Kim S, Park S, Kim B, Kwon J. Toll-like receptor 7 affects the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2016; 6: 27849 [PMID: 27279075 DOI: 10.1038/srep27849]
- 81 Cao CY, Li YY, Zhou YJ, Nie YQ, Wan YJ. The C-681G polymorphism of the PPAR- γ gene is associated with susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 253-262 [PMID: 22820754 DOI: 10.1620/tjem.227.253]
- 82 Yang Z, Wen J, Li Q, Tao X, Ye Z, He M, Zhang W, Huang Y, Chen L, Ling C, Qu S, Hu R. PPAR γ gene Pro12Ala variant contributes to the development of non-alcoholic fatty liver in middle-aged and older Chinese population. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 348: 255-259 [PMID: 21939732 DOI: 10.1016/j.mce.2011.09.001]
- 83 Qin S, Yin J, Huang K. Free Fatty Acids Increase Intracellular Lipid Accumulation and Oxidative Stress by Modulating PPAR α and SREBP-1c in L-02 Cells. *Lipids* 2016; 51: 797-805 [PMID: 27270405 DOI: 10.1007/s11745-016-4160-y]
- 84 Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev* 2006; 20: 2913-2921 [PMID: 17079682 DOI: 10.1101/gad.1467506]
- 85 Cheng Y, Mai J, Hou T, Ping J. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 474: 57-63 [PMID: 27107702 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.065]
- 86 Huang K, Du M, Tan X, Yang L, Li X, Jiang Y, Wang C, Zhang F, Zhu F, Cheng M, Yang Q, Yu L, Wang L, Huang D, Huang K. PPAR1-mediated PPAR α poly(ADP-ribosyl)ation suppresses fatty acid oxidation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 Dec 12. [Epub ahead of print] [PMID: 27979751 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.020]
- 87 Guo Y, Xiong Y, Sheng Q, Zhao S, Wattacheril J, Flynn CR. A micro-RNA expression signature for human NAFLD progression. *J Gastroenterol* 2016; 51: 1022-1030 [PMID: 26874844 DOI: 10.1007/s00535-016-1178-0]
- 88 He Z, Hu C, Jia W. miRNAs in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med* 2016; 10: 389-396 [PMID: 27680976 DOI: 10.1007/s11684-016-0468-5]
- 89 Liu X, Zhao J, Liu Q, Xiong X, Zhang Z, Jiao Y, Li X, Liu B, Li Y, Lu Y. MicroRNA-124 promotes hepatic triglyceride accumulation through targeting tribbles homolog 3. *Sci Rep* 2016; 6: 37170 [PMID: 27845424 DOI: 10.1038/srep37170]
- 90 Ao R, Wang Y, Tong J, Wang BF. Altered microRNA-9 Expression Level is Directly Correlated with Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Targeting Onecut2 and SIRT1. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3804-3819 [PMID: 27756894 DOI: 10.12659/MSM.897207]
- 91 Liu XL, Cao HX, Fan JG. MicroRNAs as biomarkers and regulators of nonalcoholic fatty liver disease. *J Dig Dis* 2016; 17: 708-715 [PMID: 27628945 DOI: 10.1111/1751-2980.12408]
- 92 Baffy G. MicroRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med* 2015; 4: 1977-1988 [PMID: 26690233 DOI: 10.3390/jcm4121953]
- 93 DiStefano JK, Gerhard GS. Circulating microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 161-163 [PMID: 26606259 DOI: 10.1586/17474124.2016.1125290]
- 94 Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 251-258 [PMID: 17682972 DOI: 10.1055/s-2007-985070]
- 95 Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metab* 2016; 5: 782-794 [PMID: 27617201 DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.003]
- 96 Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]
- 97 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- 98 Yuan Y, Sun ZM, Zhang Y, Liang FF, He XX. Influence of gut microecology on the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2016; 24: 375-379 [PMID: 27470892]
- 99 Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682 [PMID:

- 22254115 DOI: 10.3390/nu3060637]
- 100 Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15: 189-196 [PMID: 24789701 DOI: 10.1007/s11154-014-9288-6]
- 101 Turnbaugh PJ. Microbiology: fat, bile and gut microbes. *Nature* 2012; 487: 47-48 [PMID: 22763552 DOI: 10.1038/487047a]
- 102 Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, Brenner DA, Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012; 56: 1283-1292 [PMID: 22326468 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019]
- 103 Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis* 2010; 28: 220-224 [PMID: 20460915 DOI: 10.1159/000282091]
- 104 Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412-419 [PMID: 22521118 DOI: 10.1016/J.cline.2012.03.008]
- 105 Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
- 106 Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, Arrese M, Trauner M. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65: 350-362 [PMID: 27358174 DOI: 10.1002/hep.28709]
- 107 Compare D, Coccoli P, Rocco A, Nardone OM, De Maria S, Carteni M, Nardone G. Gut-liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471-476 [PMID: 22546554 DOI: 10.1016/j.numecd.2012.02.007]
- 108 Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, Canani RB, Calignano A, Raso GM, Meli R. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009; 139: 905-911 [PMID: 19321579 DOI: 10.3945/jn.108.101808]
- 109 Xu RY, Wan YP, Fang QY, Lu W, Cai W. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 72-77 [PMID: 22247604 DOI: 10.3164/jcbrn.11-38]
- 110 Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E928 [PMID: 27304953 DOI: 10.3390/ijms17060928]

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)

miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响

邓鑫, 罗茂

■背景资料

微小RNA(micro-RNA, miRNA)往往在肿瘤组织表达异常, 同时诸多研究发现异常miRNA对肿瘤细胞的增殖和侵袭能力有重要的调节作用。多项研究发现, miRNAs在一些肿瘤中异常表达, 提示miRNA可能参与肿瘤的发生发展过程。

邓鑫, 罗茂, 西南医科大学药物研究中心 四川省泸州市 646000

邓鑫, 研究实习生, 主要从事肿瘤分子生物学的研究。

基金项目: 四川省科技厅资助项目, No. 2016RZ0076; 四川省教育厅资助项目, No. 16ZB0208。

作者贡献分布: 邓鑫设计了此课题, 提供了研究所用实验试剂; 研究过程、数据分析及论文写作由邓鑫与罗茂共同完成。

通讯作者: 罗茂, 副研究员, 64600, 四川省泸州市忠山路3段319号, 西南医科大学药物研究中心. luomao20050908@163.com 电话: 0830-3161673

收稿日期: 2016-12-31

修回日期: 2017-01-27

接受日期: 2017-02-13

在线出版日期: 2017-03-18

Revised: 2017-01-27

Accepted: 2017-02-13

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To detect the expression of miRNA-944 in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to explore its role in cell proliferation and migration in human esophageal cancer cell line Eca109.

METHODS

ESCC and matched tumor adjacent noncancerous tissue samples were obtained from 36 patients who underwent surgical treatment and were pathologically diagnosed with ESCC. Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miRNA-944, and the relationship between miRNA-944 and clinical and pathological parameters were then analyzed. Eca109 cells were transfected with miR-944 mimic, inhibitor and negative control using Lipofectamine™2000, and then the expression level of miR-944 was detected by qRT-PCR. Cell proliferation and invasion were assessed by MTT assay and transwell assay, respectively.

RESULTS

The expression level of miR-944 in ESCC tissues was significantly higher than that in tumor adjacent non-cancerous tissues ($P < 0.01$). The up-regulation of miR-944 expression in ESCC was correlated with advanced TNM stage ($P < 0.01$) and lymph node metastasis ($P < 0.01$). Compared to control cells, transfection

Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109

Xin Deng, Mao Luo

Xin Deng, Mao Luo, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: the Sichuan Science and Technology Program, No. 2016RZ0076; and Sichuan Provincial Department of Education Project, No. 16ZB0208.

Correspondence to: Mao Luo, Associate Researcher, Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road Sanduan, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. luomao20050908@163.com

Received: 2016-12-31

□同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院 病理科; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院 肝胆胰腺外科; 李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

of miR-944 mimic and inhibitor up- and down-regulated miR-944 expression in Eca109 cells, respectively ($P < 0.01$). Furthermore, transfection of miR-944 mimic enhanced cell proliferation and invasion, while transfection of miR-944 inhibitor inhibited cell proliferation and invasion ($P < 0.01$).

CONCLUSION

The expression of miR-944 is up-regulated in ESCC and associated with TNM stage and lymph node metastasis, indicating that miR-944 may facilitate ESCC occurrence possibly by promoting the proliferation and invasion of ESCC cells.

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

Key Words: Esophageal cancer cells; miR-944; Proliferation; Invasion

Deng X, Luo M. Expression of miR-944 in esophageal squamous cell carcinoma and its role in cell proliferation and invasion in human esophageal carcinoma cell line Eca109. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 684-690 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.684>

摘要

目的

探讨miR-944在食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中的表达与临床意义及其对食管癌细胞Eca109增殖和迁移能力的影响。

方法

收集36例经病理确诊的ESCC患者手术切除癌及癌旁组织,采用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测癌组织和癌旁组织中miR-944表达,并分析miR-944在不同临床病理资料之间的差异。脂质体法转染miR-944 mimics、inhibitors、无关对照序列(negative control, NC)到Eca109细胞, qRT-PCR检测各组miR-944表达水平, MTT法检测转染后24、48、72、96 h增殖能力, Transwell侵袭实验检测细胞侵袭能力。

结果

miR-944在ESCC组织表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.01$)。同时, miR-944在癌症组织中的表达水平随患者TNM分期的升高而升高($P < 0.01$), 而淋巴结转移阳性组miR-944表达水平显著高于阴性组($P < 0.01$)。与NC

组相比, miR-944 mimics和inhibitors转染组miR-944表达水平显著升高和细胞增殖能力明显均增强, 而inhibitors组均受到抑制($P < 0.01$)。

结论

miR-944在ESCC组织表达上调, 并与ESCC TNM分期和淋巴结转移相关, 其可能通过促进癌细胞的增殖和侵袭能力参与ESCC的发生与发展。

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

关键词: 食管鳞癌; miR-944; 增殖; 侵袭

核心提要: miR-944是新近发现与肿瘤发展密切相关的微小RNA, 在肺癌、宫颈癌、乳腺癌均检测到高表达。通过对食管鳞癌组织中miR-944表达的检测及其与不同临床资料关系的分析, 推测miR-944在食管癌进程中发挥促癌基因作用, 可能成为抗食管癌的重要靶点。

邓鑫, 罗茂. miR-944在食管鳞癌中的表达及其对Eca109细胞增殖、侵袭的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8): 684-690 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/684.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.684>

0 引言

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是我国高发的消化系恶性肿瘤, 严重威胁人类健康^[1,2]。而肿瘤细胞的侵袭和转移是食管癌术后患者致死的主要原因^[3,4]。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性的、19-25个碱基长度的小分子非编码RNA, 他可以通过与靶mRNA的3'-UTR区互补导致其降解或抑制蛋白翻译, 从而在人体生命活动中具有广泛的调控作用^[5-7]。近年研究表明, 部分miRNA广泛参与ESCC的疾病进程, 发挥促进/抑制肿瘤发生的作用。如He等^[8]研究表明miR-143-3p可通过靶向RNA结合蛋白QKI-5在ESCC中发挥抑癌作用; Zhang等^[9]研究表明miR-644a在ESCC组织中表达降低, 促进ESCC细胞的侵袭性和干细胞样特性。MiR-944是新近发现与肿瘤相关的miRNA, 首次在人宫颈癌细胞中发现, 位于肿瘤p63基因的内含子, 并定位于人染色体3q28^[10]。目前国内外对其功能的研究还比较少, 至今未见miR-944在ESCC

研究前沿

miR-944在食管癌中表达下调, 但miR-944在食管癌中的具体作用仍然不明确。

□ 相关报道

新近研究发现 miR-944 与部分肿瘤密切相关, 如肺癌、宫颈癌、乳腺癌均呈现高表达。不仅在肿瘤组织中表达异常, 而且还显示其参与某些肿瘤的生物学行为, 具体调控肿瘤基因表达。

的表达情况、患者临床病理特征相关性、肿瘤细胞生物学功能影响的研究报道。有研究证实 miR-944 表达上调与肺癌^[11]、宫颈癌^[12]、乳腺癌^[13] 发生发展有密切关系。本研究通过检测 ESCC 患者癌组织中的 miR-944 表达, 分析其不同临床资料之间的表达差异; 同时利用合成的 miR-944 mimic 和 inhibitor 转染食管癌 Eca109 细胞, 探讨和分析 miR-944 对食管癌细胞增殖和侵袭能力的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2016-06/2016-10西南医科大学附属第一医院心胸外科36例经病理确诊的ESCC患者, 所有病例均经病理确诊为单一鳞状细胞癌, 患者术前未经放疗、化疗, 无其他肿瘤史。取手术切除的新鲜食管癌组织及相应癌旁组织(距癌组织>5 cm, 经病理证实无肿瘤细胞), 立即用液氮速冻后置于-80℃冰箱保存备用。其中男性20例, 女性16例; 年龄为46-73岁, 平均年龄为59.25岁±7.43岁; 高中分化27例, 低分化9例; 淋巴结转移阳性21例, 淋巴结转移阴性15例; 肿瘤位于胸上段6例, 胸中段20例, 下段10例; TNM分期 I 期5例, II 期18例, III 期7例, IV 期6例。肿瘤分化程度和分期参照国际抗癌联盟第7版食管癌TNM分期标准。本研究经西南医科大学附院第一医院伦理委员会批准, 全部调查和取样均征得受试者同意并签署知情同意书。

人食管癌细胞株Eca109由西南医科大学附属第一医院医学实验中心保存; RPMI 1640培养基、胎牛血清购自Gibco BRL公司; LipofectamineTM2000、TRIzol购自Invitrogen公司; MTT购自Sigma公司; Matrigel购自BD公司; Transwell板购自Corning公司; Mir-XTM miRNA first-strand synthesis和SYBR[®] RT-qPCR试剂盒购自Clontech公司; miR-944 mimics(5'-AAAUUAUUGUACAUCGGAUGAG-3'), miR-944 inhibitors(5'-CUCAUCCGAUGUACAAUAAUUU-3'), miRNA NC对照(5'-AAGAUGUCAAUUCGAGUAAUUG-5'), 由上海生工生物有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 液氮罐中取出Eca109细胞, 37℃水浴锅复苏, 使用10%FBS RPMI 1640培养基(1×10⁵ U/L青霉素、100 mg/L链霉素)培

养, 置于5%CO₂、37℃饱和湿度培养箱中常规培养。

1.2.2 miR-944转染: 转染前24 h, 取对数生长期Eca109(1×10⁵)铺于6孔板中, 待生长至60%-70%汇合时, 更换无血清培养基后同步进行miR-944 mimics(50 nmol/L)、miR-944 inhibitors(100 nmol/L)及其对应无关对照序列(negative control, NC)的转染。按照lipofectamine2000转染试剂说明书进行, 转染12 h后更换新鲜培养基, 24 h收集细胞提取总RNA。

1.2.3 RT-qPCR检测食管癌组织和Eca109细胞中miR-944表达: 称取食管癌和癌旁各100 mg, 加入1 mL TRIzol充分裂解; 胰酶消化离心收集各组细胞, 每组加入1 mL TRIzol, 反复吹打裂解。按TRIzol试剂盒步骤提取组织和各实验组的细胞总RNA, 并分别应用Mir-XTM miRNA first-strand synthesis and SYBR[®] RT-qPCR试剂盒和PrimeScriptTM RT reagent kit with gDNA eraser (Perfect Real Time)试剂盒制备cDNA模板。以U6为内参检测miR-944的达水平。miR-944上游引物为: 5'-GCGGCGGAAATTATTGTACATC-3', 下游引物为: 5'-ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-3'; U6上游引物为: 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3', 下游引物为: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'(引物序列由上海生工合成)。应用SYBR Premix Ex Taq II (TaKaRa)进行qPCR检测。扩展条件为95℃预变性10 min; 95℃变性10 s, 50-60℃复性20 s, 72℃延伸30 s, 共进行40个循环, 72℃延伸3 min后, 60℃到95℃绘制融解曲线。应用2^{-△△CT}±SE法计算miR-944的表达量, 设置6个复孔。

1.2.4 MTT检测细胞增殖: 取对数生长期Eca109细胞, 按3×10³个细胞/孔接种于96孔, 接种12 h后, 根据实验分组用Lipofectamine 2000脂质体转染试剂按说明书步骤进行转染。转染后24、48、72、96 h, 每孔加入20 μL MTT, 37℃孵育4 h后弃上清, 加入150 μL DMSO, 轻微振荡10 min, 490 nm波长下检测各孔吸光度(A)值, 每组设6个复孔, 实验重复3次。

1.2.5 Transwell实验: 实验步骤按照Corning公司Transwell(24孔板)小室说明书进行, Transwell小室加入细胞悬液(200 μL培养液/孔, 1×10⁵细胞)。下室加入500 μL含FBS的培养基,

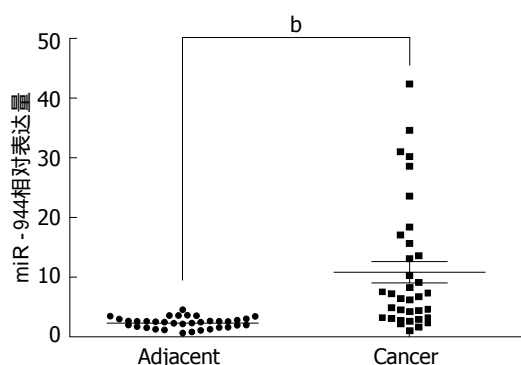


图 1 miR-944在ESCC和癌旁组织的表达。^b $P < 0.01$ vs Adjacent. ESCC: 食管鳞癌。

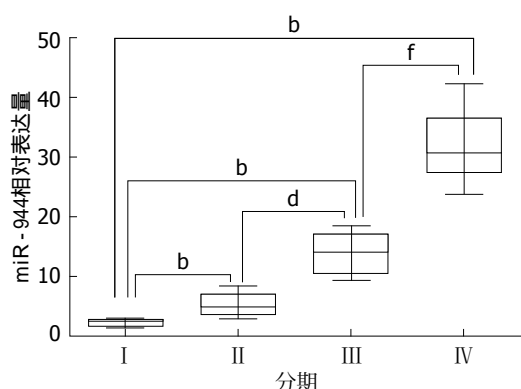


图 2 miR-944在不同TNM分期中的表达差异。^b $P < 0.01$ vs I期; ^d $P < 0.01$ vs II期; ^f $P < 0.01$ vs III期。

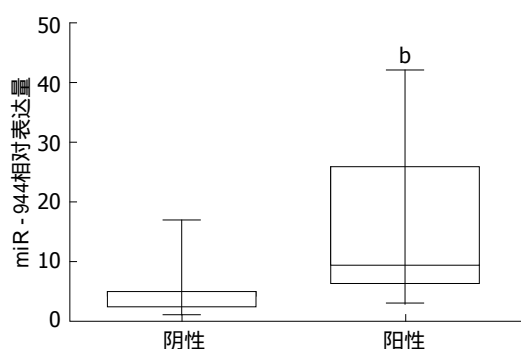


图 3 miR-944在淋巴结转移阴性、阳性组织中的表达差异。^b $P < 0.01$ vs 阴性组。

常规培养48 h, 结晶紫染色, 显微镜观察和拍照, 随机选5个视野, 计数取平均侵袭细胞数。

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件对数据进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。用独立样本的 t 检验分析比较miR-944在食管癌和癌旁组织中的表达差异; miR-944表达水平与食管癌临床病理参数间的关系用非参数检验-两独立样本的秩和检验进行分析, 多组间比较采用Kruskal-Wallis test分析。

2 结果

2.1 miR-944在ESCC组织中的表达 miR-944在36例ESCC组织中的相对表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 ESCC组织中miR-944表达差异与临床病理资料比较 分析ESCC组织中miR-944与临床病理资料关系, 发现miR-944表达与TNM分期和淋巴结转移发生与否相关, 如图1和图2显示: miR-944表达随TNM分期升高($P < 0.01$); 而图3显示: 淋巴结转移阳性组miR-944表达明显高于淋巴结转移阴性组($P < 0.01$)。miR-944表达和年龄、性别、肿瘤位置、组织分化程度无关(表1)。

2.3 miR-944转染效率检测 应用miR-944 mimics, inhibitors和NC直接转染Eca109 24 h后收集细胞并提取总RNA。经逆转录制备各组cDNA模板后qPCR实验检测表明, 与NC组比较, 转染miR-944 mimics和inhibitors能够分别显著促进和抑制miR-944的表达(miR-944 mimics组 or inhibitors组 vs NC, $P < 0.05$; miR-944 mimics组 or inhibitors组 vs NC组, $P < 0.01$), 该步骤转染细胞可进行下一步实验(图4)。

2.4 细胞增殖检测 MTT法分析细胞增殖能力变化, 以Eca109细胞在不同时间点的光密度值绘制细胞生长曲线, 结果显示, miR-944 mimics组相比NC组显著升高($P < 0.01$), miR-944 inhibitors组相比NC组显著降低($P < 0.01$, 图5)。

2.5 Tanswell侵袭检测 Tanswell实验检测细胞侵袭能力改变, 用Matrigel胶模仿基底膜检测肿瘤细胞侵袭能力, 结果显示miR-944 mimics组视野平均侵袭细胞个数显著高于NC组(156.2 ± 13.6 vs 81.50 ± 11.31), miR-944 inhibitors组视野平均侵袭细胞个数显著低于NC组(51.8 ± 12.5 vs 81.50 ± 11.31), 差异有显著性($P < 0.05$, 图6)。

3 讨论

miRNAs异常表达是ESCC等肿瘤的重要特征, 目前已有诸多研究报道揭示ESCC中的miRNAs异常表达^[14-16]。如Takeshita等^[17]研究发现ESCC患者血清中miR-1246、miR-3202、miR-23a、miR-718、miR-3610、miR-4271高表达, 而miR-144、miR-106b、miR-486-5p、miR-93、miR-451低表达; Fu等^[18]利用miRNA

创新亮点
本文首次检测到miR-944在食管癌组织高表达, 并与肿瘤分期和转移发生相关。利用合成的miR-944mimic和inhibitor转染食管癌Eca109细胞, 发现miR-944可调控食管癌Eca109细胞增殖和侵袭能力。

应用要点

MiR-944的显著升高与肿瘤分期和淋巴转移相关, 可为临床诊断提供切实的数据支撑。未来通过更大规模的样本收集和病理数据分析研究, 可进一步明确其在临床实际运用价值。

表 1 miR-944在ESCC患者不同临床病理资料之间的差异

临床病理资料	n	miR-944相对表达量	P值
性别			0.858
男	20	11.841±11.637	
女	16	9.482±9.241	
年龄(岁)			0.601
≤60	18	12.239±12.123	
>60	18	9.609±9.206	
肿瘤位置			0.995
上段	6	11.385±12.400	
中段	20	12.405±12.326	
下段	10	7.683±4.661	
组织分化程度			1.000
高中分化	27	11.372±11.658	
低分化	9	9.577±7.464	
TNM分期			<0.001
I期	5	2.115±0.670	
II期	18	5.189±1.809 ^b	
III期	7	14.033±3.414	
IV期	6	31.840±6.346	
淋巴结转移			<0.001
有	21	15.175±11.944	
无	15	4.971±4.114	

ESCC: 食管鳞癌。

芯片技术分析34例中国淮安地区ESCC患者癌组织发现miR-1、miR-29c、miR-100、miR-133a、miR-133b、miR-143、miR-145、miR-195低表达, 而miR-7、miR-21、miR-223、miR-1246高表达, 并结合生物信息学分析发现miR-29c、miR-100、miR-133a、miR-133b可能与ESCC侵袭转移相关, miR-7和miR-21可能与ESCC分化相关。新近研究发现其与多种肿瘤密切相关, 如肺癌^[11]、乳腺癌^[13]、宫颈癌^[12], 并显示其与某些肿瘤的组织学分期和化疗耐药性发生相关。但尚无相关研究揭示miR-944在ESCC中的表达及其对癌细胞的增殖和侵袭能力的影响。

本研究通过实时荧光定量PCR技术分析了36例ESCC组织及对应癌旁正常组织中miR-944表达情况, 发现癌组织中miR-944表达显著高于癌旁正常组织, 提示miR-944可能参与了ESCC的发生发展过程。同时, 在其他肿瘤中也有发现miR-944的表达升高。如Powrózek等^[11]研究显示早期肺癌患者联合检测血浆miR-944和miR-3662表达升高水平具有潜在的诊断价值; Xie等^[12]研究显示宫颈癌组织和宫

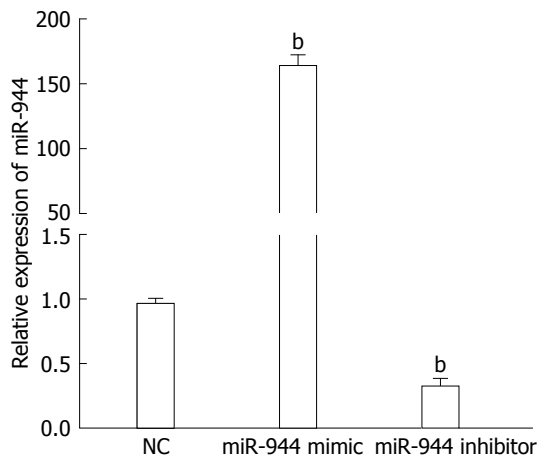


图 4 各转染组miR-944相对表达水平。^bP<0.01 vs NC组。

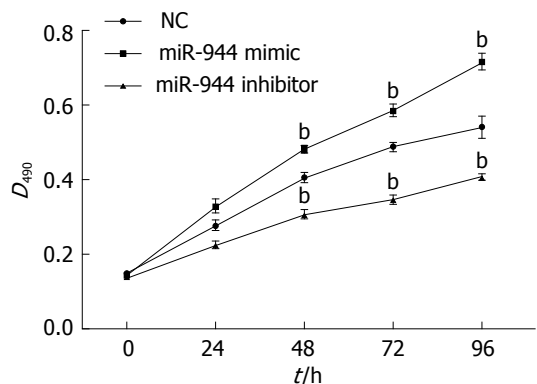


图 5 MTT法检测各组细胞增殖率。^bP<0.01 vs NC组。

颈癌细胞系中miR-944表达显著升高。这些研究表明miR-944主要在肿瘤疾病进程中发挥促癌作用, 并可能参与ESCC的病理生理过程。

大量研究揭示miRNA表达水平与ESCC患者临床病理资料密切相关^[19,20]。如Chen等^[21]分析107例ESCC患者临床资料发现ESCC组织中miR-92a表达升高水平与TNM分期和淋巴结转移发生与否正相关, 并且miR-92a表达上调患者预后往往较差; 而Wu等^[22]通过miRNA基因芯片技术发现miR-143和miR-145表达水平在ESCC组织中显著降低, 其表达水平与肿瘤浸润程度相关。本研究通过进一步分析ESCC患者不同临床病理资料组之间miR-944表达差异, 发现miR-944表达水平与TNM分期和淋巴结转移相关。MiR-944表达水平随ESCC患者TNM分期增加呈逐渐上升趋势, 同时淋巴结转移阳性患者癌组织中的表达高于转移阴性患者。而在非小细胞癌中Ma等^[23]同样发现miR-944表达显著上调, 并与肿瘤分期相关。以上研究结果提示miR-944可能参与调控ESCC

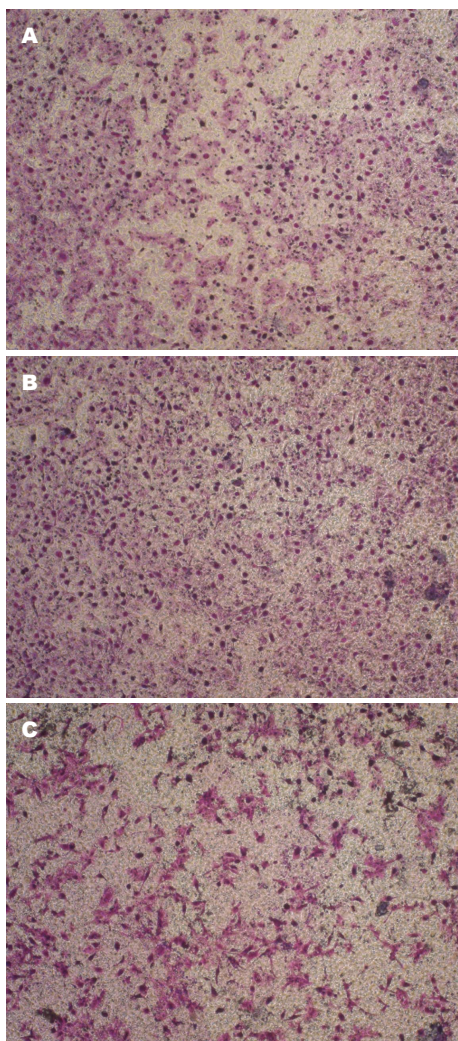


图 6 miR-944 mimic和inhibitor对食管癌细胞Eca109侵袭能力的影响。A: NC组; B: Mimic转染组; C: Inhibitor转染组。

肿瘤细胞的增殖和侵袭转移过程。此外, 本研究结果显示miR-944表达情况与患者的年龄、性别、肿瘤位置、组织分化程度均无关。

细胞的增殖能力与肿瘤发生密切相关, 而肿瘤的侵袭能力对肿瘤浸润扩散、远处转移又起关键作用^[24-27]。研究^[18,28]发现多种miRNAs在肿瘤环境下表达异常, 参与调控肿瘤细胞的增殖和侵袭能力等。如Xie等^[12]研究显示miR-944在宫颈癌中高表达, 可抑制靶基因*HECW2*和*S100PBP*表达, 促进宫颈癌细胞增殖和迁移。相反, 在一些肿瘤中也有报道miR-944的抑癌作用。如Flores-Pérez等^[29]最新研究发现乳腺癌中miR-944低表达, 可上调靶基因*SIAH1*和*PTP4A1*表达, 促进乳腺癌细胞MDA-MB-231的迁移和侵袭; Liu等^[30]最近报道miR-944在非小细胞肺癌中低表达, 并通过

调控靶基因*EPHA7*发挥促进癌细胞增殖的作用。本研究体外实验证明上调/下调Eca109细胞中miR-944表达可分别促进和抑制细胞的增殖与侵袭能力, 表明miR-944可通过调控癌细胞增殖与侵袭从而参与ESCC的发生发展。因此, 深入研究miR-944在ESCC中的分子机制, 有助于明确miR-944参与肿瘤疾病进程的机制。

本研究发现miR-944在食管癌组织中表达升高, 其表达水平与淋巴结转移、TNM分期等因素相关, 可能用于预测ESCC恶性程度及淋巴结转移发生。MiR-944发挥促癌作用可能是通过调控下游靶基因表达从而促进Eca109细胞的增殖和侵袭能力, 但其具体机制需进一步的实验探究和证明。

□ 同行评价
本文在国内研究中首次探讨了miR-944在食管癌中的表达及其对食管癌细胞增殖和侵袭的影响, 创新性较强, 实验设计基本合理。此外, 手稿的科学性、创新性和可读性能较好地反映我国临床和基础研究的水平。

4 参考文献

- 赫捷, 邵康. 中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策. *中国癌症杂志* 2011; 21: 501-504
- 陈洁君, 周余春, 刘红建, 陈甜甜, 袁子宇, 蒋跃明, 陈兴栋, 吕明. 江苏省泰兴市2003-2010年食管癌发病趋势分析. *复旦学报(医学版)* 2014; 41: 22-26
- 李浩森, 李印, 刘先本, 孙海波, 王总飞, 郑燕. 313例胸段食管鳞癌患者的淋巴结转移特点. *中华肿瘤杂志* 2015; 37: 841-844
- Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 112-120 [PMID: 24834141 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112]
- Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, Bartel DP, Linsley PS, Johnson JM. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005; 433: 769-773 [PMID: 15685193 DOI: 10.1038/nature03315]
- Burroughs AM, Ando Y, de Hoon MJ, Tomaru Y, Nishibu T, Ukekawa R, Funakoshi T, Kurokawa T, Suzuki H, Hayashizaki Y, Daub CO. A comprehensive survey of 3' animal miRNA modification events and a possible role for 3' adenylation in modulating miRNA targeting effectiveness. *Genome Res* 2010; 20: 1398-1410 [PMID: 20719920 DOI: 10.1101/gr.106054.110]
- Kreth S, Limbeck E, Hinske LC, Schütz SV, Thon N, Hoefig K, Egensperger R, Kreth FW. In human glioblastomas transcript elongation by alternative polyadenylation and miRNA targeting is a potent mechanism of MGMT silencing. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 671-681 [PMID: 23340988 DOI: 10.1007/s00401-013-1081-1]
- He Z, Yi J, Liu X, Chen J, Han S, Jin L, Chen L, Song H. MiR-143-3p functions as a tumor suppressor by regulating cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting QKI-5 in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2016; 15: 51 [PMID: 27358073 DOI: 10.1186/s12943-016-0533-3]
- Zhang JX, Chen ZH, Xu Y, Chen JW, Weng HW,

- Yun M, Zheng ZS, Chen C, Wu BL, Li EM, Fu JH, Ye S, Xie D. Downregulation of MicroRNA-644a Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Aggressiveness and Stem Cell-like Phenotype via Dysregulation of PITX2. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 298-310 [PMID: 27407092 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0414]
- 10 Lui WO, Pourmand N, Patterson BK, Fire A. Patterns of known and novel small RNAs in human cervical cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 6031-6043 [PMID: 17616659 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0561]
- 11 Powrózek T, Krawczyk P, Kowalski DM, Winiarczyk K, Olszyna-Serementa M, Milanowski J. Plasma circulating microRNA-944 and microRNA-3662 as potential histologic type-specific early lung cancer biomarkers. *Transl Res* 2015; 166: 315-323 [PMID: 26079400 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.05.009]
- 12 Xie H, Lee L, Scicluna P, Kavak E, Larsson C, Sandberg R, Lui WO. Novel functions and targets of miR-944 in human cervical cancer cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E230-E241 [PMID: 25156441 DOI: 10.1002/ijc.29160]
- 13 He H, Tian W, Chen H, Jiang K. MiR-944 functions as a novel oncogene and regulates the chemoresistance in breast cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 1599-1607 [PMID: 26298722 DOI: 10.1007/s13277-015-3844-x]
- 14 曹秀峰, 李苏卿. 微小RNA在食管癌诊断预后及治疗中的作用. *中华肿瘤杂志* 2011; 33: 161-164
- 15 贺小婷, 曹秀峰. miRNA与食管癌. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2133-2137
- 16 Harada K, Baba Y, Ishimoto T, Shigaki H, Kosumi K, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. The role of microRNA in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51: 520-530 [PMID: 26794004 DOI: 10.1007/s00535-016-1161-9]
- 17 Takeshita N, Hoshino I, Mori M, Akutsu Y, Hanari N, Yoneyama Y, Ikeda N, Isozaki Y, Maruyama T, Akanuma N, Komatsu A, Jitsukawa M, Matsubara H. Serum microRNA expression profile: miR-1246 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2013; 108: 644-652 [PMID: 23361059 DOI: 10.1038/bjc.2013.8]
- 18 Fu HL, Wu DP, Wang XF, Wang JG, Jiao F, Song LL, Xie H, Wen XY, Shan HS, Du YX, Zhao YP. Altered miRNA expression is associated with differentiation, invasion, and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in patients from Huaian, China. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67: 657-668 [PMID: 23516093 DOI: 10.1007/s12013-013-9554-3]
- 19 Komatsu S, Ichikawa D, Kawaguchi T, Takeshita H, Miyamae M, Ohashi T, Okajima W, Imamura T, Kiuchi J, Arita T, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Plasma microRNA profiles: identification of miR-23a as a novel biomarker for chemoresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 62034-62048 [PMID: 27566562 DOI: 10.18632/oncotarget.11500]
- 20 Hemmatzadeh M, Mohammadi H, Karimi M, Musavishenas MH, Baradaran B. Differential role of microRNAs in the pathogenesis and treatment of Esophageal cancer. *Biomed Pharmacother* 2016; 82: 509-519 [PMID: 27470391 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.05.009]
- 21 Chen ZL, Zhao XH, Wang JW, Li BZ, Wang Z, Sun J, Tan FW, Ding DP, Xu XH, Zhou F, Tan XG, Hang J, Shi SS, Feng XL, He J. microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. *J Biol Chem* 2011; 286: 10725-10734 [PMID: 21148309 DOI: 10.1074/jbc.M110.165654]
- 22 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]
- 23 Ma J, Mannoor K, Gao L, Tan A, Guarnera MA, Zhan M, Shetty A, Stass SA, Xing L, Jiang F. Characterization of microRNA transcriptome in lung cancer by next-generation deep sequencing. *Mol Oncol* 2014; 8: 1208-1219 [PMID: 24785186 DOI: 10.1016/j.molonc.2014.03.019]
- 24 Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437 [PMID: 24202395 DOI: 10.1038/nm.3394]
- 25 Rocha C, Papon L, Cacheux W, Marques Sousa P, Lascano V, Tort O, Giordano T, Vacher S, Lemmers B, Mariani P, Meseure D, Medema JP, Bièche I, Hahne M, Janke C. Tubulin glycosylases are required for primary cilia, control of cell proliferation and tumor development in colon. *EMBO J* 2014; 33: 2247-2260 [PMID: 25180231 DOI: 10.15252/embj.201488466]
- 26 梁旭阳, 李祎, 马艳芹, 张志梅, 贺艳琳. HMGB1和TLR4在食管鳞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 3495-3501
- 27 贾国战, 翟玉龙, 周帅, 张波, 吴涛, 何显力, 乔庆. CD98对肝癌细胞侵袭和转移的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4788-4793
- 28 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤 miRNA 与 lncRNA 研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4048-4057
- 29 Flores-Pérez A, Marchat LA, Rodríguez-Cuevas S, Bautista VP, Fuentes-Mera L, Romero-Zamora D, Maciel-Dominguez A, de la Cruz OH, Fonseca-Sánchez M, Ruíz-García E, la Vega HA, López-Camarillo C. Suppression of cell migration is promoted by miR-944 through targeting of SIAH1 and PTP4A1 in breast cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16: 379 [PMID: 27377268 DOI: 10.1186/s12885-016-2470-3]
- 30 Liu M, Zhou K, Cao Y. MicroRNA-944 Affects Cell Growth by Targeting EPHA7 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii: E1493 [PMID: 27681722 DOI: 10.3390/ijms17101493]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



KDM5C基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科 广东省汕头市 515041

胡敏敏, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤治疗的研究。

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目, No. 2014A030313470; 教育部广东省高水平大学重点学科建设“感染性疾病研究与防治”项目, No. 粤财教[2015]286号。

作者贡献分布: 课题设计由吴灵飞完成; 胡敏敏与詹浩炼负责研究过程与数据分析; 刘丽璇、项梦琦及李国平负责提供试剂; 蒲泽锦与李国平提供技术指导; 本论文写作由胡敏敏与詹浩炼共同完成。

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市金平区东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科. 1808435253@qq.com

收稿日期: 2017-01-24

修回日期: 2017-02-16

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-03-18

Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting KDM5C gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells

Min-Min Hu, Hao-Lian Zhan, Li-Xuan Liu, Meng-Qi Xiang, Ze-Jin Pu, Guo-Ping Li, Ling-Fei Wu

Min-Min Hu, Hao-Lian Zhan, Li-Xuan Liu, Meng-Qi Xiang, Ze-Jin Pu, Guo-Ping Li, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Supported by: Guangdong Natural Science Foundation in China, No. 2014A030313470; and the Ministry of

Education-Guangdong Government Top-tier University Development Scheme for Research and Control of Infectious Diseases, No. [2015]286.

Correspondence to: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Jinping District, Shantou 515041, Guangdong Province, China. 1808435253@qq.com

Received: 2017-01-24

Revised: 2017-02-16

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To screen specific short hairpin RNA (shRNA) targeting the KDM5C gene, generate a recombinant lentiviral vector carrying KDM5C specific shRNA (Lv-shKDM5C), and investigate its effect on the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells and lncRNA GAS5 expression.

METHODS

Three pairs of shRNA fragments against the KDM5C (shKDM5C) gene and one negative control shRNA (shNC) were designed and synthesized, and a recombinant lentiviral vector was constructed using subcloning techniques. Subsequently the recombinant lentiviruses were packaged into 293T cells by co-transfection with four plasmids. The titer of virus was detected according to the expression of enhanced green fluorescent protein (GFP). The packaged lentiviruses were transfected into HepG2 cells, and the mRNA and protein

背景资料

原发性肝癌具有发病率高、易侵袭转移及预后差的特点, 多种机制参与其中, 其中启动子甲基化调控抑癌基因受到关注。本研究检测HepG2细胞中KDM5C的表达并应用RNA干扰技术观察沉默KDM5C基因后对HepG2细胞增殖、迁移及长链非编码RNA GAS5的影响, 为肝癌分子靶向治疗打下基础。

同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

研究前沿

*RACK7/KDM5C*复合物可协同作用通过控制活化启动子或增强子处H3K4me1与H3K4me3的动态平衡, 扮演活化启动子或增强子“刹车”的角色, 以抑制其过度激活, 而丧失这种监管机制可能促成肿瘤发生. 本文通过干扰人*KDM5C*基因探讨对肝癌HepG2细胞生物表型及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响, 显示长链非编码RNA *GAS5*受到*KDM5C*的调控.

expression of *KDM5C* was detected by qRT-PCR and Western blot, respectively. The optimal recombinant lentiviral vector for *KDM5C* silencing was screened. The proliferation and invasion of HepG2 cells were detected by MTT and wound healing assay, respectively.

RESULTS

Three recombinant lentiviruses were constructed successfully. The titers of Lv-sh*KDM5C*-1, Lv-sh*KDM5C*-2 and Lv-sh*KDM5C*-3 were 4.95×10^8 TU/mL, 3.46×10^8 TU/mL and 3.08×10^8 TU/mL, respectively. HepG2 cells had higher *KDM5C* expression than normal hepatic cells (L02 cells; $P < 0.05$). Compared to non-infected and negative control cells, the mRNA and protein expression levels of *KDM5C* were significantly inhibited in HepG2 cells transfected with Lv-sh*KDM5C*, with Lv-sh*KDM5C*-3 having the highest interference efficiency. The cell proliferation was significantly decreased at 48 h and 72 h ($P < 0.05$ for both) and the wound closure rate was significantly decreased at 48 h after Lv-sh*KDM5C*-3 transfection, compared to the Lv-shNC group ($P < 0.05$). Moreover, Lv-sh*KDM5C*-3 transfection significantly increased the mRNA level of lncRNA *GAS5* ($P < 0.05$).

CONCLUSION

A recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting the human *KDM5C* gene has been successfully constructed, and it can effectively inhibit the proliferation and invasion of HepG2 cells. Inhibition of *KDM5C* expression increases the expression of lncRNA *GAS5* in HepG2 cells.

