

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019年10月8日 第27卷 第19期 (Volume 27 Number 19)



19/2019

《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。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

述评

1171 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

1179 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

基础研究

1193 *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

1201 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

文献综述

1209 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

临床实践

1215 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

1220 穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

研究快报

1225 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

1230 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

1234 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

目次

消息

- 1208 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1214 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1219 《世界华人消化杂志》栏目设置
1224 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

华东, 主任医师, 教授, 江南大学附属医院院长, 党委副书记. 自1989年大学毕业后, 一直在临床一线开展恶性肿瘤诊疗和临床研究教学, 主要从事消化道肿瘤发病机制和个体化诊疗工作, 开展胃肠道肿瘤微环境共刺激分子与肿瘤免疫和肿瘤耐药的相关研究, 主持国家自然科学基金项目1项, 省部级项目7项, 纵向经费超过400万元, 共发表PNAS、JBC等SCI收录论文30余篇, 并获得江苏省科技进步奖、江苏省新技术引进奖、无锡市科技进步奖共十余项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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

(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2019-10-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

特别声明

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

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 19 Oct 8, 2019

EDITORIAL

1171 From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Liu Q, Niu CY

1179 Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

Chi ZC

BASIC RESEARCH

1193 Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases

Xu CB, Chen ZW, Mei YJ

1201 Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J

REVIEW

1209 Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

Feng X, Li XQ, Jiang Z

CLINICAL PRACTICE

1215 Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

Shang HC, Li X, Wang XM

1220 Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

He BX

RAPID COMMUNICATION

1225 Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM

1230 Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D

1234 Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

Ma XH, Chen M, Ni XQ

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hua Dong, Chief Physician, Professor, Affiliated Hospital of Jiangnan University, No. 200, Huihe Road, Wuxi 214062, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 8, 2019

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

EDITORIAL OFFICE

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

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
 7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242
 Telephone: +1-925-223-8243
 E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://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 136 Yuan for each issue
 RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示

刘勤, 牛春燕

刘勤, 牛春燕, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361101

Province, China. nchy69@163.com

牛春燕, 西安医学院第一附属医院消化内科 陕西省西安市 710077

Received: 2019-03-28

Revised: 2019-05-13

牛春燕, 教授, 主任医师, 主要研究方向为肝病, 功能性胃肠病及酸相关疾病。

Accepted: 2019-06-24

Published online: 2019-10-08

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划, No. 2017SF-274.

作者贡献分布: 本文由刘勤完成; 牛春燕负责论文设计及审校。

通讯作者: 牛春燕, 教授, 主任医师, 361101, 福建省厦门市翔安东路2000号, 厦门大学附属翔安医院消化内科. nchy69@163.com

收稿日期: 2019-03-28

修回日期: 2019-05-13

接受日期: 2019-06-24

在线出版日期: 2019-10-08

From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Qin Liu, Chun-Yan Niu

Qin Liu, Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361101, Fujian Province, China

Chun-Yan Niu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, Shaanxi Province, China

Supported by: Key Research and Development Program of Shaanxi Province Science and Technology Department, No. 2017SF-274.

Corresponding author: Chun-Yan Niu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Xiang'an Hospital of Xiamen University, 2000 Xiang'an East Road, Xiamen 361101, Fujian

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is becoming a burgeoning and burdensome public health problem worldwide, along with diabetes and metabolic syndrome. In the NAFLD spectrum, non-alcoholic steatohepatitis can progress to hepatic fibrosis, especially progressive fibrosis, which can lead to cirrhosis or even hepatocellular carcinoma. However, the pathogenesis of NAFLD is extremely complex and has not yet been fully elucidated, thus there is a lack of effective treatment. In recent years, the classic “two-hit” hypothesis has been gradually surpassed and supplemented by a great deal of findings, and the “multiple hit” hypothesis has been proposed and is being accepted. The study on the interaction among cellular and molecular mechanisms, environmental and genetic factors has revealed a number of critical targets in the pathogenesis of NAFLD, providing broad directions for the development of diagnostic markers and targeted therapeutic drugs. Here we elaborate the latest advances in understanding the pathogenesis of NAFLD from multiple perspectives, in order to analyze and evaluate the prospect of developing diagnostic biomarkers and therapeutic targets based on those pathogeneses.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis; “Two-hit” hypothesis; Multiple hit; Targeted therapy

Liu Q, Niu CY. From “two hit theory” to “multiple hit theory”: Implications of evolution of pathogenesis concepts for treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1171-1178
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1171>

摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升, 与其密切相关的糖尿病、代谢综合征, 以及由此产生的医疗负担也在同步增加. NAFLD的发病机制非常复杂, 至今仍未彻底阐明, 因而缺乏有效的治疗方案. 近年来的研究结果逐渐超越和补充了经典的“二次打击”学说, 出现了“多重打击”学说并逐渐被接受. 其中对细胞、分子机制, 环境与遗传因素相互作用的研究, 揭示出NAFLD发病机制中众多的关键靶点, 为NAFLD的诊断标志物和靶向治疗药物研发提供了多维方向. 本文将从多个角度对NAFLD发病机制的最新进展作一阐述, 分析和评估基于此开发其诊断标志物及治疗靶点的前景.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制; 多重打击; 靶向治疗

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与糖尿病、代谢综合征等密切相关的疾病, 由于发病机制的复杂性, 迄今尚缺乏公认的诊断标准和治疗方案. “多重打击”较为全面概括了NAFLD的发病机制, 而且针对其中关键的分子与信号通路已有大量研究, 对于开发NAFLD理想的诊断标志物以及靶向治疗药物提供了证据和应用前景.

刘勤, 牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”: 发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1171-1178
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1171.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1171>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的全球患病率持续上升^[1], 在我国已取代乙型肝炎成为第一大慢性肝病. NAFLD的疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关的肝纤维化、肝硬化, 少数患者还有可能进展至肝细胞癌. 关于NAFLD的发病机制最经典的是“二次打击”学说^[2]. 然而, 随着新的研究结果不断涌现, 传统的“二次打击”学说已不足以解释NAFLD复杂的发病机制, “多重平行打击”

这一新观念应运而生, 涉及胰岛素受体(insulin receptor, IR)、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、胆汁酸(bile acid, BA)、肠道菌群(gut microbiota, GM)等.

1 胰岛素抵抗: NAFLD发病机制的中心环节

IR是贯穿NAFLD发生发展的中心环节, 其对于脂毒性的产生, 氧化应激和炎症级联反应的激活至关重要.

1.1 肝脏选择性胰岛素抵抗 肝脏IR的一个特性, 即肝脏的糖代谢对胰岛素无反应, 但肝脏脂肪生成持续不减, 被称为“选择性肝脏胰岛素抵抗”^[3], 可以用来解释NAFLD、肥胖及T2DM患者发生高血糖、高血脂血症的原因. “选择性IR”可发生于肝脏IR底物(insulin receptor substrate, IRS)2敲除的小鼠中, 而缺乏IRS1或同时缺乏IRS1和IRS2的小鼠则产生“系统性IR”, 这表明“选择性IR”是由IRS1和IRS2在肝脏不同区域的差异表达引起^[4]. Akt1/2信号通路介导了这一差异性IR激活的过程^[5], 提示Akt远端发生分叉, 通过不同且独立的途径控制脂肪生成和肝葡萄糖生成(hepatic glucose production, HGP)^[6]. 在原发性和继发性NAFLD动物模型中, 两者的代谢差异主要来自肝脏脂肪从头合成(de novo lipogenesis, DNL)的增加(原发性NAFLD)与脂肪组织的脂解(继发性NAFLD)^[7], 原发性NAFLD小鼠肝脏和脂肪组织中生脂基因表达增加, 并表现为选择性肝脏IR, 机制与C18:1-甘油二酯含量增加和蛋白激酶Cε(PKCε)的易位有关. 继发性NAFLD小鼠肝脏胆固醇反应元件结合蛋白介导的脂肪生成减少, 并表现为门静脉、小叶炎症以及全身IR. 研究表明, 肝脏IR源于脂毒性, 且能够暂时适应周围脂解的增加, 只有当脂肪组织脂质储存能力受损时, 系统性IR才会随着肝脂肪生成的增加而发展.

1.2 IR与NAFLD IR与NAFLD的因果关系一直存在争议. 最近有研究^[8]提出, NAFLD有两种表现型-遗传型与代谢型, 前者患肝细胞癌的风险更大, 后者则更多伴有IR并有更大的T2DM患病风险. 遗传型NAFLD不一定与IR或脂毒性有关, 但过量的热量摄入和总脂肪的增加协同作用加大了肝病进展的风险. 代谢型NAFLD则与IR和降低的代谢活性有关, 许多证据表明IR可能先于代谢型NAFLD发生, 患者代谢活性的降低可能是防止游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)过多输送至肝脏的一种保护机制. 这一观点与原发性和继发性NAFLD概念有相似之处: 原发性NAFLD可能与存在肝内脂肪堆积倾向的遗传变异携带者的发病机制相似, 而继发性NAFLD可能更像人们的代谢形式, 其中脂肪分解增加会导致脂肪过多流入肝脏, 并损害HGP^[9], 当然这有待于进一步证实.

1.3 GLP-1与NAFLD 胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是L细胞分泌的一种肠促胰岛素。GLP-1受体(GLP-1 receptor, GLP-1R)通过与其配体IRS2结合, 或与G蛋白结合, 激活 cAMP/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt等信号转导通路, 调节胰腺胰岛素分泌和胰岛素敏感性。GLP-1R激动剂已广泛应用于治疗T2DM, 研究发现其不仅可改善IR, 控制体重和血糖, 还可减轻肝脏脂肪变性、炎症和纤维化程度^[10], 提示GLP-1R激动剂可能成为治疗NAFLD最有价值和前景的一类靶向性药物。二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase-4, DDP-4)可迅速降解内源性GLP-1, 选择性DDP-4抑制剂西他列汀对肝脏脂肪含量、肝酶或肝硬化程度有影响^[11], 但对NAFLD的治疗效果目前尚不明确, 还需要更多的临床研究验证。

2 “脂毒性”学说: NAFLD脂肪累积的经典途径

2.1 FFA与脂毒性 “脂毒性”(lipotoxicity)在1994年由Lee等^[12]提出, 用来描述过量FFA对胰岛β细胞的毒性作用, 而后这一概念也被广泛用于描述由FFA及其代谢产物引起的细胞损伤和死亡。研究表明, 肝细胞中储存的甘油三酯(triglyceride, TG)总量并不是引发脂毒性的决定因素, 而是某些特定的脂类对肝细胞起着破坏作用, 特别是最近提出的一些FFA, 如棕榈酸、胆固醇、溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)和神经酰胺等。这些脂毒性介质通过多种机制影响细胞行为, 包括信号级联反应、死亡受体的激活、氧化应激、内质网应激以及线粒体功能的改变^[13]。最新研究^[14]发现, LPC可激活肝细胞中的死亡受体DR5, 诱导细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的释放, 从而激活巨噬细胞中的炎症表型。EVs含有多种生物活性分子(包括蛋白质、脂质和核酸), 在细胞间交流中起关键作用。在脂毒性细胞模型和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)小鼠模型中, EVs的释放均增加^[15]。ρ相关卷曲螺旋蛋白激酶1(rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1)抑制剂法舒地尔可降低NASH小鼠血清EVs水平, 而血清EVs水平的降低与减轻肝损伤、炎症和纤维化存在关联^[14]。因此, EVs可能成为肝脏疾病治疗干预的潜在靶点。由于EVs组分的改变可能反映出潜在的疾病状况, 采用液体活检方式检测循环中的EVs可用于肝脏疾病的诊断和预后评价^[15]。

2.2 DNL与脂毒性 DNL和膳食脂肪是肝脏脂肪积累的两种重要来源。DNL在NAFLD中显著增加, 主要是由于与之共存的高胰岛素血症和过量摄入的单糖(如果糖)分别激活SREBP-1c和碳水化合物反应元件结

合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)^[16], 在转录水平上调肝脏脂肪酸(fatty acids, FAs)的合成。从FAs合成TG是避免脂毒性的一个关键机制, TG属于惰性脂肪, 它的合成是对细胞内脂毒性FAs积累的适应性反应。参与这一保护途径的关键酶有硬脂酰辅酶A去饱和酶1(Stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1), 二甘油酯酰基转移酶1(diglyceride acyltransferase 1, DGAT1)和DGAT2, 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)。这些酶的活性紊乱可能导致小叶炎症和纤维化的增加, 在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食的DGAT2敲除和SCD1敲除的小鼠中, TG的累积较少但表现出更显著的肝细胞凋亡和肝损伤^[17]。因此, 靶向抑制上述关键酶也是NAFLD治疗中颇具前景的方向之一。ACC抑制剂通过同时抑制FAs合成和刺激FAs氧化, 可改善肝脂肪变性和IR, 但长期治疗会促进高TG血症的发生^[18]。靶向其他关键酶, 如SCD1或DGAT的药物也在研制与评估中。当前针对此机制进行开发的药物主要有ACC抑制剂PF-05221304和SCD-1抑制剂Aramchol。

3 炎症反应: NAFLD疾病进展的关键机制

慢性、持续性、低度非感染性炎症反应是NAFLD进展过程中的一个重要病理特征。FFAs水平升高及其脂毒性、IR、外周脂肪组织功能障碍和肠源性内毒素血症等均可激活并维持肝脏促炎细胞因子(如IL-6, TNF-α等)的产生和释放, 导致组织损伤, 为晚期纤维化和肝硬化奠定基础。此外, 炎症可引起肝细胞的应激反应, 诱导脂质积聚, 在NASH中, 炎症可以先于脂肪变性的发生^[19]。

3.1 PPAR与NAFLD JNK-AP-1和IKK-NF-κB是促进NAFLD慢性炎症状态发生的两条重要信号通路^[20], 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是一种广泛表达的核受体超家族, 在调节炎症通路(特别是抑制NF-κB通路)中起重要作用, 同时也在调节脂质和葡萄糖稳态等多方面发挥作用。在人类中已经发现了PPARα, PPARγ, 和PPARδ三种亚型: PPARα可增加FAs的氧化, PPARγ可减少肝细胞的脂肪生成并改善脂肪组织IR, PPARδ的活化可介导肝脏中的SREBP-1c, 导致FAs氧化增加和脂肪生成减少, 从而改善炎症^[21]。因此, PPAR激动剂是治疗NAFLD的有效靶标。目前, PPARα/δ双重激动剂elafibranor(GFT505)正在进行三期临床试验, 其在二期试验中已表现出了较好的耐受性, 能诱导NASH的缓解且不会造成肝纤维化的恶化^[22]。

3.2 炎性小体与NAFLD 炎性小体(inflammasome)是一种存在于胞质的多蛋白复合物, 作为固有免疫系统活动

的一部分, 在不同刺激下参与免疫激活、防御病原体感染、代谢综合征、细胞应激和肝内癌症转移^[23]. 尽管炎性小体对肝脏抵抗病原体和危险信号至关重要, 但过度激活则可促进各种肝病发生. 炎性小体相当于外源性病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或宿主来源的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)的感受器, 能够感知来自受损细胞和病原体的危险信号并将其组装, 介导半胱天冬酶-1(caspase-1)的活化, 进而促进细胞因子IL-1 β 和IL-18的成熟和释放^[24]. 在NAFLD中, 炎性小体成分(包括NLRPs、caspase-1、IL-1和IL-18等)的水平升高, 而这些成分的沉默状态能减轻肝损伤^[25]. NLRP3炎性小体的选择性抑制剂MCC950可以改善肥胖糖尿病小鼠的NAFLD病理状态和纤维化, 机制可能与阻断了胆固醇晶体介导的NLRP3在骨髓细胞中的活化有关^[26]. 泛caspase抑制剂恩利卡生^[27]可通过抑制肝细胞凋亡改善NASH小鼠模型的肝损伤和纤维化. 由此可见, 以NLRP3、caspase蛋白酶等炎性小体成分为靶点将是NASH药物治疗的一个合理方向.

4 遗传多态性和表观遗传学: NAFLD遗传背景的逐渐揭开

NAFLD的发生是由环境和遗传因素共同作用的, 全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWASs)和高通量技术为NAFLD的遗传因素研究提供了证据. 目前认为遗传多态性(genetic polymorphism)和表观遗传学(epigenetics)背景也是影响NAFLD发生和进展的关键因素, 约半数的肝脏脂肪含量变异可以由遗传因素解释^[28]. 在过去10年中, GWASs揭示了与NAFLD病理相关的几种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 其中与NAFLD疾病进展和严重程度相关性较强的多态性基因主要有PNPLA3和TM6SF2.

4.1 PNPLA3 大量研究表明, PNPLA3 rs738409 SNP与NAFLD、NASH以及脂肪肝变性、肝纤维化的发生密切相关^[29]. HSC的激活需要PNPLA3的参与, 其基因变异体I148M可以增强HSCs的促纤维化特征^[30]. 同时, I148M变异体破坏了PNPLA3的泛素化和蛋白酶体降解, 导致PNPLA3-I148M的累积, TG动员受损, 造成TG的堆积^[31]. 此外, PNPLA3有调节极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)分泌的作用, 而I148M变异体会降低VLDL的释放量, 从而促进脂肪变性的发展^[32].

4.2 TM6SF2 TM6SF2基因编码的E167K是一种促进VLDL分泌的蛋白质, 外显子组关联研究发现, 该基因中的rs58542926遗传变异与功能丧失, 肝脏脂肪变性, 转氨酶升高和晚期肝纤维化有关^[33]. 有趣的是, 携带这种

变异体却可以预防心血管疾病^[34].

4.3 遗传生物标志物 遗传生物标志物是一种新型的非侵入性NAFLD诊断方法, 目前应用较少, 可作为筛选NAFLD遗传易感性个体的有效策略. NAFLD的遗传生物标志物包括DNA序列变异(如SNPs)和微小RNA(miRNA). 目前NAFLD中研究最深入的SNPs是rs738409和rs58542926, 它们分别位于PNPLA3和TM6SF2中(如前述), 这两种生物标志物都对NAFLD的表型和组织学结果有影响^[21]. miRNA也是NAFLD的一个生物标志, NAFLD具有独特的循环miRNA谱, 循环miRNA可以揭示NAFLD的动态变化, 反映肝脏中发生的组织学和分子事件, 其中最理想的探针是miR-122^[35]. 然而数据显示, 使用遗传标志物并不能提高NAFL和NASH的诊断准确性^[36], 这说明在遗传标志物正式应用于临床检测之前, 还需要取得实质性进展, 才能向个体化医疗更进一步.