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

Key Words: HepG2 cells; Lv-sh*KDM5C*; lncRNA *GAS5*; Cell proliferation; Cell invasion

Hu MM, Zhan HL, Liu LX, Xiang MQ, Pu ZJ, Li GP, Wu LF. Construction of a recombinant lentiviral vector expressing shRNA targeting *KDM5C* gene and its effect on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 691-701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/691.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.691>

摘要

目的

制备干扰*KDM5C*基因重组慢病毒载体, 观

察干扰人*KDM5C*基因后对肝癌HepG2细胞增殖、迁移及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响.

方法

设计3对针对*KDM5C*基因短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)和1对阴性对照序列, 退火后连接到pLKD载体上, 经转化PCR阳性克隆筛选及测序鉴定. 使用四质粒包装系统共转染293FT细胞包装重组慢病毒, 慢病毒包装后用孔稀释法进行滴度测定. 将慢病毒感染HepG2细胞, qRT-PCR和Western blotting检测HepG2细胞*KDM5C*的mRNA和蛋白表达. MTT法及细胞划痕实验检测转染Lv-sh*KDM5C*后细胞增殖及迁移能力, 同时观察lncRNA *GAS5* mRNA的表达水平变化.

结果

PCR扩增和测序结果证明, 成功构建Lv-sh*KDM5C*慢病毒载体. 经包装产生的3组慢病毒载体滴度: Lv-sh*KDM5C*-1是 4.95×10^8 TU/mL, Lv-sh*KDM5C*-2是 3.46×10^8 TU/mL, Lv-sh*KDM5C*-3是 3.08×10^8 TU/mL. 与正常肝细胞相比, 肝癌HepG2细胞*KDM5C*表达明显增加. 与未转染组及阴性对照组相比, 3组Lv-sh*KDM5C*病毒感染HepG2细胞后*KDM5C*的mRNA及蛋白表达量均显著下降($P < 0.05$); 其中Lv-sh*KDM5C*-3组下降最为明显($P < 0.05$), 因此选取Lv-sh*KDM5C*-3进行后续实验. MTT结果显示Lv-sh*KDM5C*-3转染肝癌HepG2细胞后48 h和72 h细胞生长增殖均受到抑制($P < 0.05$). 细胞划痕实验结果显示Lv-sh*KDM5C*-3中细胞迁移率明显低于阴性对照组($P < 0.05$). qRT-PCR结果表明干扰*KDM5C*后lncRNA *GAS5* mRNA表达显著升高($P < 0.05$).

结论

本研究成功构建了特异性沉默人*KDM5C*基因的shRNA慢病毒载体. 将其转染肝癌HepG2后可有效抑制细胞增殖和迁移. 我们首次发现干扰*KDM5C*还可增加长链非编码RNA *GAS5*的表达.

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

关键词: HepG2细胞; Lv-sh*KDM5C*; *GAS5*; 细胞增殖; 细胞迁移

核心提要: 检测表明肝癌HepG2细胞组蛋白去

甲基化酶*KDM5C*表达增加;采用短发夹型RNA干扰序列的方法成功构建有效干扰*KDM5C*重组慢病毒载体;将慢病毒转染肝癌后可抑制细胞增殖、迁移并上调lncRNA *GAS5*的表达,*KDM5C*或许可以成为肝癌基因治疗的新靶点.

胡敏敏, 詹浩炼, 刘丽璇, 项梦琦, 蒲泽锦, 李国平, 吴云飞. *KDM5C*基因shRNA重组慢病毒载体的构建及其对肝癌HepG2细胞的增殖和迁移的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 691-701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/691.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.691>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,我国肝癌发病及死亡数约占全球的50%以上且病死率在恶性肿瘤中排第3位,其中男性多于女性^[1,2]. HCC具有进展快、易侵袭转移、复发率高和预后差的特点^[3],因此其早期诊断和有效的治疗尤为重要. HCC的发生发展是复杂的过程,常涉及到癌基因激活、抑癌基因失活等多信号通路和基因调控^[4,5],而这些基因的调控常与表观遗传学有关. 组蛋白甲基化是表观遗传的重要类型之一. 最近研究^[6,7]表明,组蛋白甲基化异常可导致基因错误表达引起发育异常、代谢紊乱甚至肿瘤发生. *KDM5C*是一种组蛋白去甲基化酶,可催化H3K4me3/me2去甲基化而转换为H3K4me2/me1^[8]. *KDM5C*通过降低H3K4三甲基化水平使基因转录处于非活化状态^[9]. *KDM5C*在前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中高表达并参与抑癌基因表达的调控^[10-13]. 然而*KDM5C*在肝癌细胞中的作用目前仍不清楚. *GAS5*是一种抑癌基因,研究表明*GAS5*在多种恶性肿瘤中如胃癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌等表达下调,与肿瘤发展、转移及预后密切相关^[14-17]. *KDM5C*是否影响肝癌细胞lncRNA *GAS5*的表达尚无文献报道. 本研究检测HepG2细胞中*KDM5C*的表达并应用RNA干扰技术,观察沉默*KDM5C*基因后对HepG2细胞增殖、迁移及lncRNA *GAS5*的影响,为肝癌分子靶向治疗打下基础.

1 材料和方法

1.1 材料 人正常肝细胞L02为本实验室保存;肝癌HepG2细胞及293FT购自中科院上海细

胞研究所;胎牛血清及DMEM购自GIBCO公司;胰酶、TRIzol及脂质体Lipofectamine 2000购自美国Invitrogen公司;慢病毒载体系统:pLKD、pLP1、pLP2、pLP/VSVG等质粒及Obio病毒包装转染试剂由上海和元生物公司提供;DNA内切酶(*Age* I 和*Eco* R I)、DNA连接酶、DNAMaker、M-MLV逆转录酶和dNTP购自Takara公司;基因组抽提试剂盒购自上海捷瑞公司;BCA Protein Assay Kit及ECL-PLUS/Ki购自美国Amersham公司;*KDM5C*一抗, GAPDH一抗及MTT试剂盒均购自美国Abcam公司;Goat Anti-mouse IgG二抗(美国Santa-Cruz公司);逆转录试剂盒(日本TakaRa公司);荧光定量PCR试剂盒(日本TakaRa公司);Prestained Protein Ladder(美国Thermo Scientific™公司).

1.2 方法

1.2.1 *KDM5C* shRNA慢病毒载体的构建: 根据GenBank中*KDM5C*的基因序列(NM_004187003823),利用Invitrogen公司在线设计软件(Block-IT RNAi Designer),按照RNA干扰设计原则,设计3对针对*KDM5C*的短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)和一条阴性对照序列(表1)送上海和元生物公司进行引物合成. 将单链的引物退火成双链oligo序列,连接入经*Age* I 和*Eco* R I 内切酶对表达载体进行双酶切得到线性化的RNA干扰载体,替换掉原来的ccdB毒性基因. 转化感受态细胞DH5 α ,将已转化的感受态细胞接种到LB琼脂平板,挑取平板上长出的转化子重悬于10 μ L LB培养液中,取1 μ L做模板进行菌落PCR鉴定,筛选的阳性克隆进行测序验证. 测序验证正确的克隆,进行高纯度质粒抽提.

1.2.2 慢病毒包装和滴度检测: 测序通过的质粒与pLP1、pLP2和pLP/VSVG质粒经病毒包装转染试剂共转染进293FT细胞进行慢病毒包装,培养48、72 h后收集细胞培养上清,用离心超滤装置收集、浓缩病毒,随后采用10%胎牛血清的DMEM培养液稀释慢病毒原液,感染293FT细胞,根据病毒表达绿色荧光蛋白(green fluorescence protein, GFP)产生绿色荧光和孔稀释法测定病毒滴度.

1.2.3 细胞培养: 正常人肝细胞L02和肝癌HepG2细胞于含10%胎牛血清的DMEM培养基,37 $^{\circ}$ C、95%湿度和50 mL/L CO₂常规培养,

□ 相关报道
前期研究表明*KDM5C*在前列腺癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤组织高表达;可通过H3K4me3去甲基化作用抑制抑癌基因启动子复合物形成并参与增强子活性的调控,从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移;*KDM5C*对肝癌细胞是否也存在这种作用尚不清楚,因此本研究进行了探索.

创新亮点

本研究通过短发夹型RNA干扰序列(short hairpin RNA, shRNA)的方法成功构建*KDM5C*基因重组慢病毒载体, 通过干扰*KDM5C*对其在肝癌增殖迁移方面进行了初步探索。作者首次观察到抑制*KDM5C*后细胞生长及迁移出现抑制而且lncRNA *GAS5*表达量上升, 表明*KDM5C*不仅与HepG2细胞恶性生长有关而且参与了lncRNA *GAS5*表达的调控。本研究对于寻找肝癌治疗的新靶点有一定的价值。

表 1 shKDM5C和shNC引物序列

名称	正反义链(5'→3')
shKDM5C-1-F	CCGGGCCAACCTTGTGCAGTGTACTCAAG AGATACACTGCACAAGGTTGGCTTTTTTG
shKDM5C-1-R	AATTCAAAAAAGCCAACCTTGTGCAGTGT ATCTCTTGAGTACACTGCACAAGGTTGGC
shKDM5C-2-F	CCGGCCACAGCAATGCCAGTTTCTCAAG AGAAAACCTGGGCATTGCTGTGGTTTTTTG
shKDM5C-2-R	AATTCAAAAAACCACAGCAATGCCAGTT TTCTCTTGAGAACTGGGCATTGCTGTGG
shKDM5C-3-F	CCGGGCTGACACCTGAACTATTTCTCAAG AGAAAATAGTTCAGGTGTCAGCTTTTTTG
shKDM5C-3-R	AATTCAAAAAAGCTGACACCTGAACTATT TTCTCTTGAGAAATAGTTCAGGTGTCAGC
shNC-F	CCGGTTCTCCGAACGTGTCACGTTTCAAG AGAACGTGACACGTTCCGAGAATTTTTTG
shNC-R	AATTCAAAAAATTCTCCGAACGTGTCACG TTCTCTTGAAACGTGACACGTTCCGGAGAA

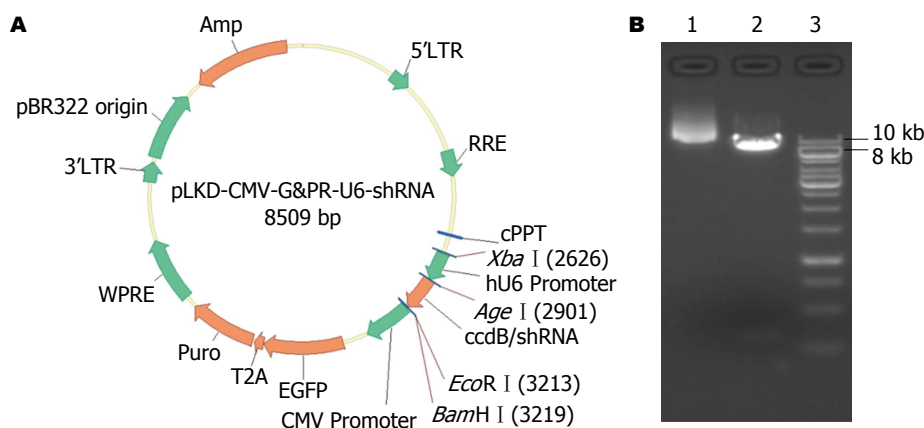
0.05%胰蛋白酶、0.02%EDTA消化细胞, 每2-3 d 传代1次, 取对数生长期的细胞用于实验。

1.2.4 重组慢病毒感染HepG2细胞: 将HepG2细胞接种到6孔板, 每个孔内接种 5×10^4 - 8×10^4 个目的细胞, 铺板时细胞的融合率为30%左右, 每孔加入1.5 mL含10%胎牛血清DMEM培养基; 进行病毒感染时细胞的融合度约为30%-50%左右, 根据预实验总结出此慢病毒转染HepG2的MOI值(MOI = 10)和pIyobrene (5 μg/mL)用量加入HepG2细胞中, 混匀后放于二氧化碳培养箱(37 °C、50 mL/L CO₂)孵育过夜; 在12 h后将含有慢病毒的培养液更换成正常培养液; 实验设置未转染对照组(Control), 空干扰病毒转染组(Lv-shNC), 转染干扰*KDM5C*病毒1组(Lv-shKDM5C-1), 转染干扰*KDM5C*病毒2组(Lv-shKDM5C-2), 转染干扰*KDM5C*病毒3组(Lv-shKDM5C-3)。感染48 h后, 在荧光显微镜下观察HepG2细胞GFP表达情况, 随机选取上中下5个低倍视野, 计数转染细胞占细胞总数的百分比来评价转染效率。

1.2.5 qRT-PCR检测*KDM5C*、*GAS5* mRNA表达: Lv-shKDM5C感染72 h后收集细胞, 采用TRIzol法提取细胞总RNA, 逆转录合成cDNA, 再以cDNA为模板进行Real-time PCR检测。目的基因*KDM5C*上游引物序列为5'-CGGCAGTACCTGCGGTATC-3'; 下游引物序列为5'-TCAGTTCTTCAAGGCTGCG-3';

*GAS5*上游引物序列为5'-TATGGAGAGTC-GGCTTGA-3'; 下游引物序列5'-CTTGCTG-TTGTGGTCATTA-3'; 内参*GAPDH*上游引物序列为5'-GTCAACGGATTTGGTC-TGTATT-3'; 下游引物序列为5'-AGTCTTCTG-GGTGGCAGTGAT-3'。设定程序为两步法Real-Time定量。预变性95 °C, 30 s, 之后每一步变性95 °C, 5 s, 退火延伸60 °C, 34 s, 共进行40个循环。每次在延伸阶段读取吸光值。PCR结束后, 在95 °C变性1 min。然后冷却至55 °C, 使DNA双链充分结合。从55 °C开始到95 °C, 每一步增加0.5 °C, 保持4 s, 同时读取吸光值。制作熔解曲线。PCR结束后, 在95 °C变性1 min。然后冷却至55 °C, 使DNA双链充分结合。从55 °C开始到95 °C, 每一步增加0.5 °C, 保持4 s, 同时读取吸光值。实验重复3次。经SDS2.0软件分析循环阈值(Ct)值。以*GAPDH*作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行目的基因mRNA相对表达水平分析, 其中 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$, $\Delta Ct = Ct_{\text{靶基因}} - Ct_{\text{内参基因}}$ 。

1.2.6 Western blotting检测蛋白表达: 细胞培养72 h后, 弃去细胞培养液, PBS洗涤1-2次; 弃去PBS, 加入适量预冷的NP-40细胞裂解液, 细胞刮刮下细胞, 将样品转移入Ep管中, 冰上裂解细胞10-15 min; 4 °C, 14000 g, 离心5 min; 取上清, 用BCA法测蛋白浓度, 样品-80 °C保存备用。以60 μg/孔上样, 在10%SDS-PAGE凝胶



应用要点
 本文探讨抑制 *KDM5C* 后对肝癌细胞表型及 lncRNA *GAS5* 表达的影响, 为肝癌临床治疗提供新思路。

图 1 慢病毒表达载体和表达载体的线性化。A: 带有GFP荧光和puromycin抗性基因标记的*KDM5C*干扰慢病毒载体; B: 电泳图。1: 未酶切的干扰载体; 2: 经*Age I*和*EcoR I*双酶切的干扰载体; 3: DNA ladder Marker。GFP: 绿色荧光蛋白。

进行电泳分离30 mA 2 h后, 转移至硝酸纤维素膜PVDF膜(4 °C, 300 mA恒流条件下电转120 min)上, 然后用含5%脱脂奶粉的TBST中室温封闭1 h, 加入1:1000稀释的鼠抗人*KDM5C*抗体, 4 °C孵育过夜, 经TBST洗涤10 min×3次后, 加入1:3000稀释的过氧化物酶标记山羊抗鼠IgG的二抗, 室温下孵育PVDF膜2 h, TBST洗膜3次, 每次10 min, 采用Amersham公司ECL+plus™ Western blotting system试剂盒进行显色, 天能4200全自动化学发光成像分析系统曝光。使用该软件进行灰度分析, 以*GAPDH*为内参照, 目的蛋白量 = 目的蛋白条带灰度值/*GAPDH*条带灰度值, 实验重复3次。

1.2.7 MTT法检测细胞增殖: 收集感染后24 h的细胞, 将细胞重悬, 以每孔 5×10^3 个接种于96孔板, 每孔200 μL, 并设置5个复孔。继续培养细胞0、24、48及72 h, 采用MTT法检测细胞生长活性(以490 nm波长处的吸光度值表示), 待测孔加入20 μL MTT, 4 h后弃去旧培养基, 每孔加入150 μL DMSO后水平摇床上轻摇10 min使结晶充分溶解, 在酶标仪上于490 nm波长处测定吸光度值, 以MTT比色值为纵坐标, 时间为横坐标绘制出各组细胞的生长曲线。

1.2.8 细胞划痕实验检测细胞迁移: 将 2×10^6 细胞/孔均匀接种于6孔板中, 置于培养箱孵育至细胞贴壁并形成均匀单层后, 进行划痕; PBS轻洗细胞3次, 去除游离细胞, 加入无血清培养基培养, 倒置显微镜下拍照; 继续培养24、48 h后, 再次拍照; 每次拍照均利用Image J软件测量划痕宽度。每组实验重复3次, 计算划痕修复率。划痕修复率 = (0 h的划痕宽度-48 h的划痕宽度)/0 h的划痕宽度×100%。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 成正态分布的计量资料以mean±SD表示, 组间比较用单因素方差分析, 每组实验至少重复3次, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 表达载体的线性化, 菌落PCR鉴定及测序结果 用*Age I*和*EcoR I*内切酶对表达载体(图1A)进行双酶切得到312 bp的*ccdB*基因和8.2 kb的载体片段, 经酶切后的质粒在8 kb左右的位置出现明显条带, 表明表达载体线性化已达目标(图1B)。3组重组干扰载体转化感受态细胞DH5α后, 各挑取8个菌落进行PCR鉴定, 阳性克隆得到332 bp的片段, 阴性对照(水和空载体质粒作为阴性对照)得到586 bp的片段(图2), 将3组阳性克隆进行测序鉴定, 结果显示序列正确(图2)。

2.2 包装好的慢病毒滴度测定 Lv-sh*KDM5C*和Lv-shNC分别与包装质粒共转染293FT细胞, 细胞的生长状态良好, 提示成功包装病毒。收集病毒, 用稀释法测定滴度: Lv-sh*KDM5C*-1的滴度是 4.95×10^8 TU/mL, Lv-sh*KDM5C*-2的滴度是 3.46×10^8 TU/mL, Lv-sh*KDM5C*-3的滴度是 3.08×10^8 TU/mL, Lv-shNC的滴度是 1.36×10^9 TU/mL。

2.3 重组慢病毒感染HepG2细胞效率 感染48 h后荧光显微镜观察各组细胞报告基因GFP的表达情况。随机选取上中下左右5个视野中的细胞计算转染效率, 绿色荧光率均达到90%以上, 各转染组之间转染效率无明显差异($P > 0.05$, 图3)。

2.4 肝癌细胞中*KDM5C*的表达 将正常肝细胞L02组作为对照, qRT-PCR检测L02和HepG2两

□ 同行评价

本文从RNA干扰的角度研究抑制*KDM5C*基因对肝癌细胞生长及长链非编码RNA *GAS5*表达的影响, 显示肝癌细胞组蛋白去甲基化酶*KDM5C*表达增加, 而干扰*KDM5C*不仅可抑制细胞生长而且可上调lncRNA *GAS5*表达, 为研究组蛋白甲基化参与抑癌非编码RNA调控机制提供新思路, 在一定程度上反映肿瘤研究的先进水平, 具有一定创新性. 整篇文章目的明确, 方法合理, 实验图片精良, 讨论详尽, 内容描述准确.

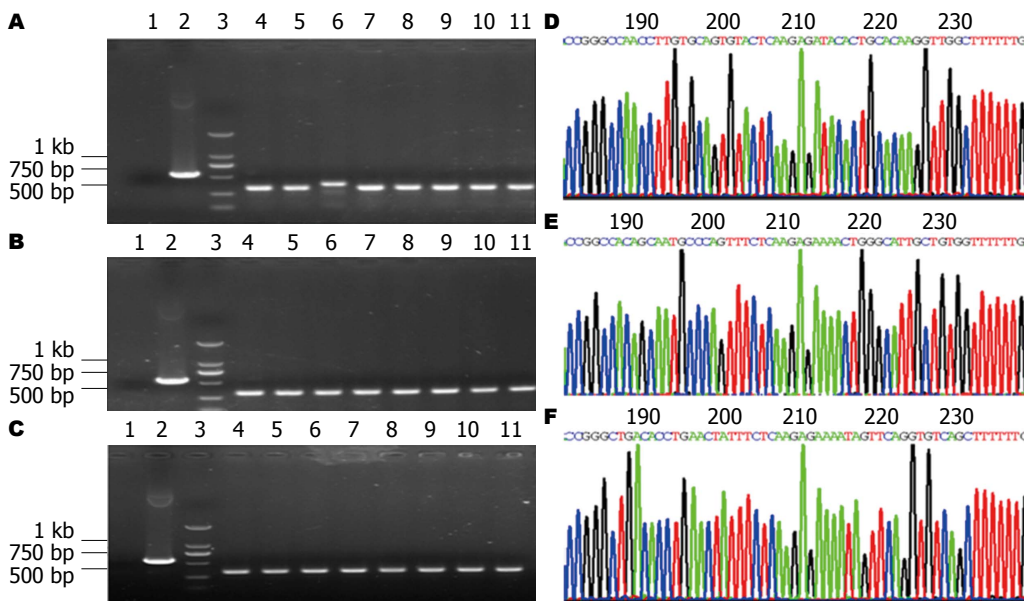


图 2 菌落PCR鉴定图和重组载体测序图. A, B, C分别为shKDM5C-1、shKDM5C-2及shKDM5C-3菌落PCR鉴定图; 1: 阳性对照(水); 2: 阴性对照(空载体质粒); 3: DNA Marker; 4-11为挑取的8个转化子. D, E, F: 分别为shKDM5C-1、shKDM5C-2及shKDM5C-3重组载体部分测序结果.

组细胞mRNA表达水平, 结果显示: HepG2组*KDM5C*基因的相对表达量为L02组的3.62倍(图4A). Western blotting检测两组中*KDM5C*蛋白表达水平, 结果显示: HepG2组*KDM5C*蛋白相对表达量为L02组的3.49倍(图4B,C). 本实验结果表明肝癌细胞*KDM5C*表达均高于正常肝细胞(均 $P < 0.05$, 图4).

2.5 Lv-shKDM5C转染对HepG2细胞*KDM5C*表达的影响 未转染病毒的肝癌HepG2细胞作为阴性对照(Control), 空干扰病毒转染组(Lv-shNC)作为对照, qRT-PCR检测各组细胞mRNA表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-1、Lv-shKDM5C-2、Lv-shKDM5C-3 3组中*KDM5C*的mRNA相对表达量分别为对照组(Lv-shNC)的28%、33%及19%(图5A); Western blotting检测各组细胞*KDM5C*的蛋白表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-1、Lv-shKDM5C-2、Lv-shKDM5C-3 3组中*KDM5C*蛋白的相对表达量分别为对照组的24%、26%及10%(图5B, C), 表明3组病毒载体均对HepG2细胞*KDM5C*的表达有明显干扰效果(均 $P < 0.05$), 其中Lv-shKDM5C-3干扰效果最为显著.

2.6 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞生长的影响 采用MTT法检测各组细胞0、24、48和72 h的生长活性, Lv-shNC组48、72 h HepG2细胞的 A_{490} 值分别为: 0.66 ± 0.07 、 0.87 ± 0.06 ; 而Lv-shKDM5C-3组 A_{490} 值分别为: $0.48 \pm$

0.02 、 0.70 ± 0.03 . 与对照组相比均有显著性差异($P < 0.05$, 图6). 表明干扰*KDM5C*可明显抑制HepG2细胞的增殖.

2.7 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞迁移能力的影响 细胞划痕实验结果显示: Lv-shNC组HepG2细胞48 h划痕修复率为 $60.80\% \pm 8.70\%$, Lv-shKDM5C-3组为 $16.30\% \pm 3.90\%$, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$, 图7), 表明干扰*KDM5C*可明显抑制HepG2细胞的迁移能力.

2.8 Lv-shKDM5C-3转染对HepG2细胞*KDM5C*、*GAS5* mRNA水平的影响 检测两组细胞*KDM5C*、*GAS5*的mRNA表达水平, 结果显示: Lv-shKDM5C-3组中*KDM5C* mRNA相对表达量为对照组的19%, 而*GAS5*的mRNA相对表达量为对照组的1.88倍($P < 0.05$, 图8). 此结果提示干扰*KDM5C*后显著上调*GAS5* mRNA表达.

3 讨论

*KDM5*家族包含*KDM5A*、*KDM5B*、*KDM5C*及*KDM5D* 4种成员, 这些蛋白可以促进转录因子的活化, 因此影响激素反应、干细胞修复、细胞的增殖和分化^[18-21]. 有研究^[22]表明, *KDM5C*在肝癌组织和Huh7、MHCC97L肝癌细胞系中高表达并通过下调抑癌基因*BMP7*表达促进细胞侵袭、转移和上皮间叶组织转化, 扮演癌基因的角色. 然而, *KDM5C*在肝癌

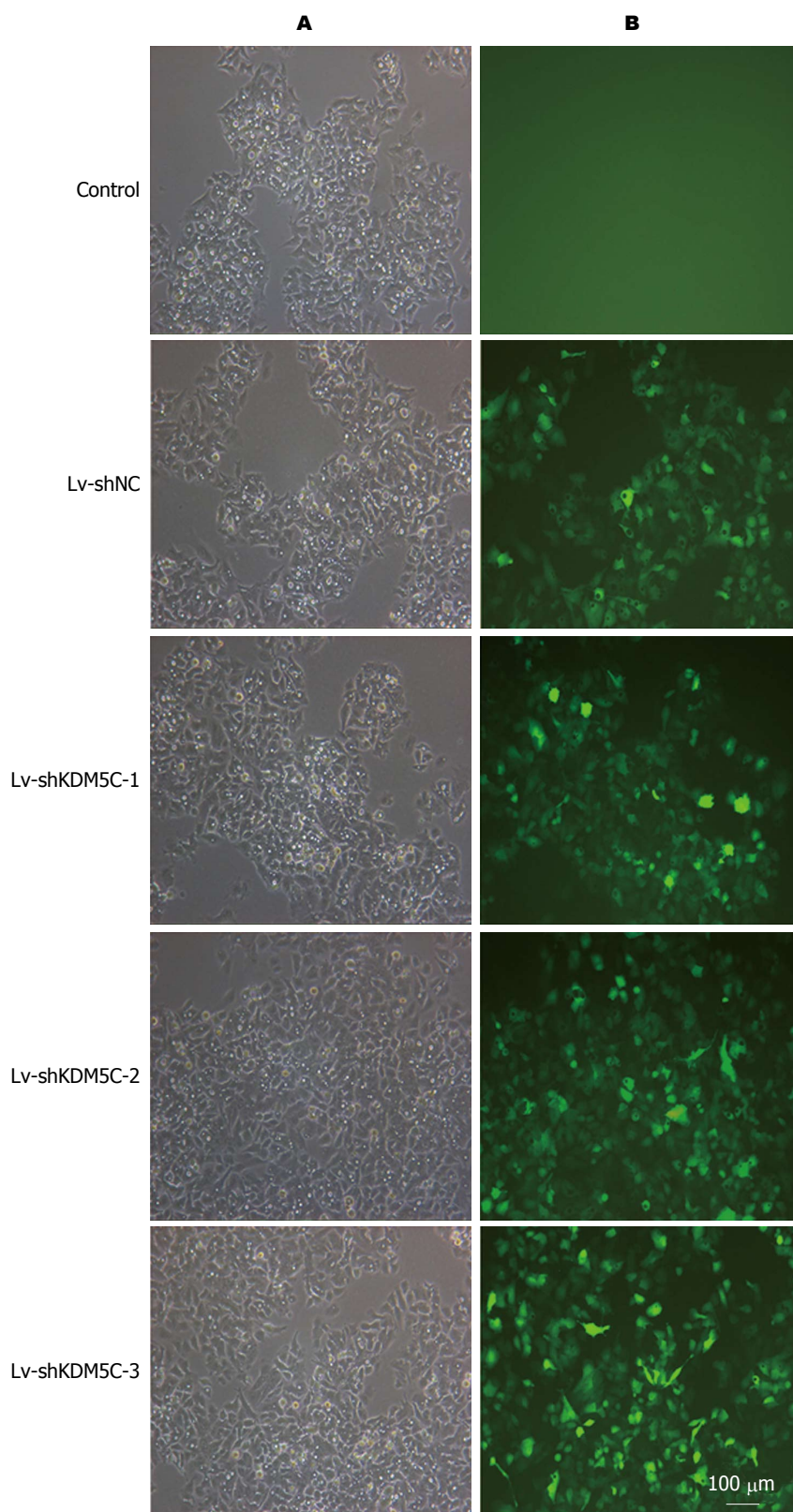


图 3 慢病毒干扰载体感染HepG2细胞(48 h). A: 正常显微镜下观察; B: 荧光显微镜下观察.

HepG2细胞中是否亦异常表达并参与癌症的发生、发展尚不清楚. 本研究采用qRT-PCR和Western blotting技术检测HepG2细胞和正常肝

L02细胞*KDM5C*的表达量, 结果显示*KDM5C*在肝癌HepG2细胞中的表达量明显高于正常肝细胞(图4).

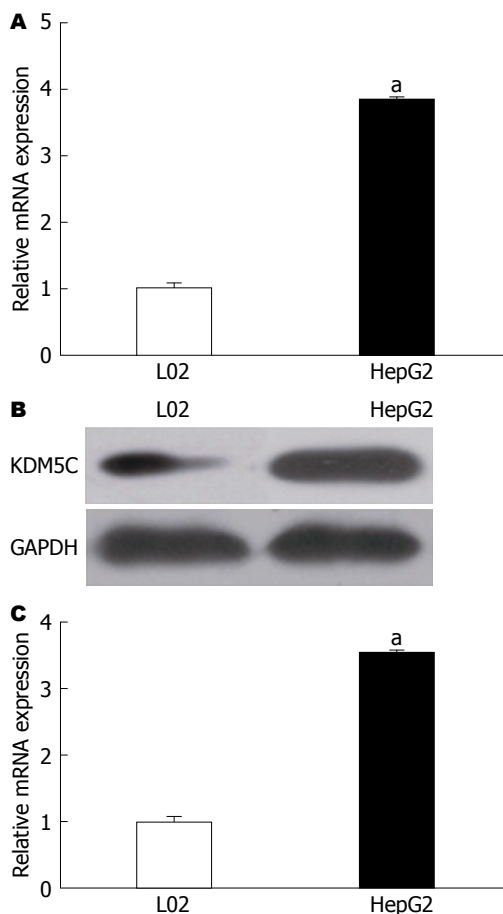


图 4 qRT-PCR和Western blotting检测细胞*KDM5C*表达水平. A: 正常肝细胞L02组和HepG2组细胞*KDM5C*的mRNA相对表达量; B: L02组和HepG2组细胞*KDM5C*蛋白电泳条带; C: L02组和HepG2组细胞*KDM5C*的蛋白相对表达量. ^a*P*<0.05 vs L02组.

RNA干扰技术可以特异性降低或关闭特定基因的表达, 该技术已被广泛用于探索基因功能和恶性肿瘤的基因治疗. shRNA作为RNA干扰的一种方法, 由2个短反方向重复序列和1个loop环组成发夹结构组成, 并由*U6*启动子控制, 随后再连上5-6个T作为RNA聚合酶III的转录终止子. 细胞内转录的shRNA被加工后掺入RNA诱导的沉默复合物, 引导核酸酶降解靶RNA^[23]. 慢病毒载体是在人类免疫缺陷病毒基础上改造成的病毒载体系统, 能高效地将目的基因整合到宿主细胞基因组中且能稳定持久表达. 慢病毒介导RNAi作用持续且稳定, 他可将目的基因整合至靶细胞基因组长期表达, 同时扩大了载体感染细胞的范围, 适于体内基因治疗. 将其作为shRNA的携带者, 不但具备特异性地使基因表达沉默的能力, 还可以充分发挥病毒载体自身所具备的优势, 为研究基因功能提供了更强有力的工具^[24,25]. 本实验采

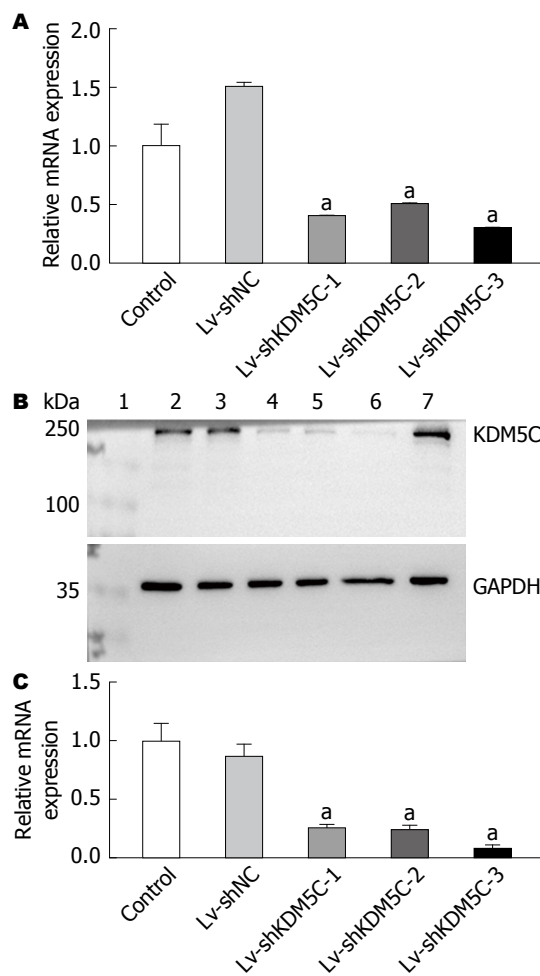


图 5 qRT-PCR和Western blotting检测细胞*KDM5C*表达水平. A: 各组细胞*KDM5C*的mRNA相对表达量; B: 各组细胞*KDM5C*的蛋白电泳图. 1: Marker; 2: Control; 3: Lv-shNC; 4: Lv-shKDM5C-1; 5: Lv-shKDM5C-2; 6: Lv-shKDM5C-3; 7: Control; C: 各组细胞*KDM5C*的蛋白相对表达量. ^a*P*<0.05 vs Lv-shNC组.

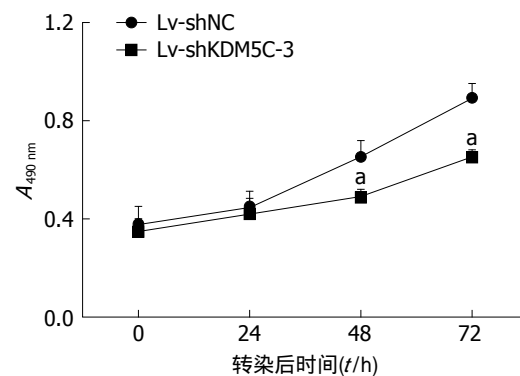


图 6 MTT法检测不同时间HepG2细胞生长状态. Lv-shNC为空白慢病毒转染组; Lv-shKDM5C-3为*KDM5C*慢病毒干扰组. ^a*P*<0.05 vs Lv-shNC组.

用shRNA方法靶向*KDM5C*的3组慢病毒载体, 经检测其病毒滴度分别为 4.95×10^8 TU/mL、 3.46×10^8 TU/mL及 3.08×10^8 TU/mL; 病毒感

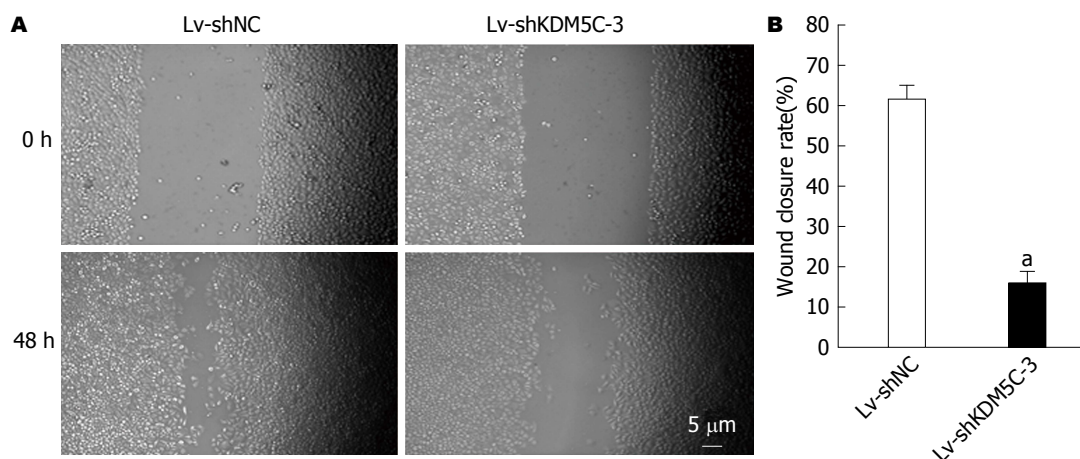


图 7 Lv-shKDM5C对HepG2细胞迁移能力的影响。A: 细胞划痕实验图(Bar = 5 μm); B: 空干扰病毒转染组及*KDM5C*干扰组细胞相对迁移速率的比较。**P*<0.05 vs Lv-shNC组。

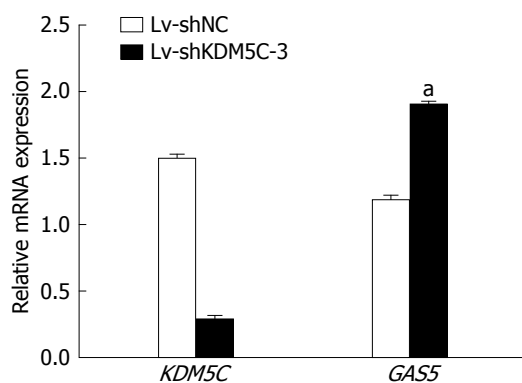


图 8 qRT-PCR检测转染Lv-shKDM5C-3细胞*KDM5C*、*GAS5*的mRNA表达水平。空干扰病毒转染(对照)组; Lv-shKDM5C-3为*KDM5C*慢病毒干扰组。**P*<0.05 vs Lv-shNC组。

染HepG2细胞后绿色荧光率均达到90%以上, 表明构建有效的Lv-shKDM5C病毒载体成功。

H3K4me3多定位于靶基因启动子区域并与基因激活相关, 作为活化性组蛋白修饰可以被特定的蛋白质识别并招募下游的共调节分子, 促进基因转录表达^[26,27]。研究^[28,29]表明*KDM5C*可通过H3K4me3去甲基化作用抑制抑癌基因启动子复合物形成并参与增强子活性的调控。Stein等^[10]报道下调*KDM5C*表达可导致前列腺癌细胞的生长阻滞, 认为*KDM5C*的过表达是前列腺癌切除术后肿瘤复发的一个独立的预测指标; Xu等^[30]报道干扰*KDM5C*在胃癌细胞中可改变抑癌基因*p53*启动子区域H3K4甲基化状态而降低其增殖能力; Wang等^[31]发现在乳腺癌细胞中干扰*KDM5C*亦可改变抑癌基因*BRMS1*启动子区域H3K4甲基化状态而降低细胞转移能力。本实验我们制备了干扰

*KDM5C*的慢病毒载体并感染肝癌HepG2细胞株, 结果观察到干扰*KDM5C*可抑制肝癌细胞的增殖和迁移, 与上述文献报道结果一致, 显示出*KDM5C*可能作为癌基因参与了肝癌的发生及进展。

lncRNA作为表观遗传调控网络中的重要部分在肿瘤的发生、发展中发挥越来越重要的作用。*GAS5*是新近发现的lncRNA。研究^[32]表明, 低表达lncRNA *GAS5*的癌症患者生存期低于高表达的患者, 并且低表达lncRNA *GAS5*与肿瘤远处转移和淋巴结转移有关。本实验我们首次观察到抑制*KDM5C*后lncRNA *GAS5*表达量上升而且细胞生长出现抑制, 表明在肝癌HepG2细胞中*GAS5*的表达受到*KDM5C*的调控。*GAS5*活化如何抑制肿瘤进展其机制有待进一步研究。

总之, 本研究我们成功制备了干扰*KDM5C*的慢病毒载体, 将其转染HepG2细胞可减少*KDM5C*的表达并抑制其增殖和迁移。我们证实干扰*KDM5C*还可增加肝癌细胞lncRNA *GAS5*的表达, 表明组蛋白去甲基化酶*KDM5C*可能参与了*GAS5*表达的调控。

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Aino H, Sumie S, Niizeki T, Kuromatsu R, Tajiri N, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Shimose S, Sumie H, Torimura T, Sata M.