5 脂肪因子和肝脏因子: NAFLD血清谱中的重要因子

5.1 脂肪因子与NAFLD 脂肪因子(adipokine)是由脂肪组织分泌的细胞因子. 瘦素(leptin)和脂联素(adiponectin)是NAFLD的发生发展中两种关键的脂肪因子, 二者作用相互拮抗, 瘦素促进纤维化的发生, 脂联素则具有较强的抗纤维化特性. 大量临床研究已经建立了NAFLD患者瘦素和脂联素的血清谱^[37], 其中瘦素水平升高, 脂联素浓度降低, 提示体内脂肪因子的失衡参与了NAFLD的发病机制.

5.1.1 瘦素: 瘦素是第一个提出的脂肪因子, 其表达受胰岛素和糖皮质激素的调控, 在调节能量平衡、免疫、炎症、代谢、神经内分泌功能中起重要作用^[38]. 瘦素在NAFLD中具有潜在的双重作用: 一方面, 它对肝脏脂肪变性有保护作用, 尤其是在疾病早期阶段; 另一方面, 随着疾病进展, 它可能作为炎症和纤维蛋白原因子发挥促炎、促纤维化作用^[39]. 单纯性脂肪变和NASH患者血清瘦素水平较高, 且瘦素的高水平与NAFLD严重程度的增加有关^[40]. 重组瘦素对低瘦素血症NAFLD患者的脂肪变性可能有益, 然而正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者服用瘦素可能对肝纤维化产生不良影响, 加重肝病预后, 因此不建议在正常瘦素或高瘦素血症的NAFLD患者中使用瘦素^[41].

5.1.2 脂联素: 脂联素可通过增强 β -氧化和减少FFA合成防止肝细胞脂质积聚, 通过降低NF- κ B活性调节炎症反应, 并在活化的HSC中拮抗瘦素诱导的信号转导与转录激活因子的磷酸化^[37], 从而发挥抗脂肪变性、抗炎和抗纤维化作用. 在内脏性肥胖以及IR状态如NASH、动脉粥样硬化和T2DM中, 血清脂联素水平均显著降低, 且低脂联素血症可能是NAFLD、NASH和肝脏肿瘤形成

的重要危险因素^[42].

5.2 肝脏因子与NAFLD 肝脏因子(hepatokine)指仅由肝脏产生或主要由肝脏产生的具有旁分泌和内分泌活性的蛋白质, 进入循环后在脂质和葡萄糖代谢中起作用, 近年受到关注. 肝脏因子的改变有可能参与NAFLD^[43]. 胎球蛋白A是第一个确定的肝脏因子, 能刺激脂肪细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子, 并作为toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)的内源性配体, 使FFAs激活TLR4信号传导进而诱导IR^[44]. 胎球蛋白A在NAFLD患者中升高, 且水平随NAFLD严重程度增加而升高, 提示胎球蛋白A对NAFLD的进展具有潜在的预测作用^[45]. 在此之前, 循环胎球蛋白A的高水平也被证明是一个很强的T2DM和心血管事件的独立危险因素^[45]. 此外, 成纤维细胞生长因子-21、硒蛋白P、性激素结合球蛋白、血管生成素样蛋白4和白细胞衍生趋化因子2等也被认为是重要的肝脏因子, 主要作用也多与调节胰岛素敏感性有关.

脂肪因子和肝脏因子也可作为NAFLD的血清生物标志物, 但因其与代谢综合征等其他疾病也存在较强关联, 特异性较低, 从而限制了它们的广泛应用. 现阶段直接靶向这些细胞因子的药物甚少, 采取相应策略上调或下调这些细胞因子的表达, 可能为NAFLD的治疗提供新思路.

6 BA及其受体: NAFLD代谢通路的信号分子

近来研究发现了BA的一个新的作用——作为相关信号分子, 在肝脏和肝外组织中调节脂质和碳水化合物的代谢途径以及能量稳态. 激活或调节BA受体和转运蛋白, 能在多个水平上影响胰岛素敏感性和NAFLD/NASH的发病机制^[46]. 这些受体既在肝肠循环内的组织中表达, 也在肝和胃肠道之外的组织和细胞中表达, 因而能够介导BA的全身活动^[47].

6.1 FXR 法尼酯X受体(Farnesoid X Receptor, FXR)是一种关键的BA核受体, 在葡萄糖和脂质代谢中发挥作用, 能被鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)强烈激活^[48]. FXR的激活可抑制SREBP-1c及其靶向作用的关键酶如FAS、SCD-1、ACC的表达, 防止FAs合成过度和TG产生过剩^[49]. FXR激动剂可以降低db/db和野生型小鼠的血浆胆固醇、TG和FFA水平, 还可改善肥胖小鼠和糖尿病小鼠的IR和葡萄糖稳态, 而给FXR敲除小鼠注射FXR激动剂则未出现上述变化^[50]. FXR敲除的动物模型主要表现为胰岛素敏感性降低、肝脂肪变性、高脂血症、高血糖、BA超载、炎症和纤维化^[49].

6.2 TGR5 跨膜G蛋白偶联受体5(Transmembrane G-protein-coupled receptor 5, TGR5)是另一种BA受体, 主

要作用有调节能量消耗、葡萄糖代谢和免疫抗炎. 在棕色脂肪组织和肌肉中, TGR5激活能增加能量消耗, 防止饮食诱导的肥胖^[47]. 巨噬细胞中TGR5的激活能保护脂肪组织免受IR^[51]. TGR5信号传导可诱导GLP-1释放, 改善肥胖小鼠的肝脏和胰腺功能, 增强葡萄糖耐量^[52]. 同时, TGR5还能通过减少巨噬细胞的活化、抑制NF- κ B通路等阻断炎症, 从而维持代谢功能^[51].

6.3 靶向BA核受体的药物 BA作为FXR和TGR5的配体, 调节葡萄糖和脂质稳态的关键通路, 而这些通路在NAFLD的发生发展中也同样重要. 因此, 以BA及其相关通路为靶点的NAFLD药物治疗正在开发. 奥贝胆酸是一种由CDCA衍生的强效FXR激动剂, 在二期临床试验中显示出了较好的改善NASH组织学特征的效果, 且除皮肤瘙痒外尚未发现明显不良反应, 现已进入三期临床试验^[53]. 目前正在研究的针对此机制治疗NAFLD的药物还有FXR激动剂EDP-505、LMB-763, TGR5激动剂INT-777, 以及FXR和TGR5的双重激动剂INT-767等. 且有动物实验表明, 同时靶向FXR和TGR5可能比单独靶向FXR或TGR5在治疗代谢紊乱上效果更佳^[54].

7 GM及肠肝轴: NAFLD研究领域的新兴热点

7.1 GM、肠肝轴与NAFLD 多研究表明GM的改变是NAFLD发生及进展为NASH的重要环境因素^[55]. 肠道微生物及其代谢产物能够通过肠肝轴进入肝脏, 进而参与到NAFLD的发病机制中. 由于肠道微生态失调(dysbiosis), 肠道屏障受损、通透性增加, 肠道免疫状态也随之改变, 细菌的内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)经门静脉入肝, 被肝实质细胞或库普弗细胞表面的Toll样受体(如TLR4, TLR9)识别并结合^[56], 随后激活炎症级联反应, 包括应激活化蛋白激酶、JNK、p38、干扰素调节因子3和NF- κ B, 并通过与宿主免疫系统等多种相互作用, 导致IR、肥胖、肝脂肪变性、纤维化和NASH的进展^[17].

肠肝轴在BA代谢中的作用也不容忽视. GM能影响BA池的成分、结构以及BA的肠肝循环, 进而影响FXR和TGR5的信号转导控制脂质和葡萄糖代谢; 同时BA可以通过激活小肠内的先天免疫基因, 直接或间接调节GM的组成^[57]. 如此形成的BA和GM之间的相互作用强烈影响宿主的新陈代谢以及代谢性疾病如NAFLD的发生发展.

7.2 靶向GM的药物 尽管GM与NAFLD发病机制相关性的研究还处于起步阶段, 但近年已有学者以其为靶点展开研究. IMM-124e是从对LPS免疫的奶牛提取的富含IgG的牛初乳提取物, 可改善ob/ob小鼠肝脏脂肪含量、肝酶水平和胰岛素敏感性, 因其可减少LPS和细菌产物

表 1 正在进行的非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎的药物临床试验^[62]

药物名称	治疗靶点	临床试验阶段	纳入病人标准	治疗结局
艾塞那肽(Exenatide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善IR, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
利拉鲁肽(Liraglutide)	GLP-1受体激动剂	II期	NASH伴T2DM	改善NASH, 减轻体重, 改善肝脏脂肪变性
西他列汀(Sitagliptin)	DDP-4抑制剂	II期	NASH伴T2DM	改善肝脏脂肪变性, 血清标志物无改善
PF-05221304	ACC抑制剂	II期	NAFLD患者且PDFF≥8%	MRI提示脂肪变性改善
Aramchol	SCD-1抑制剂	II期	NASH患者且MRS提示脂肪含量>5%	MRS提示脂肪变性改善
Elafibranor(GFT505)	PPARα/δ双重激动剂	III期	NASH患者伴1-3期纤维化	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善纤维化且不会造成NASH的恶化
恩利卡生(Emricasan)	caspase抑制剂	II期	NASH肝硬化和HVPG≥12 mmhg	改善HVPG
奥贝胆酸(Obeticholic acid)	FXR激动剂	III期	NASH患者伴2-3期纤维化或1期纤维化伴进展危险因素	改善NASH且不会造成肝纤维化的恶化, 或改善纤维化且不会造成NASH的恶化
EDP-505	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
LMB-763	FXR激动剂	II期	组织学或表型NASH	改善ALT
IMM-124E	肠道菌群、LPS	II期	NASH	MRI提示脂肪变性改善

NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; ALT: 谷丙转氨酶; FXR: 法尼酯X受体; MRI: 磁共振成像; MRS: 磁共振波谱分析; PDFF: 质子密度脂肪率磁共振成像; HVPG: 肝静脉压力梯度。

从肠道到肝脏的传递, 并抑制后续库普弗细胞的激活过程^[58]. IMM-124e作为NAFLD的治疗药物现已进入二期临床试验阶段. 另外, 益生菌(probiotics)可通过改善GM的组成、调节免疫功能和肠肝轴代谢等改善NAFLD的病理状态^[59], 长期益生菌治疗可以降低NASH患者的肝脏脂肪和AST水平^[60], 但益生菌在NASH中的正性作用、是否潜在风险、以及远期疗效还需在更大规模的研究中进行验证.

8 结论

“多重打击”学说现已逐渐取代“二次打击”学说解释NAFLD的发病机制, 饮食、遗传、环境等多方面因素贯穿于NAFLD发生发展的不同阶段, IR、脂毒性、炎症反应、遗传多态性和表观遗传学、脂肪因子和肝脏因子、BA、肠道菌群均可影响NAFLD的发病过程, 但各机制间的相互作用或协同作用、及其在NAFLD发生发展中的变化规律有待进一步明确. 最近更有多位学者^[61]认为NAFL与NASH是两种独立的疾病亚型, 而非同一疾病谱中的一个连续过程, 因其在发病机制、临床表现、临床结局等方面存在着显著的异质性, 这一观点已基本研究证实. 目前针对NAFLD的发病机制已在研发多种靶向药物, 其中一些药物已处于二期或三期临床试验, 它们的作用位点包括调节脂质和葡萄糖稳态的靶点、肝细胞氧化应激和线粒体靶点、炎症信号向肝细胞聚集的靶点、与HSC活化和纤维化相关的炎症信号和细胞内靶点等^[62], 为NAFLD的治疗带来了广阔前景(表1), 但真正应用在临床尚需大量研究验证. 本文

所提及的分子机制、信号通路不仅与潜在的治疗靶点相关, 还可能成为新的诊断生物标志物的来源. 相信对NAFLD多重发病机制的深入研究将不断为新药的开发和NAFLD的治疗靶点提供新的方向.

9 参考文献

- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008; 7: 95-96 [PMID: 18249166 DOI: 10.1016/j.cmet.2007.12.009]
- Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, Iwamura T, Kumagai H, Watanabe T, Inoue M, Takamoto I, Sasako T, Kumagai K, Kohjima M, Nakamura M, Moroi M, Sugi K, Noda T, Terauchi Y, Ueki K, Kadowaki T. Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity. *Nat Commun* 2016; 7: 12977 [PMID: 27708333 DOI: 10.1038/ncomms12977]
- Cook JR, Langlet F, Kido Y, Accili D. Pathogenesis of selective insulin resistance in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 2015; 290: 13972-13980 [PMID: 25873396 DOI: 10.1074/jbc.M115.638197]
- Santolero D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019; 7: 447-456 [PMID: 30739869 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.016]
- Jelenik T, Kaul K, Séquaris G, Flögel U, Phielix E, Kotzka J, Knebel B, Fahlbusch P, Hörbelt T, Lehr S, Reinbeck AL, Müller-Wieland D, Esposito I, Shulman GI, Szendroedi J, Roden M. Mechanisms of Insulin Resistance in Primary and Secondary Nonalcoholic Fatty Liver. *Diabetes* 2017; 66: 2241-2253 [PMID: 28490610 DOI: 10.2337/db16-1147]
- Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 2701-2704 [PMID: 29109303 DOI: 10.1042/CS20170987]

- 9 Manco M. Insulin Resistance and NAFLD: A Dangerous Liaison beyond the Genetics. *Children* (Basel) 2017; 4 [PMID: 28805745 DOI: 10.3390/children4080074]
- 10 Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 329-335 [PMID: 25066109 DOI: 10.1002/dmrr.2580]
- 11 Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 494-507 [PMID: 28677333 DOI: 10.1111/apt.14210]
- 12 Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10878-10882 [PMID: 7971976]
- 13 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]
- 14 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]
- 15 Hirsova P, Ibrahim SH, Verma VK, Morton LA, Shah VH, LaRusso NF, Gores GJ, Malhi H. Extracellular vesicles in liver pathobiology: Small particles with big impact. *Hepatology* 2016; 64: 2219-2233 [PMID: 27628960 DOI: 10.1002/hep.28814]
- 16 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1282-1293 [PMID: 26856717 DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0]
- 17 Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 321-350 [PMID: 29414249 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617]
- 18 Goedeke L, Bates J, Vatner DF, Perry RJ, Wang T, Ramirez R, Li L, Ellis MW, Zhang D, Wong KE, Beysen C, Cline GW, Ray AS, Shulman GI. Acetyl-CoA Carboxylase Inhibition Reverses NAFLD and Hepatic Insulin Resistance but Promotes Hypertriglyceridemia in Rodents. *Hepatology* 2018; 68: 2197-2211 [PMID: 29790582 DOI: 10.1002/hep.30097]
- 19 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 20 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 21 Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci* (Weinh) 2018; 6: 1801585 [PMID: 30828530 DOI: 10.1002/advs.201801585]
- 22 Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016; 150: 1147-1159.e5 [PMID: 26874076 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038]
- 23 Luan J, Ju D. Inflammasome: A Double-Edged Sword in Liver Diseases. *Front Immunol* 2018; 9: 2201 [PMID: 30319645 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02201]
- 24 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 25 Xiao J, Tipoe GL. Inflammasomes in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Biosci* (Landmark Ed) 2016; 21: 683-695 [PMID: 26709799]
- 26 Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM, Haczezyi F, Teoh NC, Savard C, Ioannou GN, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, Feldstein AE, Farrell GC. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 1037-1046 [PMID: 28167322 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.022]
- 27 Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, Carreras MC, Poderoso JJ, Gores GJ. The pancaspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2015; 35: 953-966 [PMID: 24750664 DOI: 10.1111/liv.12570]
- 28 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018; 68: 268-279 [PMID: 29122391 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003]
- 29 Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 97-102 [PMID: 29492830 DOI: 10.1007/s12328-018-0841-9]
- 30 Bruschi FV, Claudel T, Tardelli M, Caligiuri A, Stulnig TM, Marra F, Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2017; 65: 1875-1890 [PMID: 28073161 DOI: 10.1002/hep.29041]
- 31 BasuRay S, Smagris E, Cohen JC, Hobbs HH. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology* 2017; 66: 1111-1124 [PMID: 28520213 DOI: 10.1002/hep.29273]
- 32 Meroni M, Longo M, Rametta R, Dongiovanni P. Genetic and Epigenetic Modifiers of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30513996 DOI: 10.3390/ijms19123857]
- 33 Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014; 46: 352-356 [PMID: 24531328 DOI: 10.1038/ng.2901]
- 34 Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, Motta BM, Kaminska D, Rametta R, Grimaudo S, Pelusi S, Montalcini T, Alisi A, Maggioni M, Kärjä V, Borén J, Käkälä P, Di Marco V, Xing C, Nobili V, Dallapiccola B, Craxi A, Pihlajamäki J, Fargion S, Sjöström L, Carlsson LM, Romeo S, Valenti L. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61: 506-514 [PMID: 25251399 DOI: 10.1002/hep.27490]
- 35 Sulaiman SA, Muhsin NIA, Jamal R. Regulatory Non-coding RNAs Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Physiol* 2019; 10: 279 [PMID: 30941061 DOI: 10.3389/fphys.2019.00279]
- 36 Zhou Y, Orešič M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, Verrijken A, Francque S, Van Gaal L, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1463-1472.e6 [PMID: 27317851 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.046]
- 37 Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28758929 DOI: 10.3390/ijms18081649]
- 38 Cimmini FA, Barchetta I, Carotti S, Bertocchini L, Baroni MG, Vespasiani-Gentilucci U, Cavallo MG, Morini S. Relationship between adipose tissue dysfunction, vitamin D deficiency and