Clinical characteristics and prognostic factors for advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 393-398 [PMID: 24772306 DOI: 10.3892/mco.2014.259]

4 Liu LX, Deng W, Zhou XT, Chen RP, Xiang MQ, Guo YT, Pu ZJ, Li R, Wang GF, Wu LF. The mechanism of adenosine-mediated activation of lncRNA MEG3 and its antitumor effects in human hepatoma cells. *Int J Oncol* 2016; 48: 421-429 [PMID: 26647875 DOI: 10.3892/ijo.2015.3248]

5 Chen RP, Huang ZL, Liu LX, Xiang MQ, Li GP, Feng JL, Liu B, Wu LF. Involvement of endoplasmic reticulum stress and p53 in lncRNA MEG3-induced human hepatoma HepG2 cell apoptosis. *Oncol Rep* 2016; 36: 1649-1657 [PMID: 27432655 DOI: 10.3892/or.2016.4919]

6 Black JC, Van Rechem C, Whetstine JR. Histone lysine methylation dynamics: establishment, regulation, and biological impact. *Mol Cell* 2012; 48: 491-507 [PMID: 23200123 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.11.006]

7 Labbé RM, Holowatyj A, Yang ZQ. Histone lysine demethylase (KDM) subfamily 4: structures, functions and therapeutic potential. *Am J Transl Res* 2013; 6: 1-15 [PMID: 24349617]

8 Klose RJ, Kallin EM, Zhang Y. JmjC-domain-containing proteins and histone demethylation. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 715-727 [PMID: 16983801 DOI: 10.1038/nrg1945]

9 Wynder C, Stalker L, Doughty ML. Role of H3K4 demethylases in complex neurodevelopmental diseases. *Epigenomics* 2010; 2: 407-418 [PMID: 22121901 DOI: 10.2217/epi.10.12]

10 Stein J, Majores M, Rohde M, Lim S, Schneider S, Krappe E, Ellinger J, Dietel M, Stephan C, Jung K, Perner S, Kristiansen G, Kirfel J. KDM5C is overexpressed in prostate cancer and is a prognostic marker for prostate-specific antigen-relapse following radical prostatectomy. *Am J Pathol* 2014; 184: 2430-2437 [PMID: 25016185 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.022]

11 Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *Anticancer Res* 2011; 31: 4115-4125 [PMID: 22199269]

12 Sun YX, Zhang YX, Zhang D, Xu CM, Chen SC, Zhang JY, Ruan YC, Chen F, Zhang RJ, Qian YQ, Liu YF, Jin LY, Yu TT, Xu HY, Luo YQ, Liu XM, Sun F, Sheng JZ, Huang HF. XCI-escaping gene KDM5C contributes to ovarian development via downregulating miR-320a. *Hum Genet* 2017; 136: 227-239 [PMID: 27896428 DOI: 10.1007/s00439-016-1752-9]

13 Kaiser J. Genes link epigenetics and cancer. *Science* 2010; 330: 577 [PMID: 21030621 DOI: 10.1126/science.330.6004.577]

14 Sun M, Jin FY, Xia R, Kong R, Li JH, Xu TP, Liu YW, Zhang EB, Liu XH, De W. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 319 [PMID: 24884417 DOI: 10.1186/1471-2407-14-319]

15 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Kong R, Chen F, Song Y. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer. *Mol Carcinog* 2015; 54 Suppl 1: E1-E12 [PMID: 24357161 DOI: 10.1002/mc.22120]

16 Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 359-370 [PMID: 24789445 DOI: 10.1007/s10549-014-2974-y]

17 Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6776-6783 [PMID: 25400758]

18 Whetstine JR, Nottke A, Lan F, Huarte M, Smolnikov S, Chen Z, Spooner E, Li E, Zhang G, Colaiacovo M, Shi Y. Reversal of histone lysine trimethylation by the JMJD2 family of histone demethylases. *Cell* 2006; 125: 467-481 [PMID: 16603238 DOI: 10.1016/j.cell.2006.03.028]

19 Fodor BD, Kubicek S, Yonezawa M, O'Sullivan RJ, Sengupta R, Perez-Burgos L, Opravil S, Mechtler K, Schotta G, Jenuwein T. Jmjd2b antagonizes H3K9 trimethylation at pericentric heterochromatin in mammalian cells. *Genes Dev* 2006; 20: 1557-1562 [PMID: 16738407 DOI: 10.1101/gad.388206]

20 Kawazu M, Saso K, Tong KI, McQuire T, Goto K, Son DO, Wakeham A, Miyagishi M, Mak TW, Okada H. Histone demethylase JMJD2B functions as a co-factor of estrogen receptor in breast cancer proliferation and mammary gland development. *PLoS One* 2011; 6: e17830 [PMID: 21445275 DOI: 10.1371/journal.pone.0017830]

21 Shi Y, Whetstine JR. Dynamic regulation of histone lysine methylation by demethylases. *Mol Cell* 2007; 25: 1-14 [PMID: 17218267 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.12.010]

22 Ji X, Jin S, Qu X, Li K, Wang H, He H, Guo F, Dong L. Lysine-specific demethylase 5C promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through inhibition BMP7 expression. *BMC Cancer* 2015; 15: 801 [PMID: 26503415 DOI: 10.1186/s12885-015-1798-4]

23 Noguchi K, Ishitu Y, Miyano-Kurosaki N, Takaku H. Expression of shRNA using intron splicing. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2007; (51): 409-410 [PMID: 18029760 DOI: 10.1093/nass/nrm205]

24 Nishitsuji H, Ikeda T, Miyoshi H, Ohashi T, Kannagi M, Masuda T. Expression of small hairpin RNA by lentivirus-based vector confers efficient and stable gene-suppression of HIV-1 on human cells including primary non-dividing cells. *Microbes Infect* 2004; 6: 76-85 [PMID: 14738896 DOI: 10.1016/j.micinf.2003.10.009]

25 Neschadim A, McCart JA, Keating A, Medin JA. A roadmap to safe, efficient, and stable lentivirus-mediated gene therapy with hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1407-1416 [PMID: 18022569 DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.09.014]

26 Shao GB, Chen JC, Zhang LP, Huang P, Lu HY, Jin J, Gong AH, Sang JR. Dynamic patterns of histone H3 lysine 4 methyltransferases and demethylases during mouse preimplantation development. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2014; 50: 603-613 [PMID: 24619213 DOI: 10.1007/s11626-014-9741-6]

- 27 Hung T, Binda O, Champagne KS, Kuo AJ, Johnson K, Chang HY, Simon MD, Kutateladze TG, Gozani O. ING4 mediates crosstalk between histone H3 K4 trimethylation and H3 acetylation to attenuate cellular transformation. *Mol Cell* 2009; 33: 248-256 [PMID: 19187765 DOI: 10.1016/j.molcel.2008.12.016]
- 28 Outchkourov NS, Muiño JM, Kaufmann K, van Ijcken WF, Groot Koerkamp MJ, van Leenen D, de Graaf P, Holstege FC, Grosveld FG, Timmers HT. Balancing of histone H3K4 methylation states by the Kdm5c/SMCX histone demethylase modulates promoter and enhancer function. *Cell Rep* 2013; 3: 1071-1079 [DOI: 10.1016/j.celrep.2013.02.030]
- 29 Sims RJ, Millhouse S, Chen CF, Lewis BA, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Manley JL, Reinberg D. Recognition of trimethylated histone H3 lysine 4 facilitates the recruitment of transcription postinitiation factors and pre-mRNA splicing. *Mol Cell* 2007; 28: 665-676 [PMID: 18042460 DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.010]
- 30 Xu L, Wu W, Cheng G, Qian M, Hu K, Yin G, Wang S. Enhancement of Proliferation and Invasion of Gastric Cancer Cell by KDM5C Via Decrease in p53 Expression. *Technol Cancer Res Treat* 2016 Feb 7. [Epub ahead of print] [PMID: 26858085 DOI: 10.1177/1533034616629261]
- 31 Wang Q, Wei J, Su P, Gao P. Histone demethylase JARID1C promotes breast cancer metastasis cells via down regulating BRMS1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 659-666 [PMID: 26182878 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.049]
- 32 Song W, Wang K, Zhang RJ, Dai QX, Zou SB. Long noncoding RNA GAS5 can predict metastasis and poor prognosis: a meta-analysis. *Minerva Med* 2016; 107: 70-76 [PMID: 26763654]

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》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、中医中药学、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。

环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制

刘洁, 阳学风

■背景资料

目前人类发现环氧合酶(cyclooxygenase, COX)至少有3种亚型, 即COX-1、COX-2和COX-3. COX-1属结构型, 人类COX-1基因定位于第9号染色体q32~33.3, 长度为22 kb, 由11个外显子和10个内含子组成. COX-2属诱导型, 人类COX-2基因位于第1号染色体q252-253, 长度约83 kb, 包含10个外显子, mRNA长4.0 kb, 启动子区有核转录因子-κB、CRE、TATA盒等调控元件. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 定位于9号染色体, 长度为5.2 kb, 主要分布于心脏和大脑皮质.

□同行评议者

高泽立, 副教授, 上海市周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

刘洁, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

刘洁, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465.

作者贡献分布: 本文由刘洁进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科.
yxf9988@126.com
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2016-12-10
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved

Jie Liu, Xue-Feng Yang

Jie Liu, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2016-12-10
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2), an inducible enzyme, is almost not expressed in normal human and rat liver tissues, but is highly expressed in liver tissues of patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Inhibition or interference of COX-2 expression can significantly inhibit the formation of hepatic fibrosis in rats, suggesting that COX-2 is involved in the occurrence and development of hepatic fibrosis; however, the underlying mechanism is unclear. Recent studies have shown that the role of COX-2 in the development of hepatic fibrosis may be related to immune response. In this paper, we review the role of COX-2 and its metabolites in the immune response in liver fibrosis, with an aim to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment of hepatic fibrosis.

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

Key Words: Cyclooxygenase-2; Liver fibrosis; Immunity

Liu J, Yang XF. Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 702-708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.702>

摘要

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种诱导酶. 在正常情况下, 人类和大鼠肝组织几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达. 抑制或干扰COX-2表达可

显著抑制大鼠肝纤维化的形成. 提示COX-2参与肝纤维发生、发展过程. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制, 旨在为临床防治肝纤维化提供新的途径和理论依据.

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

关键词: 环氧合酶-2; 肝纤维化; 免疫

核心提要: 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在人类和大鼠正常肝组织不表达, 慢性肝炎和肝硬化的肝组织高表达, 抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠肝纤维化的形成, 提示COX-2参与肝纤维化发生、发展过程. 但是, COX-2参与机制并不清楚, 近期一些研究表明COX-2及代谢产物参与肝纤维化的机制可能与免疫反应有关.

刘洁, 阳学风. 环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 702-708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.702>

0 引言

肝硬化是临床上严重危害人类健康的常见疾病. 肝硬化发生、发展的核心问题是肝纤维化. 肝纤维化发展到一定程度, 肝小叶结构改建, 假小叶形成, 成为肝硬化, 并与肝癌有一定的关联性. 世界著名肝病权威美国Hans Popper教授指出: 谁将阻止或延缓肝纤维化的发生, 谁就将治愈大多数慢性肝病. 然而, 肝纤维化的发生机制目前尚未完全明了. 因此, 从新的视角深入探讨肝纤维化的发生机制, 对阻止或延缓肝纤维化的发生和慢性肝病的治疗具有重要意义.

研究表明, 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在肝纤维化的发生、发展中具有重要地位. COX-2是一种诱导型酶, 在正常情况下, 人类和大鼠肝细胞几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达, 其表达量随着肝纤维化程度的加重而增加, 提示COX-2参与肝纤维发生发展过程^[1-3], 而且, 研究结果显示抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠

肝纤维化的形成^[1,2]. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 研究报道, COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文主要围绕COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制进行综述和总结.

1 COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.1 COX-2结构与功能 研究发现COX包括3种亚型: COX-1, COX-2, COX-3. COX-1被视为“管家酶”, 在大多数正常组织中少量、稳定的表达, 其催化的产物对维持组织细胞内环境稳定发挥重要作用^[4]. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 主要分布于心脏和大脑皮质. COX-2是一种诱导型酶, 位于肝脏的血管内皮细胞、单核样细胞和枯否细胞(kupffer cell, KC)等炎性细胞中, 他在正常组织中较少表达, 在肝脏中几乎不表达^[5]. 当细胞受到炎性细胞因子[白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)]、生长因子、致癌物、机械损伤等刺激时, COX-2会被诱导表达. COX-2抑制剂可以通过抑制COX-2的表达, 参与炎症反应、细胞增殖、凋亡、肿瘤发生和肝纤维化等重要病理生理过程的调节^[6,7].

1.2 COX-2代谢通路 COX-2是人体内催化花生四烯酸转变成前列腺素H₂(prostaglandin H₂, PGH₂)的关键酶, PGH₂是各种前列腺素的共同前体, 在异构酶和还原酶的作用下分别代谢为前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、前列腺素F₂(prostaglandin F₂, PGF₂), 在前列环素合成酶及血栓素合成酶的作用下分别代谢为前列环素I₂(prostacyclin, PGI₂)、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)^[8]. PGE₂存在于大多数哺乳动物体内, 在单个机体内的分布也是非常广泛的. 在炎症形成过程中, PGE₂的4种不同受体(EP1-EP4)对免疫细胞进行调控并分泌细胞因子, 参与炎症的不同阶段, 且在致炎和抗炎2个方向上参与整个调节过程^[9,10]. PGI₂是一种血管活性物质, 与细胞膜上组织特异性的G蛋白偶联受体前列环素受体相结合, 激活腺苷酸环化酶, 增加环磷酸腺苷的含量, 激活蛋白激酶A, 从而发挥血小板抗聚集、扩张血管、心肌保护等作用^[11,12]. TXA₂与其特异性TXA₂受体(TP α 、TP β)结合, 诱导血小板聚集、血管和

研究前沿 COX-2及代谢产物对肝纤维化的具体作用机制是目前该研究领域的研究热点、重点. COX-2及代谢产物对肝纤维化的作用, 目前的研究比较零碎. COX-2及不同代谢产物对不同病因肝纤维化的作用, 均需要系统地加以甄别; COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应有关的免疫细胞活性、细胞因子分泌及相应的信号通路, 免疫细胞及细胞因子对肝星状细胞的活化、增殖、凋亡、衰老、自噬、细胞外基质的合成等需要深入系统研究; 干扰COX-2, 不但会影响前列腺素的合成, 而且可能对花生四烯酸其他代谢途径造成影响, 因此需要其他代谢途径产物进行分析研究.

□ 相关报道
COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应的影响, 未见综述报道。

平滑肌收缩, 刺激血管平滑肌有丝分裂和肥大, 故在多种疾病的发病机制中起着重要作用^[13]。

1.3 COX-2及其代谢产物对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.3.1 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应: 当肝脏遭受损伤时, 肝脏会发生变性坏死, 激活机体内某些免疫细胞并分泌炎症细胞因子, 从而促进肝纤维化的发生和发展。研究^[14,15]发现, 炎症介质可诱导COX-2表达上调, 促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化和增殖, 使得细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积, 炎症反应更为严重, 进一步加剧肝纤维化程度。Paik等^[16]研究COX-2抑制剂对HSC的作用, 结果表明COX-2抑制剂均能抑制HSC增殖, 其中塞来昔布能导致HSC凋亡, 并显著抑制HSC中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA), 转化生子因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)和I型胶原蛋白的表达。Planagumà等^[17]在乙醇灌胃制备大鼠酒精性肝病模型的实验中发现, 有坏死表现的模型KC中, 其COX-2表达明显上升。实验结果显示KC是肝脏免疫反应的重要参与者, 当予以COX-2抑制剂继续作用时可抑制KC的增殖并促其凋亡, 肝损伤得到改善。Liu等^[18]研究发现在免疫性肝纤维中, 肝脏的炎症反应变少, 体内的前列腺素水平也显著减少, 若给予COX-2选择性抑制剂, 体内的前列腺素水平进一步减少, 从而使得机体免疫力增强, 失去其保护肝实质的作用, 导致免疫性肝纤维化程度加重。

1.3.2 COX-2代谢产物参与肝纤维化进程中免疫反应: 前列腺素是COX的代谢产物, 在生理状态下具有免疫抑制功能, 也能保护肝实质细胞免受损害。PGE₂是COX的脂质代谢产物, 具有广泛的免疫抑制作用, 能够抑制巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞的功能^[19,20]。Ivanova等^[21]建立肺纤维模型动物中, 发现早期抑制PGE₂可使肺纤维化程度加重, 但予以PGE₂后肺泡炎症和纤维化程度减轻, 原因是PGE₂能够减少TNF- α 的含量使得炎症反应程度减轻, 从而抑制肺纤维化的进展。Yin等^[22]在研究COX-2代谢产物前列腺素在刀豆素A诱导的小鼠免疫性肝组织损伤中的作用时, 发现给予的贝前列素(PGI₂的衍生物), 可直接作用于肝内自然杀伤性细胞、T淋巴细胞, 并下调这些细胞产生的IFN- γ , 而IFN- γ 又是调节刀豆素A诱导的肝

损伤过程中的重要物质。TXA₂是血管收缩剂之一, 可由KC产生, Steib等^[23,24]在研究激活的KC是如何增加肝脏门脉高压实验中, 指出激活的KC可通过释放TXA₂增加肝脏的门脉压, 且该反应在胆管结扎所致的肝纤维化大鼠模型中表现更突出。另外KC可产生氧化剂, 也可以被氧化剂激活, 当氧化剂再次激活KC时, KC会产生TXA₂, 连同随后由TXA₂诱导的Rho激酶介导的肝内微循环血管收缩, 使得肝门脉压增高, 促肝纤维化发展。

2 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应的作用机制

2.1 COX-2及代谢产物与单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞是人体内重要的非特异性免疫细胞, 不仅可以迅速识别并清除进入体内的抗原, 发挥免疫监视功能, 还能够激活T、B淋巴细胞, 介导特异性免疫反应。另外, 其分泌的细胞因子、趋化因子也能调节其他免疫细胞的功能。在肝纤维化进展过程中, 单核/巨噬细胞在启动炎症反应、激活HSC等方面发挥着重要作用。

2.1.1 COX-2与单核/巨噬细胞: 当肝脏受损时, 肝组织的巨噬细胞表达和单核吞噬细胞募集迅速增加, COX-2表达也增加。研究证明COX-2的组成性表达主要发生在KC, KC是存在于肝血窦内的巨噬细胞, 肝脏受损时, KC被激活后会释放大量炎症物质介导炎症反应。例如KC释放的细胞因子可直接刺激HSC增殖活化和胶原蛋白的合成, 分泌的趋化因子可募集其他免疫细胞到受损部位, 促进肝细胞损伤和肝纤维化的形成^[25,26]。Wei等^[27]建立慢性酒精性肝损伤的大鼠模型, 发现抑制COX-2过表达, 可降低血浆内毒素、TLR4、CD14等表达水平, 抑制KC活化, 缓解肝实质细胞的损伤。

2.1.2 COX-2代谢产物与单核/巨噬细胞: PGE₂由KC释放后, 能调控粒细胞中细胞因子的产生来影响免疫系统。O'Brien等^[28]发现肝硬化患者的血浆能抑制巨噬细胞分泌炎症细胞因子和吞噬外来细菌, 而该作用主要依赖于PGE₂与其受体EP1-3相结合来发挥免疫抑制效应, 从而确定PGE₂是肝硬化发生免疫抑制效应的主要贡献者。Miller等^[29]在实验研究中表明内皮素-1(endothelin-1, ET-1)与G蛋白偶联的ET受体B相互作用诱导激活cPLA₂, 而活化的KC产生的TXA₂受cPLA₂控制。当发生肝纤维化时,

诱导cPLA₂、COX-2、血栓素合酶的上调可以促进KC大量释放TXA₂。

2.2 COX-2及其代谢产物与淋巴细胞 肝内有丰富的淋巴细胞(包括NK细胞、NKT细胞、T细胞、B细胞), 约占肝非实质细胞的25%。NK细胞、NKT细胞与单核/巨噬细胞共同组成了肝脏的天然免疫系统, 通过产生促炎细胞因子和杀伤肝细胞加速肝脏的损伤。而T细胞、B细胞是获得性免疫细胞, 被激活后分别介导细胞免疫反应和体液免疫反应, 清除进入体内的异物。

2.2.1 COX-2与淋巴细胞: 研究^[30]表明, COX-2抑制剂对肝肿瘤的生长具有免疫抑制作用, 其作用机制是COX-2抑制剂通过促进淋巴细胞浸润使抗肿瘤免疫应答增强, 且该作用依赖于B淋巴细胞或T淋巴细胞。在肝肿瘤模型中, COX-2的表达与调节性T细胞呈正相关, 与CD4⁺ T细胞呈负相关, 而调节性T细胞以COX-2依赖的方式抑制局部免疫反应^[31]。因此, 在进一步探讨COX-2抑制剂塞来昔布对肝癌小鼠模型中调节性T细胞的影响时, 发现予以COX-2抑制剂后能明显降低肝癌小鼠模型中调节性T细胞在外周血或癌组织中的比例^[32]。另外, Li等^[33]研究COX-2在脓毒症大鼠的肝组织免疫功能中的作用, 发现COX-2选择性抑制剂NS-398可以阻止肝组织内TNF- α 的产生降低, 同时增加CD4:CD8的比值, 改善了炎症细胞因子、CD4⁺和CD8⁺ T细胞的平衡, 细胞免疫功能增加, 从而减少肝损伤。

2.2.2 COX-2代谢产物与淋巴细胞: PGE₂发挥的多种生物效应主要是由G蛋白偶联的受体所介导, 且不同亚型与不同的信号通路偶联可产生不同的生物学效应。在免疫系统中, EP1-EP4受体在NK细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等多种免疫细胞中广泛表达。Zhang等^[34]在研究乙型肝炎相关性肝衰竭患者的NK细胞的表型和功能时, 发现患者的肌成纤维细胞会释放PGE₂来抑制NK细胞的功能, 促进肝脏再生和防止肝脏进一步的损伤。Deng等^[35,36]发现小肠黏液衍生的纳米样颗粒可稳定携带PGE₂迁移到肝脏, 一方面, 失活NKT细胞中的糖原合酶激酶3 β 激活Wnt/ β 信号转导通路; 另一方面, 糖脂的呈递和Toll样受体的介导, 能够修饰树突细胞诱导IL-12和IFN- β 的产生, 从而诱导NKT细胞发生无能反应。因此, PGE₂可用于自身免疫性肝脏疾病的治疗。

2.3 COX-2及其代谢产物与细胞因子 细胞因子是免疫细胞合成分泌的重要化学介质, 其对肝纤维化的影响较为复杂, 如TNF- α 、IL-8、IFN- γ 等是典型的促炎性细胞因子, IL-10、TGF- β 等是肝内有效的抗炎性细胞因子, 这些细胞因子作用于相应受体, 调节免疫细胞分化增殖及功能, 在协调机体的免疫炎症反应同时影响纤维化进程。

2.3.1 COX-2与细胞因子: Hu等^[37]建立野生型小鼠和COX-2基因敲除小鼠肝纤维化模型进行对比实验, 发现野生型实验组小鼠血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、IV型胶原蛋白、III型前胶原蛋白及 α -SMA的表达含量均高于基因敲除实验组。而COX-2抑制剂代他考昔同时作用于野生型实验组后, 小鼠的各表达量均明显低于未用药前。Kim等^[38]将选择性COX-2抑制剂美洛昔康作用于胆管结扎所致的肝纤维化小鼠模型中, 发现小鼠体内的 α -SAM、TGF- β ₁和COX-2表达水平均降低, 且COX-2、TGF- β ₁和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9的产生水平也同时下调。这说明选择性COX-2抑制剂美洛昔康改善肝纤维化, 跟肝内TGF- β ₁表达降低和COX-2活性减弱有密切关系。Wen等^[39]对肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)大鼠模型予以塞来昔布治疗, 发现肝内TNF- α 、IL-6、COX-2、PGE₂、MMP-2、MMP-9、TGF- β ₁、 α -SMA等表达明显下调, 相比未加塞来昔布的TAA大鼠模型, 其I型胶原蛋白表达水平降低, 肝纤维化区域明显缩小。其机制是COX-2抑制剂塞来昔布通过抑制肝细胞上皮间质转化, 进而抑制TGF- β ₁/Smad信号通路和减少肝内炎症运输, 从而逆转肝纤维化发展。Gao等^[40]在TAA大鼠模型中予以COX-2抑制剂塞来昔布治疗, 发现阻断肝肠轴炎症运输通路(即COX-2/PGE₂/ep-2-p-ERK通路), 能够降低肠壁内LPS、TNF- α 和IL-6 α 水平, 改善肠道上皮屏障功能, 进而改善TAA大鼠模型的肝纤维化状况。由此可见, COX-2表达在肝纤维化进展中发挥重要作用, COX-2抑制剂通过抑制HSC的活化和增殖来调控炎症细胞因子的分泌, 进而影响肝纤维化的进程。

2.3.2 COX-2代谢产物与细胞因子: Dieter等^[41]报道PGE₂是肝纤维化的有效抑制剂, 对肝纤维化过程中不同细胞因子和生长因子的形成

创新盘点
本文从免疫反应这一视角阐述了COX-2及代谢产物对肝纤维化进程的影响及作用机制, 为寻找肝纤维化新的防治方法开辟了新的途径。

应用要点

近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关。本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制,旨在为肝纤维化防治提供新的途径和理论依据。

起重要调节作用。体现在PGE₂能抑制IL-1、内皮素-1和TNF- α 的释放,并通过KC诱导IL-10和一氧化氮的释放。Hui等^[42]在研究PGE₂对TGF- β_1 介导的HSC I型胶原蛋白形成的影响时,发现HSC中予以外源性PGE₂后, I型胶原蛋白的表达明显降低。Zakaria等^[43]发现瑞巴匹特可抑制由CCl₄诱导的肝纤维化发展,其作用机制是瑞巴匹特使得肝内PGE₂和抗炎细胞因子IL-10水平提高,从而发挥抗纤维化效应。因此可以得出,COX-2代谢产物PGE₂可能是通过抑制HSC内由TGF- β_1 介导的 I型胶原蛋白合成,来改善体内肝纤维化进程。

2.4 COX-2与趋化因子 趋化因子是一组具有趋化作用的低分子量细胞因子,在肝纤维化过程中,趋化因子作用于HSC细胞膜上CCR、CXCR等趋化因子受体,刺激HSC合成ECM或分泌多种趋化因子[单核细胞趋化因子(monocyte chemotaxis factor, MCP)-1、IL-8]来参与炎症反应。另外,趋化因子与细胞因子之间相互调节,并激活免疫细胞,促进肝纤维化或肝脏组织重构。

趋化因子募集和激活免疫细胞来参与各种病理生理状态下的炎症反应。当肝脏发生损伤时,HSC通过表达MCP进行调节^[44]。而CXC家族趋化因子IL-8已被证明能影响免疫细胞趋化作用^[45]。Cheng等^[46]在研究COX-2抑制剂NS-398对HSC LI90细胞的作用时,发现予以不同浓度的NS-398后,HSC LI90细胞分泌的IL-8、IL-6受到不同程度的抑制,COX-2抑制剂可能是通过减少IL-8、IL-6的分泌来影响肝纤维化进程。Yu等^[47]在研究HBV与炎症之间的网络关系时,发现HBV患者体内IL-8、IL-29和COX-2表达均增强,激活IL-8可使淋巴细胞和肝细胞产生IL-29,从而增强COX-2表达。反之,COX-2通过减少IL-8的产生来抑制IL-29表达。另外,COX-2的表达可由IL-8介导CREB和C/EBP信号通路来激活。Chen等^[48]在HCV患者体内进一步证实了,肝内炎症和肝损伤可诱导COX-2及IL-8显著表达,且COX-2的表达上调由IL-8激活ERK和JNK信号通路来实现。因此,COX-2通过与趋化因子之间的相互调节来影响肝纤维化进程。

3 展望

研究表明,肝内的免疫细胞在致病因子的作用

下产生各种炎症细胞因子,激活HSC,使ECM过度沉积,导致肝纤维化的发生。而COX-2以多种方式参与肝纤维化进程,COX-2抑制剂通过抑制COX-2的表达,抑制HSC和免疫细胞的活性,并使其分泌的炎症细胞因子呈低表达状态,进而达到抗纤维化效果。根据目前研究现状,了解到COX-2、肝纤维化的发生与免疫反应密切相关,如何通过抑制COX-2的表达,抑制HSC的活化、增殖,来调节免疫细胞的功能,减少炎症细胞因子、趋化因子的产生,这对肝纤维化的逆转防治有着重要意义。因而,进一步研究COX-2在肝纤维化进程中免疫反应的作用机制,将为肝纤维化的防治提供新的途径。

4 参考文献

- 周筱艳, 阳学风. 环氧合酶-2抑制剂尼美舒利对大鼠肝纤维化的影响. *中华消化杂志* 2004; 24: 441-442
- Ekor M, Odewabi AO, Kale OE, Adesanoye OA, Bamidele TO. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, lowers plasma cholesterol and attenuates hepatic lipid peroxidation during carbon-tetrachloride-associated hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36: 1-8 [PMID: 22168377 DOI: 10.3109/01480545.2011.642380]
- Kwon SH, Jeong SW, Jang JY, Lee JE, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Jin SY. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 287-294 [PMID: 23091809 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.287]
- Gomaa WM, Ibrahim MA, Shatat ME. Overexpression of cyclooxygenase-2 and transforming growth factor-beta 1 is an independent predictor of poor virological response to interferon therapy in chronic HCV genotype 4 patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 59-65 [PMID: 24496160 DOI: 10.4103/1319-3767.126324]
- Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 236-245 [PMID: 17699212 DOI: 10.2215/cjn.00890805]
- 陈晶, 杜雅菊. 环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1321-1325
- Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int* 2015; 15: 106 [PMID: 26549987 DOI: 10.1186/s12935-015-0260-7]
- Koerberle A, Werz O. Perspective of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders. *Biochem Pharmacol* 2015; 98: 1-15 [PMID: 26123522 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.022]
- Biswas S, Bhattacharjee P, Paterson CA, Tilley SL, Koller BH. Ocular inflammatory responses in the EP2 and EP4 receptor knockout mice. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14: 157-163 [PMID: 16766399 DOI: 10.1080/09273940-600665879]
- Arroyo V, Moreau R. Tying up PGE2 with

- albumin to relieve immunosuppression in cirrhosis. *Nat Med* 2014; 20: 467-469 [PMID: 24804750 DOI: 10.1038/nm.3553]
- 11 Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol* 2011; 2: 24 [PMID: 21687516 DOI: 10.3389/fphar.2011.00024]
 - 12 Deacon K, Knox AJ. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathways: role of a phospholipase A(2)(cPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop. *J Biol Chem* 2010; 285: 25913-25927 [PMID: 20452970 DOI: 10.1074/jbc.M110.139485]
 - 13 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2013; 58: 1424-1435 [PMID: 23703868 DOI: 10.1002/hep.26520]
 - 14 Yu J, Ip E, Dela Peña A, Hou JY, Sesha J, Pera N, Hall P, Kirsch R, Leclercq I, Farrell GC. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology* 2006; 43: 826-836 [PMID: 16557554 DOI: 10.1002/hep.21108]
 - 15 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009; 58: 111-117 [PMID: 18832522 DOI: 10.1136/gut.2008.157735]
 - 16 Paik YH, Kim JK, Lee JI, Kang SH, Kim DY, An SH, Lee SJ, Lee DK, Han KH, Chon CY, Lee SI, Lee KS, Brenner DA. Celecoxib induces hepatic stellate cell apoptosis through inhibition of Akt activation and suppresses hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2009; 58: 1517-1527 [PMID: 19201774 DOI: 10.1136/gut.2008.157420]
 - 17 Planagumà A, Clària J, Miquel R, López-Parra M, Titos E, Masferrer JL, Arroyo V, Rodés J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 reduces liver fibrosis by mechanisms involving non-parenchymal cell apoptosis and PPAR γ activation. *FASEB J* 2005; 19: 1120-1122 [PMID: 15876570 DOI: 10.1096/fj.04-2753fje]
 - 18 Liu H, Wei W, Li X. Celecoxib exacerbates hepatic fibrosis and induces hepatocellular necrosis in rats treated with porcine serum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 88: 63-67 [PMID: 19007904 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2008.10.002]
 - 19 Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012; 188: 21-28 [PMID: 22187483 DOI: 10.4049/jimmunol.1101029]
 - 20 Koeberle A, Werz O. Inhibitors of the microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 as alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—a critical review. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4274-4296 [PMID: 19754418 DOI: 10.2174/092986709789578178]
 - 21 Ivanova V, Garbuzenko OB, Reuhl KR, Reimer DC, Pozharov VP, Minko T. Inhalation treatment of pulmonary fibrosis by liposomal prostaglandin E2. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84: 335-344 [PMID: 23228437 DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.023]
 - 22 Yin H, Cheng L, Langenbach R, Ju C. Prostaglandin I(2) and E(2) mediate the protective effects of cyclooxygenase-2 in a mouse model of immune-mediated liver injury. *Hepatology* 2007; 45: 159-169 [PMID: 17187424 DOI: 10.1002/hep.21493]
 - 23 Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, Prüfer T, Göke B, Bilzer M. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007; 47: 228-238 [PMID: 17573142 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.019]
 - 24 Steib CJ, Bilzer M, Härtl JM, Beitinger F, Gülberg V, Göke B, Gerbes AL. Kupffer cell activation by hydrogen peroxide: a new mechanism of portal pressure increase. *Shock* 2010; 33: 412-418 [PMID: 20118678 DOI: 10.1097/SHK.0b013-e3181b85934]
 - 25 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827 DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7413]
 - 26 López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, Aguirre-García J, Ledezma-Soto Y, León-Cabrera S, Gudiño-Zayas M, Guzmán C, Gutiérrez-Reyes G, Hernández-Ruiz J, Camacho-Arroyo I, Robles-Díaz G, Kershenobich D, Terrazas LI, Escobedo G. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1273-1286 [PMID: 22110380 DOI: 10.7150/ijbs.7.1273]
 - 27 Wei J, Huang Q, Huang R, Chen Y, Lv S, Wei L, Liang C, Liang S, Zhuo L, Lin X. Asiatic acid from *Potentilla chinensis* attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and Kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1980-1989 [PMID: 24432383 DOI: 10.1248/bpb.b13-00634]
 - 28 O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, Newson J, Karra E, Winstanley A, Alazawi W, Garcia-Martinez R, Cordoba J, Nicolaou A, Gilroy DW. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014; 20: 518-523 [PMID: 24728410 DOI: 10.1038/nm.3516]
 - 29 Miller AM, Zhang JX. Altered endothelin-1 signaling in production of thromboxane A2 in kupffer cells from bile duct ligated rats. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 441-452 [PMID: 20003820 DOI: 10.1038/cmi.2009.56]
 - 30 de Heer P, Sandel MH, Guertens G, de Boeck G, Koudijs MM, Nagelkerke JF, Junggeburst JM, de Bruijn EA, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Celecoxib inhibits growth of tumors in a syngeneic rat liver metastases model for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 811-819 [PMID: 18247029 DOI: 10.1007/s00280-007-0668-4]
 - 31 Gao YW, Chen YX, Wang ZM, Jin J, Li XY, Zhou le D, Huo Z, Zhou JH, Chen W. Increased expression of cyclooxygenase-2 and increased infiltration of regulatory T cells in tumors of patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2009; 79: 169-176 [PMID: 19329856 DOI: 10.1159/000210266]
 - 32 Xu DH, Chen L, Tang CW, Wang CH, Meng WT. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on CD4+ CD25+ regulatory T cells in mouse hepatocellular

□ 同符评价
本文综述了大量文献, 层次清楚, 论点明确, 值得广大临床医师及基础研究者阅读。

- carcinoma. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 44: 545-549 [PMID: 24059105]
- 33 Li B, Li YM, Li X, Shi B, He MY, Zhu XL, Zhou WC, Wachtel MS, Frezza E. COX-2 inhibition improves immune system homeostasis and decreases liver damage in septic rats. *J Surg Res* 2009; 157: 43-47 [PMID: 19765729 DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.020]
- 34 Zhang M, Wang F, Chong Y, Tai Q, Zhao Q, Zheng Y, Peng L, Lin S, Gao Z. Liver myofibroblasts from hepatitis B related liver failure patients may regulate natural killer cell function via PGE2. *J Transl Med* 2014; 12: 308 [PMID: 25367326 DOI: 10.1186/s12967-014-0308-9]
- 35 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Wang Q, Jiang H, Zhang L, Kronenberg M, Yan J, Miller D, Zhang HG. Intestinal mucus-derived nanoparticle-mediated activation of Wnt/ β -catenin signaling plays a role in induction of liver natural killer T cell anergy in mice. *Hepatology* 2013; 57: 1250-1261 [PMID: 22991247 DOI: 10.1002/hep.26086]
- 36 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Liu Y, Jiang H, Zhang L, Mobley J, McClain C, Feng W, Grizzle W, Yan J, Miller D, Kronenberg M, Zhang HG. Exosome-like nanoparticles from intestinal mucosal cells carry prostaglandin E2 and suppress activation of liver NKT cells. *J Immunol* 2013; 190: 3579-3589 [PMID: 23467936 DOI: 10.4049/jimmunol.1203170]
- 37 Hu H, Jing X, Zou X, Wu J. Role of cyclooxygenase 2 and its inhibitor valdecoxib in liver fibrosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 784-787 [PMID: 24844967]
- 38 Kim SM, Park KC, Kim HG, Han SJ. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on liver fibrosis in rats with ligated common bile ducts. *Hepatol Res* 2008; 38: 800-809 [PMID: 18462380 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00339.x]
- 39 Wen SL, Gao JH, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Huang ZY, Liu ZX, Tang CW. Celecoxib attenuates hepatic cirrhosis through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition of hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1932-1942 [PMID: 24909904 DOI: 10.1111/jgh.12641]
- 40 Gao JH, Wen SL, Tong H, Wang CH, Yang WJ, Tang SH, Yan ZP, Tai Y, Ye C, Liu R, Huang ZY, Tang YM, Yang JH, Tang CW. Inhibition of cyclooxygenase-2 alleviates liver cirrhosis via improvement of the dysfunctional gut-liver axis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G962-G972 [PMID: 27056726 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2015]
- 41 Dieter P, Scheibe R, Bezugla Y, Matthé E, Schuch S, Treffkorn L, Bernard B, Kamionka S, Kolada A. The regulatory role of prostaglandin E2 in liver (patho) physiology is controlled at its site of synthesis and its action on the receptors. *Comp Hepatol* 2004; 3 Suppl 1: S35 [PMID: 14960187 DOI: 10.1186/1476-5926-2-S1-S35]
- 42 Hui AY, Dannenberg AJ, Sung JJ, Subbaramaiah K, Du B, Olinga P, Friedman SL. Prostaglandin E2 inhibits transforming growth factor beta 1-mediated induction of collagen alpha 1(I) in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004; 41: 251-258 [PMID: 15288474 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.04.033]
- 43 Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol* 2016; 13: 453-462 [PMID: 26849241 DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022]
- 44 Efsen E, Bonacchi A, Pastacaldi S, Valente AJ, Wenzel UO, Tosti-Guerra C, Pinzani M, Laffi G, Abboud HE, Gentilini P, Marra F. Agonist-specific regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by cyclooxygenase metabolites in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 33: 713-721 [PMID: 11230753 DOI: 10.1053/jhep.2001.22761]
- 45 Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242 [PMID: 10837058 DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217]
- 46 Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002; 23: 185-195 [PMID: 12076714 DOI: 10.1016/S1386-6346(01)00177-2]
- 47 Yu Y, Gong R, Mu Y, Chen Y, Zhu C, Sun Z, Chen M, Liu Y, Zhu Y, Wu J. Hepatitis B virus induces a novel inflammation network involving three inflammatory factors, IL-29, IL-8, and cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2011; 187: 4844-4860 [PMID: 21957142 DOI: 10.4049/jimmunol.1100998]
- 48 Chen WC, Tseng CK, Chen YH, Lin CK, Hsu SH, Wang SN, Lee JC. HCV NS5A Up-Regulates COX-2 Expression via IL-8-Mediated Activation of the ERK/JNK MAPK Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0133264 [PMID: 26231035 DOI: 10.1371/journal.pone.0133264]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



腹部外科围手术期过度炎症反应的调控

孙宝房, 陈强谱

孙宝房, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢重点实验室 山东省滨州市 256600

孙宝房, 在读硕士, 主要从事肝胆外科炎症反应的研究。

基金项目: 山东省普外科临床重点专科建设基金资助项目, No. ZDZK2013SJ09.

作者贡献分布: 本文综述由孙宝房完成; 陈强谱负责审校。

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢重点实验室. drcqp@263.net
电话: 0543-3256797

收稿日期: 2017-01-18

修回日期: 2017-02-13

接受日期: 2017-02-20

在线出版日期: 2017-03-18

Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen

Bao-Fang Sun, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Key Laboratory of Clinical Nutrition and Metabolism of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Supported by: Clinical Key Specialty Construction Project of Shandong Provincial General Surgery Department, No. ZDZK2013SJ09.

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Support Center, Affiliated Hospital of

Binzhou Medical University; Key Laboratory of Clinical Nutrition and Metabolism of Shandong Province, 661 Huanghe Er Road, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@263.net

Received: 2017-01-18

Revised: 2017-02-13

Accepted: 2017-02-20

Published online: 2017-03-18

Abstract

Perioperative excessive inflammation of abdominal surgery is caused by many perioperative factors, with activation of inflammatory cells, abnormal expression of cytokines and inflammatory mediators, and imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory network system being the major factors. Since perioperative excessive inflammatory response can lead to a series of pathophysiological processes and even multiple organ dysfunction, it is an important factor to hinder the rehabilitation of patients after abdominal surgery. Therefore, management of excessive inflammatory response can control stress response, inhibit the excessive inflammatory reaction and its adverse reactions, reduce postoperative morbidity and mortality, and protect the function of major organs, thereby speeding up the recovery of patients. However, the understanding of the pathophysiological process and the management of excessive inflammatory response during the perioperative period are currently still in the infancy stage. This article systematically reviews the measures of managing the excessive inflammatory response during the perioperative period of abdominal surgery.