- the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3407-3417 [PMID: 28596677 DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3407]
- 39 Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci* 2019; 15: 610-616 [PMID: 30745847 DOI: 10.7150/ijbs.29599]
- 40 Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016; 59: 30-43 [PMID: 26407715 DOI: 10.1007/s00125-015-3769-3]
- 41 Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Leptin in nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Metabolism* 2015; 64: 60-78 [PMID: 25456097 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.012]
- 42 Gamberi T, Magherini F, Modesti A, Fiaschi T. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases. *Biomedicines* 2018; 6 [PMID: 29735928 DOI: 10.3390/biomedicines6020052]
- 43 Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chocieja A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol* 2016; 63: 459-467 [PMID: 27262842 DOI: 10.18388/abp.2016_1252]
- 44 Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 509-520 [PMID: 28621339 DOI: 10.1038/nrendo.2017.56]
- 45 Cui Z, Xuan R, Yang Y. Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population. *Oncotarget* 2017; 8: 107149-107156 [PMID: 29291018 DOI: 10.18632/oncotarget.22361]
- 46 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]
- 47 Copple BL, Li T. Pharmacology of bile acid receptors: Evolution of bile acids from simple detergents to complex signaling molecules. *Pharmacol Res* 2016; 104: 9-21 [PMID: 26706784 DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.007]
- 48 Chow MD, Lee YH, Guo GL. The role of bile acids in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 34-44 [PMID: 28442273 DOI: 10.1016/j.mam.2017.04.004]
- 49 Xu JY, Li ZP, Zhang L, Ji G. Recent insights into farnesoid X receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13493-13500 [PMID: 25309079 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13493]
- 50 Lin CH, Kohli R. Bile acid metabolism and signaling: potential therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 164 [PMID: 29955036 DOI: 10.1038/s41424-018-0034-3]
- 51 Perino A, Schoonjans K. TGR5 and Immunometabolism: Insights from Physiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 847-857 [PMID: 26541439 DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.002]
- 52 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakaki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
- 53 Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956-965 [PMID: 25468160 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4]
- 54 Jadhav K, Xu Y, Xu Y, Li Y, Xu J, Zhu Y, Adorini L, Lee YK, Kasumov T, Yin L, Zhang Y. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR. *Mol Metab* 2018; 9: 131-140 [PMID: 29361497 DOI: 10.1016/j.molmet.2018.01.005]
- 55 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]
- 56 Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci* 2019; 76: 1541-1558 [PMID: 30683985 DOI: 10.1007/s00018-019-03011-w]
- 57 Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24: 41-50 [PMID: 27320064 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005]
- 58 Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2017; 66: 180-190 [PMID: 27646933 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431]
- 59 Gao X, Zhu Y, Wen Y, Liu G, Wan C. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2016; 46: 1226-1233 [PMID: 26866817 DOI: 10.1111/hepr.12671]
- 60 Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013; 12: 256-262 [PMID: 23396737]
- 61 Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-823 [PMID: 22966992 DOI: 10.1111/apt.12046]
- 62 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908-922 [PMID: 29967350 DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展

池肇春

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

收稿日期: 2019-05-18

修回日期: 2019-07-03

接受日期: 2019-09-03

在线出版日期: 2019-10-08

Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease

Zhao-Chun Chi

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

Corresponding author: 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: 2019-05-18

Revised: 2019-07-03

Accepted: 2019-09-03

Published online: 2019-10-08

Abstract

Many studies have indicated that intestinal barrier dysfunction is the key mechanism of alcoholic liver disease (ALD). In this paper, we systematically review the causes of intestinal barrier dysfunction and the pathogenesis of ALD and discuss the treatment of intestinal barrier dysfunction.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic liver disease; Intestinal barrier dysfunction; Bacterial ecological imbalance; Pathogenesis; Treatment

Chi ZC. Intestinal barrier dysfunction and alcoholic liver disease.

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(19): 1179-1192

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1179>

摘要

随着研究的深入, 众多证据表明肠道屏障功能障碍是引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的关键机制. 本文就肠道屏障功能障碍的发生因素, 由此引起ALD的发病机制作一系统论述, 并就肠道功能障碍的治疗提出新的探索.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝病; 肠道屏障功能障碍; 细菌生态失调; 发病机制; 治疗

核心提要: 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性纤维化、酒精性肝硬化或并发肝癌一组疾病. 在世界范围内ALD是最常见肝脏疾病之一. 肠屏障功能障碍是促进ALD发病机制的关键因素. 酒精消耗会破坏肠道屏障, 增加肠道通透性, 并诱导细菌易位发生. 此外, 酒精消耗也导致肠道生态失调. 直至目前为止, 除戒酒外, ALD尚无有效的食品和药物治疗. 抗生素、益生元、益生菌和粪便微生物移植可恢复肠道屏障功能. 营养素治疗, 包括从膳食中补充锌、烟酸或饱和脂肪酸, 已被证明可调节紧密连接蛋白表达, 减轻肠道炎症, 并预防内毒素血症以及实验环境中由酒精引起的肝损伤. 总之, 临床和实验研究强调肠屏障在治疗ALD中的重要性和功效, 有待进一步研究与开发.

池肇春. 肠道屏障功能障碍与酒精性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1179-1192

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1179.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1179>

0 引言

在人类研究中, 大多数研究对象, 在20年或更长的时间里, 大量饮酒(超过100 g/d)可引起酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD). 过度(重度)饮酒定义为男性每周饮酒超过14次, 女性每周饮酒7次. 高达90%以上的饮酒过量的人会出现肝脂肪变性, 20%-40%发生肝纤维化, 进一步10%-20%发生肝硬化, 最后3%-10%发生肝细胞癌; 脂肪肝后有10%-20%患者发生酒精性肝炎. ALD最终因严重肝炎、肝衰竭、肝硬化并发症或肝癌导致死亡^[1,2].

ALD包括广泛的临床-组织学谱系, 从单纯的脂肪变性、肝硬化、急性酒精性肝炎合并或不合并肝硬化到肝癌. 从概念上可以分为: (1)乙醇介导的肝损伤; (2)炎症性损伤免疫反应; (3)肠道通透性和微生物群的变化. 皮质类固醇可能改善结果, 但这是有争议的, 可能只影响短期生存.

ALD在我国尚无全国流行病学的调查报告, 但可肯定的说比西方欧美国家发病率要低. 但应当提出随着我国生产力的提高, 人民生活改善, 生活方式的改变, 伴随饮酒消费量的增加和饮酒人数的增多, ALD的流行率也在不断的上升, 应引起我们足够的重视. 根据世界卫生组织(世卫组织)发布的《2014年全球酒精与健康状况报告》, 酒精的使用已达到有害水平, 每年造成300多万人死亡, 占全世界死亡人数的5.9%. 由于酒精在机体中的代谢主要依赖于肝脏, 长期饮酒和过量饮酒会导致肝脏损伤, 并引发酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver disease, AFLD)^[3], 有关ALD的发病机制错综复杂, 而且大部分研究是在动物模型中进行, 临床研究较少. 近10余年来研究显示, 除酒精引起肝损伤外, 肠道微生物组成比例改变, 即生态失调、微生物及其代谢产物、细菌易位导致肠道屏障功能障碍、内毒素血症、机体免疫损伤是发生ALD的中心环节. 长期暴露于酒精中的动物和人类表现出机会性病原体的过度生长和有益肠道细菌的消耗. 肠道菌群的变化似乎在诱导和促进肝损伤进展中起着重要作用. 严重酒精性肝炎与肠道菌群的关键变化有关, 肠道菌群的变化似乎在诱导和促进肝损伤进展中起着重要作用.

ALD主要发病机制除酒精直接引起肝损伤外, 更重要的是酒精引起肠道微生物群的组成改变, 导致生态失调, 进而引起肠道屏障功能障碍, 致使肠黏膜通透性增加, 结果发生细菌易位, 同时大量的细菌、细菌代谢产

物进入门静脉和肝, 而损伤相关分子包括三磷酸腺苷、尿酸、胆固醇晶体、 β -淀粉样蛋白导致细胞分子的分泌, 造成肝脏的炎症、坏死和纤维化^[4-6].

1 酒精引起肝损伤

酒精通过多种方式导致肝脏损伤. 酒精被代谢成乙醛; 酒精和乙醛对肝细胞都有毒性作用. 受损的肝细胞反过来释放抑制物, 吸收先天和适应性免疫细胞, 使肝损伤永久化. 早期脂肪变性的酒精损伤是由酒精或脂肪生成和脂肪酸氧化作用介导的. 酒精对肠道微生物和肠道通透性也有直接影响, 使细菌产物到达肝脏, 并进一步刺激免疫反应和肝损伤. 最后, 尽管有免疫刺激, 免疫反应在对抗感染方面是无效的, 称为免疫麻痹.

乙醇在肝细胞中代谢的主要途径是通过胞质中的乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH). 乙醛在线粒体中被ALDH代谢. 醛具有高度反应性, 可形成各种蛋白质和DNA加合物^[7]. 由于ALDH2同工酶的相对缺乏导致乙醛的积累. 次要途径涉及微粒体乙醇氧化系统, 并产生更多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)种类, 导致脂质过氧化、线粒体谷胱甘肽和S-腺苷甲硫氨酸耗尽. 慢性酒精中毒引起细胞色素p4502e1(cytochrome P4502E1, CYP2E1)进一步导致氧化应激和肝损伤.

1.1 损伤相关分子模式 酒精代谢导致氧化应激和肝细胞死亡. 受损的肝细胞释放内源性损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 这些DAMPs通常隐藏在细胞外环境中. DAMPs激活细胞模式识别受体, 导致无菌炎症. 其特点包括产生促炎细胞因子, 将免疫细胞定位到损伤部位, 以及组装一种被称为“炎症小体”的细胞酚蛋白复合物, 将信号传递到促炎细胞因子中, 例如白细胞介素(interleukin-1, IL-1). 在正常情况下, DAMPs仍然隐藏在细胞外环境中, 并在组织受伤时释放. 已知几种DAMP包括三磷酸腺苷、尿酸、胆固醇晶体、 β -淀粉样蛋白、焦磷酸钙脱水晶体和细胞溶质DNA会触发一种称为“炎症小体”的细胞溶质蛋白复合物的组装, 这种复合物激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase caspase-1, Caspase-1), 并导致细胞因子如IL-1 β 和IL-18的分泌^[4]. 炎症小体在ALD中的作用, 炎症小体是通过核苷酸结合寡聚化域受体[通常称为NOD样受体(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)]感知危险信号的多蛋白复合物. NLR包含配体识别域、负责寡聚化的中心域和N端激活域. 在炎症信号激活后, NLR与效应分子Caspase-1抗体前体形成复合物. 然后, 炎症小体可以低聚并激活Caspase-1, 从而导致促炎细胞因子pro-IL-1 β 和pro-IL-18成熟为IL-1 β

和IL-18^[8]. 肝脏疾病中最典型的炎症激活信号是ATP、尿酸、棕榈酸、胆固醇晶体和ROS. 迄今为止, 有关尿酸、三磷酸腺苷和ROS与酒精诱导的肝脏炎症有关, 其它炎症激活信号在ALD中的作用尚待研究阐明.

1.2 酒精引起肠道屏障功能障碍

1.2.1 肠道屏障: 肠黏膜由几种有助于其作为物理和免疫防御屏障的功能的元素组成. 主要包括具有共生肠道微生物群的外黏液层、抗菌蛋白(antimicrobial proteins, AMPs)和分泌免疫球蛋白A(secretory IgA, sIgA)分子、具有专门上皮细胞的中央单细胞层和先天及适应性免疫细胞(如T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞)存在的内层固有层^[9,10].

肠屏障是一种半透性结构, 允许吸收必需的营养素和免疫感应, 同时限制致病分子和细菌. 结构组分和分子组分共同作用以完成胃肠道这一复杂但重要的功能. 粘液层在肠上皮上形成筛子状结构. AMPs和sIgA作为免疫传感和调节蛋白在粘液层分泌. 肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)形成一个连续的单层, 并通过连接复合物紧密相连. 紧密连接(tight junctions, TJs)位于细胞的顶端, 调节小分子和离子的转运. 黏附连接(adhesive junctions, AJs)和桥粒提供了严格的细胞黏附结合能力, 有助于维持肠屏障的完整性. 固有层包含来自适应性和先天免疫系统的免疫细胞(例如T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状细胞), 参与肠屏障的免疫防御机制.

粘液层是外部分子进入肠道时遇到的第一道物理防线, 它可以防止细菌直接接触上皮细胞^[9]. 粘液层的主要构建块是高度糖化的粘蛋白, 其形成覆盖肠上皮的凝胶状筛网结构^[11]. 在小肠和大肠中, 粘液蛋白2(mucin2, MUC2)是杯状细胞分泌的最丰富的粘蛋白. MUC2的表达对于预防疾病至关重要, 因为MUC2敲除小鼠会自发患结肠炎^[12]. IECs也表达附着在顶端表面的跨膜粘蛋白, 并与糖脂一起形成糖萼^[11]. 值得注意的是, 小肠只有一层粘液凝胶层, 而结肠有两层: 一层松散的层, 允许结肠细菌的长期定植, 在结肠中至关重要, 而内部致密层没有细菌. 免疫调节剂, 如AMPs和sIgA分子, 被释放在粘液凝胶中, 以加强微生物的物理分离, 作为从上皮到管腔的梯度, 并显示在小肠中的最高浓度^[13]. 粘液层的组成可以影响肠道中的微生物, 而微生物也决定粘液凝胶的特性^[14].

在黏液层下面, 上皮细胞是迄今为止最强的肠屏障的决定因素. 位于地穴的多能干细胞池产生五种不同的细胞类型, 包括吸收性肠细胞、Paneth细胞、肠内分泌细胞、杯状细胞和微古细胞^[15]. 这些细胞一起形成一个连续的极化单层, 将管腔与固有层分离. 由于细胞膜

在没有特定转运体的情况下对亲水性溶质是不可渗透的, 因此这种分子通过IECs的通道受到高度限制^[9]. 亲脂性或非极性大分子的摄取主要依赖于扩散和吞作用. 分子在IECs之间的传输是通过连接复合物的存在来调节的. 三个最重要的复合物是TJs、AJs和桥粒^[16]. TJs是最顶端的粘合复合物, 主要封闭细胞间空间, 由跨膜蛋白(如Claudin)、周围膜蛋白[胞质小带闭塞蛋白(zonula occludens, ZO)-1、ZO-2]和调节蛋白组成. AJ位于TJs下方, 装配时需要. 与桥粒一起, AJs提供了强有力的粘合力, 以维持上皮的完整性. TJs和AJs都与肌动蛋白和肌球蛋白的连接环相连, 肌动蛋白和肌球蛋白允许通过细胞骨架来调节连接^[9,16].

肠屏障是高度动态的, 对内外刺激(如细胞因子、细菌、饮食因素)都有反应^[9].

IECs为肠道提供了物理和免疫防御屏障. 这种选择性的渗透性屏障可禁止微生物和毒素的通过, 同时允许营养和水的运输^[17-19]. 肠道上皮的超细胞通透性是由紧密结合、粘连和脱粘体组成的顶端的紧密结合复合体来控制的. 紧密结合复合体位于上皮细胞的最顶端位置, 形成相邻细胞之间的密封. 是肠道上皮通透性的主要决定因素. 粘结合和脱粘体提供了维持细胞-细胞相互作用所必需的黏合力, 并防止了对上皮细胞的机械破坏. 紧密结合复合体由跨膜蛋白组成, 包括闭塞蛋白、紧密连接蛋白、连接粘附分子、三个相邻上皮细胞间紧密连接蛋白以及细胞质支架蛋白, 如ZO(ZO-1, ZO-2, ZO-3)^[18,19]其中最关键的跨膜蛋白是包膜蛋白, 它定义了紧密结合的渗透性. 胶原分为屏障形成(胶原-1, -3, -4, -5, -8, -9, -11和-14)和通道孔隙形成(胶原-2, -7, -12和-15)亚型. 屏障形成使胶原降低, 而通道孔隙度的形成使胶原增加, 至于粘蛋白对细胞旁通透性的作用迄今尚未充分阐明. 小鼠肠道闭合蛋白的降低提高了大分子的肠道通透性. 此外, 缺乏闭合蛋白的小鼠会出现慢性炎症和增生. ZO蛋白通过将紧密连接蛋白或包合物固定在细胞骨架上来调节TJs的组装和维护. 由于紧密连接的完整性的破坏导致肠道屏障的功能障碍和大分子从肠腔扩散到血液.

粘液主要由杯状细胞产生和分泌. 肠道粘液的主要结构是大的高糖基化糖蛋白. 跨膜粘液和分泌的粘液这两种主要的粘液在功能上是有区别的, 跨膜粘液和分泌的粘液, 包括粘液1, 粘液3, 粘液4, 粘液11-13, 粘液15-17, 粘液20和粘液21, 拥有单一的膜生成域, 是黏膜表面的糖花萼的必要组成部分, 并参与细胞内信号分泌的粘液, 特别是凝胶形成的粘液, 构成粘液层的骨架. 在小肠和结肠中, 粘液是由凝胶形成的粘液蛋白所构成, 与胃中的粘液蛋白相比, 粘蛋白可被认为是一把双刃

剑, 由于它们的正常功能可以防止有害物质和微生物的侵入, 而粘液的功能障碍可能是导致疾病的一个原因。除了粘液分泌外, 肠杯状细胞还可分泌一些其他粘液成分, 包括三叶因子肽3, 电阻类分子 β , Fc- γ 结合蛋白, 酶原颗粒蛋白16及钙活化氯化物通道调节器1^[20,21], 所有这些都促成了高黏性的细胞外层。

IECs还通过产生细胞因子, 如IL-1 β 、IL-6, 进行免疫监视并向黏膜免疫系统发送信号, IL-18, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和趋化因子, 包括趋化因子配体(chemotactic factor ligand, CXCL)8, CXCL10, CCXCL2, CXCL-6, CXCL-20和CXCL-25产生的细胞因子/趋化因子的主要作用是诱导免疫细胞迁移^[22], 促进先天和适应性免疫。值得注意的是, 包括肠道上皮衍生的CXCL-6(人类同系物CXCL-14和CXCL-15)在内的一个子集的趋化因子具有抗菌的特性。

肠具有完整的膜免疫系统。肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是黏膜相关淋巴组织的一个重要组成部分, 它含有人体70%的免疫细胞。GALT含有多种免疫细胞, 包括树突状细胞、T和B淋巴细胞、浆细胞、先天性淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)、巨噬细胞和中性粒细胞^[23]。而残余巨噬细胞负责吞噬扩散到固有层的细菌, ILC通过分泌细胞因子保护黏膜免受细菌入侵^[24]。特别重要的是树突状细胞, 它们通过调节保护性免疫和免疫调节能力, 在形成肠道免疫反应中起着关键作用。免疫耐受: 存在于固有层的T和B淋巴细胞是树突状细胞诱导和引导的适应性免疫反应的主要效应细胞。T细胞对来自肠腔的信号作出反应并启动免疫反应。B细胞, 特别是产生IgA的浆细胞, 有助于保护肠屏障。值得注意的是, 免疫细胞也通过分泌细胞因子来调节肠屏障功能。例如, 由3型ILC和CD4⁺T细胞产生的IL-22已被证明能够刺激IECs分泌AMP, 并上调上皮紧密连接蛋白的表达。由调节性T细胞和巨噬细胞分泌的IL-10可促进黏膜伤口愈合并增强肠屏障功能^[25]。

1.2.2 酒精引起肠道通透性增高: 肠道通透性是描述控制大分子通过上皮进入全身循环的术语。正常时, 肠道腔内的大分子无法渗入血液。然而, 在疾病条件下, 当肠道屏障功能受损或破坏时, 则可导致大分子不受控制的被通过。现已有多种方法被用于评估肠道的通透性, 包括体内大分子从肠道渗透到血液, 大分子通过肠道黏膜移植的体外分析, 对紧密结合结构和/或蛋白质进行形态和生化分析体内肠道通透性试验等。

酒精摄入可增加正常受试者和酗酒者对大分子的肠道通透性^[26], 这表明肠道上皮屏障功能的破坏在酗酒者引起内毒素血症中起着重要作用。目前尚不清楚乙醇引起的大分子通透性增加是由胃十二指肠屏障破坏引

起的还是由肠屏障破坏引起的。一项研究表明, 急性乙醇可以增加胃十二指肠通透性而不改变肠通透性, 而慢性乙醇可以提高肠通透性而不改变胃十二指肠通透性。

另一个重要问题是乙醇引起的肠道通透性是短暂的还是持续的。研究表明, 戒酒3 d后, 酗酒者的肠道对乙二胺四乙酸的通透性升高, 而对于肝硬化的酗酒者, 即使戒酒两周后, 这种通透性仍持续存在。因此, 乙醇对肠道屏障功能的影响在正常受试者和无肝硬化的酗酒者中似乎是短暂的, 而乙醇效应在肝病的酗酒者中可能持续更长时间。由于IECs每48-72 h更新一次, 慢性乙醇喂养可能会导致细胞迁移和更新延迟。

在酒精性肝损伤的动物模型中也观察到肠对大分子的通透性增加^[27]。实验动物的急性和慢性乙醇给药后, 胃肠道对大分子标记物和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的通透性均升高^[28]。很可能屏障破坏发生在肝损伤之前。乙醇诱导的胃肠道通透增加与内毒素血症和肝损伤相关。因此, 酒精性肝损伤的实验模型有助于了解酒精性肝损伤的发病机制。

酒精引起肠道通透性增加的一个潜在机制是破坏紧密连接蛋白的体内平衡。氧化应激是紧密连接蛋白破坏的一种成熟机制。氧化应激的一个重要潜在来源是肠内一氧化氮(nitric oxide, NO)。事实上, 酒精诱导的NO合成酶(inducible nitric-oxide synthase, iNOS)产生的NO过量会破坏屏障功能, 并防止酒精诱导的大鼠和Caco-2(是一种人克隆结肠腺癌细胞)单层中的NO过量产生, 从而恢复正常的屏障完整性。此外, 还发现酒精引起的肠道通透性增加是由iNOS上调引起的氧化上皮组织损伤引起的^[29]。然而, 酒精诱导、iNOS介导、肠道渗漏的机制迄今还不完全明了。

Rao等^[26]新近的发现揭示了一种新的机制, 并提示microRNA可能是这种信号级联的早期和关键因素。小RNA是长度为18-25个核苷酸的小的非编码RNA, 可以控制基因的表达。它以miRNAs为靶点, 引发翻译抑制或RNA降解。小RNA调节与许多细胞过程有关, 包括细胞增殖、分化、凋亡和代谢。异常的小RNA表达可能与许多人类疾病有关。新近, Tang等^[30]发现: (1)miR-212是一种在IECs中表达的小RNA; (2)ZO-1, 一种参与调节肠屏障的关键紧密粘连蛋白, 是miR-212的靶基因; (3)来自ALD患者的结肠活检样本中的miR-212水平高于健康对照组; (4)酒精诱导的miR-212在Caco-2 IECs中过度表达伴随着ZO-1蛋白表达的降低、ZO-1的破坏以及Caco-2细胞单层的通透性增加。这一发现导致了一个新的假设, 即iNOS诱导的肠屏障破坏可能通过miR-212过度表达介导, 进而导致其靶基因ZO-1下调。研究发现酒精喂养的小鼠呈现结肠通透性增高^[31]。IECs中的鞘氨醇-1磷

酸/鞘氨醇-1-磷酸受体2通过细胞外信号调节蛋白激酶途径介导CD4⁺T细胞活化和主要组织相容性复合体表达以调节肠屏障功能^[32]。果糖通过CYP2E1介导氧化和硝化应激促进肠道通透性增加,并显著增高内毒素血症和肝纤维化^[33]。

1.2.3 乙醇影响紧密连接蛋白的完整性: 肠黏膜屏障的功能和完整性取决于完整的细胞旁通路,如前所述该通路主要受细胞间连接(即TJs、AJs和桥粒)的调节^[34]。紧密连接是由跨膜蛋白(闭塞蛋白、紧密连接蛋白家族、三个肠上皮细胞间紧密连接蛋白、连接粘附分子等)组成的多蛋白复合体,与细胞质斑块蛋白[如ZO-1、ZO-2、ZO-3、肌动蛋白丝6、结肠黏膜扣带蛋白相互作用,进而与肌动蛋白相互作用以锚定闭合蛋白,而其他跨膜蛋白则与细胞相互作用^[35]。

使用传统的二维细胞培养模型对过滤器上生长的肠道细胞单层进行的体外研究表明,乙醇及其主要代谢物乙醛破坏了上皮TJs的完整性,从而增加了细胞旁通透性^[36]。最近,有报道称乙醇协同乙醛导致TJs断裂。

乙醛可诱导TJs和AJs的破坏。通过免疫荧光显微镜在Caco-2细胞单层中发现乙醇和乙醛破坏TJs和AJs^[37]。乙醛诱导和ZO-1从细胞间连接处重新分布,并将这些蛋白质与肌动蛋白细胞骨架分离^[38]。乙醛也引起了E-钙粘蛋白和β-连环蛋白在细胞间连接处的重新分布,表明AJ被破坏。对E-钙粘蛋白和β-连环蛋白重新分布的时间历程分析表明,乙醛最早在10 min就破坏了AJs,而闭塞蛋白和ZO-1的分布没有受到影响。这一观察表明乙醛首先改变了AJ的完整性,进而可能引发TJs的破坏。乙醛诱导的TJs和AJs的破坏在人类结肠黏膜中得到进一步验证。乙醛诱导人结肠黏膜活检中TJs和AJs的破坏,这表明TJ和AJ蛋白从细胞间连接处重新分布,并从肌动蛋白细胞骨架上分离。

1.2.4 乙醛诱导屏障功能障碍的机制: 信号素如蛋白激酶和蛋白磷酸酶调节不同上皮细胞中TJs的完整性^[37]。乙醛诱导的TJs和AJs的破坏与ZO-1、E-钙粘蛋白和β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化快速增加有关,酪氨酸激酶抑制剂可降低细胞旁通透性。乙醛抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)的活性,这可能是酪氨酸磷酸化增加的原因。乙醛抑制无细胞部分的PTPase活性,表明它直接与PTPase相互作用。乙醛不仅抑制了PTPase的活性,而且破坏了其与E-钙粘蛋白的相互作用^[39]。目前的知识支持一个模型,其中抑制和分离蛋白酪氨酸磷酸酶1b(protein tyrosine phosphatase 1b, PTP1b)。

从E-钙粘蛋白导致E-钙粘蛋白和β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化和这两个蛋白之间的相互作用的损失。质谱

分析表明乙醛增加了Y331、Y333、Y654和Y670上β-连环蛋白的磷酸化。利用重组蛋白进行的体外蛋白-蛋白相互作用研究表明,β-连环蛋白的酪氨酸磷酸化降低了其与E-钙粘蛋白的相互作用,但E-钙粘蛋白的酪氨酸磷酸化对这种相互作用没有影响。另一方面,E-钙粘蛋白的酪氨酸磷酸化导致其与PTP1b的相互作用丧失,因此乙醛通过磷酸化依赖机制破坏了E-钙粘蛋白与β-连环蛋白的相互作用。

AJs中断可能是导致TJs中断的信号。尽管AJ介导的TJ破坏的确切机制尚不清楚,但最近的研究表明乙醛诱导了ZO-1的酪氨酸磷酸化和闭塞蛋白的苏氨酸去磷酸化。闭塞蛋白去磷酸化和ZO-1磷酸化的功能尚不清楚。然而,在TJs的破坏和其他介质的屏障功能过程中,已经观察到了这种闭塞蛋白和ZO-1磷酸化状态的变化。

1.2.5 内毒素血症与ALD: 酒精引起屏障通透性功能增加后导致细菌易位、微生物生态失调和内毒素血症发生。越来越多的证据表明内毒素血症与ALD密切相关。内毒素通过Toll样受体-4(toll like receptor, TLR-4)介导的机制刺激肝脏释放细胞因子、趋化因子和ROS中的不同细胞。肠道菌群是循环内毒素的来源,导致肠道通透性升高的肠屏障功能障碍被认为是引起ALD内毒素血症的主要原因。了解乙醇诱导肠屏障破坏的机制是一个重要的研究领域。有证据表明,肠道菌群、乙醇代谢和乙醛诱导的细胞信号传导与乙醇诱导的肠屏障功能障碍有关^[40]。

2 ALD内毒素血症

内毒素是从革兰氏阴性细菌的细胞壁中提取的LPS。死细菌和从活生物体细胞壁上脱落的LPS有助于循环内毒素。正常情况下,肝内的库普弗细胞通过吞噬作用解毒内毒素。当内毒素的流量超过了库普弗细胞的吞噬能力时,内毒素溢出进入循环系统。内毒素血症通常被认为是血浆内毒素水平上升到2.5EU(内毒素单位)/m以上的一种情况。通过检测ALD患者血浆中大肠杆菌抗体,首次发现ALD内毒素血症。许多后续研究表明,ALD患者的血浆内毒素水平是健康受试者或非酒精性肝硬化患者的几倍。酒精中毒者内毒素血症,他们只表现出轻微的ALD症状,因此,内毒素血症似乎在该疾病的发病早期发生^[41]。据报告LPS刺激TLR4可激活NFκ-B,下调人胆管细胞3型肌醇三磷酸受体的表达,引起胆汁淤积,包括败血症和酒精性肝炎等严重病症发生^[42]。

正常受试者血浆内毒素水平为0.3-10.4 pg/mL,而ALD患者的内毒素水平为8.5-20.6 pg/mL。尽管内毒素值存在很大的变异性,但ALD患者的血浆内毒素水平总是比正常受试者高5-20倍^[43]。

酒精性肝损伤实验模型证实了ALD内毒素血症. 急性或慢性乙醇使用后, 血浆内毒素水平升高, 且与肝损伤的发生密切相关. 急性乙醇给药引起的血浆内毒素水平升高表明内毒素血症发生在肝损伤早期. 虽然没有单一的动物模型来描述ALD的不同阶段, 但ALD患者血浆内毒素水平与乙醇喂养动物有着惊人的一致性. 没有证据表明酒精性内毒素血症中存在物种依赖性差异, 但观察到有性别依赖性差异^[40].

3 内毒素介导的肝损伤

酒精引起的内毒素血症和抗生素引起的肝损伤的减轻表明内毒素在酒精性肝损伤中起着关键作用. 一个新的证据表明, LPS和乙醇协同作用于肝细胞. LPS本身不能模拟乙醇诱导的脂肪变性或肝炎, 但是乙醇和LPS一起有效地诱导肝损伤. 乙醇喂养对实验动物的LPS诱导的细胞损伤敏感, 并可加剧LPS诱导的肝脏细胞因子的释放. 乙醇与LPS协同作用的机制可能涉及多种因素, 如下调IL-10介导的保护、还原型辅酶II氧化酶依赖的ROS产生和肾上腺素刺激^[44].

肝内LPS的细胞靶点包括Kupffer细胞、窦状内皮细胞、星状细胞、中性粒细胞和肝细胞. Kupffer细胞失活可预防乙醇诱导的大鼠肝损伤. LPS刺激窦状内皮细胞释放细胞因子和趋化因子. 在星状细胞中, LPS预处理可增强乙醇诱导的胶原分泌. LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)表达LPS到一种55kDa糖蛋白CD14. CD14是LPS结合蛋白, CD14与LPS特异性结合并与TLR-4相互作用. LBP/CD14系统在机体识别内毒素和调控内毒素作用方面起到关键作用. 该系统包括血清LBP、细胞表面膜结合蛋白CD14和可溶性CD14. 慢性乙醇喂养的小鼠可增强LBP和LPS结合蛋白的表达, 在LBP、CD14和TLR-4敲除小鼠中不存在乙醇诱导的肝损伤. TLR-4介导的不同肝细胞刺激导致多种促炎因子的分泌, 如细胞因子、趋化因子和ROS^[45].

4 酒精内毒素血症的机制

肠道菌群是循环内毒素的来源. 通常情况下, 内毒素吸收到黏膜屏障功能的阻碍. 三个主要因素可能导致酒精性内毒素血症: (1)延迟清除循环中的内毒素; (2)乙醇诱导的细菌过度生长; (3)肠道屏障功能障碍导致内毒素吸收升高.

有证据表明, 乙醇喂养可延迟从循环中清除LPS. 这是因乙醇损害了库普弗细胞的吞噬功能, 并减弱了这些细胞对内毒素的吸收, 库普弗细胞的过多的内毒素溢出到循环中, 导致内毒素血症. 与正常受试者相比, 有氧和无氧细菌的数量在酗酒者的空肠吸引物中都很高. 乙醇

已被证明可延迟胃肠运动, 已知延迟胃肠转运可增加肠道细菌生长. 因此, 酒精中毒者肠道运动迟缓可能是细菌过度生长的原因^[46]. 虽然延迟清除和细菌过度生长是潜在的原因, 但肠道对内毒素的通透性增强似乎是酒精性内毒素血症的主要原因.

新近研究肠道低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)缺失通过诱导肠道生态失调和屏障功能障碍加剧了ALD, 缺乏肠道HIF-1 α 会加剧肠道泄漏的严重性, 导致细菌和细菌产物易位增加从而引起ALD^[47], 而使用植物乳杆菌治疗, 通过表皮生长因子受体依赖性机制可预防和减轻酒精诱导的肠上皮TJs, 内毒素血症和肝损伤的破坏^[48].

4.1 酒精引起肠道微生物生态失调 酒精对肠道微生物群结构和活性影响的研究还处于起步阶段, 特别是与其他酒精诱导作用相比. 众多的文献表明, 饮酒会导致啮齿动物和人类肠道微生物群的定量和定性失调. 这些研究表明, 类杆菌门和厚壁杆菌门的优势菌类群发生了变化, 在一些研究中, 变形杆菌门的细菌数量也有所增加^[49].

肠道共生细菌在调节宿主免疫反应和维持肠道黏膜完整性方面起着重要作用. 酒精降低了胃肠道中作为微生物营养来源的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和支链氨基酸. 因此酒精可以直接和/或间接地改变肠道微生物群的组成. 已有许多报告了肠道微生物群的定量(细菌过度生长)和定性变化. 有关酒精干扰微生物群的详细信息也在许多研究中进行了深入讨论. (1)微生物衍生乙醛可能代表微生物群如何参与ALD的发生机制. 如前所述, 众所周知, 乙醛通过分解紧密连接蛋白来破坏肠道屏障. 细菌过度生长会影响肠道乙醛水平, 进而提高肠道通透性. 大鼠口服甲硝唑可通过增加需氧菌增高和减少肠道中的厌氧细菌而导致肠道内乙醛水平升高. 用抗生素环丙沙星治疗可减少结肠微生物群并防止乙醛的积累; (2)酒精可诱导细菌膨胀, 在疾病条件下可增加细菌易位. 变形杆菌门包括革兰氏阴性菌, 其中大多数被认为是机会性病原体, 是LPS的主要来源. 据报道, ALD肝硬化患者和长期饮酒的小鼠中的肠道杆菌比例增加, 这表明酒精代谢异常与内毒素血症以及肝脏炎症之间存在因果关系; (3)肠道菌群可直接介导ALD的发生. 最近的一项研究表明, 含有酒精性肝炎患者肠道微生物群的小鼠会出现更严重的肝脏炎症、更大的肠道通透性和更高的细菌易位^[49].

另一项研究报告说, 酒精增加了肠球菌属种, 肠球菌属种的易位导致了肝脏炎症和肝细胞死亡^[50]. 此外, 肠道微生物群的另一部分真菌也可能介导ALD的发病机制. 最近有报道称, 长期饮酒会增加小鼠肠道真菌的数量, 并且随后真菌 β -葡聚糖的易位导致了肝脏炎症^[51].