背景资料

围手术期过度炎症反应是阻碍腹部外科患者康复的重要因素。因此,对围手术期过度炎症反应积极进行调控,控制应激反应,抑制过度炎症反应及其所造成的不良反应,可以减少并发症发生率和死亡率,保护重要器官功能,从而加速患者的康复。但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程及调控措施的认识尚处初级阶段。

同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

研究前沿

手术引起一些反应机制尚未明了, 例如: 术后疲劳机制、交感神经激活机制、肠梗阻的机制等。故缺乏调控措施。由于患者对炎症反应的异质性, 可能存在遗传性, 因而缺乏完善的调控措施, 这些均需要更深层次的研究。

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

Key Words: Abdominal surgery; Perioperative period; Inflammatory response; Stress response; Regulation

Sun BF, Chen QP. Management of excessive inflammatory response in perioperative period of abdominal surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 709-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/709.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.709>

摘要

腹部外科围手术期过度炎症反应是由围手术期各种诱发因素引起的, 以炎细胞活化、细胞因子及炎性介质异常表达、促炎-抗炎网络体系失衡为基础, 导致各器官功能障碍的一系列病理生理学过程。围手术期过度炎症反应是阻碍腹部外科患者康复的重要因素。因此, 对围手术期过度炎症反应积极进行调控, 控制应激反应, 抑制过度炎症反应及其所造成的不良反应, 可以减少并发症发病率和死亡率, 保护重要器官功能, 从而加速患者的康复。但目前对围手术期过度炎症反应的病理生理过程及调控措施的认识尚处初级阶段。本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控措施进行系统介绍。

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

关键词: 腹部外科; 围手术期; 炎症反应; 应激反应; 调控

核心提要: 腹部外科围手术期主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗进行干预, 减少手术创伤, 降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 维持生理稳态, 实现对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控。

孙宝房, 陈强谱. 腹部外科围手术期过度炎症反应的调控. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8): 709-715 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/709.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.709>

0 引言

术前焦虑、营养不良、饥饿等, 术中手术创伤、麻醉、输血、低体温等, 术后疼痛、缺血、感染、胃肠功能障碍等因素^[1-3]可通过不同途径引起局部炎症反应, 参与机体防御反应^[4]。

如果大量炎症细胞活化, 活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限性作用, 通过自我持续放大的级联反应, 使炎症反应不断扩大, 当超出机体代偿能力时, 机体出现过度炎症反应^[4]。腹部外科围手术期主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗进行干预, 减少手术创伤, 降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 维持生理稳态, 实现对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控^[5,6]。因此, 本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控最新进展作一综述。

1 减少应激反应的措施

应激反应广义上讲为机体对刺激的反应, 刺激可能源自损伤、失血、感染等。从发展的观点, 中枢神经系统对外部的损伤产生应激反应及内部反应。在特殊条件下, 如腹部大手术, 应激引起的炎症反应不能自我限制或恢复, 超过机体的承受能力, 将会过度反应, 并导致进一步损伤组织。所以, 减少手术应激反应, 可减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 实现对炎症反应的调控^[7]。围手术期管理方案的实施, 包括围手术期饮食管理、硬膜外麻醉镇痛、小切口手术方式等, 调节手术应激反应, 增强胰岛素敏感性, 减少蛋白质的分解, 减轻炎症反应^[8,9]。合理的调控措施应贯穿于术前、术中及术后的各个环节。

1.1 术前措施

1.1.1 术前优化处理: 近年来, 伴发疾病引起广泛关注, 包括肥胖、糖尿病、高血压和肿瘤疾病。这些伴发疾病显著增加术后并发症, 特别是老年人和肿瘤患者。尽管手术技术的提高、围手术期处理的改善, 腹部大手术术后并发症高达30%^[10]。另外, 术前体力活动、营养状态、焦虑程度同样影响患者术后的恢复。所以术前优化处理, 增强术前生理、营养及心理储备, 可增加患者对应激反应的承受能力, 减轻炎症反应^[1]。

1.1.2 术前宣传教育: 术前宣传教育包括: 麻醉与手术事项、术后早期进食、早期活动、疼痛控制等。术前宣传教育可减轻患者的焦虑, 减轻应激反应^[11]。

1.1.3 减少术前禁饮食时间: 禁饮食期间, 机体为了维持正常的血糖水平, 需由肝糖原、脂肪、蛋白质给主要脏器提供能量, 这一代谢反

应需由胰高血糖素和肾上腺素协调。饥饿时, 血清胰岛素水平较低, 由于上述激素的阻碍, 起效较慢。胰岛素改变机体的代谢为: 脂肪转变为葡萄糖、维持蛋白质储存、葡萄糖转运至肌肉。这一代谢保护机体, 减少手术应激损伤, 进而减少炎症反应^[12]。目前, 术前禁食6 h、禁水和流质食物2 h, 可有效减少胰岛素抵抗, 进而减少手术应激损伤、减少炎症反应。术前2 h口服碳水化合物, 可增加胰岛素敏感性, 减少术后胰岛素抵抗, 减轻炎症反应^[13]。

1.1.4 预防应用抗生素: 最近的系统回顾研究^[14,15], 切开皮肤前0.5-1.0 h或麻醉开始时给予抗生素, 手术时间超过3 h、超过所用抗生素半衰期的2倍, 术中出血超过1500 mL时追加单次剂量抗生素, 可有效减少术后感染发生率, 减轻应激反应。

1.2 术中措施

1.2.1 微创技术: 微创技术的基本原理是通过减少切口创伤和内部创伤, 来减少神经-内分泌激素释放, 降低炎症通路的激活。其中, 腹腔镜缩减小切口长度、钝性分开肌肉等来减少腹壁损伤; 同时, 腹腔镜技术可减少术中出血, 减轻术后疼痛, 减轻手术应激反应, 减少术后肠梗阻、呼吸功能障碍等的发生, 减轻炎症反应, 促进术后康复^[1]。单孔腹腔镜胆囊切除术证明了这一点, 降低红细胞沉降率、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 显著减轻炎症反应^[16]。另外, 相对于开腹手术, 腹腔镜结肠癌手术可减少对组织的损伤, 减少对肠道、血管及神经的刺激, 减轻炎症反应^[17]。腹腔镜技术中气腹术对心肺、代谢产生影响, 引起交感神经反应, 增加循环血中皮质醇、儿茶酚胺的释放, 但腹腔镜技术可减轻组织损伤, 改善术后脏器功能, 所以, 炎症反应总体上是减轻的^[1]。

另外, 改变切口方向, 纵切口变为横切口, 从而减少疼痛信号向中枢神经系统的传递, 减轻应激反应。Lindgren等^[18]与Brown等^[19]随机对照研究, 相对于腹部纵切口, 横切口可减少切口疝的发生, 减轻术后疼痛, 减少呼吸并发症的发生。通过对腹部脏器的精细操作及现代技术的应用, 如超声刀等可减少对腹部的损伤, 减少术中出血, 减轻手术创伤^[20]。这些显著减轻手术应激反应及炎症反应。

1.2.2 术中预防低体温: 人体体温维持在较窄的范围内, 过低体温可导致机体结构与功能障碍。

同时, 复温过程儿茶酚胺、肾上腺素大量释放, 增加应激反应及炎症反应^[2]。Wong等^[21]随机对照试验证明: 在大的腹部外科手术中, 应用加热毯、输液加温可减少术后切口感染、减少输血、减少术后并发症, 减轻手术应激反应。

1.3 术后措施

1.3.1 术后镇痛: 有效的止痛有利于患者早期活动, 减轻疼痛相关的应激反应和器官功能障碍。疼痛源自手术创伤, 手术创伤引起炎症反应和代谢反应, 而疼痛可加重炎症反应和代谢反应^[3]。调节疼痛传输的中枢在脊髓, 疼痛刺激下丘脑-垂体-肾上腺素轴和交感神经, 促进皮质醇、肾上腺素分泌, 进而引起促炎因子释放、神经阻滞、中胸段硬膜外麻醉、镇痛阻断应激反应传入神经, 减少应激激素释放, 减轻术后分解代谢, 减少肠梗阻、恶性呕吐的发生和减轻疼痛, 减轻炎症反应, 维持机体内稳态。其中, 区域麻醉药物的成分即局部麻醉药和镇痛佐剂通过各种机制、各种层次调控持续组织损伤引起的炎症反应, 促使机体稳态恢复^[22]。

1.3.2 术后早期进食: 术后早期进食, 可促进肠道功能早期恢复, 保护肠道黏膜, 防止菌群失调和易位, 减轻炎症反应。另外, 食物刺激胃肠道, 激活胃肠道的神经内分泌系统, 促进肠道激素的合成与释放, 促进胆囊收缩、胆汁排泄、增加肝脏等实质脏器血流量, 减轻低氧血症, 增加肝细胞能量储存, 保护肝脏网状内皮系统, 促进肝脏功能的恢复^[23]。另外, 术后早期经口进食, 对腹部大手术后患者的优势在于在一定时期内增加胰岛素合成, 从而阻止蛋白质分解, 促进术后康复, 减少手术炎症反应^[24]。

1.3.3 目标导向性静脉补液: 围手术期低血容量和液体过量对机体都是有害的, 甚至增加死亡率。目标导向性治疗是利用静脉补液和血管活性药物来达到血液最佳携氧能力。个体化目标导向性静脉补液可减轻组织灌注不足或组织水肿, 促进组织修复, 减轻炎症反应, 促进康复^[20]。Grocott等^[25]荟萃分析证明, 目标导向性静脉补液可减少术后并发症的发生, 减少术后血清白介素(interleukin, IL)-6增加程度, 从而证明其减轻炎症反应。

1.3.4 胃管及尿管的早期去除: Rao等^[26]荟萃分析证明胃管的早期去除可促进肠道功能的恢复, 减少肺部并发症的发生。证明其减轻手术应激反应, 减轻炎症反应。McPhail等^[27]的荟萃

□ 相关报道
加速康复外科能够更好的促进各医学学科间的合作, 更注重减轻手术创伤, 更有利于减少手术并发症, 加速康复过程, 合理利用医学资源。从病理生理学角度来看, 加速康复外科降低手术应激反应, 减轻器官功能障碍, 调节机体新陈代谢, 实现对炎症反应的调控。

创新点

本文从减轻应激反应、营养支持治疗、药物治疗3个方面对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控进行系统介绍。在药物治疗方面, 特别介绍了中药及中药的不同炮制方法、不同配伍组方、不同配伍比例、分煎与合煎的不同对抗炎作用产生重要的影响。

分析表明, 腹部外科手术后尿管的早期去除可减少菌血症的发生及患者不适感, 减轻应激反应。Hendren^[28]随机对照实验证明, 结肠癌手术后, 相对于术后3-6 d去除尿管, 术后第1天去除尿管可减少脓毒血症、尿潴留的发生, 减轻应激反应。

2 营养支持治疗

手术创伤引起免疫调节异常, 增加氧化应激反应, 削弱免疫反应, 引起应激激素和炎症因子释放, 促使糖、脂肪、蛋白质分解代谢增加, 引起葡萄糖、游离脂肪酸、氨基酸释放入循环系统中^[23,29]。围手术期的营养支持治疗提供营养基质, 维持氮平衡, 改善营养状况; 调控炎症反应、调节代谢、免疫改善作用。术后给予营养支持治疗, 可改善细胞吞噬能力、淋巴细胞有丝分裂、细胞因子分泌, 改善机体营养状态, 改善炎症调节^[23]。营养支持治疗中的精氨酸, 参与多种代谢途径, 是免疫细胞的必需底物, 特别是对淋巴细胞功能有重要影响^[30]。谷氨酰胺具有改善免疫应答的关键作用, 提高葡萄糖的代谢, 增加蛋白质合成, 保持肠道屏障结构和功能, 减少氧化应激^[31]。 ω -3不饱和脂肪酸具有特异抗炎作用, 通过介入膜结构中, 抑制促炎因子和花生四烯酸的产生, 控制炎症反应, 促进术后康复^[32]。张帆等^[33]随机对照实验证实: 添加 ω -3不饱和脂肪酸的肠外营养能阻断梗阻性黄疸患者术后过度炎症反应和多器官功能障碍的发生, 促使细胞及器官功能的恢复。同时, 免疫增强剂(精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3不饱和脂肪酸)的应用, 调节细胞因子平衡和巨噬细胞-T细胞相互关系, 起保护性保护性免疫作用^[23]。所以, 营养支持治疗上调宿主免疫反应, 调节炎症反应, 改善术后蛋白质合成。其中, 肠内营养对于手术后患者, 特别是危重的患者, 不仅提供了能量, 而且对免疫功能恢复、机体对抗感染起到了主要作用^[34]。陈强谱等^[35]随机对照研究证实: 早期肠内营养支持治疗有助于改善患者的营养状态, 降低器官功能衰竭的发病率和术后并发症的发生率, 进而促进患者尽早康复。

3 药物治疗

类固醇、利多卡因、非甾体抗炎药、 α -2激动剂等可用来治疗炎症反应, 阻止多器官功能障

碍综合征的发生^[5]。目前, 临床上调控炎症反应的药物主要为: 糖皮质激素、水解酶抑制剂、自由基清除剂、非甾体抗炎药物等。

3.1 糖皮质激素 治疗剂量糖皮质激素通过与其受体结合来抑制炎症反应, 调节免疫功能, 是目前治疗炎症反应最有效的药物。糖皮质激素经典调节途径: 通过与糖皮质激素受体脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)或其他转录因子结合来调控核基因或目标基因。抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与IL-1转录、诱导型环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)产生及内皮性白细胞黏附分子-1和细胞间黏附分子-1等黏附分子的表达。在炎症细胞中, 糖皮质激素增加细胞内抑制蛋白 κ B- α 表达, κ B- α 阻止单核细胞因子 κ B激活^[36]。糖皮质激素调节免疫反应与炎症反应的各个方面, 包括: 细胞增殖、细胞因子和趋化因子分泌、细胞溶解活性、分化效应功能和免疫细胞抗体生产。糖皮质激素抑制细胞免疫和辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)细胞因子的产生, 通过分泌Th2细胞因子刺激体液免疫^[37]。但糖皮质激素可诱发加重感染、引起代谢紊乱、影响切口愈合、增加应激性溃疡、高血糖的发生, 故临床上应谨慎应用。

3.2 水解酶抑制剂 水解酶抑制剂抑制胰蛋白酶在多种组织中的蛋白水解作用, 并且发挥局部抗炎作用。其中, 乌司他丁是一种水解酶抑制剂, 是治疗系统性炎症反应综合征的免疫调节剂。其作用机制: 阻止多核白细胞衍生的弹性蛋白酶、TNF- α 、促炎细胞因子、IL-1、IL-6、IL-8释放, 阻止脂多糖介导的氧化应激反应, 对血管内皮细胞起保护作用, 降低局部炎性细胞因子的释放, 抑制炎症反应^[38]。Pang等^[39]随机对照试验证明: 相对于对照组, 乌司他丁组IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎细胞因子显著降低, 抗炎细胞因子IL-10增加, 证明乌司他丁阻止炎症因子“瀑布式释放”, 防止术后并发症的发生。Shu等^[40]在肝脏切除术中, 术前应用乌司他丁可降低术后系统性炎症反应综合征发生的风险和IL-6、IL-8、TNF- α 水平, 促进术后康复。

3.3 自由基清除剂 自由基是具有高度化学活性的物质, 是生命活动中多种生化反应的中间产物, 体内自由基过多或清除过慢, 自由基则会攻击并损坏大分子, 对细胞膜、核酸及机体

蛋白质等造成损伤, 进而引起炎症反应. 自由基清除剂是能清除自由基或阻断自由基参与氧化反应的物质. 自由基清除剂依达拉奉, 可清除自由基、保护内质网、抑制细胞膜脂质过氧化, 抑制全身炎症反应^[41]. 螺旋藻具有抗氧化、免疫调节、抗炎活性, 可激活细胞内抗氧化酶, 阻止脂质过氧化反应和DNA损伤, 清除氧自由基, 增加超氧化歧化物和过氧化氢酶的活性^[42]. 芒果苷具有抗氧化和抗炎双重活性, 激活清除自由基活性, 促进TNF- α 、COX表达, 产生抗炎作用^[43].

3.4 非甾体抗炎药 非甾体抗炎药主要通过抑制COX, 阻断花生四烯酸转化为前列腺素, 产生抗炎作用. 其中, COX-2主要存在于炎症和免疫细胞中, 主要通过细胞因子、炎症介质刺激产生, 促进炎症、发热、疼痛的产生. 非甾体抗炎药主要阻止COX-2, 产生抗炎作用^[44]. 非甾体抗炎药还可通过特殊的代谢反应来调节炎症和损伤减轻疾病的严重程度^[44]. 但非甾体抗炎药可增加术后出血、消化道出血、哮喘、肝、肾毒性和心血管事件发生. 故应谨慎应用.

3.5 中药抗炎作用 中药、中药颗粒及中药汤剂具有抗炎作用, 但是大部分作用机制尚未明确, 尚需进一步研究. 白虎汤具有阻止前列腺素生成, 拮抗自由基, 降低CRP、铜蓝蛋白水平, 具有抗炎作用^[45]. 玉玄颗粒具有抑制TNF、IL-1作用, 产生抗炎作用^[46]. 黄芩提取物, 可减少前列腺素E2生成, 产生抗炎作用^[47]. 布渣叶水提取物对抗早期毛细血管渗透作用, 产生抗炎作用^[48]. 白花银背藤、板蓝根、佛甲草、甘草总皂苷、滑膜炎颗粒、金银花、麻黄-甘草对, 香术茯苓颗粒等都具有一定水平的抗炎作用, 尚需进一步研究其抗炎机制.

另外, 中药的不同炮制方法、不同配伍组分、不同配伍比例、分煎与合煎的不同对抗炎作用产生重要的影响. 大黄主要通过促进肠蠕动, 抑制细菌和内毒素移位, 以减轻炎症反应. 不同炮制的铨水大黄均有不同的泻下作用, 而具有不同功效的抗炎作用^[49]. 不同配伍组分、不同配伍比例的芍药甘草汤具有不同的抗炎效果^[50]. 防己黄芪汤合煎与分煎抗炎作用产生差异^[51]. 这些的具体机制尚不清楚, 有待进一步研究确定.

5 结论

腹部外科围手术期通过减轻应激反应、营养

支持治疗、药物治疗减轻炎症反应, 减少术后并发症发病率和死亡率, 促进患者的康复. 但手术引起一些反应机制尚未明了, 例如: 术后疲劳机制, 交感神经激活机制, 肠梗阻的机制等, 故缺乏调控措施. 由于患者对炎症反应的异质性, 可能在于遗传性, 因而缺乏完善的调控措施, 这些均需要更深层次的研究.

6 参考文献

- 1 Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth* 2015; 62: 110-119 [PMID: 25501695 DOI: 10.1007/s12630-014-0264-0]
- 2 Drapalova J, Kopecky P, Bartlova M, Lacinova Z, Novak D, Maruna P, Lips M, Mraz M, Lindner J, Haluzik M. The influence of deep hypothermia on inflammatory status, tissue hypoxia and endocrine function of adipose tissue during cardiac surgery. *Cryobiology* 2014; 68: 269-275 [PMID: 24548542 DOI: 10.1016/j.cryobiol.2014.02.007]
- 3 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 肝切除术围手术期过度炎症反应调控的多学科专家共识. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 751-755
- 4 Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, Koenderman L, Kubes P, Lilford RJ. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-1465 [PMID: 25390327 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5]
- 5 Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1286 [PMID: 26356689 DOI: 10.1097/MD.0000000000001286]
- 6 Dobson GP. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Front Surg* 2015; 2: 43 [PMID: 26389122 DOI: 10.3389/fsurg.2015.00043]
- 7 Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1132-1140 [PMID: 17116807 DOI: 10.1001/archsurg.141.11.1132]
- 8 Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran TV, MacFie J. Enhanced recovery after surgery protocols - compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1045-1051 [PMID: 21985180 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02856.x]
- 9 Beamish AJ, Chan DS, Blake PA, Karran A, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2015; 19: 46-54 [PMID: 26004350 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021]
- 10 Lawson EH, Wang X, Cohen ME, Hall BL, Tanzman H, Ko CY. Morbidity and mortality after colorectal procedures: comparison of data from the American College of Surgeons case log system and the ACS NSQIP. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 1077-1085 [PMID: 21470879 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.002]
- 11 Díez-Álvarez E, Arrospe A, Mar J, Alvarez

应用要点

本文对腹部外科围手术期过度炎症反应的调控最新进展进行了综述. 为临床腹部外科围手术期过度炎症反应的治疗提供了新思路, 对防止术后并发症, 保护重要器官功能, 提高患者生存率有一定的意义.

□ 名词解释

应激反应: 从分子到整体的不同层面出现的一种非特异性、相当广泛的反应。其最基本的表现是以蓝斑-去甲肾上腺素能神经元/交感-肾上腺髓质轴和下去脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋为代表的神经内分泌反应。

U, Belaustegi A, Lizaur B, Larrañaga A, Arana JM. Effectiveness of pre-operative education in reducing anxiety in surgical patients. *Enferm Clin* 2012; 22: 18-26 [PMID: 22154548 DOI: 10.1016/j.enfcli.2011.09.005]

12 Kalhan SC. Fatty acids, insulin resistance, and protein metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2725-2727 [PMID: 19657046 DOI: 10.1210/jc.2009-1235]

13 Terashima H. Effects and limitations of preoperative carbohydrate loading: A review from the viewpoint of its mechanism of action. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2015; 116: 249-253 [PMID: 26422888]

14 Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD001181 [PMID: 24817514 DOI: 10.1002/14651858.CD001181.pub4]

15 O'Neal PB, Itani KM. Antimicrobial Formulation and Delivery in the Prevention of Surgical Site Infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2016; 17: 275-285 [PMID: 26910558 DOI: 10.1089/sur.2015.272]

16 Viriyaroj V, Boonsinsukh T, Rookkachart T, Yigsakmongkol N. The Effects of Single-Dose Preoperative Intravenous Dexamethasone on Clinical Outcome after Laparoscopic Cholecystectomy. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 Suppl 10: S112-S117 [PMID: 27276842]

17 Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, Li J. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1379-1388 [PMID: 22585532 DOI: 10.1007/s11605-012-1880-z]

18 Lindgren PG, Nordgren SR, Oresland T, Hultén L. Midline or transverse abdominal incision for right-sided colon cancer-a randomized trial. *Colorectal Dis* 2001; 3: 46-50 [PMID: 12791021 DOI: 10.1046/j.1463-1318.2001.00203.x]

19 Brown SR, Goodfellow PJ, Adam IJ, Shorthouse AJ. A randomised controlled trial of transverse skin crease vs. vertical midline incision for right hemicolectomy. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 15-18 [PMID: 15057583 DOI: 10.1007/s10151-004-0044-x]

20 Harrison TS, Thompson NW. Multiple endocrine adenomatosis-I and II. *Curr Probl Surg* 1975; 12: 1-51 [PMID: 214 DOI: 10.1007/s00423-011-0790-y]

21 Wong PF, Kumar S, Bohra A, Whetter D, Leaper DJ. Randomized clinical trial of perioperative systemic warming in major elective abdominal surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 421-426 [PMID: 17380549 DOI: 10.1002/bjs.5631]

22 Grosu I, Lavand'homme P. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81: 1001-1009 [PMID: 25317576]

23 Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 66S-72S [PMID: 24009251 DOI: 10.1177/0148607113494406]

24 Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 569-575 [PMID: 18629592 DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x]

25 Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013; 111: 535-548 [PMID: 23661403 DOI: 10.1093/bja/aet155]

26 Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 423-429 [PMID: 21107848 DOI: 10.1007/s00384-010-1093-4]

27 McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 1038-1044 [PMID: 16804872 DOI: 10.1002/bjs.5424]

28 Hendren S. Urinary catheter management. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26: 178-181 [PMID: 24436671 DOI: 10.1055/s-0033-1351135]

29 Braga M. Perioperative immunonutrition and gut function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 485-488 [PMID: 22878242 DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283567d8f]

30 Winter G, Todd CD, Trovato M, Forlani G, Funck D. Physiological implications of arginine metabolism in plants. *Front Plant Sci* 2015; 6: 534 [PMID: 26284079 DOI: 10.3389/fpls.2015.00534]

31 Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 59-70 [PMID: 15090905 DOI: 10.1097/00075197-20040100-000011]

32 Yaqoob P. Mechanisms underlying the immunomodulatory effects of n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 311-315 [PMID: 20546643 DOI: 10.1017/S0029665110001837]

33 张帆, 张凤芝, 林绪涛, 黄巢, 陈强谱, 胡凤爱. ω-3多不饱和脂肪酸对梗阻性黄疸患者术后全身炎症反应综合征的影响. *中华临床营养杂志* 2011; 19: 242-245

34 张长习, 陈强谱, 张兴元. 免疫肠内营养的临床应用及评价. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 3417-3420

35 陈强谱, 管清海, 张帆, 林旭涛, 黄巢, 张兴元. 梗阻性黄疸术后早期肠内营养对全身炎症反应综合征的影响. *中华普通外科学文献(电子版)* 2009; 3: 392-396

36 Petta I, Dejager L, Ballegeer M, Lievens S, Tavernier J, De Bosscher K, Libert C. The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80: 495-522 [PMID: 27169854 DOI: 10.1128/MMBR.00064-15]

37 Hapgood JP, Avenant C, Moliki JM. Glucocorticoid-independent modulation of GR activity: Implications for immunotherapy. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 93-113 [PMID: 27288728 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.002]

38 Atal SS, Atal S. Ulinastatin - a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016; 27: 91-99 [PMID: 26565549 DOI: 10.1515/

- jbcp-2015-0003]
- 39 Pang XY, Fang CC, Chen YY, Liu K, Song GM. Effects of Ulinastatin on Perioperative Inflammatory Response and Pulmonary Function in Cardiopulmonary Bypass Patients. *Am J Ther* 2016; 23: e1680-e1689 [PMID: 26938752 DOI: 10.1097/MJT.0000000000000243]
- 40 Shu H, Liu K, He Q, Zhong F, Yang L, Li Q, Liu W, Ye F, Huang W. Ulinastatin, a protease inhibitor, may inhibit allogeneic blood transfusion-associated pro-inflammatory cytokines and systemic inflammatory response syndrome and improve postoperative recovery. *Blood Transfus* 2014; 12 Suppl 1: s109-s118 [PMID: 23736923 DOI: 10.2450/2013.0224-12]
- 41 舒雅, 何爱萍, 于金贵, 齐峰, 赵俊莺, 韩彬. 依达拉奉和1,6-二磷酸果糖联合应用对全身抗炎作用的影响. *临床麻醉学杂志* 2010; 4: 281-283
- 42 Wu Q, Liu L, Miron A, Klímová B, Wan D, Kuča K. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1817-1840 [PMID: 27259333 DOI: 10.1007/s00204-016-1744-5]
- 43 Saha S, Sadhukhan P, Sil PC. Mangiferin: A xanthonoid with multipotent anti-inflammatory potential. *Biofactors* 2016; 42: 459-474 [PMID: 27219011 DOI: 10.1002/biof.1292]
- 44 Bozimowski G. A Review of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *AANA J* 2015; 83: 425-433 [PMID: 26742337]
- 45 徐向东, 赵海霞. 白虎汤的抗炎作用及其作用机理的研究. *时珍国医国药* 2013; 24: 60-62
- 46 王爱武, 谢味, 牟欣. 玉玄颗粒抗炎、祛痰及抑菌作用研究. *国际中医中药杂志* 2013; 35: 221-224
- 47 李玲, 高光武. 黄芩提取物的抗炎作用及其作用机制研究. *中国临床药理学杂志* 2014; 6: 550-552
- 48 高玉桥, 梅全喜, 戴卫波, 曾聪彦. 布渣叶水提物抗炎作用的实验研究. *国际中医中药杂志* 2010; 32: 16-17
- 49 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 李涛, 代婉莹, 李先端. 不同炮制方法对大黄泻下、解热、抗炎作用的影响. *中国实验方剂学杂志* 2011; 13: 117-119
- 50 朱广伟, 张贵君, 汪萌. 配伍组方、配伍比例对芍药甘草汤抗炎镇痛作用的影响. *药与临床研究* 2014; 4: 323-325
- 51 闫艳, 杜晨晖, 张淑蓉, 黄慧, 赵彬, 郑德. 防己黄芪汤合煎与分煎药理作用比较研究. *山西中医学院报* 2011; 1: 24-25

□ 同符评价
本文综述了腹部外科围手术期过度炎症反应的调控, 主要从减少应激反应、营养支持治疗及药物治疗3方面进行综述。文章综述内容详实, 条理较清晰, 有一定的临床意义。

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^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

附子理中汤在消化系统疾病中的应用

汪瑶

背景资料

附子理中汤源于《三因极一病证方论》, 组成药物为炮附子、人参、白术、干姜、甘草, 诸药合用, 具有补虚回阳、健脾温肾的作用, 为先后天并补之剂, 在消化系统的疾病中应用广泛。

汪瑶, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科 浙江省杭州市 310051

汪瑶, 在读硕士, 主要从事消化系统中西医结合治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本综述由汪瑶独立完成。

通讯作者: 汪瑶, 310051, 浙江省杭州市上城区邮电路, 浙江中医药大学附属第一医院消化内科. 1369244669@qq.com 电话: 0571-87068001

收稿日期: 2016-12-27

修回日期: 2017-02-03

接受日期: 2017-02-13

在线出版日期: 2017-03-18

Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases

Yao Wang

Yao Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yao Wang, Department of Gastroenterology, Affiliated First Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China. 1369244669@qq.com

Received: 2016-12-27

Revised: 2017-02-03

Accepted: 2017-02-13

Published online: 2017-03-18

Abstract

Fuzi Lizhong decoction came from "Treatise on Three Categories of Pathogenic Factors", and it can nourish the spleen and stomach and treat middle Jiao deficiency or Yang

deficiency of the spleen and kidney. Although Fuzi Lizhong decoction is famous for warming middle Jiao to dispel cold, it was rarely used alone to treat digestive system diseases. Modern physicians often combine Fuzi Lizhong decoction with traditional Chinese medicine or Western medicine to treat digestive system diseases, such as irritable bowel syndrome, drug-induced liver injury, chronic gastritis, ulcerative colitis, functional dyspepsia, chronic diarrhea and so on, with significant effects observed. This reflects the philosophy of treatment based on syndrome differentiation and same treatment for different diseases for traditional Chinese medicine. We recommend that in future research and clinical applications, Fuzi Lizhong decoction should be combined with emotional therapy based on the experience of traditional Chinese medicine to better exploit the unique advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of digestive diseases.

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

Key Words: Fuzi Lizhong decoction; Chronic gastritis; Ulcerative colitis; Drug-induced liver injury

Wang Y. Applications of Fuzi Lizhong decoction in digestive system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 716-721 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.716>

摘要

附子理中汤源于《三因极一病症方论》, 意在补虚回阳、温中散寒, 治疗中焦虚寒或

同行评议者

石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科VIP病房

脾肾阳虚证,为温中祛寒之名方.单用附子理中汤治疗消化系统的疾病较为少见,现代医家常以中药联合或中西医结合的方法,将其治疗于肠易激综合征、药物性肝损伤、慢性胃炎、溃疡性结肠炎、功能性消化不良、慢性腹泻等,均疗效显著,体现了中医辨证论治、异病同治的治疗思想.建议在未来的研究与临床应用中,在充分汲取中医各家的临证经验的基础上,将情志疗法与方药的结合运用作为一个切入点,以便更好地发挥中医药在治疗消化系统疾病方面的独特优势.

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

关键词: 附子理中汤; 慢性胃炎; 溃疡性结肠炎; 药物性肝损伤

核心提要: 附子理中汤是温中祛寒名方,通过加减裁临床应用广泛,治疗中焦虚寒证或脾肾阳虚证疗效显著.本文将附子理中汤在消化系统常见疾病中的应用进行综述,为临床工作者进一步研究该方提供理论基础.

汪瑶. 附子理中汤在消化系统疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 716-721 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/716.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.716>

0 引言

附子理中汤由《伤寒论》中理中丸加炮附子而成,为温中驱寒之名方,其中附子大辛大热,温补先天真阳;白术苦温,益气健脾,培补中宫之土;人参甘而微温,补中益气、健脾益肺;干姜辛热,温中散寒、扶阳抑阴;炙甘草甘温,补脾益气、缓急止痛.诸药合用,共奏补土生火、健运中州之效,为先后天并补之剂,主要用于脾肾虚寒所致四肢厥逆、脘腹冷痛、呕吐泄泻等症.清代名医郑钦安在《医理真传》中云:“余谓先后并补之方,因附子之功在先天,理中之功在后天也…非附子不能挽欲绝之真阳,非姜、术不足以培中宫之气”^[1].我们认为附子理中汤在消化系统疾病中的应用具有重要的指导意义,现就近年来本方的临床应用作系统阐述,为临床进一步研究提供参考.

1 慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis, CG)是由多种病因

引起的胃黏膜非糜烂性炎症,如黏膜色泽不均、颗粒状增殖及黏膜皱襞异常等,组织学以显著炎症细胞浸润、上皮增殖异常、胃腺萎缩及瘢痕形成等为特点^[2].CG主要表现为中上腹不适、饱胀、钝痛、烧灼感.现代医学研究认为,慢性胃炎与物理、化学及生物性等有害因素长期作用于易感人体有关^[3-6].当胃黏膜上皮遭受反复损害,由于黏膜特异的再生能力,引起黏膜化生,最终导致不可逆的胃固有腺体萎缩,甚至消失.临床常以抗生素等西药治疗为主,但不良反应较多,患者服药依从性差,也不利于提高患者的生活质量.祖国医学认为本病属“胃脘痛”范畴,多由饮食不节、情志不畅和劳倦过度有关^[7].初期多为实证,久则实证转虚,迁延不愈致脾肾阳虚,中焦虚寒则清阳不升,浊阴不降,故出现痞满便溏、不欲饮食、腹痛等症状.李杲云:“阳精所降,谓脾胃不和,谷气下流,收藏令行,故其人夭”^[8].治疗当温阳散寒,益气健脾.王丽华^[9]治疗39例CG患者,症见胃脘疼痛,口吐清水,乏力,四肢厥冷,大便溏,舌淡苔白.采用附子理中汤加味(附子理中汤组成药物基础上加上香附11 g,白芍9 g,蒲公英11 g,干姜11 g,甘草6 g,茯苓26 g,山楂11 g,附子7 g,砂仁9 g,党参11 g,三七9 g)治疗,连用3疗程后,患者症状均明显减轻.黄炼巧等^[10]将146例CG患者随机分为中药组75例,对照组71例,中药组口服附子理中丸,对照组口服克拉霉素片0.25 g、甲硝唑片0.10 g、奥美拉唑胶囊20 mg、多潘立酮片10 mg.治疗时间均为2 wk.治疗结束后,进行临床主要症状积分和临床疗效评定.结果治疗后中药组上腹部胀痛、反酸、烧灼感的症状评分下降更明显,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$).中药组和对照组总有效率分别为94.7%、81.7%,中药组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$).袁寿荣^[11]认为对慢性胃炎采用加减附子理中汤治疗,更能有效改善患者的临床症状和促进胃黏膜的修复,比常规西药对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的清除率更高,且不良反应发生率较低,有利于提高患者的治疗效果,值得推广.

2 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种多病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症,有终生复发倾向^[12].主要表现为反

研究前沿
实验研究发现附子理中汤具有免疫调节、镇痛抗炎的作用,目前研究较多的为附子理中汤对机体炎症因子表达的影响.随着中医药法的建立,针对中医、中药的研究将会更深、更广,探索出该方对人体的更多作用机制是目前亟待解决的问题.

相关报道
姬培震等通过实验研究发现附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肠黏膜具有抗炎和修复作用,机制可能与其抑制核因子- κ B的激活,下调肿瘤坏死因子- α 、白介素-1 β 的表达有关.

创新点
本文结合附子理中汤在临床应用的实例,系统阐述了该方的具体功用,同时也体现了中医辨证论治的治疗思想。

复发作的腹泻、黏液脓血便及腹痛。病变多自直肠开始,逆行向近段发展,可累及全结肠甚至末段回肠^[13]。临床上常采用5-氨基水杨酸、糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗。本病属中医学“肠癖”“久泻”“休息痢”等范畴^[14]。祖国医学认为本病由外感时邪、内伤饮食导致脾胃功能失健,久泻致脾肾阳虚,命门火衰,不能温煦脾土,从而阴寒内盛,水谷不化。治疗应温阳健脾化湿。附子理中汤中诸药合用,具有温经散寒、健脾温肾的作用,标本兼顾、脾肾双补,从而清浊各行其道,故临床疗效显著。李水芹等^[15]治疗1例UC患者:症见腹痛腹泻,完谷不化,神疲乏力,形体消瘦,面色无华,食少纳呆,腰膝酸冷,四肢不温,舌质淡、舌体胖有齿痕、苔厚腻微黄少津,中医辨为泄泻(脾肾阳虚证)。治宜温补脾肾,涩肠止泻。予附子理中汤治疗:制附子30 g、晒人参30 g、白术15 g、炮姜15 g、炙甘草30 g,水煎150 mL,于早餐后温热灌肠治疗。10 d后,上述症状明显减轻。连用两个疗程后,行结肠镜检查提示:结肠黏膜溃疡病灶消失,未见糜烂和新生物;直肠黏膜轻度充血、水肿,未见糜烂、溃疡、新生物和出血点。1年后复查结肠镜提示:乙状结肠下段至直肠黏膜光滑,未见充血、水肿。随访12 mo症状未再发,体质量增加约10 kg,生活质量明显提高。李春耕^[16]用附子理中汤合白头翁汤加味治疗直乙型UC 70例,通过随访,发现治疗效果良好,尤以2 wk后,治疗效果更加明显。肖福香等^[17]采用随机的方法将60例脾肾阳虚型UC患者分为对照组和研究组各30例,分别给予柳氮磺胺嘧啶以及加味附子理中汤的治疗方法,结果显示研究组的治疗总体有效率比对照组高($P<0.05$),其中对照组中显效、有效以及无效的分别为17例、8例以及5例,总有效率83.3%;研究组中显效、有效以及无效的分别为20例、9例以及1例,总有效率96.7%。陈军等^[18]认为加味附子理中汤联合柳氮磺吡啶治疗脾肾阳虚型(活动期)UC较单用柳氮磺吡啶临床疗效更好,值得推广应用。

3 慢性腹泻

腹泻是指排便次数明显增多(>3 次/d),粪质稀薄(含水量 $>85\%$),粪便量增加(>200 g/d),可含有未消化食物或脓血,常伴有排便紧迫感、肛周不适、失禁等症状。慢性腹泻指病程超过

2 mo的腹泻或间歇期为2-4 wk内的复发性腹泻^[19]。现代医学根据其发病机制分为渗透性腹泻、渗出性腹泻、分泌性腹泻和动力异常性腹泻4种类型^[20]。由于病因较复杂,且许多药物的不良反应多,疗效往往事与愿违。中医治疗慢性腹泻有特色之处,往往能收到桴鼓之效。本病归属于中医“泄泻”范畴,《景岳全书·泄泻》载:“肾为胃关,开窍于二阴,所以二便之所闭,皆由肾脏所主,今肾中阳气不足,则命门火衰…阴气盛极之时,则令人洞泄不止也”^[21]。因此,慢性腹泻与脾肾功能密切相关,命门火衰,脾胃虚寒是其病因病机关键所在。杨松波^[22]将140例慢性腹泻患者随机分为治疗组70例,对照组70例。治疗组采用附子理中汤加减(制附子3 g、干姜6 g、党参15 g、白术15 g、炙甘草10 g)治疗。腹痛明显加白芍15 g、防风15 g;腹泻明显者加柴胡10 g、葛根10 g;舌苔厚腻者加佩兰10 g、苍术10 g;腹部胀满者加厚朴10 g。对照组按常规剂量服用金双歧和肠炎宁胶囊。结果显示:治疗组70例中显效42例,有效26例,无效2例,总有效率97%;对照组70例中显效23例,有效41例,无效6例,总有效率91%。吴丽辉等^[23]治疗慢性腹泻患者74例,其中治疗组42例,对照组32例。治疗组42例中治愈16例占38.1%,总有效率88.1%;对照组32例中治愈6例占18.7%,总有效率71.8%。宫凤英等^[24]治疗1例3岁腹泻患者,大便呈稀水样,伴少许白色黏液,有时夹有完谷,面色萎黄,肌肉松软,胃纳差,精神萎靡,四肢厥冷,舌淡苔白,脉细沉。证属脾肾阳虚泄泻,遵“三阴统于太阴”“治太阴保少阴”之理,予附子理中汤合吴茱萸汤(黑顺片5 g,干姜2.5 g,炙甘草10 g,白术15 g,太子参10 g,生山茱萸10 g)治本,服5剂后,大便颜色、性状转为正常,精神渐佳,食量大增而愈。因此,临床上抓住慢性腹泻基本病机,运用附子理中汤加味治疗能获得较好疗效,比单纯运用西药治疗更具有优势。

4 功能性消化不良

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的餐后腹胀不适、早饱感、上腹灼热感、嗝气、恶心、呕吐、食欲下降、上腹痛等症状,经检查排除了器质性疾病的一组临床综合征,是消化系统的常见病和多发病。本病归属于中医的

“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”、“噎气”、“呃逆”、“呕吐”等范畴^[25]。中医学认为,本病的发生与情志不畅、饮食所伤、外邪内积、脾胃虚弱等因素有关,病因病机涉及胃、脾、肝三脏^[26]。脾虚气滞为基本病机,且贯穿于疾病的始终^[27]。FD治疗上西医一般采用促胃肠动力、抑制胃酸、保护胃黏膜、抗*H. pylori*、抗抑郁剂及心理调护等对症治疗,但目前临床疗效时常不佳,而中医药在本病的治疗上取得了较好疗效。梁谊深等^[28]将80例FD患者随机分成治疗组和对照组,治疗组采用附子理中汤加减结合针灸治疗,中药方用:制附子10 g(先煎60 min)、炙甘草8 g、红参12 g、炮姜20 g、白术15 g,1剂/d,腹胀者加厚朴10 g,胃痛者加白芍20 g,泛酸重者加海螵蛸18 g,纳差者加焦三仙15 g,病久兼血瘀者加三七粉3 g(冲服)。对照组口服多潘立酮片(吗丁啉),10 mg/次,3次/d。两组治疗4 wk后,治疗组痊愈15例,显效19例,有效5例,无效1例,总有效率97.5%;对照组痊愈10例,显效12例,有效10例,无效8例,总有效率80.0%,两组差异显著($P<0.05$)。史萍慧等^[29]认为中西医结合治疗能有效改善FD患者的临床症状和生活质量,整体疗效优于单纯西药治疗,复发率小,长期疗效好。

5 肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、腹胀伴大便习惯或性状改变为特征的功能性肠病^[30]。本病的发病机制尚未完全明确,目前研究^[31-37]认为主要与胃肠道动力、内脏高敏感性、黏膜免疫、肠道微生态、脑肠轴及脑肠肽异常以及精神心理障碍等因素有关。中医认为,本病病因主要为外邪侵袭、饮食所伤、情志失调、劳损体衰及先天禀赋异常。清代吴鹤皋云:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻。”肝失条达为发病之标,脾胃虚弱为致病之本。肝气不舒,克制脾土,脾胃虚弱,无法受纳水谷、运化精微,导致水谷停滞,清浊不分,混杂而下,表现为泄泻。若日久不愈,中阳渐衰,寒从中来,必伤及于肾阳。治宜温肾健脾。徐厚禄等^[38]治疗腹泻型IBS患者男79例,女47例,采用附子理中汤加味(党参12 g,白术10 g,干姜6 g,炙甘草6 g,制附子10 g,补骨脂12 g,五味子6 g,吴茱

萸5 g,肉豆蔻6 g,大枣5枚)治疗,腹痛甚者加木香、白芍各10 g,腹胀甚者加茯苓、砂仁各10 g,呕吐者加丁香6 g。治疗结果:经治疗1-2个疗程,治愈99例(78.6%),好转15例(11.9%),无效12例(9.5%),总有效率90.5%。治疗中无明显不良反应。随访6 mo-3年,未见复发。王正文^[39]用参苓白术散合附子理中汤治疗IBS 50例,并与黄连素片联合蒙脱石散剂治疗42例对照观察,结果:治疗组治愈22例,显效18例,有效7例,无效1例,总有效率94.00%;对照组治愈12例,显效13例,有效8例,无效9例,总有效率78.57%。武志娟等^[40]将62例IBS患者随机分为2组。中药组32例予以附子理中汤颗粒剂治疗,西药组30例予得舒特治疗。疗程均为4 wk。结果总有效率中药组93.8%,西药组76.7%,2组比较,差异有显著性差异($P<0.05$),提示中药组在改善症状方面较西药组有优势。燕贞^[41]治疗30例IBS患者,均给予患者附子理中汤加茯苓治疗,治疗后患者总有效率为96.67%,患者治疗后的症状积分有明显下降,治疗前后数据比较差异显著,具有统计学意义($P<0.05$)。殷慧芳^[42]在临床上用参苓白术散合附子理中汤治疗脾虚湿阻型IBS患者47例,并用盐酸小檗碱治疗47例进行对照,治疗组痊愈28例,显效12例,有效5例,无效2例,总有效率为95.7%;对照组痊愈18例,显效11例,有效6例,无效12例,总有效率为74.5%。以上结果均表明,治疗组疗效优于对照组。综合分析,现代医学多采用对症治疗方法,疗效往往不够理想。祖国医学认为本病主要是由情志异常引起,通过附子理中汤加味能补脾土、泻肝木、温肾阳,切中病机,因而能取得较好疗效。