这些研究表明, 微生物群生态失衡有助于酒精性肝炎的发展, 因此需要进一步在机理方面进行研究。

ALD与细菌过度生长有关, 细菌和益生菌(如乳酸菌)的比例较低。病因包括小肠功能障碍和胆汁酸池的改变。乙醇破坏肠道TJs完整性。患有慢性酒精滥用的患者, 无论是否有ALD, 都有一个“漏肠”发生, 研究还发现血浆内毒素水平高于健康对照组。因此, 在动物模型中, 通过基因突变或抗生素, 或表达非功能性的TLR4(LPS受体), 保护细菌免受过度生长, 都可以减轻酒精引起的肝损伤。

暴露于酒精后, 周围循环中的LPS水平在人类中持续升高^[52]。肠源性LPS通过TLR4激活肝巨噬细胞: LPS进入门静脉血后, 肝巨噬细胞和其他肝脏免疫和实质细胞上表达的TLR4受体复合物可识别LPS。在正常肝脏中, 肝巨噬细胞对少量肠道内毒素具有耐受性。然而, 在ALD的发病机制中, 肝巨噬细胞失去其静止的表型并被激活。多种证据表明, ALD中肝巨噬细胞的激活涉及由肠道来源的LPS激活的TLR4依赖机制。尽管TLR4不能直接结合LPS, 但其共受体CD14和髓样分化蛋白-2结合LPS并在LPS结合后激活TLR4。LPS和CD14之间的联系是由LPS结合蛋白促进的, 这是一种可溶性穿梭蛋白^[53]。由此可见TLR4、CD14和LBP是酒精性肝损伤的关键因素。

人类长期饮酒也会导致细菌过度生长和生态失调。Mutlu等^[54]在研究中, 他们发现, 在一个有或无肝病的酗酒者亚组中, 微生物群落发生了显著变化, 其中类杆菌含量较低, 变形杆菌含量较高。其他研究表明, 酗酒者体内的微生物群失调也与血液中的内毒素水平增高有关, 这表明, 细菌群失调可能导致肠道通透性增高和/或革兰氏阴性微生物产物从肠道转移到系统循环的机制。乙醇或乙醛引起肠道屏障功能障碍机制小结见图1。

5 肠道屏障功能障碍治疗

ALD除戒酒外无重要新的治疗进展, 而改善肠道屏障功能是重要的治疗组成部分, 当前正在积极探索研究中。几十年来, 人们一直在努力探索潜在的药物治疗方法, 其中一个有希望的发现就是封闭肠漏。正如前面所强调的, ALD的病理生理学与酒精引起的肠道屏障功能障碍有明显的联系。事实上, 动物研究表明中和循环内毒素可以消除内毒素信号级联, 从而降低酒精引起的肝细胞因子产生、炎症细胞浸润和肝损伤。敲除整合素 3β 或Reg 3 γ 都能增强细菌的易位和促进小鼠的进展。因此, 有必要进一步探讨针对酒精引起的肠道屏障功能障碍的潜在的ALD疗法。

6 以微生物为基础的治疗

6.1 抗生素 实验和临床前研究表明, 使用抗生素治疗会

减少革兰氏阴性菌, 并在一项初步研究中证实预防了ALD发生。服用抗生素(诺氟沙星、氧氟沙星和新霉素)后, 经过3 mo和6 mo的治疗, 儿童Child-Pugh评分有所提高。但是, 由于害怕抗生素的抗药性和可能的肝脏副作用, 目前还缺乏进一步的研究, 以调查在ALD患者中的抗生素治疗情况。利福昔明是一种具有广谱抗菌活性的不可吸收的抗生素, 是治疗ALD的一种替代药物。的确, 利福昔明被发现能减少肠道净化引起的内毒素血症, 不仅能改善患者的预后, 还能改善与血液循环有关的小血小板减少^[55-57]。利福昔明是利福平的一种不可吸收的衍生物, 目前正被用于治疗旅行者的腹泻和预防晚期肝病中肝性脑病复发。利福昔明通过与细菌DNA依赖性RNA聚合酶的 β 亚单位结合, 对胃肠道细菌具有广谱杀菌作用^[58]。新近研究利福昔明有抗纤维化作用^[59]。如果肠道细菌是肝纤维化的重要因素, 调节肠道菌群可能是改善肝病预后的一种新方法。

6.2 益生菌 与杀死或抑制细菌生长的抗生素相比, 使用益生元和/或益生菌的概念是为了恢复肠道微生物群的共生关系, 作为一种潜在的治疗方法值得研究。益生菌是不能消化的膳食多糖, 只能通过共同的微生物群消化, 如双歧杆菌和乳杆菌可促进肠道微生物群的生长^[60]。通过改善大鼠肠道通透性和减少内毒素血症, 通过饮食补充燕麦, 减轻酒精所致的肝脏损害。在利用小鼠进行的一项单独研究中, 给药前果糖恢复了宿主抗菌Rreg 3 γ , 据报道, 肝硬化患者摄入的乳酸糖能有效治疗亚临床肝性脑病^[61]。然而, 探讨益生元对大鼠患者疗效的研究却有限。

益生菌是对宿主无害的活细菌, 特别是在肠道内稳态方面。益生菌在治疗ALD患者或啮齿动物的研究表明益生菌可以改善ALD的预后。首次报告是由Nanji等^[40]人所做的研究, 该研究表明, 补充乳酸杆菌可减少酒精引起的大鼠内毒素血症和肝损伤。从那时起, 一些益生菌, 主要是乳杆菌和双歧杆菌, 已经在环境中进行了测试。利用双歧杆菌和植物乳酸菌对降低血浆丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平的患者进行为期5 d的短期治疗, 恢复肠道微生物群, 与仅使用标准疗法(戒断加维生素)治疗的患者相比, 改善了脂肪含量。在酒精性肝炎患者中, 摄入乳杆菌、枯草链球菌7 d可减少LPS水平和肝脏损伤的严重程度^[62]。有报告使用乳杆菌每日三次, 持续4 wk, 微生物群平衡得到重新建立, 并恢复酒精性肝硬化患者的中性粒细胞的吞噬能力^[48]。一项长期研究表明, 用益生菌vs1#3治疗达三个月之久, 可显著减少氧化应激和细胞因子的产生, 改善患者的肝功能。最近, 益生菌已被证明对减少或预防ALD的进展是有效的。一个潜在的机制是益生菌改变肠道微生物群的组成, 从而减少酒精

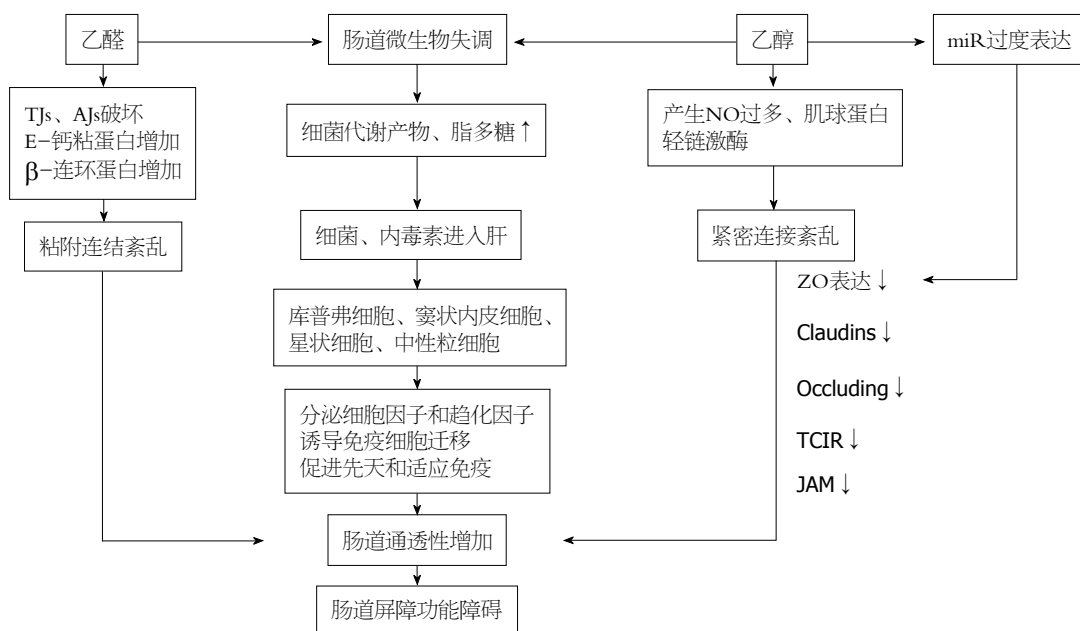


图 1 乙醇引起肠道屏障功能障碍示意图。ZO: 小带闭塞蛋白; occludin: 闭塞蛋白; claudins: 紧密连接蛋白; JAM: 连接粘附分子; TCIR: 三细胞间紧密连接蛋白; miR: 小RNA; TJs: 紧密连接; AJs: 粘附连接。

引起的生态失调、肠道通透性、细菌移位、内毒素血症,从而使ALD获得改善。益生菌转化肠道微生物群似乎是治疗肠屏障功能障碍的一种有前途的治疗策略^[63],研究提出了益生菌改善ALD症状的几种潜在机制。服用益生菌可以通过降低内毒素水平、减少氧化损伤和改善对肠道病原体的免疫反应来增强肝功能。补充小鼠乳酸菌已被证明可以增加肠道紧密连接蛋白的表达,防止肠道泄漏。重要的是,益生菌的有益作用不仅通过活细菌,而且还通过热灭活细菌或细菌培养剂来实现^[64]。更重要的是,一项利用16s核糖体RNA测序的研究表明,乳酸菌GG不仅减少了含酒精小鼠的细菌过生长,而且还防止了酒精引起的变形菌和放线菌门的扩张。这暗示了乳酸菌GG在组织肠道微生物群共生中的作用能力^[48]。

综上所述,临床研究表明,通过使用益生菌以肠道肝轴为靶点,可能在从轻度酒精性肝病患者到重度酒精性肝硬化患者的治疗中具有治疗作用。如前所述,还需要进一步研究更大的样本量,以测试益生菌对ALD的影响。对不同疾病阶段的患者,开发新的益生菌菌株和相关产品,包括分离具有抑制致病性细菌生长的改良效力的新益生菌、增强肠道屏障功能和改善免疫调节,以及产生特定代谢产物的工程益生菌,将为治疗提供更高的选择性^[65]。

应用的理想益生菌菌株应能抵抗胆汁、盐酸和胰液;能够耐受胃和十二指肠条件和胃运输;能够刺激免疫系统,从而通过粘附和定植肠上皮来改善肠道功能。此外,益生菌菌株必须能够在生产和储存过程中存活,以产生更好有益作用。

6.3 粪便微生物群移植 是将含有健康个体细菌的粪便材料移植给接受者的过程。它是一种有效的治疗方法,可以治疗各种疾病,其特点是微生物群的生物机能丧失,如溃疡性结肠炎,粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的作用机制可能包括建立有益的细菌菌株和生产抗菌成分^[66]。最近首次尝试利用FMT治疗ALD。

6.4 以营养为基础的治疗 酗酒往往与营养不良有关。因此,补充饮食是治疗ALD的有效策略。相关研究表明,以营养为基础的治疗不仅改善了肝脏本身的功能,而且还通过调节肠道屏障功能来影响肠肝轴。

6.4.1 锌: 锌是体内第二丰富的微量元素。它在维持生理过程中起着至关重要的作用,如代谢、信号传导、细胞的生长和分化。低锌血症(低血清锌水平)和肝锌水平的降低已被长期观察到,血清锌水平与肝损伤的严重程度呈正相关^[67]。据报告,除了血清和肝锌减少外,在肠道,特别是在小肠远端或回肠,还可以发现酒精引起的锌缺乏症。还发现饮食中锌的缺乏扩大了酒精引起的内毒素血症和肝损伤^[68]。这些观察表明锌在调节肠道屏障功能中的重要作用,电子显微镜观察补充锌可减轻肠漏。酒精中毒导致血浆内毒素水平升高,引起病理性肝变化,并被锌预处理所废除。补充锌的饮食还降低了酒精增加回肠的通透性,恢复了紧密连接蛋白的分布,减轻了大鼠的肝内毒素信号,修复肝损伤。

6.4.2 脂肪酸: SCFAs是一种含少于六个碳原子的脂肪酸,是通过细菌发酵产生的。补充丁二酸可减轻急性酒精中毒和慢性酒精中毒小鼠引起的肠道屏障功能紊乱。

和肝损伤. 中链甘油三酸酯中的脂肪酸主要由6-12的碳链长度饱和. 研究表明, 饮食中的甘油三酸酯通过多种机制改善了由酒精引起的肝脏组织学变化, 这些机制涉及肝脏和肠道^[69,70]. 饱和增脂饮食改善了肠内紧密连接蛋白表达, 减轻了肠道炎症, 改善了肠黏膜表达, 并调节了中毒小鼠的肠道微生物群和代谢. 阻断蛋白和ZO-1, 防止内毒素血症, 减轻肝LPS信号的传递.

在人类和小鼠中, 酒精滥用降低了微生物体合成饱和和长链脂肪酸(long chain fatty acids, LCFAs)的能力, 并降低了乳酸菌的比例, 一种已知能代谢饱和LCFAs的细菌给酒精喂养的小鼠服用饱和LCFAs, 增加了乳酸菌, 增强了肠道屏障功能, 减少了肠道炎症和肝损伤. 这些发现表明细菌代谢的改变导致了ALD的发病机制^[71], 饱和LCFAs在肠道的保护作用也可能包括刺激肠激素的释放, 包括胰高糖素样肽(glucagonlike peptide 1, GLP-1)和GLP-2, 调节杯状细胞产生的粘液2和增强抗菌活性^[72]. 未来的研究需要探讨这些机制是否参与饱和LCFA介导的对ALD的保护作用.

6.5 靶向炎症治疗

6.5.1 S-腺苷甲硫氨酸: 酒精影响蛋氨酸代谢的多个步骤.

S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosine methionine, SAM)是甲基化反应的底物. 在提供了甲基后, SAM被转化为S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosine homocysteine, SAH). SAM可以通过以甜菜碱为底物的叶酸依赖或独立途径进行再生. 据推测, 长期饮酒会降低SAH水平, 导致线粒体损伤和内质网应激. 在人类的研究中, 对SAM或安慰剂患者的治疗并没有导致组织病理学、脂类、AST、ALT或胆红素水平上的差异^[73,74].

6.5.2 IL-1拮抗剂: Kupffer细胞产生损伤相关分子模式和LPS的受体, 并通过多种细胞因子激活先天免疫系统, 包括INF- α 、IL-6和IL-1 β . IL-1受体拮抗剂阿那白滞素是拮抗剂可减轻肝细胞损伤.

6.5.3 细胞凋亡抑制: Caspase是TNF- α 信号下游的死亡诱导分子. Caspase的抑制可以避免TNF- α 阻断的免疫抑制和再生阻断作用, 并可以通过无菌坏死和DAMPs释放抑制先天免疫系统的激活级联. 临床试验表明, Caspase抑制改善了肝酶活性^[75].

法尼酯衍生物受体(farnesoid X receptor, FXR)是胆汁酸受体, 参与胆汁酸稳态负反馈回路. 它通过胆固醇调节元件结合蛋白和肝X受体对脂肪生成进行负调节, 并通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α 对脂肪酸氧化进行正调节, 这样可能抵消脂肪变性的病理生理学. 更重要的是, FXR激活可能降低肝星状细胞的激活, 因此具有抗纤维化作用. 目前, FXR激动剂的研究仍在NASH和AFLD中进行.

IL-22是由Th17细胞和自然杀伤细胞产生的. 生物效应主要是通过IL-22R1(IL-22受体1)和IL-10R2(IL-10受体2)结合激活信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT3)信号通路来介导的. 鼠类慢性酗酒喂养模型中, 用IL-22重组蛋白治疗可激活肝STAT 3, 改善AFLD、肝损伤和肝氧化应激. 在酒精性肝炎的患者中, IL-22R1的表达是升高的, 这表明IL-22治疗可能是一种潜在的治疗选择^[76].

骨桥蛋白是一种多核白细胞的趋化引诱剂, 可促进ALD中的纤维化. 骨桥蛋白的作用因实验模型的不同而引起争议. Lazaro等^[77]人在严重脂肪变性的背景下国家酒精滥用和酒精中毒研究所使用模型, 并证明骨蛋白缺乏并不能预防, 而是促进了酒精性肝炎好转, 暗示了一个潜在的治疗靶.

虾青素是海洋生物中主要的叶黄素类胡萝卜素之一. 虾青素具有缓解脂质代谢紊乱和酒精性肝损伤的能力. 虾青素通过调节小鼠炎症基因表达减轻肝损伤. 在高脂肪饮食中摄入乙醇可显著诱导IL-1 α 、巨噬细胞炎症蛋白2、IL-6和TNF- α 的mRNA表达. 然而, 补充虾青素可明显逆转这些作用. 虾青素还可改变的细菌丰度^[78], 虾青素干预可以显著逆转乙醇诱导的类杆菌和变形杆菌的增加, 这表明虾青素的保护作用可能与其抗炎活性有关. 虾青素可以通过抑制炎症、纤维化和脂肪积累来预防肝损伤^[78]. 虾青素由于具有抗炎和抗氧化能力, 已被证明可以保护患有酒精脂肪性肝病的小鼠免受肝损伤和小鼠的肝纤维化^[79,80].

大蒜多糖(garlic polysaccharide, GP)对酒精性肝纤维化(alcoholic liver fibrosis, ALF)有显著的作用, 表现为肝脏相对重量降低, 丙二醛、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平降低, 超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性和GSH水平升高, 并且减轻了组织病理学变化. 此外, GP可有效降低转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、TNF- α 的表达, 促进去整合素的表达, 抑制HSC的活化, 减少ECM的积累, 从而减轻肝纤维化. GP具有益生元样作用, 可诱导微生物竞争, 减少非有益肠道菌群的数量. GP通过调节脂质过氧化和氧化应激, 调节TGF- β 1、TNF- α 和去整合素信号通路, 抑制HSCs的活化, 降低ECM的产生, 对小鼠ALF具有显著的肝保护作用. 可用于治疗ALF和ALF诱导的肠道菌群失调^[81].

亚麻籽油(flaxseed oil, FO)富含植物衍生的 ω -3(n-3)多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs), 主要是 α -亚麻酸(linolenic acid; ALA, 18:3 n-3). 临床研究报告, 血清和肝脏组织中的n-3PUFAs水平较低是糖尿病患者一个共同特征. 通过改善脂肪组织肝轴的脂质稳态

来预防急性酒精性肝脂肪变性^[82]。

研究发现, 膳食FO减轻肝组织病理损伤和血浆LPS水平降低; 膳食FO降低ALD患者血浆炎症细胞因子水平和肝脏炎症细胞因子水平、FO饮食可调节ALD时的肠道微生物。

Zhang等^[83]调查了长期饮食的FO治疗慢性ALD的疗效。通过对小鼠体内6 wk的ALD治疗, 我们的研究表明, 补充FO能更有效地减少肝损伤, 这表明这种廉价的干预措施具有预防和治疗潜力。进一步研究表明, 这种有效的治疗可能与肠道微生物群的变化和肝脏炎症的减少有关。

石榴(pomegranate, POM)对过量饮酒可通过增加氧化和硝化应激标记蛋白(如乙醇诱导的CYP2E1酶, 它是细胞色素P450酶体系的一员, 是药物代谢的核心体系成员、诱导NO合酶以及小肠和肝脏中的硝化蛋白)的水平, 显著提高血浆内毒素和炎症性脂肪肝, 从而诱发肠道渗漏发生。POM预处理通过抑制氧化应激和硝化应激标记蛋白的升高, 显著降低了酒精诱导的肠道屏障功能障碍、血浆内毒素和炎症性肝病。POM预处理显著恢复了饮酒后肠道TJ蛋白的水平, 如ZO-1、闭塞蛋白、紧密连接蛋白(claudin-1和claudin-3)显著降低。此外, 过量饮酒大鼠肠道AJ蛋白(如 β -连环蛋白和E-钙粘蛋白)、桥粒、盘状球蛋白及相关蛋白 α -微管蛋白水平明显降低, 但POM预处理后大鼠上述指标恢复到基础水平。免疫沉淀和免疫印迹分析显示, 在酒精暴露的大鼠中, 肠claudin-1蛋白被硝化和泛素化, 而这些修饰被POM预处理显著阻断。这些结果首次表明, POM可以通过抑制氧化应激和硝化应激来预防酒精引起的肠道渗漏和炎症性肝损伤^[84]。

槲皮素最近有人提出类黄酮槲皮素可能具有调节肠道微生物群组成的能力。槲皮素通过调节脂质代谢基因表达、CYP2E1依赖性脂质过氧化和相关脂质毒性降低肝内脂质积累, 从而降低胰岛素抵抗和ALD活性评分。元基因组研究显示, 肠道细菌在门、类和属水平上, 由于高纤维素饮食依赖性差异导致生态失调, 其特征是厚壁菌/拟杆菌比率和革兰氏阴性细菌增加, 螺旋杆菌属的检出率显著增加, 生态失调伴有内毒素血症、肠屏障功能障碍和肠肝轴改变以及随后的炎症基因过度表达。槲皮素可逆转肠道微生物群失调及相关内毒素血症介导的TLR-4通路诱导, 随后抑制炎症反应和网状体应激通路的激活, 导致脂质代谢基因表达的阻断的解除。槲皮素通过其抗炎、抗氧化和益生元综合反应用于治疗ALD^[85]。

6.6 膳食营养治疗 积累的证据表明, 饮食饱和脂肪的有益作用和饮食不饱和脂肪(unsaturated fatty, USF)对酒精

性肝损伤的破坏作用已在ALD的实验动物模型中得到证实^[71,86]。此外, 膳食摄入USF与酒精性肝硬化死亡率较高相关^[11]。然而, 不同类型的膳食脂肪增强或减弱ALD的潜在机制尚未完全确定。

在人类研究中得到验证, 累积的实验饮食数据对ALD有重要的影响, 包括预防和治疗ALD。饮食因素, 如特定的不饱和脂肪, 可能有助于解释为什么只有喝酒多的人会发展为进行性ALD。限制饮食中潜在的“有害”脂质有助于防止酗酒者的ALD。对于已开处方或服用营养补充剂的ALD患者, 最佳脂质成分可能包括MCT。美国肠外和肠内营养学会将MCT油确定为肠外营养脂质乳剂的潜在有益添加剂^[87]。“营养”药物, 如三丁酸(丁酸前药, 一种SCFAs)可能对ALD有益。事实上, 最近的一项临床前实验研究表明, 三丁酸甘油酯可阻止短期乙醇诱导的丙氨酸氨基转移酶和肝脏促炎细胞因子和趋化因子表达增加, 并保护小鼠免受急性乙醇诱导的肠道损伤^[88]。因此, 有多种“脂质干预”可能证明有益于ALD。

7 结论

戒酒是治疗ALD的基本方法。然而, 在大多数ALD患者中, 禁欲很难维持。另一方面, ALD的药物疗法很少。酒精性肝炎和酒精性肝硬化有明显的症状并接受治疗。严重急性肝炎患者的死亡率高, 约为50%, 存活者发生肝硬化的概率为70%。由于营养不良的普遍存在, 因此对AH患者进行营养补充是必要的。利福昔明是一种改变肠道微生物群的不可吸收抗生素, 在肝性脑病的治疗中是有效的, 并可能在调节ALD中发挥作用^[89]。抑制LPS诱导的TLR4或TNF- α 信号被认为是新疗法的目标。提示阻断血管生成可能是治疗晚期纤维化的一个有前途的选择。针对肠道微生物及其产物, 针对肝脏炎症和纤维化, 以及免疫调节, 有助于改善肝脏再生。这些是最有前景的研究领域, 未来的临床试验应重点关注这些领域, 以开发治疗ALD的新疗法^[90]。

8 参考文献

- 1 Cassard AM, Ciocan D. Microbiota, a key player in alcoholic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24: 100-107 [PMID: 29268595 DOI: 10.3350/cmh.2017.0067]
- 2 Zhou Z, Zhong W. Targeting the gut barrier for the treatment of alcoholic liver disease. *Liver Res* 2017; 1: 197-207 [PMID: 30034913 DOI: 10.1016/j.livres.2017.12.004]
- 3 O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328 [PMID: 20034030 DOI: 10.1002/hep.23258]
- 4 Gao B, Xu MJ, Bertola A, Wang H, Zhou Z, Liangpunsakul S. Animal Models of Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Clinical Relevance. *Gene Expr* 2017; 17: 173-186 [PMID: 28411363 DOI: 10.3727/105221617X695519]

- 5 Dunn W, Zeng Z, O'Neil M, Zhao J, Whitener M, Yu-Jui Wan Y, Mitchell EK, Handler M, Weinman SA. The interaction of rs738409, obesity, and alcohol: a population-based autopsy study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1668-1674 [PMID: 23032985 DOI: 10.1038/ajg.2012.285]
- 6 Szabo G, Petrasek J. Gut-liver axis and sterile signals in the development of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2017; 52: 414-424 [PMID: 28482064 DOI: 10.1093/alcalc/agx025]
- 7 Setschedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 178-185 [PMID: 20716942 DOI: 10.4161/oxim.3.3.12288]
- 8 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-832 [PMID: 20303873 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040]
- 9 Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- 10 Muniz LR, Knosp C, Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol* 2012; 3: 310 [PMID: 23087688 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310]
- 11 Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- 12 Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, Velcich A, Meijerink JP, Van Goudoever JB, Büller HA, Dekker J, Van Seuningen I, Renes IB, Einerhand AW. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006; 131: 117-129 [PMID: 16831596 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.020]
- 13 Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3-20; quiz 21-2 [PMID: 19560575 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038]
- 14 Galipeau HJ, Verdu EF. The complex task of measuring intestinal permeability in basic and clinical science. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 957-965 [PMID: 27339216 DOI: 10.1111/nmo.12871]
- 15 Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189 [PMID: 25407511 DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7]
- 16 Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 61-69 [PMID: 21160852 DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61]
- 17 Roh YS, Zhang B, Looma R, Seki E. TLR2 and TLR9 contribute to alcohol-mediated liver injury through induction of CXCL1 and neutrophil infiltration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G30-G41 [PMID: 25930080 DOI: 10.1152/ajpgi.00031.2015]
- 18 Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 4454-4456 [PMID: 27373608 DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.004]
- 19 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 20 David BA, Rezende RM, Antunes MM, Santos MM, Freitas Lopes MA, Diniz AB, Sousa Pereira RV, Marchesi SC, Alvarenga DM, Nakagaki BN, Araújo AM, Dos Reis DS, Rocha RM, Marques PE, Lee WY, Deniset J, Liew PX, Rubino S, Cox L, Pinho V, Cunha TM, Fernandes GR, Oliveira AG, Teixeira MM, Kubes P, Menezes GB. Combination of Mass Cytometry and Imaging Analysis Reveals Origin, Location, and Functional Repopulation of Liver Myeloid Cells in Mice. *Gastroenterology* 2016; 151: 1176-1191 [PMID: 27569723 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.024]
- 21 Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; 7: a016246 [PMID: 25301932 DOI: 10.1101/cshperspect.a016246]
- 22 Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Saha B, Satishchandran A, Kodys K, Fitzgerald KA, Kurt-Jones EA, Szabo G. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. *J Leukoc Biol* 2015; 98: 249-256 [PMID: 25934928 DOI: 10.1189/jlb.3AB1214-590R]
- 23 Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, Menashy V, Barribeau M, Min SY, Kurt-Jones EA, Szabo G. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 3476-3489 [PMID: 22945633 DOI: 10.1172/JCI60777]
- 24 Stickel F. Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 113-130 [PMID: 25427904 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_7]
- 25 Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal Ecological Network of Epithelium and Immune Cells for Gut Homeostasis and Tissue Healing. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 119-147 [PMID: 28125357 DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424]
- 26 Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 638-644 [PMID: 19575462 DOI: 10.1002/hep.23009]
- 27 Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Wheeler MD, Gäbele E, Isayama F, Thurman RG. Role of lipopolysaccharide-binding protein in early alcohol-induced liver injury in mice. *J Immunol* 2002; 168: 2963-2969 [PMID: 11884468]
- 28 Ferrier L, Bérard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Buéno L, Fioramonti J. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol* 2006; 168: 1148-1154 [PMID: 16565490 DOI: 10.2353/ajpath.2006.050617]
- 29 Tang Y, Forsyth CB, Farhadi A, Rangan J, Jakate S, Shaikh M, Banan A, Fields JZ, Keshavarzian A. Nitric oxide-mediated intestinal injury is required for alcohol-induced gut leakiness and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 1220-1230 [PMID: 19389191 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.00946.x]
- 30 Tang Y, Banan A, Forsyth CB, Fields JZ, Lau CK, Zhang LJ, Keshavarzian A. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 355-364 [PMID: 18162065 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00584.x]
- 31 Forsyth CB, Shaikh M, Bishehsari F, Swanson G, Voigt RM, Dodiya H, Wilkinson P, Samelco B, Song S, Keshavarzian A. Alcohol Feeding in Mice Promotes Colonic Hyperpermeability and Changes in Colonic Organoid Stem Cell Fate. *Alcohol Clin Exp Res* 2017; 41: 2100-2113 [PMID: 28992396 DOI: 10.1111/acer.13519]
- 32 Chen T, Lin R, Jin S, Chen R, Xue H, Ye H, Huang Z. The Sphingosine-1-Phosphate/Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 Axis in Intestinal Epithelial Cells Regulates Intestinal Barrier Function During Intestinal Epithelial Cells-CD4+T-Cell Interactions. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1188-1200 [PMID: 30045015 DOI: 10.1159/000491985.]
- 33 Cho YE, Kim DK, Seo W, Gao B, Yoo SH, Song BJ. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrate Stress. *Hepatology* 2019 [PMID: 30959577 DOI: 10.1002/hep.30652]

- 34 Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293 [PMID: 11283726 DOI: 10.1038/35067088]
- 35 Elamin E, Jonkers D, Juuti-Uusitalo K, van Ijzendoorn S, Troost F, Duimel H, Broers J, Verheyen F, Dekker J, Masclee A. Effects of ethanol and acetaldehyde on tight junction integrity: in vitro study in a three dimensional intestinal epithelial cell culture model. *PLoS One* 2012; 7: e35008 [PMID: 22563376 DOI: 10.1371/journal.pone.0035008]
- 36 Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 742-747 [PMID: 10845660]
- 37 Suzuki T, Seth A, Rao R. Role of phospholipase Cgamma-induced activation of protein kinase Cepsilon (PKCepsilon) and PKCbeta1 in epidermal growth factor-mediated protection of tight junctions from acetaldehyde in Caco-2 cell monolayers. *J Biol Chem* 2008; 283: 3574-3583 [PMID: 17991733 DOI: 10.1074/jbc.M709141200]
- 38 Seth A, Sheth P, Elias BC, Rao R. Protein phosphatases 2A and 1 interact with occludin and negatively regulate the assembly of tight junctions in the CACO-2 cell monolayer. *J Biol Chem* 2007; 282: 11487-11498 [PMID: 17298946 DOI: 10.1074/jbc.M610597200]
- 39 Sheth P, Seth A, Atkinson KJ, Gheyi T, Kale G, Giorgianni F, Desiderio DM, Li C, Naren A, Rao R. Acetaldehyde dissociates the PTP1B-E-cadherin-beta-catenin complex in Caco-2 cell monolayers by a phosphorylation-dependent mechanism. *Biochem J* 2007; 402: 291-300 [PMID: 17087658 DOI: 10.1042/BJ20060665]
- 40 Nanji AA, Su GL, Laposata M, French SW. Pathogenesis of alcoholic liver disease—recent advances. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 731-736 [PMID: 12045483]
- 41 Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Wang Q, Nagy LE. Chronic ethanol feeding increases activation of NADPH oxidase by lipopolysaccharide in rat Kupffer cells: role of increased reactive oxygen in LPS-stimulated ERK1/2 activation and TNF-alpha production. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 1348-1356 [PMID: 16554353 DOI: 10.1189/jlb.1005613]
- 42 Franca A, Carlos Melo Lima Filho A, Guerra MT, Weerachayaphorn J, Loiola Dos Santos M, Njei B, Robert M, Xavier Lima C, Vieira Teixeira Vidigal P, Banales JM, Ananthanarayanan M, Leite MF, Nathanson MH. Effects of Endotoxin on Type 3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor in Human Cholangiocytes. *Hepatology* 2019; 69: 817-830 [PMID: 30141207 DOI: 10.1002/hep.30228]
- 43 Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppo K, Tamagawa T, Kitano H, Kikukawa M, Ann T, Ishii Y, Kojima H, Sakurai S, Tanaka R, Namisaki T, Noguchi R, Higashino T, Kikuchi E, Nishimura K, Takaya A, Fukui H. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 485-545 [PMID: 10803780]
- 44 von Montfort C, Beier JI, Guo L, Kaiser JP, Arteel GE. Contribution of the sympathetic hormone epinephrine to the sensitizing effect of ethanol on LPS-induced liver damage in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1227-G1234 [PMID: 18325983 DOI: 10.1152/ajpgi.00050.2008]
- 45 McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G497-G502 [PMID: 15331349 DOI: 10.1152/ajpgi.00171.2004]
- 46 Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, Fields JZ. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 442-448 [PMID: 11602653]
- 47 Shao T, Zhao C, Li F, Gu Z, Liu L, Zhang L, Wang Y, He L, Liu Y, Liu Q, Chen Y, Donde H, Wang R, Jala VR, Barve S, Chen SY, Zhang X, Chen Y, McClain CJ, Feng W. Intestinal HIF-1 α deletion exacerbates alcoholic liver disease by inducing intestinal dysbiosis and barrier dysfunction. *J Hepatol* 2018; 69: 886-895 [PMID: 29803899 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.021]
- 48 Shukla PK, Meena AS, Manda B, Gomes-Solecki M, Dietrich P, Dragatsis I, Rao R. Lactobacillus plantarum prevents and mitigates alcohol-induced disruption of colonic epithelial tight junctions, endotoxemia, and liver damage by an EGF receptor-dependent mechanism. *FASEB J* 2018; fj201800351R [PMID: 29912589 DOI: 10.1096/fj.201800351R]
- 49 Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res* 2015; 37: 223-236 [PMID: 26695747]
- 50 Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65: 830-839 [PMID: 26642859 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310585]
- 51 Yang AM, Inamine T, Hochrath K, Chen P, Wang L, Llorente C, Bluemel S, Hartmann P, Xu J, Koyama Y, Kisseleva T, Torralba MG, Moncera K, Beeri K, Chen CS, Freese K, Hellerbrand C, Lee SM, Hoffman HM, Mehal WZ, Garcia-Tsao G, Mutlu EA, Keshavarzian A, Brown GD, Ho SB, Bataller R, Stärkel P, Fouts DE, Schnabl B. Intestinal fungi contribute to development of alcoholic liver disease. *J Clin Invest* 2017; 127: 2829-2841 [PMID: 28530644 DOI: 10.1172/JCI90562]
- 52 Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, Ciocan D, Rainteau D, Humbert L, Hugot C, Gaudin F, Noordine ML, Robert V, Berrebi D, Thomas M, Naveau S, Perlemuter G, Cassard AM. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66: 806-815 [PMID: 27890791 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.008]
- 53 Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 387-400 [PMID: 26055245 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.94]
- 54 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 55 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455 [PMID: 23216382 DOI: 10.1111/jgh.12070]
- 56 Kalambois GN, Mouzaki A, Rodi M, Tsianos EV. Rifaximin improves thrombocytopenia in patients with alcoholic cirrhosis in association with reduction of endotoxaemia. *Liver Int* 2012; 32: 467-475 [PMID: 22098272 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02650.x]
- 57 Kalambois GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815-818 [PMID: 22391344 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.025]
- 58 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/