6 药物性肝病

药物性肝病(drug-induced liver injury, DILI)是指使用一种或多种药物后,由药物或其代谢产物引起的肝损伤,是常见且较严重的药源性疾病。DILI临床常表现为肝区疼痛、黄疸、乏力、纳差等,慢性药物性肝病可见肝肿大、肝掌、蜘蛛痣等体征。由于新的药物种类增多,DILI发病率呈逐年上升趋势。本病归属于中医学“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等范畴。现代医学认为,DILI根据不同药物导致急性肝损伤的靶位和用药后血清转氨酶升高的特点,可分为肝细胞性损伤、胆汁淤积性肝损

应用要点
本文将附子理中汤在慢性胃炎、UC、功能性消化不良等常见消化系统的疾病中的应用作一综述,方便读者对该方的功用有更好的了解,也为临床工作者对该方的研究提供理论基础。

□ 名词解释

肠易激综合征 (IBS): 是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 而缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病。

伤和混合性肝损伤。祖国医学认为, 肝主疏泄, 主气血津液运行, 药毒侵犯机体, 影响脾胃运化功能, 中焦气机逆乱, 气血生化不足, 肝脏缺乏气血濡养, 导致脏腑功能失调, 气血运行受阻, 水湿代谢失常, 从而导致本病。基本病机为湿热毒邪蕴结, 肝脾不和。病理特点为虚实夹杂, 治疗应攻补兼施, 标本同治。中药具有良好的保护肝脏、改善肝功能的作用, 作用机制是多靶点、多途径的^[43]。刘秋琳等^[44]将120例住院化疗后致肝损伤患者分为观察组和对照组各60例, 观察组每日服用附子理中汤(熟附子10 g, 党参30 g, 炒白术10 g, 干姜25 g, 炙甘草25 g)1剂, 共7 d。I度肝功能损伤患者同时应用硫普罗宁、还原型谷胱甘肽或甘草酸二铵单一药物保肝治疗, II度-III度肝功能损伤患者应用上述任意二联保肝药物, 疗程均为7 d。对照组不服用中药, 西药保肝药物同观察组, 疗程7 d。治疗后观察组显效、有效、无效例数分别为49、11、0例, 对照组上述例数分别为31、29、0例, 两组显效率分别为82%、52%。治疗后两组肝功能分级构成比较有显著差异($P<0.01$)。朱云等^[45]证实, 中医药治疗DILI临床疗效肯定, 初步研究证明中药可通过清除自由基、抑制脂质过氧化、提高GSH含量、改善肝脏微循环等机制, 促进损伤肝细胞的修复。

7 结论

附子理中汤是温中祛寒名方, 具有免疫调节、镇痛抗炎的作用^[46-50], 临床上通过加减化裁可应用于内科、妇科、儿科等多个领域。诸药合用, 温散脾胃之寒, 重建中焦之阳, 治疗脾胃虚寒之证疗效显著, 体现了中医辨证论治、异病同治的治疗思想。当代中医学者应结合先进的科技, 大力研究和发该方诸多应用, 探索出新的针对疑难杂病的附子理中汤类方, 以期更好地发挥中医药的优势。

8 参考文献

- 1 胡克晋. 浅谈从脾胃论治肝病. 中国中医药现代远程教育 2015; 13: 132-134
- 2 沈斌. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察. 实用中西医结合临床 2016; 16: 72-74
- 3 Cui J, Liu Y, Hu Y, Tong J, Li A, Qu T, Qin X, Du G. NMR-based metabonomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis. *J Pharm Biomed Anal* 2017; 132: 77-86 [PMID: 27697573 DOI: 10.1016/j.jpba.2016.09.044]
- 4 Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Helicobacter

- pylori and Other Gastric Microbiota in Gastrointestinal Pathologies. *Dig Dis* 2016; 34: 210-216 [PMID: 27028228 DOI: 10.1159/000443353]
- 5 Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 53-63 [PMID: 26560097 DOI: 10.1517/14740338.2016.1118050]
- 6 Zak Mlu. The role of chronic gastritis in past medical history with NSAID administration in patients with osteoarthritis. *Lik Sprava* 2014; (11): 93-97 [PMID: 25528842]
- 7 蔡晓蕾, 王常松, 李灿东. 慢性浅表性胃炎中医病因病机研究概况. 光明中医 2014; 29: 1582-1583
- 8 何晶, 罗湛滨. 浅析“脾”的护卫功能. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 1016-1018, 1026
- 9 王丽华. 附子理中汤治疗慢性胃炎的临床疗效分析. 中国医药指南 2013; 11: 501-502
- 10 黄炼巧, 陈娜. 两种用药方案治疗慢性浅表性胃炎的疗效比较. 中国药物经济学 2015; 10: 96-97
- 11 袁寿荣. 加减附子理中丸治疗慢性胃炎的临床疗效探讨. 中药药理与临床 2015; 31: 246-248
- 12 张利霞, 张振明, 冯伟. 溃疡性结肠炎发作期治疗的体会. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 71, 76
- 13 蒙竹韵, 李桂贤, 邓湘君, 王雪, 刘丹, 李峰天. 溃疡性结肠炎的中西医治疗概况. 湖南中医杂志 2016; 32: 166-168
- 14 李龙华, 何凌, 张小萍. 张小萍教授分期论治溃疡性结肠炎经验探讨. 湖南中医药大学学报 2015; 35: 38-41
- 15 李水芹, 王飞, 李雪萍, 张怡, 雷鸣. 附子理中汤外用治疗溃疡性结肠炎. 江西中医学院学报 2012; 24: 38-39
- 16 李春耕. 附子理中汤合白头翁汤加味治疗直乙型溃疡性结肠炎70例. 陕西中医 2014; 35: 531-532
- 17 肖福香, 万莉华, 陈舞燕. 加味附子理中汤应用于脾胃阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析. 数理医药学杂志 2016; 29: 874-875
- 18 陈军, 鲁磊, 刘志国. 加味附子理中汤治疗脾胃阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 624-625, 627
- 19 尹于虎, 王翱, 安吉红, 符世通. 腹泻的病因、诊断及治疗. 世界最新医学信息文摘 2016; 16: 178-179
- 20 马邦云, 徐斌. 非感染性腹泻的中西医治疗现状. 中医药导报 2015; 21: 96-99
- 21 孔亚菲. 周正华治疗泄泻的临床用药经验. 当代医药论丛 2016; 14: 128-129
- 22 杨松波. 附子理中汤加减治疗慢性腹泻70例. 内蒙古中医药 2015; 34: 51
- 23 吴丽辉, 陈建辉. 附子理中汤加味治疗慢性腹泻42例临床观察. 四川中医 2014; 32: 104-105
- 24 宫凤英, 朱淑然, 文毓声, 黄荣铝, 王中华, 吕英. 附子理中汤合吴茱萸汤加减治疗小儿慢性泄泻1例. 河南中医 2012; 32: 1280
- 25 程秋实, 汪龙德, 刘俊宏, 毛兰芳. 中医药治疗功能性消化不良的研究进展. 中华中医药学刊 2015; 33: 70-72
- 26 郝筱倩, 杨斌, 刘兴山. 现代中医在功能性消化不良治疗上的研究进展. 中医研究 2012; 25: 75-77
- 27 李妍, 刘华一. 功能性消化不良中医治疗近况. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 166-168
- 28 梁谊深, 谢胜, 刘静. 针灸结合附子理中汤治疗功能性消化不良40例. 针灸临床杂志 2012; 28: 29-30
- 29 史萍慧, 琚坚. 中西医结合治疗功能性消化不良临床疗效观察. 光明中医 2015; 30: 2564-2568

- 30 马雯璐. 肠易激综合征中医治疗概况. 实用中医药杂志 2016; 32: 292-294
- 31 Ceuleers H, Van Spaendonck H, Hanning N, Heirbaut J, Lambert AM, Joossens J, Augustyns K, De Man JG, De Meester I, De Winter BY. Visceral hypersensitivity in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome: The role of proteases. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10275-10286 [PMID: 28058009 DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10275]
- 32 El-Salhy M, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. The possible role of gastrointestinal endocrine cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 139-148 [PMID: 27927062 DOI: 10.1080/17474124.2017.1269601]
- 33 Collins SM. The Intestinal Microbiota in the Irritable Bowel Syndrome. *Int Rev Neurobiol* 2016; 131: 247-261 [PMID: 27793222 DOI: 10.1016/bs.irm.2016.08.003]
- 34 Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, Du L, Xu F, Dai N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3230859 [PMID: 27379166 DOI: 10.1155/2016/3230859]
- 35 Ratanasirintrao S, Israsena N. Stem Cells in the Intestine: Possible Roles in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 367-382 [PMID: 27184041 DOI: 10.5056/jnm16023]
- 36 Tsang SW, Auyeung KK, Bian ZX, Ko JK. Pathogenesis, Experimental Models and Contemporary Pharmacotherapy of Irritable Bowel Syndrome: Story About the Brain-Gut Axis. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14: 842-856 [PMID: 27009115 DOI: 10.2174/1570159X14666160324144154]
- 37 Xu XJ, Liu L, Yao SK. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target? *J Zhejiang Univ Sci B* 2016; 17: 1-9 [PMID: 26739521 DOI: 10.1631/jzus.B1500181]
- 38 徐厚禄, 彭勇. 附子理中汤加味治疗腹泻型肠易激综合征126例. 中国民间疗法 2011; 19: 38
- 39 王正文. 参苓白术散合附子理中汤治疗肠易激综合征50例疗效观察. 河北中医 2013; 35: 1496-1497
- 40 武志娟, 黄穗平, 张志敏. 附子理中汤治疗脾胃阳虚型肠易激综合征(腹泻型)临床观察. 新中医 2012; 44: 32-34
- 41 燕贞. 中医治疗腹泻型肠易激综合征的临床效果观察. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 158
- 42 殷慧芳. 参苓白术散合附子理中汤治疗肠易激综合征脾胃虚湿阻型临床分析. 亚太传统医药 2014; 10: 123-124
- 43 高晶, 彭海燕, 章永红. 药物性肝损伤的中医药研究. 长春中医药大学学报 2011; 27: 741-743
- 44 刘秋琳, 孙衍伟. 附子理中汤联合西药治疗化疗药物性肝损伤的临床观察. 中国老年保健医学 2015; 13: 73-74
- 45 朱云, 成佳黛, 王立福, 杨慧银, 王仲霞, 周坤, 肖小河, 李永纲. 中医药治疗药物性肝损伤的研究概况. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 254-256
- 46 张艳晓, 张怡, 姬培震, 谢沛俊, 方锐洁. 附子理中汤抗炎镇痛作用的实验研究. 中医学报 2015; 30: 542-544
- 47 韦祎, 唐汉庆, 李晓华, 朱晓莹. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠免疫细胞因子的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 179-182
- 48 张艳晓, 方锐洁, 白少玉, 姬培震, 张怡. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠IL-6、IL-8及ICAM-1的实验研究. 中国中医基础医学杂志 2016; 22: 351-354
- 49 谢文娟, 张志敏, 武志娟. 附子理中汤对D-IBS大鼠血清TNF- α 、IL-10的影响. 中国中医急症 2013; 22: 1287-1288
- 50 武志娟, 谭玮璐, 张志敏, 谢文娟. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠血清IL-8、5-HT的影响. 江苏中医药 2016; 48: 75-77

□ 同行评价
本文对附子理中汤在常见消化系统疾病中的应用进行了系统阐述, 层次清晰, 文字流畅, 对临床具有较高的指导价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响

严海燕

■背景资料

近年来2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率呈不断上升的趋势,糖尿病并发症的发生率、病死率、致残率也逐年上升。目前,临床多采用他汀类降脂药对患者进行治疗,能够达到一定降脂效果;清热燥湿法能够对T2DM患者血液生化指标及体质产生影响。二者对治疗T2DM均有一定的疗效,但存在一定缺陷,效果不能达到临床要求。

严海燕, 宁波大学医学院附属医院内分泌科 浙江省宁波市 315020

严海燕, 主治医师, 研究方向为糖尿病。

作者贡献分布: 本文由严海燕独立完成。

通讯作者: 严海燕, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院内分泌科。
zhenyanhan@163.com
电话: 0574-87035513

收稿日期: 2016-12-29
修回日期: 2017-02-03
接受日期: 2017-02-20
在线出版日期: 2017-03-18

Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus

Hai-Yan Yan

Hai-Yan Yan, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Yan Yan, Attending Physician, Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. zhenyanhan@163.com

Received: 2016-12-29
Revised: 2017-02-03
Accepted: 2017-02-20
Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on biochemical indexes and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS

Eighty-six type 2 diabetic patients treated at our hospital from March 2015 to December 2015 were selected and randomly divided into a control group and an experimental group, with 43 cases in each group. Patients in the control group were treated with heat-clearing and dampness-expelling therapy alone, and the experimental group was treated with heat-clearing and dampness-expelling therapy plus rosuvastatin. After 12 wk of treatment, blood biochemical indexes, physical indexes and adverse reactions of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment, fasting blood glucose and triglyceride levels were significantly lower in the experimental group than in the control group (6.14 mmol/L \pm 2.14 mmol/L vs 7.04 mmol/L \pm 2.15 mmol/L, $P < 0.05$; 0.16 mmol/L \pm 1.43 mmol/L vs 1.74 mmol/L \pm 0.23 mmol/L, $P < 0.05$); body fat percentage was significantly lower in the experimental group than in the control group (29.16 \pm 4.29 vs 34.24 \pm 4.52, $P < 0.05$). Patients in both groups showed no obvious adverse reactions such as allergy, nausea, vomiting, diarrhea, and muscle pain.

□同行评议者

白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科; 崔彦, 主任医师, 解放军第306医院普通外科; 罗茂, 副研究员, 四川医科大学药物研究中心

CONCLUSION

Heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin can reduce blood biochemical parameters and improve physical fitness in patients with T2DM, with no obvious adverse reactions.

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

Key Words: Heat-clearing and dampness-expelling therapy; Rosuvastatin; Blood biochemical indexes; Type 2 diabetes mellitus; Physical fitness

Yan HY. Effect of heat-clearing and dampness-expelling therapy combined with rosuvastatin on blood biochemical parameters and physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 722-725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/722.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.722>

摘要

目的

探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血液生化指标及体质的影响。

方法

选取宁波大学医学院在2015-03/2015-12接受治疗的患者86例T2DM患者,将患者按照随机数表的方式分成对照组和实验组各43例。对照组服用瑞舒伐他汀,实验组在对照组的基础上给予清热燥湿法治疗,治疗12 wk后观察两组患者的各项血液生化指标和体质指标以及不良反应。

结果

实验组治疗后空腹血糖下降的幅度较对照组明显($6.14 \text{ mmol/L} \pm 2.14 \text{ mmol/L}$ vs $7.04 \text{ mmol/L} \pm 2.15 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$),差异具有统计学意义;实验组治疗后甘油三酯下降的幅度较对照组明显($1.43 \text{ mmol/L} \pm 0.16 \text{ mmol/L}$ vs $1.74 \text{ mmol/L} \pm 0.23 \text{ mmol/L}$, $P < 0.05$),差异具有统计学意义;实验组治疗后体脂百分比下降幅度较对照组明显(29.16 ± 4.29 vs 34.24 ± 4.52 , $P < 0.05$),差异具有统计学意义;两组患者治疗后均无明显过敏、恶心呕吐、腹泻、肌痛等不良反应现象。

结论

清热燥湿法联合瑞舒伐他汀能够降低T2DM患者各项血液生化指标,提高患者的体质健

康水平,治疗效果显著。

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

关键词: 清热燥湿法; 瑞舒伐他汀; 血液生化指标; 2型糖尿病; 体质

核心提要: 他汀类降脂药对治疗2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)具有一定的效果,清热燥湿法对T2DM患者血液生化指标及体质有显著影响。本文旨在探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的治疗效果。

严海燕. 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病患者血液生化指标及体质的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8): 722-725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/722.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.722>

0 引言

随着人们生活水平的逐渐提高和生活方式的慢慢改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率在全球呈明显的上升趋势,且糖尿病并发症的发生率、病死率、致残率也呈逐渐增长的趋势^[1]。T2DM患者发生的主要因素之一是患者的自身的血脂异常,目前治疗T2DM的主要药物之一为他汀类降脂药,其能够在一定程度上起到降脂的疗效。研究^[2]表明,清热燥湿法对T2DM患者血液生化指标及体质有较为显著的影响,本文联合清热燥湿法及瑞舒伐他汀对T2DM患者血液生化指标及体质的影响进行探究,报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 研究选取宁波大学医学院在2015-03/2015-12接受治疗的患者86例T2DM患者,将患者按照随机数表的方式分成对照组和实验组各43例。对照组:其中男29例,女14例,年龄是46-67岁,平均年龄为 $56.36 \text{ 岁} \pm 10.5 \text{ 岁}$,实验组:其中男29例,女14例,年龄为50-68岁,平均年龄为 $55.63 \text{ 岁} \pm 11.4 \text{ 岁}$ 。纳入标准:(1)被宁波大学医学院已确诊为T2DM的患者;(2)年龄 ≥ 18 周岁,且无严重糖尿病并发症者;(3)肾功能健全且无肝脏疾病和/或肝酶升高的患者;(4)能耐他汀类药物的患者;(5)需经患者及其家属同意。两组患者间性别、年龄等临床资料无明显差异($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批

研究前沿

本文主要对清热燥湿法联合瑞舒伐他汀治疗T2DM患者的效果进行探究。

相关报道

王伟等指出瑞舒伐他汀对T2DM患者具有很好的降脂作用,能够很好的改善高敏C反应蛋白水平,对治疗T2DM效果明显。

创新亮点

本文将清热燥湿法与瑞舒伐他汀联合, 与单用瑞舒伐他汀疗效进行对比, 探究清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的疗效。

表 1 两组患者在治疗前后的血液生化指标比较 (n = 43)

分组	FBG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)
对照组						
治疗前	8.23±3.09	6.67±1.74	2.21±0.26	1.38±0.26	3.48±0.46	6.18±1.74
治疗后	7.04±2.15 ^c	5.58±2.31 ^c	1.74±0.23 ^c	1.34±0.24	2.84±0.35 ^c	5.04±1.75 ^c
实验组						
治疗前	8.23±2.24	6.79±2.67	2.21±0.23	1.35±0.24	3.45±0.73	6.15±1.52
治疗后	6.14±2.14 ^{bc}	4.65±1.34 ^{bc}	1.43±0.16 ^{bc}	1.43±0.35	2.33±0.59 ^{bc}	4.16±1.46 ^{bc}

^aP<0.05 vs 对照组同期数据; ^cP<0.05 vs 同组内患者治疗前比较。FBG: 空腹血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TC: 总胆固醇。

表 2 两组患者在治疗前后的体质指标变化情况比较 (n = 43)

分组	体质量(kg)	WHR	BMI(kg/m ²)	体脂百分比
对照组				
治疗前	83.49±9.25	0.95±0.02	25.69±5.29	34.25±4.79
治疗后	83.45±4.35	0.93±0.01 ^c	25.49±4.75 ^c	34.24±4.52 ^c
实验组				
治疗前	83.79±10.13	0.95±0.06	25.31±6.75	34.24±5.25
治疗后	79.67±8.79	0.85±0.04 ^{bc}	23.16±3.59 ^{bc}	29.16±4.29 ^{bc}

^aP<0.05 vs 对照组同期数据; ^cP<0.05 vs 同组内患者治疗前比较。WHR: 腰臀比; BMI: 体质质量指数。

准同意。瑞舒伐他汀(英国阿斯利康公司, 批号20150006);

1.2 方法

1.2.1 对照组治疗方法: 对照组患者服用瑞舒伐他汀, 10 mg, 1次/d, 睡前服用, 连用12 wk。

1.2.2 实验组治疗方法: 实验组患者在对照组的基础上增用清热燥湿法治疗T2DM, 药方为舌草30 g, 益母草30 g, 蒲公英20 g, 麦穗麩20 g, 知母10 g, 车前子15 g, 川牛膝15 g, 黄柏10 g, 生地黄18 g, 赤芍10 g, 泽西10 g, 山药15 g, 生大黄10 g, 土茯苓15 g。将药物煎煮2次, 合并药汁约600 mL, 让其分2次服用, 1剂/d, 30 d为1个疗程。连服3个疗程。

1.3 观察指标 (1)治疗前后分别检测患者的血液生化指标, 主要包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和总胆固醇(total cholesterol, TC); (2)体质指标中, 使用体质量测量仪测量患者的净体质量, 腰臀比采用软尺测量腰围和臀围, 测量

腰围时以过脐平线为准, 测量臀围时以经过向后最突出部位的水平围度的水平线为准^[3,4]。

统计学处理 本次研究数据均采用统计学软件SPSS17.0进行分析和处理。计量数据资料以mean±SD表示, 采用t检验, 计数资料采用χ²检验, 以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者在治疗前后的血液生化指标比较 两组患者在治疗后FBG、HbA_{1c}、TG、HDL-C和TC均较治疗前有所降低, 但实验组各项指标降低的更为明显, 数据差异对比具有统计学意义(P<0.05)。而HDL-C指标实验组和对照组比较, 数据差异对比无统计学意义(P>0.05, 表1)。

2.2 两组患者在治疗前后的体质指标变化情况比较 两组患者在治疗后, 腰臀比(waist hip rate, WHR)、体质量指数(body mass index, BMI)、体脂百分比均较治疗前有所改善, 但实验组患者各项指标改善效果更为明显, 数据差异对比具有统计学意义(P<0.05), 而体质量指标变化不大, 数据差异对比无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.3 两组患者在治疗后的不良反应情况比较 两

应用要点

清热燥湿法联合瑞舒伐他汀能够降低T2DM低患者的血液生化指标, 同时能够提高患者的体质健康水平, 且无不良反应, 治疗效果显著, 值得临床借鉴。

组患者在治疗期间, 对照组出现谷丙转氨酶轻度升高1例, 实验组出现乏力1例. 上述反应均不影响继续服药. 两组患者均无明显恶心呕吐、过敏、腹泻、肌痛等不良反应现象发生.

3 讨论

随着老龄化人数的增加, T2DM患病的群体不断扩大, 由于T2DM的并发症较多, 因此人们对其的关注度不断上升. 目前, 对T2DM所发生的原因与发病机制仍尚未完全清楚, 但研究显示患者体内血液生化指标及体质的异常变化是T2DM患者的特征之一^[5]. 近年来, 由于人们对其的研究逐渐加深, 探究发现他汀类药物对T2DM有一定的疗效, 本文使用清热燥湿法联合瑞舒伐他汀治疗T2DM患者, 研究其对患者的血液生化指标及体质的影响.

在本次试验中, 实验组患者在治疗后其FBG、HbA_{1c}、TG、HDL-C和TC均较治疗前有大幅度降低, 此实验结果与相关学者研究相似^[6]. 原因可能是瑞舒伐他汀联合清热燥湿法属于中西结合的治疗方式, 其能够充分发挥对T2DM的治疗效果. 中医学认为, T2DM的基本发病机制为阴虚燥热, 湿热型体质的患者在糖尿病患者群体中所占的比重较大, 因此清热燥湿法主要以清热除湿为主, 其联合瑞舒伐他汀能够降低患者体内的阴虚燥热及TG等各种指标水平. 在本次试验中, 实验组患者在治疗后, WHR、BMI、体脂百分比均较治疗前有明显改善, 实验结果与冯双双等^[7]和朱琳等^[8]的研究相似. 研究表明, 自由基平衡紊乱是形成湿热体质的关键, 即机体的氧化反应过剩(MDA增加), 抗氧化功能减弱(SOD减少)^[9], 清热燥湿法能够降低患者的自由基水平, 增强机体抗氧化功能, 使患者能够更佳的调整患者的生活节奏, 养成良好的生活习惯加上瑞舒伐他汀良好的降脂作用, 从而使患者的WHR、BMI、体脂百分比均较治疗前有很大的改善. 两组患者在接受治疗的期间, 不良反应情况出现的案例较少, 实验结果与孔筠等研究结论一致^[10]. 相关

研究显示表明他汀类药物除具有降脂的功能外, 还具有许多非调脂作用, 如稳定斑块、抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移, 改善内皮功能、减轻炎症反应, 减少血栓形成等^[11], 因此患者的不良反应较少.

总之, 清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者的治疗效果显著, 能够降低患者的血液生化指标, 同时能够提高患者的体质健康水平, 且无不良反应. “实验结果与李吉林等的研究相似”、“实验结果类似于孔筠等研究结论”等, 均需准确引述.

4 参考文献

- 1 王锋. 2型糖尿病合并冠心病患者血清C反应蛋白和血清血管细胞黏附分子-1表达及瑞舒伐他汀钙的干预作用. 中国老年学杂志 2013; 33: 913-914
- 2 杨正乔, 陈立怀. 清热燥湿法治疗经前下颏痤疮. 长春中医药大学学报 2013; 29: 650
- 3 李志杰, 张文书. 诺和力联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并高脂血症患者血糖、血脂干预效果. 中国医药导报 2013; 10: 76-78
- 4 雷蕾, 张熙洋, 崔立芹, 王意忠, 贾晓琳. 阿托伐他汀和瑞舒伐他汀对2型糖尿病血脂和高敏C反应蛋白作用效果的比较. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 6049-6051
- 5 郑凌飞, 韩雅玲, 杨永健, 葛智平, 李淑梅, 金元哲, 徐凯, 李晶. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并肾功能不全及血压控制不良者冠脉介入治疗对比剂致急性肾损害的预防作用. 解放军医药杂志 2016; 28: 85-89
- 6 李洪臣, 邱玥, 铁英. 陈式太极拳功法对老年2型糖尿病患者血液生化指标和心肺功能的影响. 中国老年学杂志 2015; 21: 1293-1294
- 7 冯双双, 王佑民, 刘佳. 2型糖尿病患者体脂指标与血压血脂的关系. 安徽医药 2015; 12: 887-890
- 8 朱琳, 刘力戈. 社区居民中医体质与2型糖尿病相关性研究. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 1169-1174
- 9 张丽, 赵青, 柳志红, 王恺隽, 于金星, 康金锁, 丛祥凤, 陈曦. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的血液生化指标分析. 中国实验诊断学 2012; 16: 268-271
- 10 韩旭亮, 王晓雯, 郑艳侠, 龙丽辉, 石俊峰, 陈琳, 徐利, 马永雯. 2型糖尿病的药物疗法进展. 西北药学杂志 2012; 27: 616-618
- 11 Chang SH, Wu LS, Lee CH, Kuo CT, Liu JR, Wen MS, Chen WJ, See LC, Yeh YH. Simvastatin-ezetimibe combination therapy is associated with a lower rate of major adverse cardiac events in type 2 diabetics than high potency statins alone: A population-based dynamic cohort study. *Int J Cardiol* 2015; 190: 20-25 [PMID: 25912112 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.121]

□ 同行评价
 本文从临床研究的角度探讨清热燥湿法联合瑞舒伐他汀对T2DM患者血液生化指标及体质的改善及临床疗效, 有一定的临床指导意义.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊



茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅

■背景资料

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发病率在北美、西欧占到全部慢性肝炎患者的20%, 女性为其高发人群。在我国还未形成系统报道。该病早期临床症状不明显, 容易被忽视, 随着病情发展, 会出现肝性脑病及肝硬化, 严重影响患者正常生活。

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科 浙江省台州市 318050

蔡熙, 药师, 主要从事临床药学方面的研究。

作者贡献分布: 蔡熙进行课题设计、数据分析及论文写作; 翁宏华负责数据收集; 缪利娅负责论文写作。

通讯作者: 蔡熙, 药师, 318050, 浙江省台州市路桥区下里桥西路1号, 台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院药剂科。

caixunquan01@126.com

电话: 0576-82465922

收稿日期: 2016-12-19

修回日期: 2017-01-12

接受日期: 2017-01-22

在线出版日期: 2017-03-18

Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes

Xi Cai, Hong-Hua Weng, Li-Ya Miao

Xi Cai, Hong-Hua Weng, Li-Ya Miao, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Enze Grace Medical Center (Group), Taizhou 318050, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xi Cai, Pharmacist, Department of Pharmacy, Luqiao Hospital, Taizhou Enze Grace Medical Center (Group), 1 Xialiqiao West Road, Luqiao District, Taizhou 318050, Zhejiang Province, China. caixunquan01@126.com

Received: 2016-12-19

Revised: 2017-01-12

Accepted: 2017-01-22

Published online: 2017-03-18

□同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

Abstract

AIM

To evaluate the clinical effects of Yinzhihuang injection in the treatment of patients with autoimmune hepatitis (AIH) and its effect on indexes of hepatic fibrosis.

METHODS

Seventy-four patients with AIH treated at our hospital between April 2013 and November 2015 were randomly divided into either a control group or an observation group, with 37 cases in each group. Both groups were given oral prednisone and azathioprine, and the observation group was additionally given Yinzhihuang injection. The clinical indicators, clinical curative effects and adverse reactions of the two groups were compared.

RESULTS

After treatment, serum alanine aminotransferase, aspartate transaminase, glutamyl transpeptidase, total bilirubin, glyoxalase and albumin in the observation group were significantly lower than those in the control group ($t = 5.056, 8.186, 7.254, 3.959, 2.928, \text{ and } 2.460$, respectively; $P < 0.05$); liver fiber indexes collagen IV, hyaluronan, procollagen III peptide, and laminin in the observation group were significantly lower than those of the control group ($t = 8.043, 12.692, 4.858, \text{ and } 8.683$, respectively; $P < 0.05$); and the ratio of CD4⁺ T cells/CD8⁺ T cells was significantly lower in the observation group than in the control group ($t = 2.708, P < 0.05$). The total effective rate in the

observation group (89.19%) was significantly higher than that of the control group (64.86%) ($\chi^2 = 6.186, P = 0.013$). The overall incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that of the control group (5.41% vs 21.62%, $\chi^2 = 4.163, P = 0.041$).

CONCLUSION

Yinzhihuang injection combined with Western medicine can significantly improve clinical efficacy and liver fiber indexes, and reduce adverse reactions in patients with AIH.

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

Key Words: Autoimmune hepatitis; Liver fiber indexes; Yinzhihuang injection; Adverse reaction

Cai X, Weng HH, Miao LY. Yinzhihuang injection for treatment of patients with autoimmune hepatitis: Clinical efficacy and impact on hepatic fibrosis indexes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 726-731 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.726>

摘要

目的

分析茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者的临床疗效和对肝纤维指标的影响。

方法

选取台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院2013-04/2015-11收治的AIH患者74例作为研究对象,采取随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各37例,对照组予口服强的松片联合硫唑嘌呤片治疗,观察组在对照组治疗的基础上,增加茵栀黄注射液治疗,比较两组患者临床指标和治疗效果,同时比较两组患者治疗后不良反应情况。

结果

(1)治疗后观察组患者丙氨酸转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、乙二醛酶及血清白蛋白肝功能指标均明显少于对照组($t = 5.056, 8.186, 7.254, 3.959, 2.928, 2.460, P < 0.05$); (2)治疗后观察组患者IV型胶原、透明质酸、III型前胶原蛋白、层粘连蛋白肝纤维指标均明显低于对照组($t = 8.043, 12.692, 4.858, 8.683, P < 0.05$); (3)CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞比率明显低于对照组($t = 2.708, P < 0.05$); (4)治疗后观察组患者临床总有效率明显高于对照

组(89.19% vs 64.86%, $\chi^2 = 6.186, P = 0.013$); (5)治疗后观察组患者不良反应总发生率明显少于对照组(5.41% vs 21.62%, $\chi^2 = 4.163, P = 0.041$).

结论

茵栀黄注射液联合西医治疗可以明显提高AIH患者临床治疗效果,改善肝纤维指标,同时降低治疗后不良反应率,预后效果显著,可推广应用。

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

关键词: 自身免疫性肝炎; 肝纤维指标; 茵栀黄注射液; 不良反应

核心提要: 免疫抑制剂主要通过延迟过敏反应,抑制细胞介导免疫反应,降低免疫球蛋白与细胞表面受体结合能力,达到治疗效果,但长期服用会产生多种并发症;茵栀黄注射液清具有除脾胃肝胆湿热功效,能够提高肝细胞免疫功能,减少肝细胞损伤,同时治疗后不良反应较少。

蔡熙, 翁宏华, 缪利娅. 茵栀黄注射液对自身免疫性肝炎患者临床疗效和肝纤维指标的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8): 726-731 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.726>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是临床肝脏慢性炎症的一种,其发病机制主要是由于自身免疫反应异常,导致累及肝脏实质的炎症性病变^[1].流行病学研究显示,女性为该病的高发人群,在北美、西欧其发病率占到全部慢性肝炎患者的20%^[2],目前在我国关于该病的致病原因和发病率还没有形成系统报道,学术界普遍认为病毒感染、环境因素、遗传因素及药物因素均是其发病的独立影响因素^[3].早期认为该病在临床少见,仅表现为食欲不振、上腹不适等轻微症状,往往不能引起患者重视,导致错过最佳治疗时期,随着病情的进一步发展,患者会出现发热、黄疸及关节肿痛等症状,甚至会出现肝性脑病及肝硬化,给患者正常生活造成严重影响,同时也为患者家庭带来沉重的经济负担^[4].研究^[5]显示,对于该病的治疗只能做到控制病情,但不能彻底治愈,寻求一种科学有效的治疗方案,一直是临床研究的重点。

□ 研究前沿

茵栀黄注射液能够提高肝细胞免疫功能,减少肝细胞损伤,保护肝脏;茵栀黄注射液为中药制剂,不良反应少,可以明显减少治疗后不良反应发生率,同时茵栀黄注射液本身具有较强免疫抑制活性,可以抑制T细胞活化作用,进一步增加临床治疗效果。

□ 相关报道

王洪斌研究显示,茵栀黄注射液可以保护肝受到损伤,减少肝细胞损伤,并改善肝脏纤维化指标,同时证实茵栀黄注射液具有较好免疫抑制活性,可以很好的抑制T细胞活化,在本次研究中,观察组治疗后肝纤维化指标明显低于对照组的结论相一致。

创新亮点

本次研究中采用茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者, 主要是茵栀黄注射液本身为中药制剂, 不良反应少, 可以在提高肝细胞免疫功能的同时, 减少肝细胞损伤, 加上茵栀黄注射液具有较好的免疫抑制活性, 可以抑制T细胞活化, 进一步提高临床疗效。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 37, mean±SD)

分组	男/女	平均年龄 (岁)	平均病 程(年)	临床症状					
				乏力	食欲不振	上腹不适	瘙痒	皮疹	黄疸
对照组	8/29	52.30±5.41	1.23±0.21	19	15	11	8	5	4
观察组	9/28	51.89±4.88	1.15±0.25	20	14	12	7	6	3
t/ χ^2 值	$\chi^2 = 0.076$	$t = 0.178$	$t = 0.835$	$\chi^2 = 0.054$	$\chi^2 = 0.057$	$\chi^2 = 0.063$	$\chi^2 = 0.084$	$\chi^2 = 0.107$	$\chi^2 = 0.158$
P值	0.782	0.861	0.415	0.816	0.812	0.802	0.772	0.744	0.691

目前临床上常采用免疫抑制剂及激素对AIH患者进行治疗, 取得了一定的效果, 但长期服用会导致多种并发症, 且停药后, 高达80%患者会出现病情反复, 降低治疗效果^[6]。大量文献显示, 茵栀黄注射液联合西医治疗对于AIH患者具有独特优势, 对于提高治疗效果, 减少并发症发生率具有重要价值。本研究对台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院收治的AIH患者采用茵栀黄注射液联合西医治疗, 并与单独西医治疗对比, 对比其临床效果, 临床指标、不良反应发生情况, 现将具体报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择台州恩泽医疗中心(集团)路桥医院2013-04/2015-11收治的AIH患者74例作为研究对象, 纳入标准^[7]: (1)所有患者经临床症状及医学诊断均符合2010年美国肝病会议制定的AIH诊断和治疗指南; (2)无合并心、肝、肾等重要器官组织疾病; (3)治疗依从性高患者; (4)所有患者均自愿参加, 并签署知情同意书。排除标准: (1)3 mo内服用糖皮质激素治疗患者; (2)孕妇、哺乳期或病情危笃及疾病晚期患者; (3)有药物过敏史或过敏体质患者; (4)排除药物、酒精和化学物质等引起的肝脏疾病或病毒性肝炎患者。通过随机数字法将所有患者分为对照组和观察组, 各37例。在对照组患者中, 男8例, 女29例, 平均年龄52.30岁±5.41岁, 平均病程1.23年±0.21年; 观察组患者男9例, 女28例, 所有患者平均年龄为51.89岁±4.88岁, 平均病程为1.15年±0.25年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。强的松片(浙江仙琚制药股份有限公司生产); 硫唑嘌呤片(上海医药集团信谊制药总厂生产); 茵栀黄注射液(神威药业集团有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者入院后, 医生均要叮嘱禁

止饮酒、禁止抽烟、避免刺激性食物, 为减轻肝脏的负担, 睡前不应进食, 适当增加运动量, 在此基础上对照组患者采用常规西医治疗, 包括: 口服强的松片, 2次/d, 20 mg/次, 同时口服硫唑嘌呤片, 2次/d, 50 mg/次; 观察组患者在此基础上增加茵栀黄注射液, 将30 mL茵栀黄注射液加入250 mL 50%葡萄糖中静滴, 1次/d。以3 d作为1个治疗疗程, 观察两组患者治疗效果。

1.2.2 观察指标: (1)比较两组患者治疗后肝功能指标; (2)比较两组患者治疗后肝纤维指标; (3)观察外周血CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞比率; (4)比较两组患者治疗后临床效果; (5)比较两组患者治疗后不良反应发生率。

1.2.3 疗效标准: 显效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状完全消失, 医学检查指标正常; 有效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状和医学检查指标有所缓解; 无效: 乏力、食欲不振、黄疸等临床症状和医学检查指标无改变或者进一步恶化。总有效率 = (显效例数+有效例数)/总例数×100%。肝功能检查^[8]: 取患者清晨空腹血液, 采用酶法检测患者谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨转氨酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、乙二醛酶(glyoxalase, GLO)及白蛋白(albumin, ALB)。肝纤维检查^[9]: 同样取患者清晨空腹血液, 采用放免法检测患者IV型胶原(collagen IV, CIV)、透明质酸(hyaluronan, HA)、III型前胶原蛋白肽(procollagen III peptide, PIIIP)、层粘连蛋白(laminin, LN)。外周血CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞检测: 同样取患者清晨空腹血液, 采用放免法检测患者外周血CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞, 计算CD4⁺ T细胞/CD8⁺ T细胞比率。

统计学处理 所有统计学资料都采用SPSS21.0统计学软件进行数据分析, 治疗后两

表 2 两组患者治疗后肝功能指标比较 ($n = 37$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	TBIL(mmol/L)	GLO(g/L)	ALB(g/L)
对照组	95.25 \pm 14.88	99.55 \pm 13.32	157.99 \pm 23.50	42.29 \pm 11.31	35.12 \pm 2.55	31.81 \pm 2.14
观察组	64.06 \pm 12.62	57.16 \pm 9.53	90.45 \pm 17.74	25.76 \pm 6.81	31.93 \pm 2.31	29.23 \pm 2.54
<i>t</i> 值	5.056	8.186	7.254	3.959	2.928	2.460
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.009	0.024

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; GLO: 乙二醛酶; ALB: 血清白蛋白.

表 3 两组患者治疗后肝纤维指标比较 ($n = 37$, mean \pm SD, μ g/ml)

分组	CIV	HA	PIIIP	LN
对照组	249.98 \pm 21.73	385.81 \pm 35.44	182.91 \pm 22.93	243.22 \pm 20.39
观察组	184.41 \pm 13.87	220.93 \pm 20.77	135.21 \pm 20.94	156.10 \pm 24.30
<i>t</i> 值	8.043	12.692	4.858	8.683
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

CIV: IV型胶原; HA: 透明质酸; PIIIP: III型前胶原蛋白肽; LN: 层粘连蛋白.

表 4 两组患者治疗后外周血CD4⁺T细胞/CD8⁺T细胞比率 ($n = 37$, mean \pm SD)

分组	CD4 ⁺ T细胞(pg/mL)	CD8 ⁺ T细胞(pg/mL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	3.97 \pm 0.45	0.26 \pm 0.04	15.32 \pm 2.12
观察组	3.43 \pm 0.36	1.12 \pm 0.85	3.06 \pm 0.34
<i>t</i> 值			2.708
<i>P</i> 值			0.012

组患者肝功能指标、外周血CD4⁺T细胞/CD8⁺T细胞及肝纤维化指标采用mean \pm SD表示, 组间比较用*t*检验; 治疗后临床效果和不良反应发生率采用*n*(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验; 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者肝功能指标比较 一个疗程后, 通过酶法检测所有患者肝功能指标, 观察组患者ALT、AST、GGT、TBIL、GLO及ALB指标均明显低于对照组(*t* = 5.056、8.186、7.254、3.959、2.928、2.460, *P*<0.05, 表2).

2.2 两组患者治疗后肝纤维化指标 治疗后观察组患者CIV、HA、PIIIP、LN肝纤维指标及CD8⁺T细胞比率均明显低于对照组(*t* = 8.043、12.692、4.858、8.683, *P*<0.05, 表3).

2.3 两组患者外周血CD4⁺T细胞/CD8⁺T细胞比率 治疗后对观察组患者外周血CD4⁺/CD8⁺比率明显明显低于对照组(*t* = 2.703, *P*<0.05, 表4).

2.4 两组患者治疗效果比较 经过一个疗程治疗后, 观察组患者临床总有效率明显高于对照组(89.19% vs 64.86%), 差异具有统计学意义(*P*<0.05, 表5).

2.5 两组患者治疗后不良反应发生率比较 经一个疗程治疗后, 观察组患者不良反应总发生率明显少于对照组(5.41% vs 21.62%), 差异具有统计学意义(*P*<0.05, 表6).

3 讨论

3.1 西医治疗AIH患者的不足 早期认为AIH在临床中较为少见, 且大多症状不明显, 近年来随着医学诊断技术的不断提高, 其发病率呈现逐年上升趋势, 引起人们广泛关注^[10]. 目前关于该病的发病机制尚未形成系统报道, 主要认为与自身免疫反应异常有关. 其中HLA-II类分子的大量表达与自身免疫反应异常息息相关, HLA-II类分子通过组织特异性方式使自身组织抗原表达, 进而激活自身反应性T细胞,

应用要点

本研究对AIH发病机制进行较为详细的分析, 并分别介绍采用西医治疗和茵栀黄注射液联合西医治疗的作用机制, 并结合实验具体数据, 可以直观的了解两种治疗方案差异. 茵栀黄注射液作为中药制剂, 对患者不良反应较少, 为临床应用提供支持.