- NEJMoa0907893]
- 59 Madsen BS, Trebicka J, Thiele M, Israelsen M, Arumugan M, Havelund T, Krag A. Antifibrotic and molecular aspects of rifaximin in alcoholic liver disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19: 143 [PMID: 29482588 DOI: 10.1186/s13063-018-2523-9]
- 60 Markwick LJ, Riva A, Ryan JM, Cooksley H, Palma E, Tranah TH, Manakkat Vijay GK, Vergis N, Thursz M, Evans A, Wright G, Tarff S, O'Grady J, Williams R, Shawcross DL, Chokshi S. Blockade of PD1 and TIM3 restores innate and adaptive immunity in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2015; 148: 590-602.e10 [PMID: 25479137 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.041]
- 61 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]
- 62 Han SH, Suk KT, Kim DJ, Kim MY, Baik SK, Kim YD, Cheon GJ, Choi DH, Ham YL, Shin DH, Kim EJ. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1300-1306 [PMID: 26302024 DOI: 10.1097/MEG.000000000000458]
- 63 Chen RC, Xu LM, Du SJ, Huang SS, Wu H, Dong JJ, Huang JR, Wang XD, Feng WK, Chen YP. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant promotes intestinal barrier function, balances Treg and TH17 cells and ameliorates hepatic injury in a mouse model of chronic-binge alcohol feeding. *Toxicol Lett* 2016; 241: 103-110 [PMID: 26617183 DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.11.019]
- 64 Hong M, Han DH, Hong J, Kim DJ, Suk KT. Are Probiotics Effective in Targeting Alcoholic Liver Diseases? *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11: 335-347 [PMID: 29687200 DOI: 10.1007/s12602-018-9419-6]
- 65 Li F, Duan K, Wang C, McClain C, Feng W. Probiotics and Alcoholic Liver Disease: Treatment and Potential Mechanisms. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5491465 [PMID: 26839540 DOI: 10.1155/2016/5491465]
- 66 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
- 67 Sun Q, Li Q, Zhong W, Zhang J, Sun X, Tan X, Yin X, Sun X, Zhang X, Zhou Z. Dysregulation of hepatic zinc transporters in a mouse model of alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G313-G322 [PMID: 24924749 DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2014]
- 68 Zhong W, Zhao Y, Sun X, Song Z, McClain CJ, Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One* 2013; 8: e76522 [PMID: 24155903 DOI: 10.1371/journal.pone.0076522]
- 69 Kirpich IA, Feng W, Wang Y, Liu Y, Beier JI, Arteel GE, Falkner KC, Barve SS, McClain CJ. Ethanol and dietary unsaturated fat (corn oil/linoleic acid enriched) cause intestinal inflammation and impaired intestinal barrier defense in mice chronically fed alcohol. *Alcohol* 2013; 47: 257-264 [PMID: 23453163 DOI: 10.1016/j.alcohol.2013.01.005]
- 70 Kirpich IA, Petrosino J, Ajami N, Feng W, Wang Y, Liu Y, Beier JI, Barve SS, Yin X, Wei X, Zhang X, McClain CJ. Saturated and Unsaturated Dietary Fats Differentially Modulate Ethanol-Induced Changes in Gut Microbiome and Metabolome in a Mouse Model of Alcoholic Liver Disease. *Am J Pathol* 2016; 186: 765-776 [PMID: 27012191 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.017]
- 71 Chen P, Torralba M, Tan J, Embree M, Zengler K, Stärkel P, van Pijkeren JP, DePew J, Loomba R, Ho SB, Bajaj JS, Mutlu EA, Keshavarzian A, Tsukamoto H, Nelson KE, Fouts DE, Schnabl B. Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 2015; 148: 203-214.e16 [PMID: 25239591 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.014]
- 72 Benoit B, Bruno J, Kayal F, Estienne M, Debard C, Ducroc R, Plaisancié P. Saturated and Unsaturated Fatty Acids Differently Modulate Colonic Goblet Cells In Vitro and in Rat Pups. *J Nutr* 2015; 145: 1754-1762 [PMID: 26108543 DOI: 10.3945/jn.115.211441]
- 73 Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 250-254 [PMID: 20305686 DOI: 10.1038/cmi.2010.5]
- 74 Ki SH, Park O, Zheng M, Morales-Ibanez O, Kolls JK, Bataller R, Gao B. Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology* 2010; 52: 1291-1300 [PMID: 20842630 DOI: 10.1002/hep.23837]
- 75 Ratziu V, Sheikh MY, Sanyal AJ, Lim JK, Conjeevaram H, Chalasani N, Abdelmalek M, Bakken A, Renou C, Palmer M, Levine RA, Bhandari BR, Cornpropst M, Liang W, King B, Mondou E, Rousseau FS, McHutchison J, Chojkier M. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of GS-9450 in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 419-428 [PMID: 22006541 DOI: 10.1002/hep.24747]
- 76 Szabo G, Mandrekar P, Petrasek J, Catalano D. The unfolding web of innate immune dysregulation in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 782-786 [PMID: 21284666 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01398.x]
- 77 Lazaro R, Wu R, Lee S, Zhu NL, Chen CL, French SW, Xu J, Machida K, Tsukamoto H. Osteopontin deficiency does not prevent but promotes alcoholic neutrophilic hepatitis in mice. *Hepatology* 2015; 61: 129-140 [PMID: 25132354 DOI: 10.1002/hep.27383]
- 78 Liu H, Liu M, Fu X, Zhang Z, Zhu L, Zheng X, Liu J. Astaxanthin Prevents Alcoholic Fatty Liver Disease by Modulating Mouse Gut Microbiota. *Nutrients* 2018; 10 [PMID: 30217037 DOI: 10.3390/nu10091298]
- 79 Kim B, Farruggia C, Ku CS, Pham TX, Yang Y, Bae M, Wegner CJ, Farrell NJ, Harness E, Park YK, Koo SI, Lee JY. Astaxanthin inhibits inflammation and fibrosis in the liver and adipose tissue of mouse models of diet-induced obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *J Nutr Biochem* 2017; 43: 27-35 [PMID: 28193580 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.01.006]
- 80 Shen M, Chen K, Lu J, Cheng P, Xu L, Dai W, Wang F, He L, Zhang Y, Chengfen W, Li J, Yang J, Zhu R, Zhang H, Zheng Y, Zhou Y, Guo C. Protective effect of astaxanthin on liver fibrosis through modulation of TGF- β 1 expression and autophagy. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 954502 [PMID: 24860243 DOI: 10.1155/2014/954502]
- 81 Wang Y, Guan M, Zhao X, Li X. Effects of garlic polysaccharide on alcoholic liver fibrosis and intestinal microflora in mice. *Pharm Biol* 2018; 56: 325-332 [PMID: 29969576 DOI: 10.1080/13880209.2018.1479868]
- 82 Chen JR, Chen YL, Peng HC, Lu YA, Chuang HL, Chang HY, Wang HY, Su YJ, Yang SC. Fish Oil Reduces Hepatic Injury by Maintaining Normal Intestinal Permeability and Microbiota in Chronic Ethanol-Fed Rats. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 4694726 [PMID: 27143963 DOI: 10.1155/2016/4694726]
- 83 Zhang X, Wang H, Yin P, Fan H, Sun L, Liu Y. Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 44 [PMID: 28228158 DOI: 10.1186/s12944-017-0431-8]
- 84 Cho YE, Song BJ. Pomegranate prevents binge alcohol-induced gut leakiness and hepatic inflammation by suppressing oxidative and nitrative stress. *Redox Biol* 2018; 18: 266-278 [PMID: 30071471 DOI: 10.1016/j.redox.2018.07.012]
- 85 Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz

- JL, Jover R, González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med* 2017; 102: 188-202 [PMID: 27890642 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.037]
- 86 Zhong W, Li Q, Xie G, Sun X, Tan X, Sun X, Jia W, Zhou Z. Dietary fat sources differentially modulate intestinal barrier and hepatic inflammation in alcohol-induced liver injury in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G919-G932 [PMID: 24113767 DOI: 10.1152/ajpgi.00226.2013]
- 87 Vanek VW, Seidner DL, Allen P, Bistrrian B, Collier S, Gura K, Miles JM, Valentine CJ, Kochevar M; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. position paper: Clinical role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 150-192 [PMID: 22378798 DOI: 10.1177/0884533612439896]
- 88 Cresci GA, Bush K, Nagy LE. Tributyrin supplementation protects mice from acute ethanol-induced gut injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 1489-1501 [PMID: 24890666 DOI: 10.1111/acer.12428.]
- 89 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 90 Kirpich IA, Miller ME, Cave MC, Joshi-Barve S, McClain CJ. Alcoholic Liver Disease: Update on the Role of Dietary Fat. *Biomolecules* 2016; 6: 1 [PMID: 26751488 DOI: 10.3390/biom6010001]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



TMPRSS4在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库分析

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军, 丽水市人民医院胃肠外科 浙江省丽水市 323000

徐朝波, 住院医师, 主要从事胃结肠肿瘤临床和基础研究工作.

作者贡献分布: 本课题由梅祎军设计; 研究过程由徐朝波操作完成; 数据分析由陈正伟完成; 本论文写作由徐朝波完成.

通讯作者: 梅祎军, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院胃肠外科. x53now@163.com
电话: 0578-2780150

收稿日期: 2019-08-22

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomie and Kaplan-Meier plotter databases

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei

Chao-Bo Xu, Zheng-Wei Chen, Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Jun Mei, Department of Gastrointestinal Surgery, Lishui People's Hospital. No. 15, Dazhong Road, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. x53now@163.com

Received: 2019-08-22

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the leading causes of

cancer related death worldwide and the most frequently diagnosed malignancy of the digestive system. However, the factors related to GC prognosis are not clear yet. In this study, we investigated a potential biomarker for GC prognosis through bioinformatics analysis.

AIM

To investigate the transmembrane protease serine 4 (*TMPRSS4*) mRNA expression in GC through data mining of the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter databases.

METHODS

TMPRSS4 gene expression in GC was investigated and compared between cancer and normal gastric tissues in the Oncomie and Kaplan-Meier Plotter data platforms. The survival curves were drawn to compare the survival time of patients with high and low expression of *TMPRSS4*, and to explore the feasibility of *TMPRSS4* as a prognostic molecular marker in patients with GC. Meanwhile, the clinical data of 50 patients with GC treated by surgery were retrospectively analyzed. The expression of *TMPRSS4* protein in these 50 patients with GC was examined by immunohistochemistry. The correlation between *TMPRSS4* expression and clinical characteristics was analyzed.

RESULTS

The Oncomie database contained 185 datasets on the *TMPRSS4* expression in GC, breast cancer, and other common cancer tissues and corresponding normal tissues. There are 10 datasets on differentially expressed *TMPRSS4*, of which 9 showed highly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues, and 1 showed lowly expressed *TMPRSS4* in cancer tissues. Hierarchical cluster analysis showed that genes co-expressed with *TMPRSS4* in GC were *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, etc. The

co-expression correlation coefficients of *TMPRSS4* with *LAMB3*, *LAD1*, and *ANXA4* were 0.57, 0.51, and 0.43, respectively. *TMPRSS4* may have similar functions to *LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*, and other co-expressed genes. In the Oncomine database, three gene expression microarray datasets were used to study the differential expression of *TMPRSS4* gene in GC tissues and normal tissues. The results showed that the expression level of *TMPRSS4* in GC tissues was higher than that in normal gastric tissues ($P < 0.05$). Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the total median survival time of the high and low *TMPRSS4* expression groups was 22.0 mo and 32.6 mo, respectively, and the median survival time of the high expression group was significantly lower than that of the low expression group (HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57, $P < 0.05$). The median disease-free survival time of the high expression group was also significantly lower than that of the low expression group (13.87 mo vs 22.40 mo, HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58, $P < 0.05$). Immunohistochemistry showed that the positive expression of *TMPRSS4* was correlated with vascular invasion. The percentage of *TMPRSS4* positive patients with vascular invasion was significantly higher than that of *TMPRSS4* negative patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Compared with normal gastric tissues, the expression level of *TMPRSS4* gene in GC tissues is significantly up-regulated. The high expression of *TMPRSS4* gene is associated with vascular invasion and a poor prognosis in GC patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; *TMPRSS4* gene; Expression profile chip; Oncomine database; Survival time

Xu CB, Chen ZW, Mei YJ. Association of *TMPRSS4* expression with prognosis in gastric cancer based on data from Oncomine and Kaplan-Meier plotter databases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1193-1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是癌症相关死亡的重要原因,也是消化系统最为常见的肿瘤。然而,GC预后相关因素并不完全清楚。本文从生物信息角度探讨GC预后的分子标志物。

目的

探讨应用Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台分析跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines 4, *TMPRSS4*)在GC组织与正常胃组织中的差异表达

及其与患者生存期的关系。

方法

深入挖掘Oncomie和Kaplan-Meier Plotter数据平台中*TMPRSS4*基因表达与GC相关性数据集,并应用在线分析软件比较癌组织和正常胃组织*TMPRSS4*基因mRNA表达水平是否存在差异。绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异,探讨*TMPRSS4*作为GC患者预后分子标记物的可行性。同时,回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料,采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况,并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性。

结果

Oncomie数据库中共收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*基因差别表达的相关数据集共185项,其中存在差异表达10项,有9项在肿瘤组织中高表达,有1项在肿瘤组织中低表达。通过聚类层次聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*等。*TMPRSS4*与*LAMB3*, *LAD1*, *ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43。Oncomie数据库中,有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究,2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中,*TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织($P < 0.05$)。Kaplan-Meier Plotter分析显示*TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57, $P < 0.05$)。高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo,高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58, $P < 0.05$)。免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管呈现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者($P < 0.05$)。

结论

与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; *TMPRSS4*基因; 表达谱芯片; Oncomie数据库; 生存期

核心提要: 本研究通过分析Oncomie和Kaplan-Meier Plotter等数据库,采用生物信息学方法探讨*TMPRSS4*在胃癌(gastric cancer, GC)中的表达及其作为预后分子标志物的可信性。同时采用免疫组化对生物信息分析结果进行证实。研究结果提示*TMPRSS4*在GC中高表达并与GC

患者预后不良有关, 可作为GC预后相关分子标志物。

徐朝波, 陈正伟, 梅祎军. *TMPRSS4*在胃癌中的表达及其与患者预后相关性: 基于Oncomie和Kaplan–Meier Plotter数据库分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1193–1200

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1193.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1193>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是较为常见的实体恶性肿瘤, 近年来其发病率明显增高, 且呈现年轻化趋势^[1]. 2018年美国癌症流行报告研究显示, 2018年美国新发GC患者26240例, 而当年因GC死亡患者10800例, GC已成为癌症相关死亡的重要原因^[2]. 我国尚缺乏全国范围内的肿瘤流行病学报告, 但区域性的肿瘤发病率研究显示, 我国GC发病率也呈现出逐年增加并且年轻化的趋势^[3-5]. 目前, GC的整体预后较差, 术后复发和远处转移是治疗失败的重要原因. 影响GC预后的因素较多, 如临床分期, 病理分级及治疗方案等^[6,7]. 同时也有研究报道, 一些癌基因或抑癌基因的异常表达也与GC患者的预后存在相关性^[8]. 跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关^[9]. 但*TMPRSS4*在GC中的表达情况及其与患者预后的关系鲜有报道. 因此, 我们对相关基因表达数据库进行了挖掘, 探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选取基因表达数据库Oncomine和Kaplan–Meier plotter作为本次数据挖掘对象. 筛选上述数据库中关于GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因mRNA的表达情况并对比癌组织和正常组织中是否存在差异. 同时回对丽水市人民医院手术治疗的50例GC患者的临床资料, 进行回顾性分析. 病例资料纳入标准: (1)手术治疗的GC患者; (2)病理组织切片资料完整; (3)术后病理证实为GC; (4)术前未进行新辅助放疗及生物治疗; (5)患者组织标本获取经患者同意, 并经丽水市人民医院医学伦理委员会讨论通过.

1.2 方法 首先我们在最大的肿瘤基因表达数据库Oncomine中分析*TMPRSS4*基因在多种肿瘤中是否存在差异表达, 然后分析GC患者癌组织和正常胃组织中*TMPRSS4*基因的差异情况. 数据挖掘限定条件为: (1)肿瘤类型: 胃肿瘤; (2)组织对比: 肿瘤组织vs正常组织; (3)数据类型: mRNA; (4)显著性: $P < 1E-4$; (5)差异表达级别: 大于2倍; (6)基因排序: 前10%. 然后利用Kaplan–Meier

Plotter数据平台挖掘*TMPRSS4*表达的芯片数据, 然后利用在线分析软件绘制GC患者*TMPRSS4*高低表达生存曲线, 分析*TMPRSS4*高低表达组患者预后是否存在差异. 回顾性分析手术治疗的50例GC患者的临床资料, 采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征是否存在相关性. 免疫组化检测根据试剂盒步骤进行.

统计学处理 Oncomine数据库中分析*TMPRSS4*表达差异显著性条件为 $P < 1E-4$; 差异表达级别 > 2 倍; 基因排序为前10%. 纳入研究的50例GC患者数据分析采用STATA 10.0软件完成, 计量资料应用mean±SD表示, 组间比较采用t检验; 计数采用率表示, 组间采用 χ^2 检验; 生存分析绘制生存曲线并进行Log-rank检验, $P < 0.05$ 为存在统计学差异.

2 结果

2.1 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达 Oncomine数据库中共收录了GC、乳腺癌等常见肿瘤组织与对应正常组织中*TMPRSS4*的差异表达相关数据集共185项, 其中存在差异表达10项, 有9项在肿瘤组织中高表达, 有1项在肿瘤组织中低表达(图1).

2.2 *TMPRSS4*在胃肿瘤中与其他基因共表达分析及信号通路分析 通过聚类层次聚类分析显示, *TMPRSS4*基因在GC中呈现共表达的基因有*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等(图2). *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*的共表达相关系数分别为0.57, 0.51和0.43. *TMPRSS4*与*LAMB3*、*LAD1*、*ANXA4*等共表达基因在功能上可能具有相似性. 我们采用STRING数据库进行了信号通路富集, 信号通路提示*TMPRSS4*相关蛋白主要集中于细胞增殖和肿瘤相关信号通路(图3).

2.3 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中表达 Oncomine数据库中, 有2项基因表达芯片数据关于*TMPRSS4*基因在GC组织与正常组织中差异表达的研究^[10,11](图4). 2项基因表达芯片结果均提示在GC组织中, *TMPRSS4*表达水平高于正常胃组织($P < 0.05$)(图5).