■ 名词解释

自身免疫性肝炎(AIH): 自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病, 其临床特征为不同程度的血清转氨酶升高、高 γ -球蛋白血症、自身抗体阳性, 组织学特征为以淋巴细胞、浆细胞浸润为主的界面性肝炎; 总胆红素(TBIL): 主要用来诊断是否有肝脏疾病或胆道是否发生异常, 是直接胆红素和间接胆红素二者的总和。

表 5 两组患者治疗效果比较 [n = 37, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(32.43)	12(32.43)	13(35.14)	24(64.86)
观察组	18(48.65)	15(40.54)	4(10.81)	33(89.19)
χ^2 值				6.186
P值				0.013

表 6 两组患者治疗后不良反应发生率比较 [n = 37, n(%)]

分组	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(32.43)	12(32.43)	13(35.14)	24(64.86)
观察组	18(48.65)	15(40.54)	4(10.81)	33(89.19)
χ^2 值				6.186
P值				0.013

分泌大量INF- γ , 再反馈于更多靶细胞, 产生大量HLA-II类分子, 使自身免疫应答反应进一步加重, 最终导致自身组织损伤^[11]。该病的致病原因较为复杂, 病毒感染、环境因素、遗传因素及药物因素均是其发病的独立影响因素, 且具有诊断难、易反复等特点^[12], 如果患者在3年内未得到及时治疗, 会发展成为肝功能衰竭、肝硬化等疾病, 严重威胁患者正常生命安全^[13]。目前临床上常采用免疫抑制剂对AIH进行治疗, 其主要作用机制是延迟过敏反应, 在通过抑制细胞介导免疫反应, 使免疫球蛋白与细胞表面受体的结合能力下降, 达到治疗自身反应异常的目的^[14], 本次研究中采用强的松片即为一种临床常用的免疫抑制剂, 同时与硫唑嘌呤片联合使用, 使脾脏与其血浆中病毒滴度下降, 抑制脾脏肿大, 但大量临床研究证实, 长期使用会使患者出现消化道出血、水钠潴留及代谢性疾病等多种并发症, 降低临床治疗效果^[15]。研究显示, 茵栀黄注射液治疗AIH具有独特优势, 对于提高临床治疗效果, 减少不良反应发生率具有重要意义。

3.2 茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者的优势 茵栀黄注射液主要由茵陈、黄芩、栀子、金银花等成分组成, 具有清热解毒、利湿退黄等作用^[16], 药理学研究显示, 茵栀黄注射液对肝损伤具有较好的保护作用, 可以提高肝细胞免疫功能, 并通过自身的免疫抑制活性抑制T细胞活化, 减轻肝细胞损伤, 抗纤维化, 达到保护肝细胞的目的^[17]。在本次研究中, 一个疗程

治疗后观察组患者肝功能指标、肝纤维化指标及外周血CD4⁺/CD8⁺ T细胞比率均明显低于对照组(P<0.05), 观察组患者治疗总有效率明显高于对照组(P<0.05), 表明茵栀黄注射液对于AIH具有较好的治疗效果, 主要是由于茵栀黄注射液本身具有较强免疫抑制活性, 可以抑制T细胞活化作用, 使其治疗效果得到明显改善; 治疗一个疗程后, 观察组患者不良反应总发生率明显低于对照组(P<0.05), 表明茵栀黄注射液可以明显降低AIH患者的不良反应发生率, 主要因为茵栀黄注射液为中药制剂, 不良反应少, 其主要成分中茵陈具有清除脾胃肝胆湿热的功效, 对患者黄疸症状治疗效果明显; 黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的作用, 加上栀子苦寒, 对于患者热证心烦具有奇效, 能够提高肝细胞免疫功能, 减少肝细胞损伤, 保护肝脏, 达到降低不良反应的作用。但目前对于AIH的治疗只能做到控制病情, 如何彻底治愈, 需要在以后的临床研究中进一步探讨。

总之, 茵栀黄注射液联合西医治疗AIH患者可以明显提高治疗效果, 改善肝纤维指标, 同时降低治疗后不良反应率, 预后效果显著, 可推广应用。

4 参考文献

- 1 张明霞, 陈金军, 祁婷婷, 朱小莹, 吴爱华, 吕君. 自身免疫性肝病29例临床特点分析. 山东医药 2014; 54: 83-84
- 2 肖潇, 邱德凯, 马雄. 自身免疫性肝炎. 中华消化杂志 2013; 33: 63-66
- 3 蒋依娜, 王越, 吕毅, 于良, 刘昌, 刘学民, 王博, 张晓刚. 自身免疫性肝炎的病理学特点及肝移植疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 477-481
- 4 张敏, 韩涛, 聂彩云, 王伟, 杜卫杰, 周淑芬, 王棕覃, 孙扬, 丁贤, 朱争艳. 自身免疫性肝病血清IgG4水平分析. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 396-399
- 5 张宏宇, 朱珍, 徐昕, 王永忠. 自身免疫性肝病血清中自身抗体的动态变化及相关性分析. 重庆医学 2014; 43: 2032-2034
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63: 971-1004 [PMID: 26341719 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030]
- 7 王绮夏, 邱德凯, 马雄. 2010年美国肝病学会自身免疫性肝炎指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 23-28
- 8 朱珍, 张宏宇, 何梅芳, 樊燕, 郑国军, 王永忠. 肝病患者血清自身抗体检测及临床意义. 重庆医学 2014; 43: 1246-1248
- 9 李青权, 李婉玉. 自身免疫性肝炎患者肝纤维化的预防和逆转. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 416-416
- 10 Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. Gut Liver 2016; 10: 177-203 [PMID: 26934884 DOI: 10.5009/gnl15352]

- 11 Abe K, Takahashi A, Imaizumi H, Hayashi M, Okai K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Interleukin-21 plays a critical role in the pathogenesis and severity of type I autoimmune hepatitis. *Springerplus* 2016; 5: 777 [PMID: 27386263 DOI: 10.1186/s40064-016-2512-y]
- 12 Czaja AJ. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 385-406 [PMID: 24387318 DOI: 10.1111/apt.12592]
- 13 Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A--Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 603-615 [PMID: 23061711 DOI: 10.1586/egh.12.40]
- 14 Panayi V, Froud OJ, Vine L, Laurent P, Woolson KL, Hunter JG, Madden RG, Miller C, Palmer J, Harris N, Mathew J, Stableforth B, Murray IA, Dalton HR. The natural history of autoimmune hepatitis presenting with jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 640-645 [PMID: 24694760 DOI: 10.1097/MEG.000000000000085]
- 15 Wang L, Du H, Liu Y, Wang L, Ma X, Zhang W. Chinese medicine bu xu hua yu recipe for the regulation of treg/th17 ratio imbalance in autoimmune hepatitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 461294 [PMID: 25977698 DOI: 10.1155/2015/461294]
- 16 Liu J, Qiu H, Zhu Z, Zou T. Antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant effects of Yinzhihuang injection. *Biomed Mater Eng* 2015; 26 Suppl 1: S2123-S2132 [PMID: 26405991 DOI: 10.3233/BME-151518]
- 17 Zhang X, Ianguang S, College B. Analysis of Syndrome Differentiation Treatment of Traditional Chinese Medicine on Autoimmune Hepatitis. *Zhongguo Zhongyiyao* 2015; 2: 146-148

□ 同符评价
本次研究通过分析茵栀黄注射液联合西医治疗方案治疗AIH, 并与单独使用西医治疗方案对比, 可以直观的了解治疗效果及不良反应发生率, 具有较高可信度, 论文目的明确, 并引用相关参考文献, 具有一定临床应用价值。

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》正文要求

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

医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响

郑燕飞

■背景资料

妊娠期间出现肝功能异常较为常见, 据报道发病率达3%。而导致妊娠晚期肝功能异常的原因是多种多样, 有些病因难以有确切的诊断。妊娠期肝功能异常在生化上主要表现为各种转氨酶、胆汁酸、胆红素等异常升高, 伴或不伴低蛋白血症为特征的疾病, 轻微肝功能异常如不治疗, 可持续存在, 对孕妇危害小; 但重度肝功能异常可引起严重的妊娠合并症, 对母婴均可造成不良影响。

郑燕飞, 丽水市妇幼保健院 浙江省丽水市 323000

郑燕飞, 主管护师, 主要从事分娩室护理的工作。

作者贡献分布: 本文由郑燕飞单独完成。

通讯作者: 郑燕飞, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市莲都区寿尔福路7号, 丽水市妇幼保健院。
zhengyanfei1982@sina.com
电话: 0578-2121529

收稿日期: 2016-11-22

修回日期: 2017-01-16

接受日期: 2017-02-13

在线出版日期: 2017-03-18

Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy

Yan-Fei Zheng

Yan-Fei Zheng, Lishui Maternal and Child Health-Care Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yan-Fei Zheng, Nurse-in-Charge, Lishui Maternal and Child Health-Care Hospital, 7 Shouerfu Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zhengyanfei1982@sina.com

Received: 2016-11-22

Revised: 2017-01-16

Accepted: 2017-02-13

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To compare the pregnancy outcome between

pregnant women with liver dysfunction in late pregnancy who received different nursing interventions and explore the effect of nursing intervention on the outcome of pregnancy, in order to reduce the risk of pregnant women and ensure maternal and child safety.

METHODS

From October 2014 to October 2015, 160 pregnant women with liver dysfunction in late pregnancy treated at our hospital were divided into an experimental group (84 cases) and a control group (76 cases). The control group was given routine nursing, and the intervention group was given routine nursing under medical guidance. Preterm birth, cesarean delivery, polyhydramnios, hypertension, urinary tract infection, postpartum hemorrhage, fetal distress and the incidence of neonatal asphyxia and neonatal hyperbilirubinemia were compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, premature birth, cesarean delivery, polyhydramnios, hypertension, urinary tract infection, postpartum hemorrhage, fetal distress and other symptoms of pregnancy were significantly reduced in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence of neonatal asphyxia and neonatal hyperbilirubinemia rate were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

For patients with liver dysfunction in late pregnancy, nursing intervention under

□同行评议者

乔晓斐, 副主任护师, 安徽省立医院普外二病区肝脏外科; 宋江美, 副主任护师, 新疆医科大学第一附属医院感染病中心; 王晓东, 主任医师, 四川大学华西第二医院妇产科

medical guidance can improve the pregnancy outcome.

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

Key Words: Nursing intervention; Late pregnancy; Liver dysfunction; Pregnancy outcome

Zheng YF. Effect of nursing intervention under medical guidance on pregnancy outcome in patients with liver dysfunction in late pregnancy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 732-737 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/732.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.732

摘要

目的

通过分析比较采用不同护理模式妊娠晚期肝功能异常孕妇的妊娠结局, 探讨护理干预对其妊娠结局的影响, 为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法, 降低孕妇分娩危险, 促进产母婴安全与优生优育。

方法

选取2014-10/2015-10在丽水市妇幼保健院治疗的妊娠晚期肝功能异常患者80例。以随机实验参照原则分为实验组(42例)和对照组(38例)。对照组采用常规护理, 干预组在实施常规护理的基础上给予医学指导下的护理干预。将两组患者的早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等发生情况及新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生情况进行比较。

结果

对两组患者的实验数据进行比较。实验组妊娠晚期肝功能异常孕妇经过护理干预后其在妊娠期早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等妊娠结局病症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。实验组妊娠晚期肝功能异常患者经过护理干预后新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

对于妊娠晚期肝功能异常患者, 采取医学指导下的护理干预模式, 可以降低妊娠结局病症的发生率。

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

关键词: 护理干预; 妊娠晚期; 肝功能异常; 妊娠结局

核心提要: 采用认知、心理及其饮食等多方面的综合护理干预措施对妊娠期肝功能损害患者实施护理。能够降低妊娠期肝功能损害对患者的影响。显著提高临床治疗效果。还能对患者的肝功能变化产生积极的影响。

郑燕飞. 医学指导下的护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 732-737 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/732.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.732

0 引言

近年来, 妊娠期肝功能异常较为常见, 妊娠期肝功能损害是社会普遍关注的问题之一。妊娠期肝功能损害的特征表现是各种转氨酶、胆汁酸、胆红素等异常升高。导致妊娠期肝功能损害的原因很多, 大致分为妊娠期合并肝病(病毒性肝炎)和妊娠期特有的疾病导致肝脏病变。妊娠期肝功能损害对母婴的危害都是极大的。因此, 在对患者治疗过程中, 应对患者采取积极的综合护理干预措施, 并结合患者的实际情况对患者给予有效的护理办法^[1,2]。孕妇怀孕期间胎儿所吸收的所有营养成分都要从母体内吸收, 因而孕妇的营养量就要大大增加, 如果在怀孕期间营养不良或者过度疲劳等也可造成孕妇肝功能异常^[3-5]。由于反应的缓解, 胎龄渐大, 肝功能好转, 随后又因内分泌改变, 营养不良, 新陈代谢增加等, 孕妇在妊娠晚期可造成胆固醇、血脂含量升高, 白蛋白下降等肝功能指标异常。妊娠晚期孕妇伴有肝血流相对不足、营养不良等会并发肝功能异常病症如: 妊娠高血压, 妊娠毒血症等^[6,7]。本次研究通过对丽水市妇幼保健院80例妊娠晚期肝功能异常患者采用不同的护理干预模式, 讨论护理干预对妊娠晚期肝功能异常患者妊娠结局的影响, 为护理干预措施的临床应用提供理论依据。现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2015-10在丽水市妇幼保健院的妊娠晚期肝功能异常孕妇的临床资料, 按照随机实验参照原则分为实验组(84例)和对照组(76例)。实验组患者平均年龄为27.86岁±

研究前沿

导致妊娠期肝功能损害的原因很多, 大致分为妊娠期合并肝病(病毒性肝炎)和妊娠期特有的疾病导致肝脏病变。妊娠期肝功能损害对母婴的危害都是极大的。因此, 在对患者治疗过程中, 应对患者采取积极的综合护理干预措施, 并结合患者的实际情况对患者给予有效的护理办法。

相关报道

临床报道显示, 常规的药物治疗措施配合常规的护理措施治疗妊娠期肝功能损害, 效果小明显, 患者肝功能损害情况没有明显好转口。

创新点

本文中丽水市妇幼保健院结合临床中妊娠期肝功能异常患者出现肝功能损害情况以及患者自身的治疗需求, 分别对患者实施了饮食、认知、心理等方面的护理干预, 最终取得了良好的效果, 从而证实了综合护理干预措施的疗效及安全性。

1.98岁, 年龄跨度从21岁至36岁, 对照组平均年龄27.96岁 \pm 1.87岁, 年龄跨度从20岁至34岁, 两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组甲型肝炎病毒(hapatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hapatitis C virus, HCV)、戊型肝炎病毒(hapatitis E virus, HEV)感染者分别为5、57、6、16例。对照组HAV、HBV、HCV、HEV感染者分别为4、53、8、11例。实验组大学文化程度占45.0%, 对照组为52.6%, 两组文化程度差异无统计学意义($P>0.05$); 职业分布方面均以职员为主, 实验组占30.95%, 而对照组占31.58%, 两组职业差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获丽水市妇幼保健院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: (1)纳入标准: 经检测确定为肝功能异常患者, 患者无自身免疫病或严重免疫缺陷, 患者能够接受随访与后期治疗, 患者同意参与此次研究; (2)排除标准: 排除既往有肝功能异常相关病史的孕妇, 排除妊娠肝功能异常合并其他妊娠合并症和并发症的孕妇, 双胞胎及以上的多胎妊娠、前置胎盘、妊娠合并严重心血管系统疾病、妊娠合并甲状腺疾病、妊娠合并免疫系统疾病、妊娠期有严重肝功能异常, 经积极治疗, 入院待产复查肝功能正常者及不同意参与此次研究的患者。

1.2.2 试验方法: 按照实验设计标准, 选择符合条件的妊娠晚期肝功能异常孕产妇160例, 采用随机分配方案的隐藏, 即按顺序编码、密封、装入不透光的牛皮纸中, 随机的分为实验组(84例)和对照组(76例)。对照组采用常规护理, 干预组在实施常规护理的基础上给予医学指导下的护理干预。护理干预由孕晚期以及产后等不同时机对孕产妇给予相关干预, 对象为孕晚期肝功能异常的孕妇, 包括心理干预、病情干预、健康教育等。将两组患者的早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等发生情况及新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生情况进行比较。对自然分娩与剖腹产产妇尤其后者在心理、健康等干预方面适当加大强度。(1)心理干预在对患者进行康复治疗时, 要耐心听取患者的意见, 由于患者的性格、家庭背景、社会背景等各不相同, 要对他们进行个性化的心理关怀,

缓解其术后紧张、焦虑等症状, 有利于患者的康复治疗; (2)病情干预仔细观察患者身体状况, 加强对患者的诊治, 预防并发症的出现。术后并发症可能会使患者受到二次伤害, 严重的并发症甚至会导致患者死亡, 因此术后应该时刻注意患者的身体状况, 一旦有并发症出现, 及时对患者进行治疗, 避免造成更加严重的后果; (3)健康教育向患者讲解妊娠期肝功能异常的发病原因及预防措施, 提高患者的自我防护和主动康复能力; (4)饮食护理禁吃油炸、坚硬、带骨、粗糙、咀嚼费力的食物, 应食些清淡、高维生素、高蛋白等食物, 以增强患者的抵抗力; (5)针对不同类型的病毒感染患者。HAV主要通过胃肠道传播, 也可以通过血液传播, 如献血、注射等, 在干预中加强饮食护理; HBV是通过接触、血液及血制品等方式传播, 在干预中加强血液调控护理; HCV主要通过输血和血制品来进行传播, 在干预中加强血液调控护理; HEV是经胃肠道传播的, 在干预中加强饮食护理; (6)HBV DNA阳性者的护理及药物干预等措施: 包括心理支持; 对疾病的认知支持; 健康生活支持等。另外加抗生素。

1.2.3 诊断标准: 几种反映肝功能指标的正常值: (1)反应干细胞损伤状况: 谷丙转氨酶: 连续监测法正常值为5-40 U/L, 谷草转氨酶: 8-40 U/L; (2)反映肝脏合成功能: 清蛋白: 免疫透射比浊法正常值为40-50 g/L, 胆碱酯酶: 连续监测法正常值为5000-12000 U/L; (3)反映肝脏的排泄功能: 总胆汁酸: 正常值: 0-10 μ mol/L; 总胆红素: 重氮反应法正常值: 3.4-11.7 μ mol/L。妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM): 以2010年国际GDM研究组制定的新标准: 于24-28 wk口服75 g葡萄糖粉(口服葡萄糖耐量试验, 并测定其空腹、1 h、2 h的血糖。空腹5.1 mmol/L, 1 h 10.0 mmol/L, 2 h 8.5 mmol/L 3项中任何一项超过以上标准即可诊断)。

1.2.4 疗效评价标准: 治疗后, 参考相关文献团评定分析两组患者的临床护理疗效及其并发症的情况。(1)显效: 经治疗和护理后, 患者肝功能损害有明显的改善。对肝功能损害的治疗起到了重要的效果; (2)有效: 经治疗和护理后, 患者的肝功能治疗起到了一定作用。但未达到显效的标准; (3)无效: 经治疗和护理后, 患者的病情无明显好转。甚至病情状况还有加重的趋势。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

表 1 两组孕产妇妊娠期指标的比较

指标	实验组(<i>n</i> = 84)	对照组(<i>n</i> = 76)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
羊水指数(mm)	108.64±27.31	124.22±48.13	6.529	0.000
BMI(kg/m ²)	19.87±1.54	20.61±3.21	2.741	0.004
分娩时体质量(kg)	66.23±6.87	69.24±8.29	6.159	0.000
孕期增长体质量(kg)	15.97±2.65	17.26±5.49	3.213	0.001

BMI: 体质量指数.

表 2 实验组与对照组护理干预前后妊娠结局指标比较 (*n*)

指标	实验组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
妊娠期高血压	0	16	12.234	0.001
前置胎盘	2	4	0.269	0.604
早产	4	18	9.281	0.002
剖宫产	26	50	11.579	0.001
羊水过多	2	24	11.579	0.001
胎儿窘迫	2	18	12.772	0.001
胎膜早破	6	10	1.155	0.283
产后出血	2	10	6.294	0.018
泌尿系感染	4	18	10.344	0.001

1.2.5 孕妇的肝功能异常的病因: 乙型病毒性肝炎、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠高血压综合征是引起妊娠期肝功能异常的主要原因. 本研究中实验组以上3个原因分别引发28、31、25例. 对照组以上3个原因分别引发26、28、22例.

1.2.6 剖宫产的原因: (1)骨盆及软产道异常; (2)胎儿因素; (3)羊水过少; (4)头盆不称; (5)高龄初产妇; (6)慢性胎儿窘迫; (7)有影响阴道分娩的各种合并症; (8)孕妇及家属要求.

统计学处理 采用SPSS20.0软件对实验所得所有数据进行处理和分析, 计量资料观察指标采用mean±SD表示, 两组均数比较采用*t*检验, *P*<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 实验组与对照组妊娠期指标的比较 孕妇在孕期指标上如: 孕期增长体质量、分娩体质量、羊水指数、体质量指数等, 对照组均大于/高于实验组. 实验组和对照组根据统计学分析显示: 在上述指标的差异两组均具有统计学意义(*P*<0.05, 表1).

2.2 实验组与对照组护理干预前后指标比较 分析比较对照组和实验组的临床资料, 其显示,

对照组有16例发生妊娠期高血压, 发病率为19.05%, 而实验组未见妊娠期高血压病例, 两组妊娠期高血压的发生率根据统计学分析显示存在统计学差异(*P*<0.05); 实验组和对照组在前置胎盘和胎膜早破发生率的比较结果显示, 差异未见统计学意义(*P*>0.05). 对于剖宫产率、羊水过多发生率、胎儿窘迫症率、产后出血率、泌尿系统感染率、早产指标的比较结果显示, 实验组低于对照组, 根据统计学分析结果, 得出差异有统计学意义(*P*<0.05, 表2).

2.3 实验组与对照组围产儿健康状况比较 根据对照组和实验组围产儿结局指标的比较结果, 对照组有6例新生儿窒息(重度)病例, 而实验组未见新生儿窒息(重度)病例, 两组新生儿窒息的发生率由统计学分析显示存在统计学差异(*P*<0.05); 对新生儿低血糖指标和高胆红素血症的比较, 实验组低于对照组, 根据统计学分析结果, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 分析对照组和实验组在巨大儿和新生儿缺血缺氧性脑病、新生儿肺炎发生率的比较结果, 差异未见统计学意义(*P*>0.05, 表3).

3 讨论

近些年来, 社会经济水平得到快速发展, 医疗

应用要点

综合心理干预、病情干预、健康教育等于一体的医学指导下的护理干预能够明显改善妊娠晚期肝功能异常孕妇的身体和精神状况, 提高了患者的生存质量, 明显降低了新生儿疾病的发生率. 由此可见, 实施护理干预可以为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法, 降低孕妇产后危险, 促进产母婴安全与优生优育.

■名词解释

晚期妊娠: 孕28 wk 及以后; 胎膜早破: 胎膜破裂发生在临产前; 妊娠期高血压疾病: 妊娠期特有的疾病, 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期以及慢性高血压, 表现为妊娠20 wk后高血压、蛋白尿、水肿等特征。

表 3 两组围产儿健康状况的比较 (n)

指标	实验组	对照组	χ^2 值	P值
新生儿窒息			9.434	0.002
无	80	60		
轻度	4	10		
重度	0	6		
新生儿肺炎			2.847	0.2454
有	0	4		
无	42	72		
新生儿缺血缺氧性脑病			3.825	0.120
有	0	4		
无	84	72		
巨大儿			0.042	0.950
有	4	6		
无	80	70		
新生儿低血糖			9.433	0.002
有	2	14		
无	82	62		
新生儿高胆红素血症			8.508	0.004
有	34	52		
无	50	24		

水平也不断得到提高, 人们对疾病的认识也不断增加^[8-10]。由于孕妇在怀孕期间无法避免某些妊娠结局的发生, 且缺乏对疾病的正确认识从而不能对自身进行正确的护理, 因此导致一些孕期病症的发生率较高^[11-14]。妊娠晚期肝功能异常是孕妇比较常见的问题。大量研究^[15]表明, 医学指导下的护理干预措施能够明显改善患者的生存质量。本次研究就是通过分析对照组和实验组的临床资料, 为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理方法。

本次研究结果发现: 对两组患者的实验数据进行比较, 实验组妊娠晚期肝功能异常孕妇经过护理干预后其在妊娠期早产、剖宫产、羊水过多、高血压病、泌尿系感染、产后出血、胎儿窘迫等妊娠结局病症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。实验组妊娠晚期肝功能异常患者经过护理干预后新生儿窒息和新生儿高胆红素血症发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。综合心理干预、病情干预、健康教育等于一体的医学指导下的护理干预能够明显改善妊娠晚期肝功能异常孕妇的身体和精神状况, 提高了患者的生存质量, 明显降低了新生儿疾病的发生率。由此可见, 实施护理干预可以为临床妊娠晚期肝功能异常防治寻找有效的护理

方法, 降低孕妇分娩危险, 促进产母婴安全与优生优育。

总之, 孕妇要重视在孕期的产检, 定时检查肝功能, 预防病症的发生和恶化。对于妊娠晚期肝功能异常患者, 采取医学指导下的护理干预模式, 可以降低妊娠结局病症的发生率。

4 参考文献

- 1 邓春红, 陈春侣, 陈苑莉, 邝静霞, 蔡银科. 慢性乙型肝炎病毒性肝炎合并妊娠的临床护理. 广东医学 2005; 26: 869-870
- 2 费薇, 赵敏. 对肝内胆淤积症孕妇实施认知干预对其认知水平及妊娠结局的影响. 护理研究 2016; 30: 3499-3502
- 3 谢素青, 黄高. 护理干预对血液灌流治疗急性肝功能衰竭病人家属的影响. 护理研究 2014; 20: 2501-2502
- 4 Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 176-194; quiz 196 [PMID: 26832651 DOI: 10.1038/ajg.2015.430]
- 5 徐春霞, 郑文莉, 李媛媛, 洪威, 赵颖. 综合性优质护理对肝硬化患者肝功能及生存质量的影响. 现代生物医学进展 2016; 16: 4913-4915
- 6 Mohapatra D, Behera M. Relevance of variation of liver function tests in pregnancy induced hypertension. *International Journal of Pharma & Bio Sciences* 2013; 4: B570-B574
- 7 袁颖, 丁芳. 非酒精性脂肪肝危险因素分析及护理干预. 护理研究 2016; 30: 3380-3381
- 8 Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 32-40 [PMID: 25633398 DOI: 10.1097/JPN.000000000000076]

- | | |
|---|---|
| <p>9 岳彩虹, 王新华, 曹嫒. 心理护理干预对妊娠晚期合并病毒性肝炎患者的情绪障碍的作用. 国际护理学杂志 2014; 33: 645-647</p> <p>10 马允利, 王翠云. 妊娠晚期合并乙型肝炎患者的心理护理干预对情绪障碍的影响. 中国农村卫生 2015; 16: 50-51</p> <p>11 王海峰, 王芳. 妊娠合并乙型肝炎患者的护理干预体会. 中国误诊学杂志 2010; 36: 8905-8905</p> <p>12 欧阳锦丹, 杜燕明, 骆少英. 妊娠合并乙型肝炎病毒携带</p> | <p>者围生期临床护理分析. 深圳中西医结合杂志 2016; 26: 174-176</p> <p>13 范丽娟. 护理干预对乙型肝炎产妇分娩的影响. 中国实用护理杂志 2011; 27: 74-75</p> <p>14 张桦. 护理干预对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响. 中国妇产科临床杂志 2012; 13: 134-135</p> <p>15 李雪飞, 卢霞, 李小玲, 颜丽琴. 延续护理干预对肝硬化患者肝功能及遵医行为的影响. 广西医学 2016; 38: 891-893</p> |
|---|---|

□ 同行评价
 本文针对妊娠晚期肝功能异常患者采用护理干预措施, 进而达到提高患者生存质量、降低新生儿发病率等目的, 可以证明护理干预措施的实施有一定的效果。

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》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦

背景资料
胃癌的癌前病变包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生及胃黏膜上皮异型增生, 胃癌前病变确诊有赖于病理活检, 但临床上能行胃镜精查及活检的患者比率较小, 已有研究证实转酮醇酶1 (transketolase-like protein 1, TKTL1) 的表达与胃癌的发生及发展有关, 研究TKTL1在胃癌及胃癌前病变中的表达情况及意义可以为早期发现及治疗胃癌提供新的可能。

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦, 淄博市第一医院消化内二科 山东省淄博市 255200

王春晖, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 本文由王春晖负责数据分析及论文写作; 王春晖与翟科负责课题设计; 研究过程由王春晖、翟科、李勇及张琦操作完成; 研究所用试剂、分析工具由王春晖与翟科提供。

通讯作者: 王春晖, 主治医师, 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二科。
974331686@qq.com
电话: 0533-4251147

收稿日期: 2017-01-12
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-28
在线出版日期: 2017-03-18

Clinical significance of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang

Chun-Hui Wang, Ke Zhai, Yong Li, Qi Zhang, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, Zibo 255200, Shandong Province, China

Correspondence to: Chun-Hui Wang, Attending Physician, the Second Department of Gastroenterology, the First Hospital of Zibo City, 4 Emeishan East Road, Boshan District, Zibo 255200, Shandong Province, China. 974331686@qq.com

Received: 2017-01-12
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-28
Published online: 2017-03-18

Abstract AIM

To detect the expression of transketolase-like

protein 1 (TKTL1) in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions and to analyze its clinical significance.

METHODS

Tissue samples of normal gastric mucosa ($n = 56$), gastric precancerous lesions ($n = 79$) and gastric carcinoma ($n = 79$; from patients who underwent curative resection for primary or metastatic gastric carcinoma) were collected from patients treated at the First Hospital of Zibo City from 2013 to 2015. The expression of TKTL1 in these specimens was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of TKTL1 and clinical and pathological factors was analyzed.

RESULTS

The positive expression of TKTL1 increased gradually from normal mucosa to gastric precancerous lesions and gastric carcinoma ($P < 0.05$). TKTL1 expression was not significantly related with primary site, tumor size, sex, or age ($P > 0.05$), but significantly correlated with TNM stage and invasive depth in gastric carcinoma ($P < 0.05$).

CONCLUSION

High expression of TKTL1 can be detected in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions, and it may be related with the development and metastasis of gastric carcinoma.

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

Key Words: Gastric carcinoma; Gastric precancerous lesions; TKTL1; Immunohistochemistry

Wang CH, Zhai K, Li Y, Zhang Q. Clinical significance

同行评议者
刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 刘逸, 副主任医师, 南昌大学一附院普外六科; 卢宁, 副主任医师, 兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤科

of expression of TKTL1 in gastric carcinoma and gastric precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 738-742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.738>

738-742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/738.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.738>

研究前沿
已有较多文章对TKTL1在肿瘤中的表达及意义进行研究,且研究证实TKTL1与胃癌的肿瘤分期及淋巴结转移密切相关,但目前无文章对胃癌及癌前病变中TKTL1表达量进行比较研究及分析,这对通过肿瘤标志物的检测来提示发现胃癌前病变意义重大。

摘要

目的

探讨胃癌及胃癌前病变组织中转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)表达及其临床意义。

方法

选取淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查中的正常黏膜(56例)、胃癌前病变(79例)及淄博市第一医院普外科手术并经病理证实的胃癌组织(79例),采用免疫组织化学方法检测TKTL1的表达,对TKTL1在各组中的表达水平进行比较,再分析胃癌前病变组中TKTL1的表达与其临床资料的关系,胃癌组中TKTL1的表达与临床病理参数之间的关系。

结果

在正常黏膜组、胃癌前病变组、胃癌组中的TKTL1表达是逐渐增高的,且差异有统计学意义($P < 0.05$),其表达与肿瘤大小、患者性别、患者年龄无相关性($P > 0.05$),而在胃癌组织中,TKTL1的表达与TNM分期及肿瘤浸润深度显著相关($P < 0.05$)。

结论

TKTL1在胃癌前病变、胃癌组织中有一定高表达率,且胃癌组织中的表达高于癌前病变组,其高表达与胃癌的发生、发展及转移密切相关。

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

关键词: 胃癌前病变; 胃癌; 转酮醇酶1; 免疫组织化学

核心提要: 应用免疫组织化学方法检测转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)在胃癌前病变及胃癌组织中的表达情况,进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用,对通过肿瘤标志物的检测来防治胃癌提供了新的思路。

0 引言

在全球范围内,胃癌都是发病率最高的恶性肿瘤之一。目前研究表明,肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎及胃黏膜上皮异型增生均属于胃癌的癌前病变,众所周知,癌症的发病不是一个简单的过程,他需要经历多个步骤、并且是多个基因异常表达的结果,其中一部分基因的变化可能通过影响细胞的某些生化途径而导致细胞代谢异常。Warburg现象是指肿瘤细胞的有氧糖酵解与正常细胞相比明显增高,这种现象早在1924年就已经被Warburg等^[1]发现。而转酮醇酶1(transketolase-like protein 1, TKTL1)为有氧糖酵解代谢途径上的关键酶,多项研究证明TKTL1与多种肿瘤的预后密切相关,本文采用免疫组织化学SP检测TKTL1在正常黏膜组织、胃癌前病变组织、胃癌组织中的表达情况,进一步观察及分析TKTL1在胃癌发生、发展过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)正常胃黏膜组: 56例,取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查活检所得的正常胃黏膜组织(病理证实无癌细胞),年龄35-65岁,中位年龄为54岁; (2)胃癌前病变组: 79例,取自淄博市第一医院2013-2015年消化内科胃镜检查所得的经病理证实的胃黏膜上皮异型增生(低级别或高级别上皮内瘤变),此部分病例均接受内镜下黏膜剥离手术,为保证样本量,界定剥离术后病变直径1 cm为标准,分析肿瘤大小与TKTL1表达关系,年龄35-65岁,中位年龄为54.6岁; (3)胃癌组: 79例,取自淄博市第一医院2013-2015年普外科手术切除的经病理证实的胃癌组织,年龄35-65岁,中位年龄54.8岁。所有患者术前均未接受放疗、化疗、免疫治疗及其他针对肿瘤的特殊治疗。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学操作步骤: 采用SP法检测TKTL1的表达,SP即用型试剂盒及TKTL1抗体均购自北京博奥森生物公司。用以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知阳性的胃癌切片作为TKTL1的阳性对照。

相关报道

Song等通过实验证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关。Yuan等则证明在体内和体外环境下干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖,但均未对胃癌前病变中TKTL1表达进行研究。

王春晖, 翟科, 李勇, 张琦. 转酮醇酶1在胃癌及胃癌前病变中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8):

创新亮点

本文比较及分析了胃癌前病变及胃癌中TKTL1的表达量, 进而推测TKTL1在胃癌发展过程中的作用, 并为以后研究防治胃癌的方法提供新的思路.

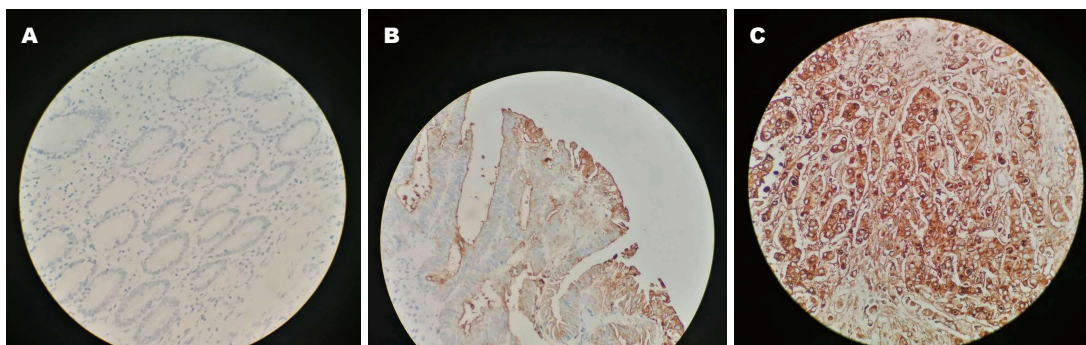


图 1 TKTL1免疫组织化学染色. A: 正常黏膜; B: 胃癌前病变; C: 胃癌. TKTL1: 转酮醇酶1.

1.2.2 结果判定: TKTL1蛋白的表达主要位于细胞浆, 阳性染色的标准为胞浆内出现棕黄色颗粒. 高倍镜下, 随机选取5个视野, 每个视野所记细胞数均 ≥ 200 个, 按阳性细胞所占比例进行判定. 以细胞中TKTL1染色比为评分标准: 0%-20%为0分, 21%-50%为1分, 51%-80%为2分, 大约80%为3分. 分数 ≥ 2 分被视作明显的过表达, 并记录为阳性.

统计学处理 采用SPSS16.0版统计软件对实验数据进行统计分析, 比较组间差异的显著性采用Wilcoxon秩和检验; 免疫组织化学结果与临床资料、临床病理特征的分组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 TKTL1蛋白在不同组织中的表达情况

TKTL1蛋白阳性表达率在胃癌组、胃癌前病变组、正常黏膜组分别为78%、56%、20%; 胃癌组TKTL1表达显著高于胃癌前病变组和正常黏膜组($P < 0.01$), 胃癌前病变组TKTL1的表达高于正常黏膜组($P < 0.05$), 差异均有统计学意义(表1, 图1).

2.2 TKTL1蛋白表达与胃癌前病变临床资料的关系 胃癌前病变组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2).

2.3 TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系 胃癌组患者按性别、年龄、肿瘤大小比较, 其TKTL1蛋白表达差异无统计学意义($P > 0.05$); 但TKTL1蛋白表达与肿瘤浸润深度、肿瘤TNM分期有关, 且差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

胃癌在全世界的死亡率排第2位, 现在胃癌的

5年生存率不足20%^[2], 我国胃癌死亡率占世界胃癌死亡率超过40%, 在老年男性癌症中居于第2位, 女性居于第4位^[3,4]. 胃癌的预后与其发现时的临床分期密切相关, 因此对于胃癌的早期发现及预防显得尤为重要; 胃镜及病例活检是确诊胃癌及胃癌前病变的关键检查, 但目前在中国, 行胃镜检查、特别是能行胃镜精查的人数量有限, 因此对其早期胃癌、胃癌前病变的发现率较低, 最近几年来, 免疫组织化学技术迅猛发展, 对生物标志物也进行了更加深入的研究, 值得肯定的是在肿瘤的诊断、治疗及预测复发等方面部分生物标志物发挥了越来越重要的作用^[5,6]. 在临床工作中, 如能发现胃癌前病变, 进行干预, 尤其是进行像内镜黏膜切除术和黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)这种较为成熟的内镜治疗手段进行干预, 可以明显的改善患者的预后及提高患者的生活质量^[7].

癌症是一种通过对癌基因及抑癌基因的改变而导致细胞的增殖、变异及生长发生改变的疾病. 细胞代谢异常伴随着基因的改变而发生. TKTL1是转酮醇酶家族中的一员, 定位于Xq28; 这一区域通常与肿瘤细胞的活动有关. 而转酮醇酶是有氧糖酵解途径的关键酶, 肿瘤细胞有氧糖酵解较正常细胞高. 众多试验证实TKTL1在许多实体肿瘤中表达量增高, 如乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、喉癌等, 并且与肿瘤的预后密切相关^[8-11].

在消化系肿瘤中, Schwaab等^[12]研究证实, 进展期直肠癌患者的3年生存期与TKTL1的高表达密切相关, 其可以作为判定患者预后好坏的重要指标, Staiger等^[13]等则通过研究证实, TKTL1的表达量在绝大部分胃癌患者中明显增高, 据此推测在今后TKTL1在胃癌治疗研究

应用要点

因目前临床实际工作中能行胃镜精确检查的人较少, 通过本文研究, 提示可以通过对肿瘤标志物的检测来初步筛查需要做胃镜精查的人, 以提高诊断准确率.

表 1 TKTL1在正常组织、胃癌及胃癌前病变组织中的表达

分组	n	TKTL1				阳性率(%)
		0分	1分	2分	3分	
胃癌组	79	7	10	25	37	78
胃癌前病变组	79	10	25	25	19	56
正常黏膜组	56	45	5	6	0	20

名词解释

胃黏膜上皮异型增生: 指胃黏膜上皮和腺体的一类偏离正常分化, 形态和机能上呈异型性表现的增生性病変。

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 2 胃癌前病变中TKTL1蛋白表达与临床资料间的关系

临床特征	n	TKTL1		χ^2 值	P值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.107	0.774
<50	39	21	53.8		
≥50	40	23	57.5		
性别				0.279	0.598
男	41	24	58.5		
女	38	20	52.6		
肿瘤大小(cm)				0.016	0.900
<1	39	22	56.4		
≥1	40	22	55.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

表 3 TKTL1蛋白表达与胃癌临床病理资料的关系

临床特征	n	TKTL1		χ^2 值	P值
		阳性数	阳性率(%)		
年龄(岁)				0.111	0.739
<50	39	30	76.9		
≥50	40	32	80.0		
性别				0.203	0.652
男	41	33	80.5		
女	38	29	76.3		
肿瘤大小(cm)				0.000	1.000
<3	39	31	79.5		
≥3	40	31	77.5		
肿瘤浸润深度				4.541	0.033
黏膜层、黏膜下层	25	16	64.0		
肌层、浆膜层	54	46	85.2		
TNM分期				4.684	0.030
I - II	33	22	66.7		
III - IV	46	40	87.0		

TKTL1: 转酮醇酶1.