2.4 *TMPRSS4*高低表达GC患者生存分析 Kaplan–Meier Plotter数据库中, *TMPRSS4*表达与GC患者相关数据进行了多因素Cox回归分析^[12], 在Cox回归模型中, 我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中, 并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线, 并计算HR, 图5. 结果显示, *TMPRSS4*高低表达组总中位生存时间分别为22.0 mo和32.6 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.31, 95%CI: 1.09-1.57, $P < 0.05$). 高低表达组中位无疾病进展生存时间分别为22.40 mo和13.87 mo, 高表达组显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI: 1.03-1.58, $P < 0.05$), 图6. 根据GC患

Disease summary for *TMPRSS4*

Analysis type by cancer	Cancer vs normal		Cancer vs histology	
Bladder cancer			1	1
Brain and CNS cancer		1		
Breast cancer	1			
Cervical cancer	1			
Colorectal cancer	1			
Esophageal cancer				
Gastric cancer	2			
Head and neck cancer				
Kidney cancer				
Leukemia				
Liver cancer				
Lung cancer	1			
Lymphoma				
Melanoma				
Myeloma				
Other cancer				1
Ovarian cancer	3			
Pancreatic cancer				
Prostate cancer				
Sarcoma				1
Significant unique analyses	9	1	1	2
Total unique analyses	185		270	

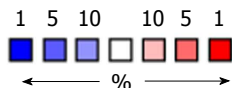


图 1 *TMPRSS4*基因mRNA在肿瘤与正常组织中的整体表达。

者不同分期及性别进行了生存分析的亚组Cox回归分析(我们将患者肿瘤分期、性别、Lauren分型、治疗方法及肿瘤分化程度等因素加到同一个模型中,并绘制了*TMPRSS4*高低表达的生存曲线,并计算HR)(表1)。

2.5 *TMPRSS4*蛋白在GC组织中的表达及临床意义
*TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质,程棕褐色颗粒,图7。50例GC患者中,*TMPRSS4*阳性表达者18例,阳性率为36.0%。*TMPRSS4*阳性表达与患者临床病理特征如性别、年龄、肿瘤分期、等无明显相关性($P>0.05$),然而*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存现相关性,*TMPRSS4*阳性患者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者($P<0.05$)(表2)。

3 讨论

*TMPRSS4*是一类定位于细胞膜上具有保守丝氨酸蛋白

酶结构域的蛋白。该蛋白由*TMPRSS4*基因编码, cDNA全长4.1 kb。现有研究认为*TMPRSS4*在多种实体肿瘤中呈现高表达,如结直肠癌、乳腺癌、肺癌等^[9]。皇甫深强等^[13]采用免疫组化方法探讨*TMPRSS4*蛋白在直肠癌中的表达及临床意义,结果发现*TMPRSS4*蛋白表达患者5年总生存率明显低于阴性表达者,提示*TMPRSS4*蛋白可能与肠癌患者的预后不良有关。李培超等^[14]采用免疫组化方法探讨了*TMPRSS4*再非小细胞肺癌中的表达情况及其与肿瘤组织中微血管密度的关系,研究提示*TMPRSS4*蛋白高表达与肿瘤中血管密度增高及肺癌肿瘤浸润深度有关。*TMPRSS4*在GC中的表达已有相关研究^[15,16],但大多采用免疫组化或qPCR方法检测*TMPRSS4*基因mRNA或蛋白表达与患者临床特征和预后的关系,且样本量较小,无法进行高通量大检测。同时,免疫组化为半定量分析,其提供的*TMPRSS4*基因表达水平信息有限,且各个研究间存在一定的差异。因此,在本研究中,我们通过对相关基因芯片数据库进行数据挖掘,探讨*TMPRSS4*在GC组织与正常胃组织中的差异表达及其与患者生存期的关系。

基因表达谱芯片就有高通量、标准化及对已知基因进行全面检测的优点。同时对芯片数据进行标准化出来后上传相关数据库,可进行后续深入分析。在本研究中,我们对Oncomine和Kaplan-Meier Plotter数据平台中储存的GC *TMPRSS4*基因表达数据进行了挖掘和分析,结果显示与正常胃组织比较,GC组织中*TMPRSS4*基因mRNA表达水平明显上调,其高表达与患者的预后不良相关,且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高。*TMPRSS4*高表达可能是GC患者预后不良的独立危险因素。

Oncomie数据库中*TMPRSS4*基因mRNA在GC组织样本中,大多数呈现高表达,说明*TMPRSS4*基因在GC的发生发展中可能发挥了重要作用。然而,其如何调控胃黏膜细胞恶性转化并不清楚。共表达聚类分析显示,*TMPRSS4*基因在GC组织中与*LAMB3*, *LADI*等基因存在共表达,说明*TMPRSS4*, *LAMB3*, *LADI*可能在GC转化过程具有相似的生物学功能。因此,提示上述基因可能存相关调控信号通路。

总之, *TMPRSS4*在包括GC等的多种肿瘤组织中高表达,并与患者预后不良相关,可作为预测GC术后复发转移的潜在生物学标记物。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统最为常见的恶性肿瘤之一,且全世界范围内高发。GC患者预后与肿瘤分期、临床病理类型、治疗方法等多种因素有关。近年来

表 1 *TMPRSS4*表达与患者总生存及中为生存相关性亚组分析

组别	总生存(mo)		HR(95%CI)	P值	无疾病进展生存(mo)		HR(95%CI)	P值	
	低表达	高表达			低表达	高表达			
临床分期	I (n = 69)	93.2	48.7	1.52 (0.57–4.10)	0.40	93.2	30.0	1.64 (0.55–4.90)	0.37
	II (n = 145)	28.7	57.13	0.57 (0.29–1.09)	0.085 ¹	25.3	39.3	0.69 (0.38–1.28)	0.24
	III (n = 319)	25.5	35.1	0.68 (0.51–0.90)	0.0074 ¹	19.5	34.3	0.66 (0.46–0.97)	0.031
	IV (n = 152)	17.43	13.00	1.20 (0.81–1.77)	0.36	7.67	10.60	0.85 (0.58–1.26)	0.43
性别	男 (n = 476)	29.0	21.4	1.20 (0.96–1.50)	0.11	18.63	13.87	1.13 (0.87–1.46)	0.35
	女 (n = 209)	65.0	22.4	1.58 (1.11–2.25)	0.011 ¹	43.43	13.1	1.70 (1.15–2.50)	0.0068
治疗方法	单纯手术 (n = 393)	45.1	57.8	0.80 (0.59–1.09)	0.15	26.20	34.30	0.79 (0.58–1.06)	0.11
	5-FU辅助化疗 (n = 158)	11.8	11.3	1.39 (0.98–1.98)	0.067	7.40	5.50	1.38 (0.97–1.95)	0.07
	其他辅助化疗方案 (n = 134)	NA	NA	0.43 (0.18–1.04)	0.055	12.13	73.73	0.42 (0.18–0.98)	0.039

¹高低组生存时间比较采用Log-rank检验, NA: 数据缺失。

表 2 *TMPRSS4*表达与入组患者基本临床特征相关性

临床特征	n = 50	<i>TMPRSS4</i>		χ^2	P值	
		阳性 (n = 18)	阴性 (n = 32)			
性别	男性	45	16	29	0.13	0.72
	女性	5	2	3	0.13	0.72
年龄(岁)	<50	8	3	5	0.01	0.92
	≥50	42	15	27	0.01	0.92
肿瘤部位	贲门	25	8	17	0.21	0.66
	胃体	11	4	7	0.21	0.66
侵犯血管	否	37	10	27	4.97	0.02 ¹
	是	13	8	5	4.97	0.02 ¹
临床分期	I	19	8	11	0.65	0.88
	II	13	4	9	0.65	0.88
	III	13	4	9	0.65	0.88
	IV	5	2	3	0.65	0.88
浸润深度	黏膜或黏膜下层	12	4	8	1.06	0.58
	肌层	28	9	19	1.06	0.58
分化程度	浆膜层	10	5	5	1.06	0.58
	高分化	16	6	10	0.28	0.86
	中分化	15	6	9	0.28	0.86
	低分化	19	6	13	0.28	0.86

¹阳性与阴性组比较采用 χ^2 检验。

研究认为, 某些肿瘤相关基因的差异表达可能是GC患者预后的独立因素。跨膜丝氨酸蛋白酶4(transmembrane protease serines, *TMPRSS4*)近年来发现在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的恶性生物学行为有关, 而其在GC中的表达及其与患者预后关系仍不十分清楚。

实验动机

探讨*TMPRSS4*基因在GC中的表达及其与患者预后关系。

实验目标

采用生物信息分析方法分析*TMPRSS4*基因在GC的表达情况, 评估其作为GC患者预后分子标志物的可行性。

实验方法

在Oncomie数据库中分析*TMPRSS4*基因在GC中的差异表达情况。采用Kaplan-Meier Plotter数据平台绘制生存曲线比较*TMPRSS4*高低表达患者生存期是否存在差异。

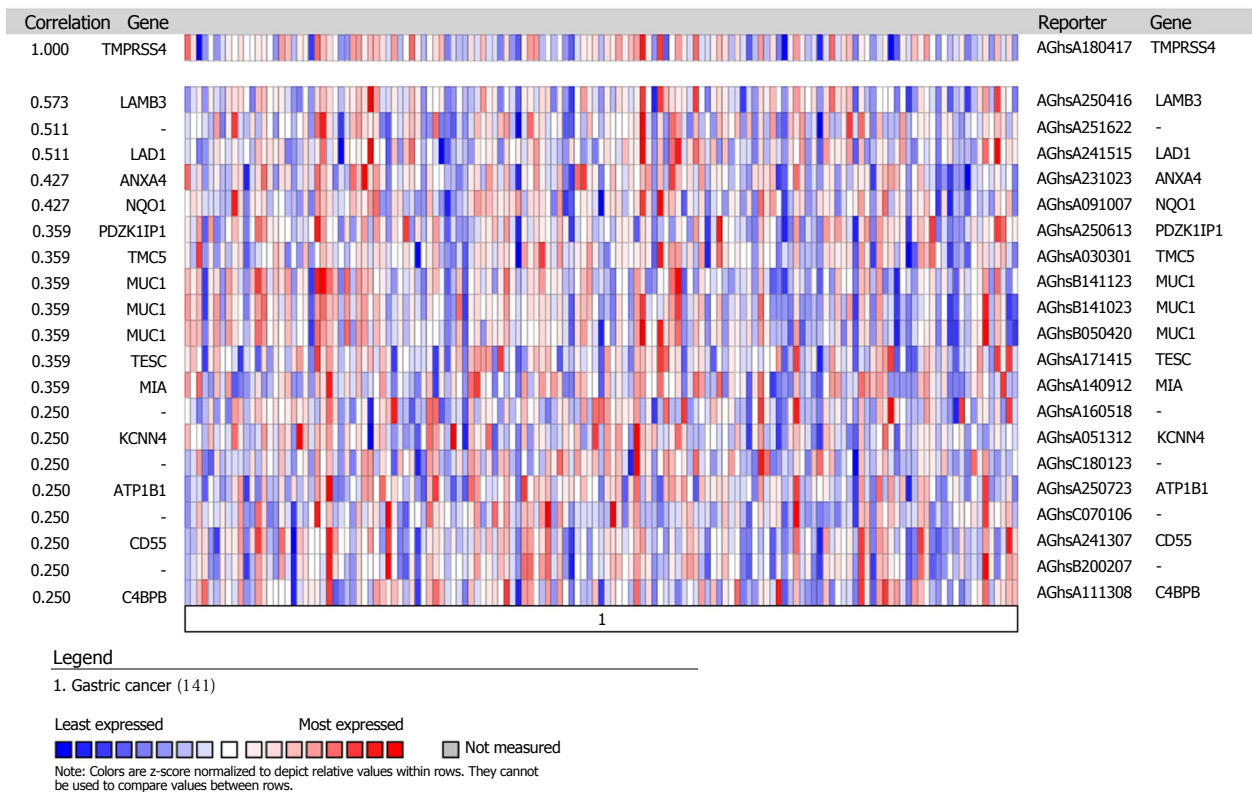


图 2 *TMPRSS4*基因共表达聚类分析.

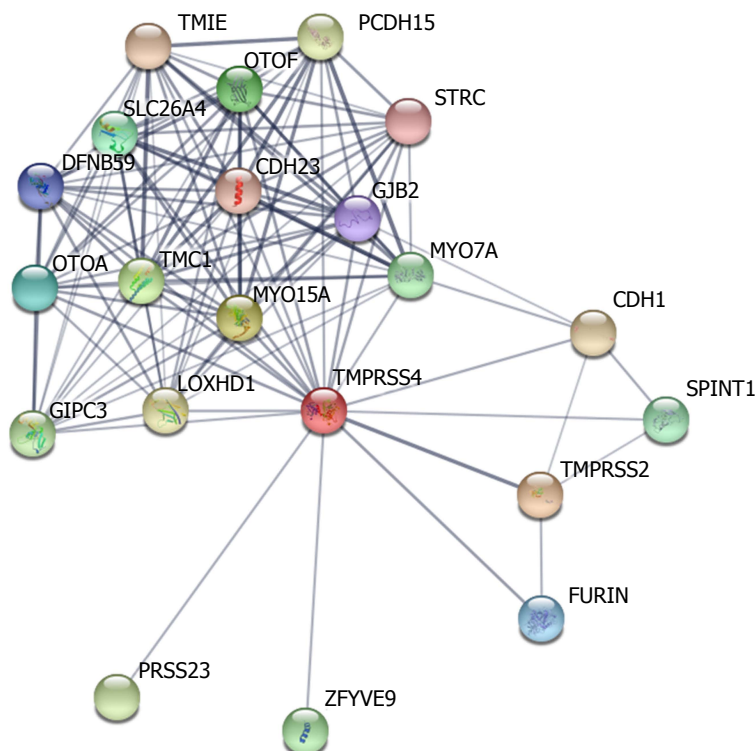


图 3 *TMPRSS4*及其相关蛋白信号通路分析.

采用免疫组织化学法检测50例患者癌组织中*TMPRSS4*蛋白的表达情况, 并分析*TMPRSS4*表达与患者临床特征关系.

实验结果

GC组织中*TMPRSS4*基因表达水平高于正常胃组织 ($P<0.05$). *TMPRSS4*高表达组显著低于低表达组(HR =

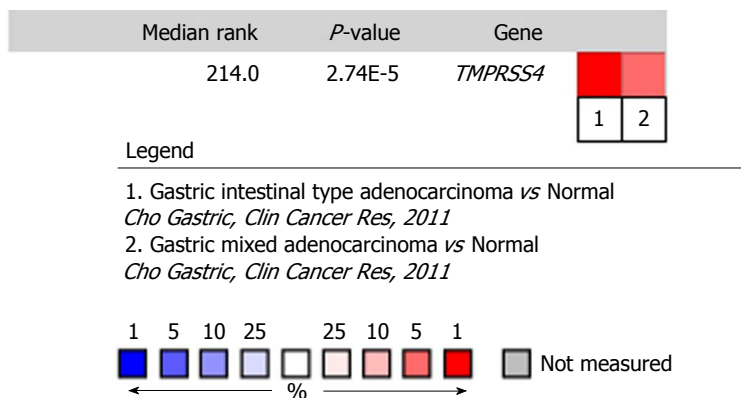


图 4 *TMPRSS4*在胃肿瘤的中差异表达的芯片研究数据集。

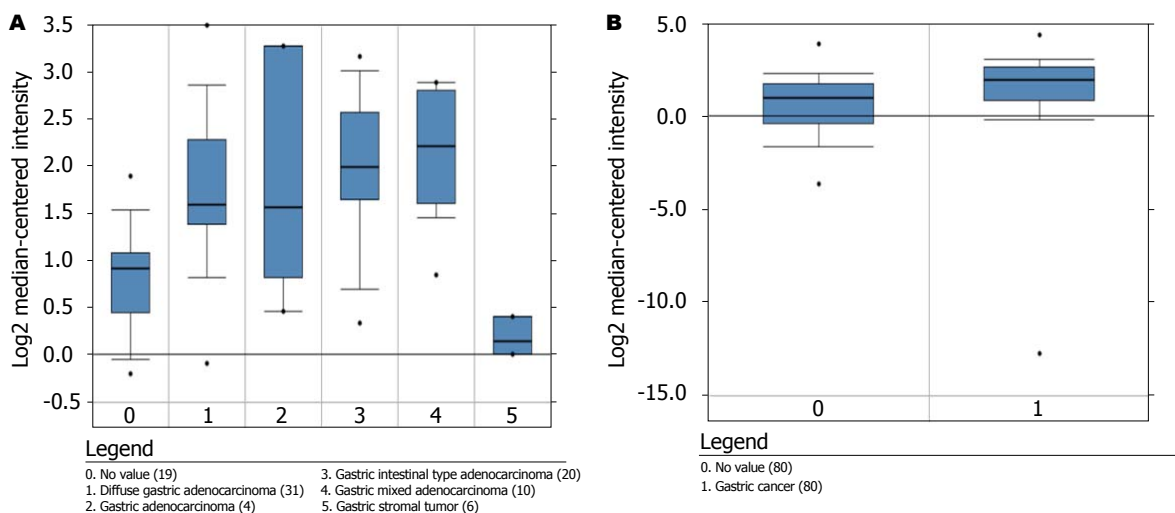


图 5 胃癌组织与正常组织中*TMPRSS4*差异表达芯片数据比较的箱式图。A: 数据来自Cho Gastric Statistics; B: 数据来自Cui Gastric Statistics。

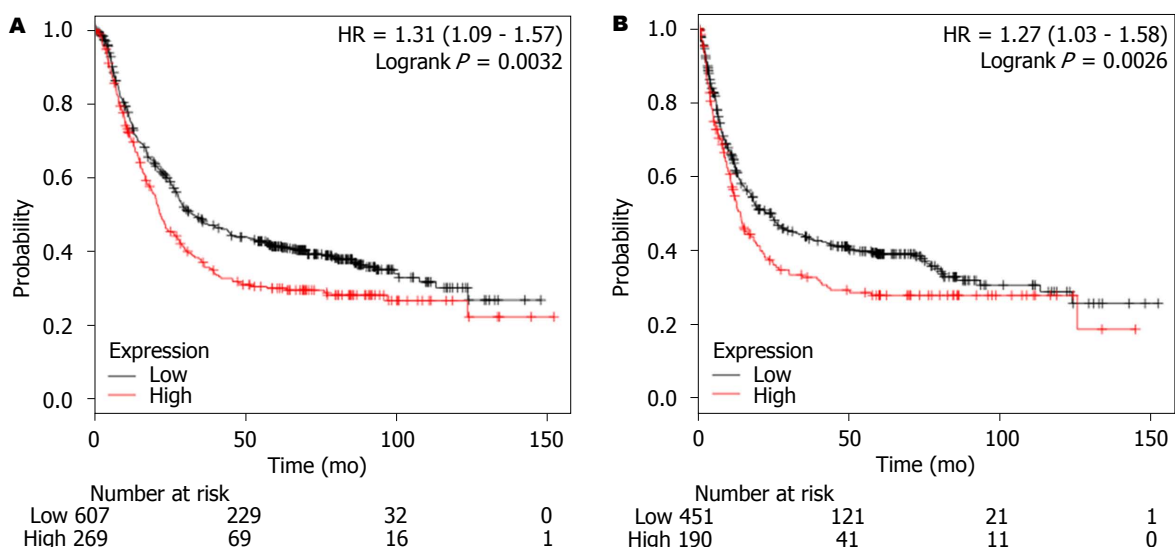


图 6 *TMPRSS4*高低表达胃癌患者生存曲线。A: 总生存比较; B: 无疾病进展生存比较。

1.31, 95%CI: 1.09-1.57, $P < 0.05$). 高低表达组中位无疾病进展生存时间显著低于低表达组(HR = 1.27, 95%CI:

1.03-1.58, $P < 0.05$). 免疫组化显示*TMPRSS4*阳性表达与患者肿瘤是否侵犯血管存在相关性, *TMPRSS4*