中可以作为一个新的靶点. Song等^[14]则通过实验进一步证实了TKTL1表达量与肿瘤的TNM

分期、胃癌肿瘤的大小、浸润深度、及淋巴结转移密切相关. Yuan等^[15]则证明在体内和体

同行评价
 本文内容客观, 分析方法成熟, 观点真实, 具有一定的科学意义及临床应用价值。

外环境下用干扰小RNA引起的TKTL1表达的缺失可以抑制胃肿瘤细胞的增殖。

但TKTL1在胃癌前病变中的表达情况及与在胃癌中表达量比较情况至今无相关研究。本文通过收集胃正常黏膜组织、已证实的胃癌前病变及胃癌组织病理切片并用免疫组织化学方法检测TKTL1在其中的表达量, 得出在正常黏膜、癌前病变、胃癌组织中TKTL1的表达量是逐渐增高的, 且差异有统计学意义。另外本文收集并分析了胃癌、癌前病变中TKTL1表达与其临床特征之间的关系, 进一步证实了, TKTL1表达与胃癌的浸润深度、TNM分期密切相关, 但与年龄及性别等无关。但因实验条件限制未能进行大样本研究, 且在胃癌前病变病例选择中考虑到收集样本量的实际情况, 选取ESD后标本直径1 cm作为界定分组标准, 如将来随着收集的样本量增大, 可以分析不同直径胃癌前病变组织中TKTL1表达量情况, 进一步分析其肿瘤大小与TKTL1表达量有无关系。根据本实验结果, 我们推测TKTL1在胃癌前病变向胃癌发展的过程中起一定作用, 但具体作用机制需进一步研究证实。因此TKTL1有望成为监测胃癌发生发展的分子标志物, 并可能成为防治胃癌发生的分子靶点。

4 参考文献

- 1 Warburg O, Posener K, Negelein E. über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Z* 1924; 152: 309-344 [DOI: 10.1007/BF01504608]
- 2 Li Y, Cui J, Zhang CH, Yang DJ, Chen JH, Zan WH, Li B, Li Z, He YL. High-expression of DJ-1 and loss of PTEN associated with tumor metastasis and correlated with poor prognosis of gastric carcinoma. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1689-1697 [PMID: 24155657 DOI: 10.7150/ijms.7292]
- 3 Li S, Zhang X, Yan Y, Wang K, Rui D, Pang L, Li F. High Cancer Burden in Elderly Chinese, 2005-2011. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 12196-12211 [PMID: 26426031 DOI: 10.3390/ijerph121012196]
- 4 Fiorica F, Stefanelli A, Pascale G, Fisichella R. Elderly gastrointestinal cancer patients and radiochemotherapy: a review. *Clin Ter* 2014; 165: 57-61 [PMID: 24589952 DOI: 10.7471/CT.2014.1662]
- 5 Ma YL, Peng JY, Zhang P, Liu WJ, Huang L, Qin HL. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant

- prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 304-309 [PMID: 19340613 DOI: 10.1007/s12032-009-9210-3]
- 6 Zhou G, Niu L, Chiu D, He L, Xu K. Changes in the expression of serum markers CA242, CA199, CA125, CEA, TNF- α and TSGF after cryosurgery in pancreatic cancer patients. *Biotechnol Lett* 2012; 34: 1235-1241 [PMID: 22456901 DOI: 10.1007/s10529-012-0908-5]
- 7 孙曦, 张修礼, 卢忠生. 消化道早癌及癌前病变内镜下与外科手术切除疗效对比研究. *中华消化内镜杂志* 2013; 3: 15-17
- 8 Földi M, Stickeler E, Bau L, Kretz O, Watermann D, Gitsch G, Kayser G, Zur Hausen A, Coy JF. Transketolase protein TKTL1 overexpression: A potential biomarker and therapeutic target in breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 841-845 [PMID: 17342325 DOI: 10.3892/or.17.4.841]
- 9 Schultz H, Kähler D, Branscheid D, Vollmer E, Zabel P, Goldmann T. TKTL1 is overexpressed in a large portion of non-small cell lung cancer specimens. *Diagn Pathol* 2008; 3: 35 [PMID: 18700018 DOI: 10.1186/1746-1596-3-35]
- 10 Krockenberger M, Honig A, Rieger L, Coy JF, Sutterlin M, Kapp M, Horn E, Dietl J, Kammerer U. Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 101-106 [PMID: 17291239 DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00799.x]
- 11 Völker HU, Scheich M, Schmausser B, Kämmerer U, Eck M. Overexpression of transketolase TKTL1 is associated with shorter survival in laryngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1431-1436 [PMID: 17639446 DOI: 10.1007/s00405-007-0394-x]
- 12 Schwaab J, Horisberger K, Ströbel P, Bohn B, Gencer D, Kähler G, Kienle P, Post S, Wenz F, Hofmann WK, Hofheinz RD, Erben P. Expression of Transketolase like gene 1 (TKTL1) predicts disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 363 [PMID: 21854597 DOI: 10.1186/1471-2407-11-363]
- 13 Staiger WI, Coy JF, Grobholz R, Hofheinz RD, Lukan N, Post S, Schwarzbach MH, Willeke F. Expression of the mutated transketolase TKTL1, a molecular marker in gastric cancer. *Oncol Rep* 2006; 16: 657-661 [PMID: 16969476 DOI: 10.3892/or.16.4.657]
- 14 Song Y, Liu D, He G. TKTL1 and p63 are biomarkers for the poor prognosis of gastric cancer patients. *Cancer Biomark* 2015; 15: 591-597 [PMID: 26406948 DOI: 10.3233/CBM-150499]
- 15 Yuan W, Wu S, Guo J, Chen Z, Ge J, Yang P, Hu B, Chen Z. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2010; 9: 710-716 [PMID: 20200485 DOI: 10.4161/cbt.9.9.11431]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



儿童嗜酸性细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 朱进

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 重庆医科大学附属儿童医院消化内科 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 重庆市 400014

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 儿科学重庆市重点实验室 重庆市 400014

朱进, 重庆医科大学附属儿童医院病理科 重庆市 400014

刘波, 主治医师, 主要从事儿童消化系统疾病方面的研究。

作者贡献分布: 刘波与张国强对此文所作贡献均等; 此课题由刘波和李中跃设计; 病例收集由刘波、张国强、李中跃、李俊及余仲苏操作完成; 数据分析由刘波与张国强完成; 本论文写作由刘波、张国强及李中跃完成。

通讯作者: 李中跃, 副主任医师, 400014, 重庆市渝中区中山二路136号, 重庆医科大学附属儿童医院消化内科。

lizhongyue1001@aliyun.com

电话: 023-68806810

传真: 023-68806810

收稿日期: 2016-12-14

修回日期: 2017-01-14

接受日期: 2017-01-22

在线出版日期: 2017-03-18

Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Jin Zhu

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li,

Zhong-Su Yu, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China

Bo Liu, Guo-Qiang Zhang, Zhong-Yue Li, Jun Li, Zhong-Su Yu, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China

Jin Zhu, Department of Pathology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Correspondence to: Zhong-Yue Li, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, 136 Zhongshan Er Road, Yuzhong District, Chongqing 400014, China. lizhongyue1001@aliyun.com

Received: 2016-12-14

Revised: 2017-01-14

Accepted: 2017-01-22

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the clinical manifestations, diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis (EG) in children.

METHODS

We retrospectively analyzed 10 cases of EG diagnosed at the Department of Gastroenterology of Children's Hospital of Chongqing Medical University during the past 4 years (2014-04/2016-04) and reviewed the literature to summarize the characteristics of EG, including clinical manifestations, laboratory, endoscopic, and pathological findings, treatment strategy and prognosis.

背景资料

儿童嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种少见疾病, 临床表现多样, 文献报道多为个例, 且诸多医生对EG的认识不足, 未能进行针对性的相关检查, 临床存在一定的误诊、误治情况。

同行评议者

臧璐, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 博士生导师, 郑州大学第五附属医院消化内科

研究前沿

儿童EG至今无固定治疗方案, 本研究提供的几种治疗方案, 所获得疗效显著, 可供同行参考。

RESULTS

Common symptoms were abdominal pain (40%), diarrhea (40%), abdominal distension (20%), vomiting (20%, accompanied by hematemesis), bloody stool (20%), and edema (20%). Nine (90%) had an increased peripheral white blood cell count, 7 (70%) had thrombocytosis, and 9 (90%) had a significantly increased peripheral eosinophil count. On abdominal color Doppler ultrasound, slight liver enlargement was observed in 2 cases, a small amount of ascites in 2 cases, and gastric retention and intestinal distension in 1 case. Gastroscopy was performed in 9 cases and colonoscopy in 1 case. Gastroscopy showed mucosal hyperemia, edema, spotty or patchy erosion and ulcer, and whitish coating in the stomach. Colonoscopy showed mucosal hyperemia, edema, erythema and superficial ulcer. Mucosal pathological examination showed marked mucosal eosinophil infiltration (more than 20 eosinophils per microscopic high-power field) in all cases, and a large number of eosinophils in ascites in 2 cases. Cases were classified as mucosal ($n = 8$) and subserosal ($n = 2$). Dietary intervention (amino acid formula) and/or drug therapy (glucocorticoids, leukotriene receptor antagonist, desloratadine, etc.) were administered in the 10 cases. EG-related symptoms were alleviated in 9 cases without recurrence after discontinuation of the therapy. Only 1 case was recurrent after eating fast food.

CONCLUSION

Clinical manifestations of EG are diverse in children. The majority of patients have peripheral eosinophilia. Endoscopy and mucosal biopsy can provide diagnostic clues for EG. Dietary intervention is effective for the treatment of EG in some patients, while corticosteroid treatment remains the best therapy for EG.

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

Key Words: Children; Eosinophil; Eosinophilic gastroenteritis; Dietary treatment; Corticosteroids

Liu B, Zhang GQ, Li ZY, Li J, Yu ZS, Zhu J. Diagnosis and treatment of eosinophilic gastroenteritis in children: A report of 10 cases and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 743-749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.743>

摘要

目的

探讨儿童嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床表现、诊断和治疗。

方法

回顾性分析2012-04/2016-04重庆医科大学附属儿童医院消化内科住院并确诊的10例EG患儿的临床表现、实验室检查、内镜检查及黏膜组织病理学、治疗及预后, 并结合文献复习进行分析。

结果

10例患儿主要症状为腹痛4例(40%)、腹泻4例(40%)、腹胀2例(20%)、呕吐2例(20%, 伴有呕血)、血便2例(20%)、浮肿2例(20%)等。9例(90%)外周血白细胞升高, 7例(70%)血小板升高, 9例(90%)嗜酸性细胞显著升高, 4例(40%)大便隐血阳性。腹部彩超: 2例肝脏稍肿大, 2例腹腔中量积液, 1例胃潴留、肠腔淤胀。胃镜检查9例, 结肠镜检查1例。胃镜下可见黏膜充血、水肿, 伴点或片状糜烂、溃疡, 部分黏膜覆薄白苔; 结肠镜下可见黏膜充血水肿、红斑和浅表溃疡。病理学检查: 发现黏膜较多嗜酸性细胞浸润(均 ≥ 20 个每高倍视野), 2例患儿腹水发现大量嗜酸性细胞。临床分型: 黏膜病变型8例, 浆膜病变型2例。给予饮食治疗(氨基酸配方奶粉)和/或药物治疗(糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、地氯雷他定等), 均好转出院, 9例无症状复发, 1例因进食快餐食品后症状复发。

结论

儿童EG临床表现多样, 绝大多数患儿外周血嗜酸性细胞升高, 内镜和黏膜组织病理学检查对EG的确诊有重要意义, 饮食干预对部分儿童EG治疗有效, 糖皮质激素治疗效果好。

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

关键词: 儿童; 嗜酸性粒细胞; 嗜酸性细胞性胃肠炎; 饮食治疗; 糖皮质激素

核心提要: 本研究通过分析儿童嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)的临床表现、辅助检查以及诊治经过, 结合内镜图片和病理结果, 探讨EG的诊治特点。

刘波, 张国强, 李中跃, 李俊, 余仲苏, 朱进. 儿童嗜酸性细胞性胃肠炎的诊治体会并文献复习. *世界华人消化杂志* 2017;

25(8): 743-749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.743>

0 引言

嗜酸性细胞性胃肠炎(eosinophilic gastroenteritis, EG)是一种少见的,全胃肠道各层黏膜中嗜酸性细胞异常浸润性疾病。病变可累及消化道从食管到直肠的各个部位,最为常见的是胃和小肠^[1]。鉴于儿童EG报道少,诸多医生对EG临床表现的多样性认识不足,未能进行针对性的相关检查,临床存在一定的误诊、误治情况。为了提高对本病的认识,及时诊断及治疗,减少误诊及漏诊,本文就收治的10例EG患儿的临床表现、实验室检查等资料分析总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取重庆医科大学附属儿童医院消化内科2012-04/2016-04诊治的10例EG患儿,男7例,女3例,年龄3 mo 9 d-13岁7 mo,中位年龄2岁5 mo(表1)。所有EG患儿诊断符合Talley标准^[2]:(1)有胃肠道症状;(2)食管至结肠消化道活组织检查有一处或多处组织中嗜酸性粒细胞浸润,或者特征性的影像学表现和外周血嗜酸性粒细胞升高;(3)无消化道以外其他组织的嗜酸性粒细胞浸润。根据嗜酸性细胞在消化道壁内浸润的部位对EG进行分类^[3]:(1)黏膜病变型:黏膜内大量嗜酸性细胞浸润,伴明显的上皮细胞异常,肠绒毛可完全消失,导致失血、缺铁、吸收不良和蛋白丢失等;(2)肌层病变型:浸润以肌层为主,胃肠壁增厚,呈结节状,导致狭窄与梗阻;(3)浆膜病变型:浸润以浆膜为主,浆膜增厚,并可累及肠系膜淋巴结,常有腹水形成。

1.2 方法 收集10例EG临床资料,包括:(1)一般资料;(2)临床表现;(3)实验室检查和特殊项目检查,如:血常规、嗜酸性细胞计数、肝肾功、电解质、红细胞沉降率、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)(IgE、IgG、IgM、IgA)、sIgE、胃镜、结肠镜、黏膜组织病理学、骨髓穿刺细胞学、心电图、X片、B超和CT等;(4)有无其他系统损害及情况;(5)治疗方案、效果及随访情况。

2 结果

2.1 临床症状和体征 主要症状依次如下:腹痛4例(40%)、腹泻4例(40%)、腹胀2例(20%)、呕

吐2例(20%,伴有呕血)、血便2例(20%)、浮肿2例(20%),详见表1。主要的阳性体征:腹部压痛4例(40%),局限中上腹压痛2例(20%),腹部膨隆2例(20%),移动浊音阳性2例(20%),浮肿2例(20%,颜面、下肢等)。

2.2 既往史 反复湿疹史2例(20%),明确哮喘病史1例(10%),余否认明确食物、药物过敏史(表1)。

2.3 辅助检查

2.3.1 外周各类细胞检测: 外周血白细胞($6.72-41.06$) $\times 10^9/L$,其中9例 $>10 \times 10^9/L$;血小板($229-821$) $\times 10^{12}/L$,其中7例 $>300 \times 10^{12}/L$;血红蛋白($80-153$)g/L,其中贫血3例(分别为:80、80、84 g/L);9例(90%)外周血嗜酸性细胞百分比明显升高,达0.09-0.68,绝对计数($0.8-27.8$) $\times 10^9/L$,其余1例外周血嗜酸性细胞不升高;大便常规:2例(20%)大便红细胞计数、白细胞计数阳性,大便隐血阳性4例(40%),所有病例未见虫卵,尿常规未见明显异常;2例(20%)红细胞沉降率升高(分别为29、32 mm/h);1例(10%)C反应蛋白升高,为12.7例患儿行sIgE检测,其中1例可能致敏源:花生、鸡蛋白,余为阴性。肺吸虫抗体检测8例,均为阴性。骨髓穿刺细胞学检查6例,均表现为嗜酸性粒细胞增多骨髓象。2例腹腔穿刺行腹腔积液细胞学检查发现大量嗜酸性细胞。腹部彩超10例,2例肝脏稍肿大,2例腹腔中量积液,1例胃潴留、肠腔淤胀;腹部X片6例,1例胃内容多,胃泡影明显大,提示幽门不全性梗阻可能。腹部CT检查4例,1例提示双肺少量病变,双侧胸腔积液,肝脏稍肿大,腹腔积液,其余3例未见明显异常。

2.3.2 内镜检查: 9例患儿行胃镜检查,胃及十二指肠黏膜充血、水肿伴有点片状糜烂,甚至溃疡形成,部分黏膜覆薄白苔(图1)。其中1例(11.1%)胃窦轻微变形,幽门肿胀,几乎完全梗阻,1例(11.1%)十二指肠球部明显充血水肿伴糜烂出血。快速尿素酶试验检测幽门螺杆菌阳性2例(22.2%),阴性7例(77.8%)。1例患儿行结肠镜检查:镜下可见回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠等黏膜充血水肿、红斑和浅表溃疡(图2)。内镜下均行多部位多点活检(包括分别对胃窦、十二指肠、回盲部、结肠、直肠黏膜进行活检,每处取活检 ≥ 2 块)。病理检查参考Talley标准^[2]。10例黏膜病理学检查均发现黏膜以嗜酸性细胞浸润为主,且

□ 相关报道

有学者认为对EG的治疗,饮食治疗应作为首选;严格的规避易致敏食物同要素饮食一样,对部分患者有效;如果饮食治疗无效后再考虑药物治疗。

创新亮点

本文提供了几种治疗EG的方案和疗效, 提倡个性化治疗; 同时附有高质量的典型的儿童EG的镜下表现图片, 供同行参阅.

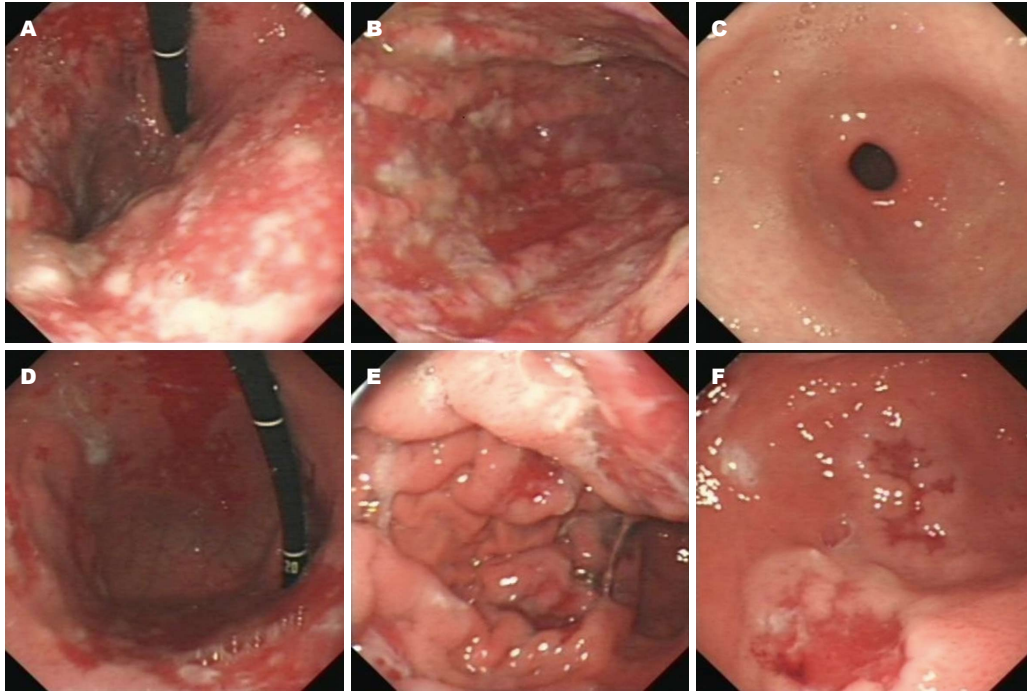


图 1 胃底、胃体、胃窦黏膜内镜下表现. A, D: 胃底黏膜; C: 胃窦黏膜; B, E, F: 胃体黏膜.

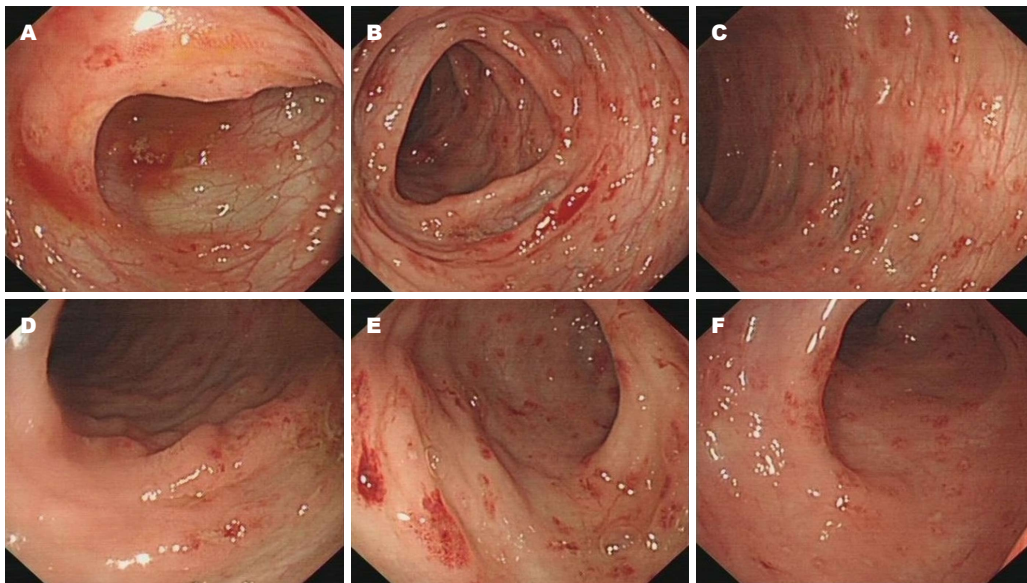


图 2 结肠回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠黏膜镜下表现. A: 结肠回盲部黏膜; B: 升结肠黏膜; C: 横结肠黏膜; D: 降结肠黏膜; E: 乙状结肠黏膜; F: 直肠黏膜.

均>20个/高倍视野(high power field, HPF)(图3).

2.4 治疗、预后及随访 治疗: 对于婴儿的治疗首选饮食干预, 予氨基酸配方奶粉(amino acid-based formulae, AAF)喂养, 如果效果不佳, 加用药物治疗. 药物治疗包括口服强的松片(prednisone, Pred)、白三烯受体拮抗剂(leukotriene receptor antagonists, LRA)、抗组胺药物地氯雷他定(desloratadine, Des). 有3例

患儿先予AAF饮食干预治疗, 其中2例症状缓解, 1例症状无缓解, 后加用Pred、LRA治疗后好转. 2例患儿单用Pred, 3例患儿予Pred联用Des, 或/和LRA, 1例患儿单用Des, 以及1例患儿联用Des和LRA等, 所有患儿均好转出院, 具体治疗方案如表1.

随访: 10例患儿均通过门诊或电话随访, 1例患儿停药后目前仍然AAF喂养, 症状无反复;

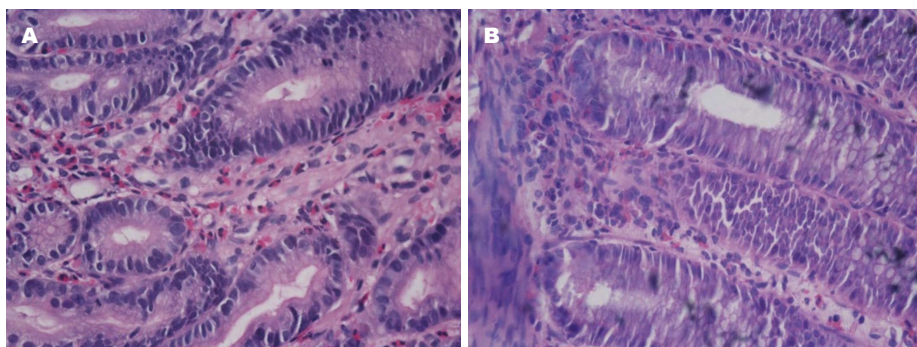


图 3 胃窦黏膜、结肠黏膜病理学表现,可见大量嗜酸细胞浸润. A: 胃窦黏膜; B: 结肠黏膜.

应用要点
本研究总结了儿童EG的临床表现、辅助检查以及诊治的特点,提高对该疾病的认识,以期早诊断、早治疗.

表 1 10例患儿一般资料和治疗情况

编号	性别	年龄	首发症状	临床分型	过去史	治疗
1	女	3 mo 29 d	呕吐(呕血)	黏膜病变型	-	AAF
2	女	6 mo 26 d	血便	黏膜病变型	湿疹	AAF+Pred+LRA
3	男	10 mo	呕吐(呕血)、腹泻	黏膜病变型	-	AAF
4	男	1岁6 mo	血便	黏膜病变型	-	LRA+Des
5	男	1岁10 mo	腹痛	黏膜病变型	-	Pred+LRA+Des
6	男	3岁	浮肿、腹胀、腹泻	浆膜病变型	-	Pred+LRA
7	男	3岁8 mo	腹痛、腹泻	黏膜病变型	湿疹, 哮喘	Pred
8	男	5岁	腹胀、腹痛	浆膜病变型	-	Pred
9	男	7岁1 mo	浮肿	黏膜病变型	-	Pred+Des
10	女	13岁7 mo	腹痛、腹泻	黏膜病变型	-	Des

Pred: 强的松片; LRA: 白三烯受体拮抗剂; Des: 地氯雷他定; AAF: 氨基酸配方奶粉.

1例患儿好转后,在进食快餐食品“炸鸡”后症状复发,经口服Des后症状缓解至今;余8例患儿均停止饮食干预或药物治疗,症状无复发.

3 讨论

EG是一种较少见的,全胃肠道各层黏膜中嗜酸细胞异常浸润性疾病,可累及从食管到直肠的消化道各个部位,因病变累及的黏膜层次和消化道部位及广泛程度等不同,临床表现各异^[1-3].本研究10例EG患儿中,主要症状以腹痛、腹泻为主,此外还有腹胀、呕吐、血便等,与近期一项儿童EG研究一致^[4].Klein等^[3]基于其临床表现将其分为三型,包括黏膜层病变型、肌层病变型和浆膜层病变型.大部分研究报道儿童EG以黏膜病变型为主,本研究黏膜病变型8例(80%),浆膜病变型2例(20%),其中浆膜病变型患儿主要以腹胀、腹痛以及腹腔积液为主要表现,腹水中大量嗜酸细胞.

内镜检查对EG的诊断具有重要意义,尤其是黏膜病变型EG.内镜可选择胃镜、小肠

镜或结肠镜.内镜下可见到黏膜水肿、充血、糜烂或溃疡等表现,然内镜下黏膜的表现并非EG特异性,需同时在病变部位行黏膜活检证实有无嗜酸细胞浸润协助诊断.本研究10例患儿通过胃镜(9例)或结肠镜(1例)检查,且镜下多点组织活检.内镜下可见黏膜充血、水肿、糜烂或浅表溃疡,胃镜下可见部分黏膜覆薄白苔等.此外,对于肌层病变型,内镜下也可以观察到狭窄、梗阻、表现僵硬或运动障碍等.值得注意的是,对于病变局限在肌层或浆膜层EG,黏膜内镜下表现和活检为阴性,易漏诊,此时,对于高度疑诊患者需组织学证实者可考虑通过外科手术取肠壁全层组织活检^[2,5,6].

嗜酸细胞在组织或腹水中的大量浸润,为EG确诊依据.正常的食道几乎无嗜酸细胞浸润^[7],胃肠道黏膜中皆有嗜酸细胞分布,胃内分布最少,而阑尾、回肠末端、盲肠以及结肠近端分布较多,显微镜下高达30个嗜酸细胞/HPF^[8].然目前公认的是:超过20个/HPF具有临床意义^[2].本研究所有病例的黏膜多点活检中,

□ 同行评价

儿童EG临床表现多样, 绝大多数患儿外周嗜酸性粒细胞升高, 内镜和黏膜组织病理学检查对EG的确诊有重要意义, 饮食干预对部分儿童EG治疗有效, 糖皮质激素治疗效果好。

均有1处或多处黏膜组织大量嗜酸性细胞浸润(>20个/HPF)。其中, 2例浆膜病变型患者的黏膜活检也发现较多嗜酸性细胞浸润, 提示浆膜病变型EG, 病变同时也可累及黏膜, 这与EG各型之间病变有相互重叠一致。

由于EG表现的多样性和极低的发病率, 目前对其治疗尚无最优统一方案。食物抗原被认为在EG发生发展中起着重要作用^[9], 且有报道称饮食治疗EG还可减少激素应用剂量、改善体质量增长缓慢患儿体质量^[10]。因此, 对于有食物过敏因素患者, 可考虑从饮食中剔除过敏食物, 特别是儿童患者, 饮食的干预治疗作为首选。Khan等^[11]就报道了要素饮食(AAF)对部分EG患儿治疗有效。本研究有3例婴儿首先采用饮食治疗(AAF喂养), 2例达到症状缓解。目前临床上往往通过皮肤针刺试验或sIgE查找致敏食物, 但这结果在混合介导或非IgE介导的食物过敏中往往和真正致敏食物不一致, 因此目前只能经验性规避常见的致敏食物。Yamada等^[12]认为, 严格规避牛奶、大豆、鸡蛋、小麦、干果类、贝类、鱼等食物后, 同要素饮食一样对部分EG患儿治疗有效。Choi等^[4]建议饮食治疗上, 对规避过敏食物后无效患者, 可以考虑要素饮食。如果饮食治疗无效者, 须激素治疗。

激素对EG治疗效果显著。强的松为儿童EG治疗的常用激素药物, 初始剂量0.5-1 mg/kg·d, 7-14 d症状缓解后, 强的松剂量在接下来的2 wk或更长的时间里逐渐减量至停药。部分患儿在减激素剂量过程中或停药后可能复发^[13], 这部分患者需重新开始激素初始剂量治疗, 直到症状缓解后还需长时间小剂量(约0.1 mg/kg·d)维持治疗。一旦长期治疗后, 激素所造成的肾上腺皮质抑制、电解质紊乱、高血糖、库欣综合征等不良反应值得关注。有文献报道^[14,15], 布地奈德可作为强的松的替代药物应用于EG治疗, 且因其代谢率高、长期服用不良反应少的特点适合于维持治疗。但目前国内尚无布地奈德应用于儿童EG治疗的报道。

如果激素治疗效果不佳时, 可考虑加用其他免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤^[4,16], 但硫唑嘌呤应用于儿童EG治疗的报道甚少, 不良反应大, 具体疗效有待于进一步探讨。其他药物, 如孟鲁司特钠, 是选择性LRA, 可用于EG的长期治疗, 被认为是有效的节制激素疗法^[17]。此外, 肥大

细胞膜稳定剂(如色甘酸钠)^[18,19]、抗组胺药物(如酮替芬、Des等)^[20,21]、等对EG治疗也有一定的疗效, 但这些报道大都零星病例, 具体疗效有待于大样本资料分析和评估。本研究2例患儿单用激素治疗效果显著, 3例在激素治疗的基础上加用了LRA或Des, 均获得较好疗效。此外, 2例分别单用LRA和联用LRA和Des, 临床症状也好转(本文中除激素外的其他药物均按药品说明书常用剂量使用)。然而, 激素联合这些药物治疗儿童EG的疗效是否优于单用激素治疗, 有待于总结更多的病例, 进一步探讨。

总之, 儿童EG临床表现无特异性, 内镜检查以及内镜下多点活检对诊断非常重要。儿童EG的治疗首选饮食干预治疗, 如果无效, 激素治疗仍然为目前首选方案, 同时, 长期小剂量激素治疗用于病情复发的治疗。此外, 对其他的治疗方案的探索需要大样本病例分析和总结。

4 参考文献

- Zhang Z, Shi L, Shi G. Gut microfloras and allergic diseases. *Zhonghua Erbiyanhoutoujing Waike Zazhi* 2015; 50: 522-525 [PMID: 26695811 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2015.06.021]
- Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990; 31: 54-58 [PMID: 2318432 DOI: 10.1136/gut.31.1.54]
- Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49: 299-319 [PMID: 5426746 DOI: 10.1097/00005792-197007000-00003]
- Choi JS, Choi SJ, Lee KJ, Kim A, Yoo JK, Yang HR, Moon JS, Chang JY, Ko JS, Kang GH. Clinical Manifestations and Treatment Outcomes of Eosinophilic Gastroenteritis in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18: 253-260 [PMID: 26770900 DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.253]
- Lee M, Hodges WG, Huggins TL, Lee EL. Eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 1996; 89: 189-194 [PMID: 8578348 DOI: 10.1097/00007611-199602000-00006]
- Kephart GM, Alexander JA, Arora AS, Romero Y, Smyrk TC, Talley NJ, Kita H. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 298-307 [PMID: 19888203 DOI: 10.1038/ajg.2009.584]
- DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006; 9: 210-218 [PMID: 16944979 DOI: 10.2350/11-05-0130.1]
- Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol* 1996; 9: 110-114 [PMID: 8657715]

- 9 DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 703-708 [PMID: 18721876 DOI: 10.1016/j.coi.2008.07.010]
- 10 Gupta N, Aggarwal A, Gupta R, Sule S, Wolf DC. The management of eosinophilic gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1309-1314 [PMID: 26027839 DOI: 10.3109/00365521.2015.1049655]
- 11 Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis masquerading as pyloric stenosis. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 55-57 [PMID: 10660821 DOI: 10.1177/000992280003900109]
- 12 Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int* 2014; 63 Suppl 1: 53-56 [PMID: 24809376 DOI: 10.2332/allergolint.13-LE-0633]
- 13 Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, Cortot A, Colombel JF. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 950-956.e1 [PMID: 21806952 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.07.017]
- 14 Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 425-427 [PMID: 11338074 DOI: 10.1097/00042737-200104000-00021]
- 15 Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 317-327 [PMID: 24813518 DOI: 10.1016/j.gtc.2014.02.013]
- 16 Redondo-Cerezo E, Cabello MJ, González Y, Gómez M, García-Montero M, de Teresa J. Eosinophilic gastroenteritis: our recent experience: one-year experience of atypical onset of an uncommon disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1358-1360 [PMID: 11761030 DOI: 10.1080/003655201317097254]
- 17 De Maeyer N, Kochuyt AM, Van Moerkercke W, Hiele M. Montelukast as a treatment modality for eosinophilic gastroenteritis. *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 570-575 [PMID: 22319970]
- 18 Siaw EK, Sayed K, Jackson RJ. Eosinophilic gastroenteritis presenting as acute gastric perforation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 691-694 [PMID: 17130750 DOI: 10.1097/01.mpg.0000239996.66011.89]
- 19 Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Ruebner BH. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2156-2161 [PMID: 19418590 DOI: 10.3748/wjg.15.2156]
- 20 Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 796-797 [PMID: 14564365 DOI: 10.1016/S0091-6749(03)01715-9]
- 21 Salkić NN, Mustedanagić-Mujanović J, Jovanović P, Alibegović E. Enhanced therapeutic response with addition of loratadine in subserosal eosinophilic gastroenteritis. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10: 178-182 [PMID: 23348189]

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.

呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新

背景资料
胃肠道疾病发病率逐年提高, 行胃镜诊疗的患者也越来越多。常规胃镜检查患者耐受性不高。无痛胃镜能增强患者对于内镜操作的耐受性和满意度, 降低患者在操作过程中发生损伤的风险, 但无痛胃镜静脉全麻呼吸抑制、低氧血症等并发症也一直是学者探讨的问题。

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新, 郑州市中医院麻醉科 河南省郑州市 450000

尚志杰, 副主任医师, 主要从事麻醉科方面的研究。

作者贡献分布: 本文由赵新、尚志杰及王丽萍完成课题设计; 张建华、赵琛、赵新、尚志杰及李应杰完成临床研究过程并制作成表; 数据分析由王丽萍、尚志杰及赵新完成; 论文写作由尚志杰、赵新及余露露完成。

通讯作者: 赵新, 副主任医师, 450000, 河南省郑州市中原区文化宫路65号, 郑州市中医院麻醉科. 8822994@qq.com
电话: 0371-6777314-2368

收稿日期: 2017-02-24
修回日期: 2017-03-03
接受日期: 2017-03-08
在线出版日期: 2017-03-18

He'nan Province, China. 8822994@qq.com

Received: 2017-02-24

Revised: 2017-03-03

Accepted: 2017-03-08

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment.

METHODS

One hundred and six patients who underwent dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment from May 2014 to May 2016 were divided into either an observation group or a control group. The control group was given mask oxygen inhalation, and the observation group was given oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band. Then stress response, pain and complications were compared between two groups.

RESULTS

Blood glucose, epinephrine, and cortisol were significantly lower in the observation group than in the control group when the gastroscope passed through the throat (5.82 mmol/L \pm 0.74 mmol/L *vs* 6.35 mmol/L \pm 0.91 mmol/L, 83.46 pg/mL \pm 8.15 pg/mL *vs* 90.65 pg/mL \pm 9.47 pg/mL, 188.49 ng/mL \pm 13.67 ng/mL

Impact of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment

Zhi-Jie Shang, Lu-Lu Yu, Ying-Jie Li, Li-Ping Wang, Jian-Hua Zhang, Chen Zhao, Xin Zhao

Zhi-Jie Shang, Lu-Lu Yu, Ying-Jie Li, Li-Ping Wang, Jian-Hua Zhang, Chen Zhao, Xin Zhao, Department of Anesthesiology, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Xin Zhao, Associate Chief Physician, Department of Anesthesiology, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 65 Wenhua Road, Zhongyuan District, Zhengzhou 450000,

同行评议者

刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

vs 237.82 ng/mL \pm 24.34 ng/mL, $P < 0.05$). Visual analogue scale score was significantly lower in the observation group than in the control group at the end of the procedure (1.86 ± 0.27 vs 2.41 ± 0.53 , $P < 0.05$). The percentage of patients with grade I body movement was significantly higher and the percentage of patients with grade III body movement was significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The rate of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (9.43% vs 30.19% , $P < 0.05$).

CONCLUSION

Oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band can help to reduce stress response, ease pain, and reduce complications in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment.

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

Key Words: Three-way breathing tube; Respiratory thoracic band; Painless gastroscopy; Stress response; Pain

Shang ZJ, Yu LL, Li YJ, Wang LP, Zhang JH, Zhao C, Zhao X. Impact of oxygen inhalation *via* a three-way breathing tube combined with respiratory thoracic band on stress response and pain in patients receiving dexmedetomidine anesthesia for gastroscopic diagnosis and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 750-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.750>

摘要

目的

探讨呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响。

方法

选择2014-05/2016-05行右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗的106例患者为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组和对照组各53例。对照组采用面罩给氧, 观察组联合呼吸三通管和呼吸胸廓带给氧, 比较两组应激反应、疼痛程度与体动分级、并发症等指标。

结果

胃镜经过咽喉部时(T2), 观察组血糖(BG)、肾上腺素(E)、皮质醇(Cor)均明显低于对

照组($5.82 \text{ mmol/L} \pm 0.74 \text{ mmol/L}$ vs $6.35 \text{ mmol/L} \pm 0.91 \text{ mmol/L}$ 、 $83.46 \text{ pg/mL} \pm 8.15 \text{ pg/mL}$ vs $90.65 \text{ pg/mL} \pm 9.47 \text{ pg/mL}$ 、 $188.49 \text{ ng/mL} \pm 13.67 \text{ ng/mL}$ vs $237.82 \text{ ng/mL} \pm 24.34 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$); 术毕时(T3), 观察组的直观模拟标尺评分明显低于对照组($1.86 \text{ 分} \pm 0.27 \text{ 分}$ vs $2.41 \text{ 分} \pm 0.53 \text{ 分}$, $P < 0.05$), 体动分级 I 级者明显高于对照组, III级者明显低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组心动过速等并发症明显低于对照组(9.43% vs 30.19% , $P < 0.05$).

结论

呼吸三通管联合呼吸胸廓带有助于抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者机体应激反应, 缓解疼痛程度, 降低并发症发生几率。

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

关键词: 呼吸三通管; 呼吸胸廓带; 无痛胃镜; 应激反应; 疼痛程度

核心提要: 无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)应用于老年胃镜诊疗中, 能够抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应, 缓解疼痛程度, 减少并发症。

尚志杰, 余露露, 李应杰, 王丽萍, 张建华, 赵琛, 赵新. 呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(8): 750-754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.750>

0 引言

随着人们饮食习惯的改变, 胃肠道疾病的发病率逐年提高, 行胃镜诊疗的患者也越来越多。常规胃镜会给患者带来很大的痛苦, 患者耐受性不高。无痛胃镜克服了这一问题, 可以显著减少患者的焦虑和不适, 增强患者对于内镜操作的耐受性和满意度, 降低患者在操作过程中发生损伤的风险, 为内镜医师创造最佳的诊疗环境^[1,2]。无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)是郑州市中医院麻醉科的实用新型专利产品, 优化了无痛胃镜中的呼吸气道管理, 使麻醉更安全, 符合目前国家政策中无痛医院、无痛诊疗对麻醉安全高标准的要求^[3]。本文采用随机对照研究的方法,

创新点

专用呼吸三通管、辅助呼吸胸廓带是郑州市中医院麻醉科开发的2项专利产品, 联合可相对稳定患者血氧状态和血流状态, 降低患者的应激反应, 缓解疼痛程度, 保证胃镜诊疗顺利开展。

应用要点
专用呼吸三通管、辅助呼吸胸廓带在胃镜诊疗中效果值得肯定, 但本研究观察指标较少, 还需扩大样本进行多维度多中心、前瞻性研究去证实。

探讨呼吸三通管联合呼吸胸廓带对右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应及疼痛程度的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2014-05/2016-05行右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗的106例患者为研究对象, 经医院伦理委员会批准, 告知研究事项后, 所有患者或家属均签署知情同意书。采用随机数字表法分为观察组和对照组各53例。观察组: 男28例, 女25例; 年龄20-65岁, 平均49.74岁±4.32岁; 美国麻醉医师协会(American Society of Anes, ASA)分级: I级24例, II级29例; 体质指数(body mass index, BMI)18-25 kg/m², 平均22.03 kg/m²±1.34 kg/m²。对照组: 男27例, 女26例, 年龄18-64岁, 平均49.82岁±4.51岁; ASA分级: I级25例, II级28例; BMI 18-24 kg/m², 平均22.10 kg/m²±1.45 kg/m²。两组患者性别、年龄、ASA分级、BMI等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。药物: 盐酸右美托咪啶注射液: 商品名: 乐维伽, 四川国瑞药业有限责任公司, 国药准字H20110097; 无痛内镜专用呼吸三通管专利号: ZL2012204503932; 辅助呼吸胸廓带专利号: ZL2012204840762; 全自动生化分析仪: 日本日立7600型。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)因诊疗需要、并愿意接受无痛苦消化内镜诊疗的患者; 美国ASA分组 I - II 级者; (3)年龄18-65岁, BMI 18-25 kg/m²。排除标准: (1)常规内镜检查禁忌者; (2)严重心脏疾病患者; (3)严重呼吸道疾病者; (4)严重神经系统疾病者; (5)右美托咪啶麻醉药物过敏者。

1.2.2 分组与诊疗: 所有患者均严格进行术前访视和麻醉前准备。芬太尼2-3 μg/kg全身诱导, 随后静脉推注盐酸右美托咪啶注射液, 起始剂量为1 μg/kg, 维持剂量为0.3-0.7 μg/kg, 直至进入镇静状态。待睫毛反射消失后, 即开始实施胃镜诊疗术。(1)对照组采用面罩持续给氧: 面罩通过螺纹管连接麻醉机, 检查患者血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SPO₂), 保持在90%-100%之间, 一旦低于90%, 则停止胃镜操作, 立即连接麻醉呼吸机手控正压通气, 直至SPO₂达到90%以上。如果手控通气后SPO₂仍低于85%, 则立即拔出胃镜, 协助患者取平卧位,

换常规麻醉呼吸通路加压通气, 当SPO₂达到95%以上后继续完成胃镜操作; (2)观察组采用呼吸三通管组联合辅助呼吸胸廓带给氧: 将三通管与普通面罩连接, 再通过螺纹管连接麻醉机, 用简易呼吸气囊连接辅助呼吸胸廓带。面罩持续给氧, 将辅助呼吸带放置在患者侧卧部位以下固定。同法检查SPO₂保持在90%-100%之间, 如SPO₂<90%, 处理方法同上。则按压简易呼吸气囊, 按压频率24-30次/min, 随后放松; 通过规律的按压和放松促使胸廓被动收缩和舒张, 即通过被动呼吸维持正常通气。通过重复操作直至自主呼吸完全恢复, 在SPO₂达到95%以上后继续胃镜操作直至完成。

1.2.3 观察指标: (1)应激反应。麻醉前(T1)、胃镜经过咽喉部时(T2)、术毕(T3)时, 采集静脉血4 mL, 3000 r/min离心10 min(离心半径3 cm)取血清, 采用全自动生化分析仪检测血清血糖(blood glucose, BG)、肾上腺素(epinephrine, E)、皮质醇(cortisol, Cor)含量; (2)疼痛程度。术毕(T3)时, 采用直观模拟标尺法(visual analogue scale, VAS)评估疼痛程度(评分越高, 疼痛程度越严重); 采用体动分级来评价患者的体动反应。术中体动反应分为3个等级, I级为安静, 患者无活动; II级为轻微活动, 不影响操作, 评定为体动; III级为活动明显, 对手术操作有影响, 评定为严重体动; (3)并发症。统计分析胃镜诊疗过程中心动过速(心率>100次/min)、低血压(收缩压低于术前70%或80 mmHg)、低氧血症(SPO₂<90%)、恶心呕吐、寒战等并发症。

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计学分析, 应激反应、VAS评分等计量资料用mean±SD表示, 采用方差分析或 t 检验, 并发症等计数资料用 n (%)表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 应激反应比较 T1时, 两组患者BG、E、Cor等指标比较差异无统计学意义($P>0.05$); T2、T3时, 两组患者BG、E、Cor等指标均明显高于T1时($P<0.05$); T2时, 观察组BG、E、Cor均明显低于对照组(5.82 mmol/L±0.74 mmol/L vs 6.35 mmol/L±0.91 mmol/L、83.46 pg/mL±8.15 pg/mL vs 90.65 pg/mL±9.47 pg/mL、188.49 ng/mL±13.67 ng/mL vs 237.82 ng/mL±24.34 ng/mL, $P<0.05$, 表1)。

表 1 两组胃镜诊疗患者不同时点应激反应比较 ($n = 53$, mean \pm SD)

分组	时间	BG(mmol/L)	E(pg/ml)	Cor(ng/ml)
观察组	T ₁	5.48 \pm 0.62	64.31 \pm 7.26	170.32 \pm 11.06
	T ₂	5.82 \pm 0.74 ^{ae}	83.46 \pm 8.15 ^{ae}	208.65 \pm 17.82 ^{ae}
	T ₃	5.73 \pm 0.68 ^a	74.52 \pm 7.38 ^a	188.49 \pm 13.67 ^a
对照组	T ₁	5.39 \pm 0.57	65.08 \pm 7.23	172.14 \pm 11.15
	T ₂	6.35 \pm 0.91 ^c	90.65 \pm 9.47 ^c	237.82 \pm 24.34 ^c
	T ₃	5.84 \pm 0.70 ^c	75.26 \pm 8.52 ^c	190.15 \pm 20.61 ^c

^a $P < 0.05$ vs 观察组T₁; ^c $P < 0.05$ vs 对照组T₁; ^e $P < 0.05$ vs 对照组. BG: 血糖; E: 肾上腺素; Cor: 皮质醇.

表 2 两组胃镜诊疗患者VAS评分及体动情况比较 ($n = 53$, mean \pm SD, n (%))

分组	VAS评分(分)	体动分级(%)		
		I级	II级	III级
观察组	1.86 \pm 0.27	25(47.17)	22(41.51)	6(11.32)
对照组	2.41 \pm 0.53	14(26.42)	19(35.85)	20(37.74)
t/χ^2 值	6.732	4.909	0.356	9.988
P 值	0.010	0.016	0.542	0.000

VAS: 直观模拟标尺法.

表 3 两组胃镜诊疗患者并发症比较 n (%)

观察组	心动过速	低血压	低氧血症	恶心呕吐	寒战	合计
观察组	1(1.89)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	0(0.00)	5(9.43)
对照组	3(5.66)	3(5.66)	4(7.55)	3(5.66)	3(5.66)	16(30.19)
χ^2 值						7.185
P 值						0.008

2.2 疼痛程度及体动情况比较 术毕时, 观察组 VAS评分明显低于对照组(1.86 \pm 0.27 vs 2.41 \pm 0.53, $P < 0.05$); 体动分级 I 级者明显高于对照组, III级者明显低于对照组($P < 0.05$, 表2).

2.3 并发症 观察组发生心动过速1例, 低血压2例, 低氧血症1例, 恶心呕吐1例, 并发症明显低于对照组(9.43% vs 30.19%, $P < 0.05$, 表3).

3 讨论

胃镜技术在胃肠道疾病的诊治中越来越重要, 但很多患者不能耐受胃镜的疼痛^[4]. 在当前构建和谐社会和医患关系紧张的大背景, 无痛医院的建立, 大大减轻了患者的痛苦, 有利于医患关系的缓和. 但是无痛胃镜静脉全麻的并发症也不容小觑, 呼吸抑制、低氧血症是其中最危重的一项^[5,6]. 郑州市中医院率先开展麻醉器

材的创新, 联合应用呼吸三通管和辅助呼吸胸廓带, 不仅为患者减轻了痛苦, 还保证了全麻期间患者的生命安全.

右美托咪啶属于高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂, 其作用机制是高选择性的抑制去甲肾上腺素的释放, 兴奋神经元, 但对各生命中枢的活动影响较小^[7,8]. 右美托咪啶的药效高, 临床用量少, 半衰期较短, 代谢快, 是全麻用药的首选^[9]. 即便如此, 右美托咪啶对呼吸功能的抑制作用也不容忽视^[10]. 无痛内镜专用呼吸三通管(ZL2012204503932)、辅助呼吸胸廓带(ZL2012204840762)是郑州市中医院麻醉科开发的2项专利产品, 呼吸三通管下端与呼吸面罩相连, 上端侧管连接麻醉机或呼吸气囊, 麻醉机氧气流量为5 L/min. 在胃镜诊疗中, 患者如果潮气量降低或出现呼吸抑制状态, 术者

□ 同行评价
呼吸三通管联合呼吸胸廓带对抑制胃镜诊疗患者应激反应、缓解疼痛程度、减少并发症有一定的作用, 可在临床推广应用.

无需拔出内镜, 麻醉医生可直接实施面罩加压给氧, 为患者不间断地提供氧气^[11]. 辅助呼吸胸廓带还可模拟胸廓自主呼吸运动, 辅助患者做被动呼吸运动, 与呼吸三通管发挥良好的协同作用^[12]. 联合应用呼吸三通管和辅助呼吸胸廓带, 使得患者血氧状态和血流状态显著优化, 明显降低患者的应激反应, 保证胃镜诊疗顺利开展. 本研究中, 胃镜经过咽喉部时(T2), 观察组血糖(BG)、肾上腺素(E)、皮质醇(Cor)等指标均明显低于对照组, 提示呼吸三通管联合呼吸胸廓带可显著降低右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者的应激反应.

术中患者的疼痛程度和体动反应决定于麻醉药物的效果^[13,14]. 呼吸三通管联合呼吸胸廓带通过改善患者的呼吸功能, 降低患者的应激反应, 提高患者对麻醉药物不良反应的耐受性, 能显著增强麻醉效果, 减轻麻醉中体动, 促使胃镜诊疗顺利进行^[15,16]. 这也可能是观察组VAS评分、体动分级、并发症明显低于对照组的原因.

本文研究结果表明, 呼吸三通管联合呼吸胸廓带有助于抑制右美托咪啶麻醉下胃镜诊疗患者应激反应, 缓解疼痛程度, 减少并发症. 本文研究的局限性在于观察指标较少, 如未对两组生命体征、血气指标等的分析, 且缺乏对联合应用可能作用机制的分析, 有待于今后扩大样本作进一步的研究.

4 参考文献

- 1 李爱琴, 金鹏, 杨浪, 王海红, 王昕, 余东亮, 盛剑秋. 链霉蛋白酶联合西甲硅油乳剂在胃镜检查术前准备中的应用价值. *中国消化内镜杂志* 2016; 33: 463-465
- 2 贺琼, 刘敏. 不同诱导剂量咪达唑仑对无痛胃镜检查老年患者认知功能的影响. *医学综述* 2016; 22: 3240-3242, 3246
- 3 赵新, 余露露. 吸氧面罩与麻醉机波纹管间改良设计连接管在无痛胃镜检查中的应用观察. *中国实用医刊* 2013; 40: 8-9
- 4 唐小鹤, 孙美洲, 孙辉, 周存金, 孙坤, 王玉凤, 谢宜奎. 两种活检钳在慢性胃炎胃镜活检中的临床比较. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2543-2546
- 5 王晓玲, 胡霁. 无痛胃镜应用于老年患者常见并发

- 症及安全性探讨. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 477-479
- 6 Kim DH, Park SY, Park CH, Ki HS, Jun CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Cap-assisted gastroscope versus cap-assisted colonoscope for examination of difficult sigmoid colons in a nonsedated Asian population: a randomized study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 790-797 [PMID: 24210653 DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.021]
- 7 Duan CX. The roentgen findings and pathological basis of parosteal osteosarcoma. *Zhonghua Fangshexue Zazhi* 1989; 23: 157-160 [PMID: 2582907 DOI: 10.44103/1658-354X.152878]
- 8 Bhagat N, Yunus M, Karim HM, Hajong R, Bhattacharyya P, Singh M. Dexmedetomidine in Attenuation of Haemodynamic Response and Dose Sparing Effect on Opioid and Anaesthetic Agents in Patients undergoing Laparoscopic Cholecystectomy- A Randomized Study. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: UC01-UC05 [PMID: 28050479 DOI: 10.7860/JCDR/2016/21501.8815]
- 9 张沛, 赵蕾, 吴利娟. 盐酸右美托咪定复合丙泊酚在老年患者无痛胃镜中的应用. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2387-2389
- 10 Nonaka T, Inamori M, Miyashita T, Harada S, Inoh Y, Kanoshima K, Matsuura M, Higurashi T, Ohkubo H, Iida H, Endo H, Kusakabe A, Maeda S, Gotoh T, Nakajima A. Feasibility of deep sedation with a combination of propofol and dexmedetomidine hydrochloride for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2016; 28: 145-151 [PMID: 26476104 DOI: 10.1111/den.12559]
- 11 赵新, 余露露. 一种自制辅助呼吸工具在无痛胃镜中的应用观察. *中国实用医药* 2012; 7: 46-47
- 12 王庆淮, 谭宁, 吴震群, 张洁珍. 微创Jude固定架手术对创伤性连枷胸患者呼吸功能的影响. *中华胸外科电子杂志* 2015; 2: 192-196
- 13 Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS, Hwang HK, Kim TY, Shim SG. Comparison of dexmedetomidine with on-demand midazolam versus midazolam alone for procedural sedation during endoscopic submucosal dissection of gastric tumor. *J Dig Dis* 2015; 16: 377-384 [PMID: 25944073 DOI: 10.1111/1751-2980.12254]
- 14 王冬冬, 马婷婷, 黄凯. 右美托咪啶复合舒芬太尼对游离皮瓣移植术后镇痛效果及血管危象的影响. *中国医师进修杂志* 2017; 40: 59-62
- 15 王伟, 徐子海, 朱超华, 蔡裕兴, 陈卫国, 陈超敏, 张志德. 一种新型肿瘤放疗呼吸控制装置-腹部气压带的研制及临床试验. *中国医学物理学杂志* 2015; 32: 559-562
- 16 田康杰, 刘伯臣, 刘晓波, 王保华, 杨希革. 自制可控制呼吸通气道在老年患者无痛胃镜手术中的应用. *中国老年学杂志* 2016; 36: 2711-2712

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系

徐洪根, 马进

徐洪根, 马进, 温岭市第一人民医院肝胆外科 浙江省温岭市 317500

徐洪根, 主治医师, 主要从事胆胰疾病ERCP诊疗方面的研究.

作者贡献分布: 徐洪根负责课题设计; 徐洪根与马进共同完成资料收集、数据分析及论文写作等工作.

通讯作者: 徐洪根, 主治医师, 317500, 浙江省温岭市太平街道太平南路190号, 温岭市第一人民医院肝胆外科.
xuhonggen163@163.com

收稿日期: 2016-12-06

修回日期: 2017-01-17

接受日期: 2017-01-22

在线出版日期: 2017-03-18

Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Hong-Gen Xu, Jin Ma

Hong-Gen Xu, Jin Ma, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Gen Xu, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Wenling, 190 Taiping South Road, Taiping Street, Wenling 317500, Zhejiang Province, China. xuhonggen163@163.com

Received: 2016-12-06

Revised: 2017-01-17

Accepted: 2017-01-22

Published online: 2017-03-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

The clinical data of 661 patients treated by ERCP at our hospital were retrospectively analyzed. According to whether the patients had postoperative duodenal papilla hemorrhage or not, they were divided into a bleeding group and a non-bleeding group. The relationship between primary disease type and the risk of bleeding was then evaluated.

RESULTS

The overall bleeding rate was 6.1% (40/661). The percentage of patients with hypertension in the bleeding group was significantly higher than that in the non-bleeding group ($P < 0.05$). The proportions of patients with impacted stones in the ampulla of Vater, bile duct carcinoma, pancreatic carcinoma and duodenal papilla carcinoma were significantly higher in the bleeding group than that in the non-bleeding group ($P < 0.05$). The proportions of patients with common bile duct stones, acute suppurative cholangitis, acute biliary pancreatitis, and biliary cholangitis stricture in the two groups had no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The risk of duodenal papilla bleeding after

■背景资料

消化道出血是内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后常见的并发症, 主要与乳头括约肌切开术有关, 括约肌周围黏膜或肌层中的小血管受损后发生出血, 其程度表现为渗血到严重性出血不等, 发生率可达到4.5%-10.4%.

□同行评议者

陈卫刚, 教授, 主任医师, 新疆石河子大学医学院第一附属医院消化内科; 蓝宇, 教授, 北京积水潭医院消化科; 曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科; 张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

研究前沿

ERCP术因具有切口小、创伤小、恢复快等诸多优点而深受患者喜爱及广大消化科医生认可并运用。但ERCP仍然属于高风险技术，术后易出现胰腺炎、出血及穿孔等并发症。

therapeutic ERCP is greater in patients with impacted stones in the ampulla of Vater, bile duct carcinoma, pancreatic carcinoma and duodenal papilla carcinoma. Prevention of bleeding should be emphasized in these patients, and endoscopic hemostasis is safe and effective.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Treatment; Complication; Duodenal papilla hemorrhage; Endoscopic hemostasis

Xu HG, Ma J. Relationship between postoperative duodenal papilla hemorrhage and primary disease in patients after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(8): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.755>

摘要

目的

探讨内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系。

方法

回顾性分析温岭市第一人民医院收治的661例行治疗性ERCP术患者的临床资料。根据是否发生ERCP术后十二指肠乳头出血，分为出血组和未出血组，评价原发疾病类型与出血风险的关系。

结果

共纳入患者661例，其中40例发生出血，其总体发生率为6.1%。出血组患者合并高血压病发生率明显高于未出血组，差异有统计学意义($P<0.05$)。出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰腺癌及十二指肠乳头癌的所占比率明显高于未出血组，差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者胆总管结石、急性化脓性胆管炎、急性胆源性胰腺炎及胆管炎性狭窄所占比率的比较无统计学差异($P>0.05$)。

结论

壶腹部嵌顿结石及恶性胆胰疾病ERCP术后十二指肠乳头出血的风险更大，重在预防出血，内镜止血安全有效。

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

关键词: 内镜逆行胰胆管造影; 治疗; 并发症; 十二指肠乳头出血; 内镜止血

核心提要: 内镜下逆行胰胆管造影作为一种具有侵入性操作的微创治疗手段，术中及术后均难以避免并发症的发生，尤其是消化道出血。

徐洪根, 马进. 治疗性ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 755-759 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.755>

0 引言

内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)经过40多年发展，逐渐由单纯造影诊断过渡到集诊断和治疗为一体的胰胆系统疾病综合诊疗技术，已成为胰胆系统疾病微创治疗的主要手段之一^[1]。但作为一种具有侵入性操作的微创治疗手段，ERCP术中及术后均难以避免并发症的发生，常见并发症包括急性胰腺炎、胆道感染、消化道出血及肠穿孔等。消化道出血是ERCP术后常见的并发症，主要与乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)有关，括约肌周围黏膜或肌层中的小血管受损后发生出血，其程度表现为渗血到严重性出血不等，发生率可达到4.5%-10.4%^[2,3]。十二指肠乳头出血是ERCP术后最常见的上消化道出血，其发生的危险因素及应对措施是目前ERCP术者共同关注的热点问题。温岭市第一人民医院近年来针对部分胰胆系统患者行ERCP诊治，临床工作中发现不同原发疾病类型ERCP术后出血的发生几率不尽相同。因此，本研究回顾性分析ERCP术后出现十二指肠乳头出血的患者临床资料，以探讨ERCP术后十二指肠乳头出血与原发疾病的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-10/2016-10温岭市第一人民医院收治的661例行ERCP治疗的胰胆疾病患者临床资料。根据患者是否发生ERCP术后十二指肠乳头出血，分为出血组和未出血组。其中出血组共40例，男22例，女18例；未出血组共621例，男319例，女302例。两组患者年龄、性别、术前血小板计数及凝血时间的比较无统计学意义($P>0.05$)，资料具有可比性(表1)。

相关报道

国内外研究表明ERCP并发出血的相关危险因素较多，包括解剖因素、疾病因素、技术因素及机械因素等。

表 1 两组患者一般临床资料的比较

临床资料	出血组	未出血组	χ^2/t 值	P值
<i>n</i>	40	621		
年龄(岁)	52.19±8.75	50.25±8.43	0.805	0.321
性别				
男	22	319	0.198	0.656
女	18	302		
合并症				
高血压病	23	218	8.136	0.004
糖尿病	12	195	0.034	0.853
术前检查				
血小板计数	154.31±27.52	171.07±29.86	0.851	0.312
凝血时间	10.03±1.98	9.62±1.76	0.325	0.846

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: ERCP术后出现呕血或黑便、面色苍白、血压和血红蛋白下降, 急诊内镜下见活动性出血、创面渗血或血凝块附着(最主要的依据)。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: ERCP术后发生的十二指肠乳头出血; 排除标准: (1)术前合并血小板和凝血功能异常的患者; (2)术中出血; (3)术后胆道出血; (4)术前及术后血压控制不良的高血压患者。

1.2.3 评价指标: 分析出血组和未出血组患者的原发疾病类型, 评价原发疾病类型与出血风险的关系。

统计学处理 用SPSS22.0统计软件进行。计数资料组间两两比较采用 χ^2 检验; 计量资料均服从正态分布, 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间两两比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 出血的总体发生率 本次研究共纳入患者661例, 其中40例发生ERCP术后十二指肠乳头出血, 其总体发生率为6.1%。

2.2 基础资料与出血的关系 出血组患者合并高血压病发生率明显高于未出血组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。出血组与未出血组患者合并糖尿病发生率、血小板计数及凝血时间的比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 原发疾病与出血的关系 出血组胆总管结石所占比例为47.5%, 未出血组胆总管结石所占比例为59.7%, 均为所占比例最高的原发疾病。出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰头癌及

十二指肠乳头癌所占比例明显高于未出血组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者胆总管结石、急性化脓性胆管炎、急性胆源性胰腺炎及胆管炎性狭窄所占比例的比较无统计学差异($P > 0.05$, 表2)。

2.4 止血方法 40例出血患者中, 33例(82.5%)经首次急诊内镜成功止血, 4例(10%)经二次急诊内镜成功止血, 2例(5%)经DSA栓塞成功止血, 1例(2.5%)经外科手术止血, 无患者死亡(表3)。

3 讨论

ERCP既往作为胆胰疾病辅助诊断的一种重要检查方法, 随着该技术在临床中的不断应用及发展, 已逐渐过度成胆道和胰腺疾病的常用治疗手段, 即治疗性ERCP(ERCP+EST)。与传统外科手术比较, ERCP不仅疗效确切, 同时具有切口小、创伤小、恢复快等诸多优点而深受患者喜爱及广大消化科医生认可并运用。但是, ERCP是一把双刃剑, 仍然属于高风险技术, 术后易出现胰腺炎、出血及穿孔等并发症^[4]。出血作为ERCP术后主要并发症之一, 发生率高, 严重时甚至需要外科手术止血。因此, ERCP术后出血的预防和治疗是目前的研究热点, 每一位内镜医生都应当不断思考与总结。近年来温岭市第一人民医院完成了大量的治疗性ERCP工作, 发现不同类型的疾病出现术后ERCP出血的风险有差异, 故进行总结分析, 以便指导后续临床工作。

ERCP并发出血的相关危险因素较多, 包括解剖因素、疾病因素、技术因素及机械因素等^[5]。十二指肠乳头的血供主要依靠十二指肠后动脉, 该血管约15%解剖位置在乳头上

创新点

十二指肠乳头出血是ERCP术后最常见的上消化道出血, 其发生的危险因素及应对措施是目前ERCP术者共同关注的热点问题。温岭市第一人民医院近年来针对部分胰胆系统患者行ERCP诊治, 临床工作中发现不同原发疾病类型ERCP术后出血的发生几率不尽相同。

应用要点

针对胆总管嵌顿结石、胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行ERCP术后十二指肠乳头出血风险较高的疾病, 临床医生应当重视并做到术前准备充分、术中止血可靠、术后严密观察。

名词解释

内镜下逆行胰胆管造影(ERCP): 即经内镜下逆行胰胆管造影术, 经过40多年发展, 逐渐由单纯造影诊断过渡到集诊断和治疗为一体的胰胆系统疾病综合诊疗技术, 已成为胰胆系统疾病微创治疗的主要手段之一。

表 2 两组患者原发疾病类型的比较 $n(\%)$

原发病	出血组	未出血组	χ^2 值	P值
<i>n</i>	40	621		
胆总管结石	19(47.5)	371(59.7)	2.328	0.127
壶腹部嵌顿结石	6(15.0)	22(3.5)	12.161	0.000
胆管癌	3(7.5)	8(1.3)	8.861	0.003
胰头癌	2(5.0)	4(0.6)	7.927	0.005
急性化脓性胆管炎	4(10.0)	106(17.1)	1.354	0.245
急性胆源性胰腺炎	3(7.5)	85(13.7)	1.247	0.264
十二指肠乳头癌	2(5.0)	3(0.5)	10.213	0.001
胆管炎性狭窄	1(2.5)	22(3.5)	0.122	0.727

表 3 出血组患者止血方法

原发疾病	例数(<i>n</i>)	止血方法			
		内镜首次成功止血(82.5%)	内镜二次成功止血(10%)	DSA栓塞止血(5%)	外科手术止血(2.5%)
胆总管结石	19	15	2	1	1
壶腹部嵌顿结石	6	4	1	1	0
胆管癌	3	3	0	0	0
胰腺癌	2	2	0	0	0
急性化脓性胆管炎	4	3	1	0	0
急性胆源性胰腺炎	3	3	0	0	0
十二指肠乳头癌	2	2	0	0	0
胆管炎性狭窄	1	1	0	0	0

1 cm附近, 因此若EST切口>1 cm则切断该动脉发生出血的概率高^[6]。此外, 若十二指肠乳头发生变异者, 插管困难或反复插管, 有可能导致机械损伤, 增加出血风险。疾病方面包括合并高血压病、凝血功能障碍及抗凝药物的使用等是导致术后出血的危险因素^[1,7]。技术方面主要是术者选择的乳头切口方向、大小等。胆总管结石嵌顿、十二指肠乳头巨大憩室或憩室内乳头等均为增加出血风险的机械因素^[7]。防治ERCP术后出血的根本在于提前预防和术中的有效止血, 主要方法包括: 注射肾上腺素收缩血管^[8,9], 注射纤维蛋白胶^[10], 各种电凝止血^[11], 腹膜支架置入^[12]等。术后出血的止血方法包括^[13-15]: 靶向介入技术, 急诊内镜止血技术及外科手术。

本研究结果显示, ERCP术后十二指肠乳头出血的总体发生率为6.1%, 与国内外文献报道结果一致^[3,7]。合并症比较中发现, 出血组患者合并高血压病的比例明显高于未出血组。提示高血压病是危险因素之一, 可能是高血压导

致血管脆性增大, 同时手术应激引起围手术期血压变化波动较大, 最终导致术区出血的风险增加。原发疾病类型的比较结果显示: 出血组壶腹部嵌顿结石、胆管癌、胰腺癌、十二指肠乳头癌的所占比例明显高于未出血组。我们认为壶腹部嵌顿结石导致术后出血风险增加的原因可能是反复取石导致机械性损伤, 同时嵌顿结石长期压迫胆总管易引起周围组织感染及坏死, 结石去除后周围裸露组织出血的风险增加。胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行ERCP术后出血风险增加, 一方面是肿瘤组织血供丰富, 新生血管较多, 手术损伤新生血管可能会增加出血风险; 另一方面是肿瘤组织生长快, 生长过程中随时伴随坏死组织脱落发生出血。本次研究结果发现急性胆源性胰腺炎和化脓性胆管炎行ERCP术, 尽管是急性炎症期手术, 但并不会增加术后出血的风险。我们认为上述2种疾病的发生主要是由于胆道梗阻, 此类患者术中组织水肿较明显, 术中出血的风险较高, 若术中止血可靠, 随着胆道梗阻的家

畜, 水肿及炎症随之消退, 并不会增加术后出血的风险. 针对ERCP术后止血方法, 本研究结果显示首次急诊内镜止血成功率高达82.5%, 且二次急诊内镜成功止血率高达10.0%, 介入栓塞及外科手术止血率不足10.0%. 说明急诊内镜止血对ERCP术后发生的十二指肠乳头出血安全有效, 成功率高, 值得临床应用及推广.

总之, 针对胆总管嵌顿结石、胆管下段或十二指肠乳头恶性肿瘤行等行ERCP术后十二指肠乳头出血风险较高的疾病. 临床医生应当重视并做到以下3点: (1)术前准备要充分, 主要是控制血压平稳等; (2)术中个体化选择止血方法或多种止血方法联合使用, 保证止血可靠, 针对严重的嵌顿结石, 切忌反复碎石及网篮取石, 可酌情分期处理; (3)术后严密观察大便情况, 动态监测患者血压、血红蛋白等评估出血的指标, 一旦发现ERCP术后十二指肠乳头出血, 若内科保守治疗效果不佳, 应积极首选急诊内镜止血. 当然, ERCP术作为操作技术, 其安全性与术者技术水平相关, 且本研究所纳入病例数相对有限较少, 这些均是本研究存在的局限性, 后续仍然需要进一步行多中心联合研究或大宗病例资料研究证实上述结果.

4 参考文献

- 1 张燕霞, 黄茜, 马久红. 急诊内镜下治疗内镜下逆行胰胆管造影术后十二指肠乳头出血27例临床分析. *中国内镜杂志* 2016; 22: 83-86
- 2 Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Gkagkalis S, Vasiliadis I, Papaeuthimiou A, Terzoudis S, Pilpilidis I, Zavos C, Kountouras J. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 65-72 [PMID: 24714755]
- 3 Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc* 2012; 45: 305-312 [PMID: 22977824 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.305]
- 4 Chavalitdhamrong D, Donepudi S, Pu L, Draganov PV. Uncommon and rarely reported adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Endosc* 2014; 26: 15-22 [PMID: 24118211 DOI: 10.1111/den.12178]
- 5 贾国法, 单红, 张迪, 吴丽颖. 多支架治疗乳头括约肌切开术后难治性迟发性出血二例. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 773-774

- 6 杨建峰, 张啸. 内镜下十二指肠乳头括约肌切开并发出血的原因处理及预防. *中华消化内镜杂志* 2008; 25: 38-39
- 7 汪润芝, 邓涛. 胆总管结石经内镜逆行胰胆管造影术取石迟发出血的危险因素分析及防治. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 452-456
- 8 Parlak E, Dişibeyaz S, Köksal AŞ, Odemiş B, Şaşmaz N, Şahin B. Factors affecting the success of endoscopic treatment of sphincterotomy bleeding. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 391-399 [PMID: 23164581 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.10.004]
- 9 Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Nishikawa T, Kurosawa J, Saito M, Tawada K, Mikata R, Tada M, Ishihara T, Yokosuka O. Hypertonic saline-epinephrine local injection therapy for post-endoscopic sphincterotomy bleeding: removal of blood clots using pure ethanol local injection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: e156-e159 [PMID: 23917605 DOI: 10.1097/SLE.0b013e31828b8347]
- 10 Mutignani M, Seerden T, Tringali A, Feisal D, Perri V, Familiari P, Costamagna G. Endoscopic hemostasis with fibrin glue for refractory postsphincterotomy and postpapillectomy bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 856-860 [PMID: 20363432 DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.024]
- 11 Katsinelos P, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Zavos C, Fasoulas K, Katsinelos T, Pilpilidis I, Paroutoglou G. Endoscopic hemostasis using monopolar coagulation for postendoscopic sphincterotomy bleeding refractory to injection treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 84-88 [PMID: 20393333 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d76ace]
- 12 Canena J, Liberato M, Horta D, Romão C, Coutinho A. Short-term stenting using fully covered self-expandable metal stents for treatment of refractory biliary leaks, postsphincterotomy bleeding, and perforations. *Surg Endosc* 2013; 27: 313-324 [PMID: 22806507 DOI: 10.1007/s00464-012-2368-3]
- 13 Dunne R, McCarthy E, Joyce E, McEniff N, Guiney M, Ryan JM, Beddy P. Post-endoscopic biliary sphincterotomy bleeding: an interventional radiology approach. *Acta Radiol* 2013; 54: 1159-1164 [PMID: 23892235 DOI: 10.1177/0284185113491567]
- 14 Valats JC, Funakoshi N, Bauret P, Hanslik B, Dorandeu A, Christophorou D, Bismuth M, Blanc P. Covered self-expandable biliary stents for the treatment of bleeding after ERCP. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 183-187 [PMID: 23587846 DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.035]
- 15 Siiki A, Tamminen A, Tomminen T, Kuusanmäki P. ERCP procedures in a Finnish community hospital: a retrospective analysis of 1207 cases. *Scand J Surg* 2012; 101: 45-50 [PMID: 22414468 DOI: 10.1177/145749691210100109]

□ 阅符评价
本文立题明确, 文字简洁明了, 图标设计合理、得当, 文献引用得当, 对临床工作有一定指导意义.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰

■背景资料

植入用缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)目前广泛用于胃癌、食管癌、肝癌、大肠癌、胰腺癌等消化系统肿瘤术后区域化疗, 有助于杀灭隐匿残留癌细胞, 延长术后生存时间。但其术中植入的剂量和密度有一定的要求。

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科 江苏省南京市 210029

成峰, 副教授, 主任医师, 主要从事肝脏肿瘤、肝移植的临床及基础研究。

基金项目: 江苏省六大人才高峰基金资助项目, No. 2015-WSW-038.

作者贡献分布: 姚爱华负责论文撰写及穿刺引流; 吕陵与王平负责患者治疗和随访; 成峰负责患者治疗决策及论文审校。

通讯作者: 成峰, 副教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院肝脏外科。
docchengfeng@njmu.edu.cn
电话: 025-68136052
传真: 025-83672106

收稿日期: 2016-12-25
修回日期: 2017-01-11
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants

Ai-Hua Yao, Ling Lv, Ping Wang, Feng Cheng

Ai-Hua Yao, Ling Lv, Ping Wang, Feng Cheng, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Six Talent Peaks Project of Jiangsu Province, No. 2015-WSW-038.

Correspondence to: Feng Cheng, Associate Professor, Chief Physician, Liver Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300

Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. docchengfeng@njmu.edu.cn

Received: 2016-12-25
Revised: 2017-01-11
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

Sustained-release 5-fluorouracil (5-Fu) implants have been extensively used in local peritoneal chemotherapy for gastrointestinal tract cancer, pancreatic cancer and hepatic cancer. The drug should be correctly implanted or delivered during surgery. Here we report a 61-year-old woman who suffered severe abdominal pain after radical colectomy for sigmoid colon cancer. CT and ultrasound revealed an encapsulated fluid collection beneath the middle abdominal wall, and the particle in the aspirated fluid demonstrated a sustained-release-5-Fu-implant-associated chemical peritonitis, which was eventually cured by irrigation and drainage.

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

Key Words: Sustained-release 5-fluorouracil; Peritoneal interstitial chemotherapy; Peritoneal chemotherapy; Chemical peritonitis; Complication

Yao AH, Lv L, Wang P, Cheng F. Abdominal encapsulated effusion with chronic pain induced by misuse of sustained-release fluorouracil implants. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 760-762 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.760>

□同行评议者

潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科

摘要

植入用缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)目前广泛用于消化道癌、胰腺癌、肝癌等术后腹腔区域化疗。术中腹腔植入缓释5-Fu应掌握正确的方法。本文报道1例结肠癌根治术中因缓释5-Fu植入不当, 局部高浓度的药物刺激腹壁造成局限性化学性腹膜炎, 致腹壁下包裹性积液、慢性腹痛的病例, 由CT和超声引导下穿刺确诊, 置管反复冲洗、引流治愈。

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

关键词: 缓释氟尿嘧啶; 区域化疗; 腹腔化疗; 化学性腹膜炎; 并发症

核心提要: 本文报道1例结肠癌根治术后因缓释5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)植入不当造成的术后腹壁下包裹性积液伴慢性腹痛的病例, 由CT和超声引导下穿刺确诊, 置管反复冲洗、引流后治愈。腹部手术中缓释5-氟尿嘧啶植入应掌握正确的方法。

姚爱华, 吕陵, 王平, 成峰. 植入用缓释氟尿嘧啶致腹壁下包裹性积液合并慢性腹痛1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 760-762 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/760.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.760>

0 引言

很多研究认为, 肿瘤原发病灶切除后5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)局部区域化疗有助于杀灭隐匿残留癌细胞, 延长术后生存时间, 目前广泛用于胃癌、食管癌、肝癌、大肠癌、胰腺癌等消化系统肿瘤术后区域化疗^[1-5]。植入用缓释氟尿嘧啶是将抗癌药物5-Fu载入到可降解或不可降解的赋形剂中制备成缓释药物系统, 靶点给药, 在植入部位持久保持高药物浓度, 降低了系统毒副反应, 其局部并发症也较轻, 主要有化学性腹膜炎、切口感染、吻合口瘘、腹腔感染^[1,3,6]等, 但其并发症及不良反应的专门研究及病例报道很少。

1 病例报告

患者, 女, 61岁, 因“腹腔镜乙状结肠癌根治术后右中腹慢性疼痛2 mo余”再入院。患者2 mo前因“乙状结肠癌”行腹腔镜乙状结肠癌根治术, 手术顺利, 术中腹腔植入氟尿嘧啶缓释剂600 mg(4.0 mm×0.8 mm圆柱状颗粒)。术后



图1 术后37 d CT见右侧腹壁下包裹性积液4.5 cm×5.0 cm, 其内见点状高密度影(箭头), 为缓释氟尿嘧啶赋形剂。

恢复良好, 病理提示: 结肠腺癌, 未浸透全层, 淋巴结(-)。术后约9 d始感右上中腹局限性持续疼痛, 无发热, 白细胞数及中性粒细胞比率正常, CT提示右中腹腹壁下包裹性积液, 约6.5 cm×7.0 cm大小, 超声引导下穿刺抽出淡红色较清亮液体, 考虑为腹壁下的血清肿, 抽尽后未置管引流。患者出院后一直感腹部局限性疼痛, 范围约成人手掌大小, 稍活动即加重, 止痛药效果差, 痛苦难忍。术后37 d复查CT提示: 右侧腹壁下仍见包裹性积液, 约4.5 cm×5.0 cm大小, 积液底部见少许点状高密度影(图1)。行超声引导下穿刺置管引流, 抽出淡黄色稍浑浊的液体后, 以生理盐水冲洗, 吸出白色小管状物, 为缓释氟尿嘧啶赋形剂残留物。抽吸后当日患者疼痛症状缓解, 隔日再次冲洗吸引, 5 d后拔除引流管; 患者疼痛缓解1 wk后又加重, 超声在原部位见直径3.5 cm的包裹性积液, 再次置管冲洗引流, 10 d后拔管痊愈。

2 讨论

缓释氟尿嘧啶植入剂的植入剂量和密度有一定的要求, 临床上偶有因植入不当而导致的局部并发症。金圣杰等^[7]报道了一例患者因过分集中植入引起肝表面形成包裹性肉芽肿误诊为肝脏肿瘤。陈向红等^[8]将氟尿嘧啶缓释剂单点一次性植入犬皮下观察其局部不良反应, 发现大剂量(500 mg)单点植入后, 除了表现为消化系症状如呕吐、纳差、拒食、腹泻及体质量减轻等全身反应外, 还表现为植药局部毛发脱落、红肿、溃疡、组织部分坏死, 约30-45 d左右局部通过肉芽组织增生、纤维组织包裹修复愈合; 而小剂量组单点植入150 mg, 仅有皮肤发红、毛发减少, 皮下小的硬结, 半月后渐渐软化消失, 无全身性不良反应。故单点植

□ 相关报道

有报道因过分集中植入引起肝表面形成包裹性肉芽肿误诊为肝脏肿瘤。有研究者将氟尿嘧啶缓释剂大剂量单点一次性植入犬皮下, 可引起较重的局部和全身性不良反应。

□ 应用要点

本文详述了该例并发症整治的全过程, 其经验和教训可以提醒临床医生正确使用5-Fu植入剂, 当术后出现常见原因不能解释的疼痛时应想到5-Fu植入剂化学刺激的可能性。

□ 名词解释

化学性腹膜炎: 由化学药物、酸性或碱性的胃肠内容物等漏到腹腔刺激或损伤腹膜所引起的急慢性炎症反应。其主要临床表现为腹痛、腹部压痛和腹肌紧张。

入应该严格掌握剂量。

本病例是将氟尿嘧啶缓释剂600 mg包裹于止血纱中植入腹腔, 药剂过分集中, 且邻近腹壁, 长时间刺激腹膜, 导致局限性化学性腹膜炎, 形成包裹性积液, 腹壁的躯体感觉神经丰富, 引起较重的腹痛。重新审阅CT片, 包裹性积液的囊壁内可见到高密度类似钙化样片状影, 应考虑到氟尿嘧啶缓释剂残迹的可能, 而血肿通常仅有轻微疼痛, 且随着血肿的吸收疼痛会迅速缓解, 以此可资鉴别。

氟尿嘧啶植入剂术中使用的正确方法为手术野散布, 即在手术基本结束, 腹腔冲洗完毕, 将药粒较均匀地散布于术野内, 或者以原肿瘤部位为中心逐渐递减散布。也可分多点植入, 注意每一植药点剂量不超过150 mg, 各点间距≥2 cm。另外植药点距吻合口应在2-3 cm以上, 以防吻合口瘘的发生。在肝切除的断面如过分集中植入, 有形成断面胆瘘的风险。临床上部分肝切除的断面的胆漏、积液继发断面感染脓肿很可能和氟尿嘧啶缓释剂过分集

中植入有关, 故在肝断面使用氟尿嘧啶植入剂需慎重, 切忌局部密度过大。

3 参考文献

- 1 王冬芽, 揭志刚, 李正荣. 胃癌根治术加植入缓释氟尿嘧啶治疗III期胃癌. 中国普通外科杂志 2010; 19: 1057-1060
- 2 李沛雨, 刘娜, 李荣, 张勇. 术中腹腔内5-氟尿嘧啶缓释化疗对进展期胃癌的疗效. 中华消化外科杂志 2008; 7: 349-350
- 3 陈鹏飞, 魏文斌, 谭远忠, 胡晟, 潘庆华. 内镜下植入缓释化疗粒子治疗晚期食管癌的临床疗效观察. 中国中西医结合消化杂志 2013; 21: 459-461
- 4 王洪良, 吴飞翔, 马良, 钟鉴宏, 向邦德, 黎乐群. 术中植入缓释氟尿嘧啶治疗原发性肝癌疗效及安全性的系统评价. 中国循证医学杂志 2013; 13: 1008-1012
- 5 王宁, 陈凜, 卫勃, 王白石, 李井泉, 郑伟. 植入用缓释氟尿嘧啶治疗结直肠癌的实验研究. 中华胃肠外科杂志 2010; 13: 57-59
- 6 王成锋, 赵平, 单毅, 赵东兵, 田艳涛, 白晓枫, 孙跃民, 车旭, 曲辉, 解亦斌. 5-氟尿嘧啶缓释剂植入治疗局部进展期胰腺癌. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 706-708
- 7 金圣杰, 柏斗胜, 蒋国庆. 植入用缓释氟尿嘧啶致肉芽肿性炎误诊肝肿瘤一例. 中华普通外科杂志 2014; 29: 157-158
- 8 陈向红, 许健健, 喻平, 周丽春, 窦红漫, 孙昕. 植入用缓释氟尿嘧啶犬皮下局部毒性实验. 安徽医药 2006; 10: 412-413

□ 同行评价

本文报道了少见的局部化疗并发症, 重点突出, 有一定新意。

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》参考文献要求

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

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD 改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

□ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

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

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised: 摘要包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

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

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

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

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

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

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

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

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

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

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com,电话:010-8538-1892,传真:010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期);起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025,北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话:010-5908-0035
传真:010-8538-1893
E-mail: wjgd@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/>

陈凤媛 主任医师
复旦大学附属上海市第五人民医院消化科

孔德润 教授
安徽医科大学第一附属医院消化科

陈钟 教授
南通大学附属医院普外科

李勇 主任医师
上海中医药大学附属市中医医院

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)护理部

丁永斌 主任医师
南京医科大学第一附属医院普外科

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

刘金华 副主任医师
大连医科大学附属大连市友谊医院胃肠外科

高林波 副研究员
四川大学华西第二医院

罗茂 副研究员
四川医科大学药物研究中心

谷敏 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

关泉林 教授
兰州大学第一医院肿瘤外科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心

郭强 主任医师
云南省第一人民医院

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院

郭晓钟 教授
沈阳军区总医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

郝丽萍 副教授
华中科技大学同济医学院公共卫生学院

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

孙晓美 副主任护师
东南大学附属中大医院

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院(南昌大学附属感染病医院)

黄培 副主任医师
江苏省无锡市第二人民医院中医科

王红 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

志谢

王俊平 教授
山西省人民医院消化科

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

王秀伶 教授
河北农业大学生命科学学院制药工程系

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院

尉继伟 教授
大同大学附属医院胸外科

文彬 研究员
广州中医药大学脾胃研究所

吴军 研究员
军事医学科学院生物工程研究所

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院

薛素梅 主任护师
新疆医科大学第一附属医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

张雅丽 主任医师
黑龙江省中医药科学院

郑鹏远 教授
郑州大学第二附属医院消化科

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱世凯 副教授
电子科技大学附属医院四川省人民医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科



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



ISSN 1009-3079

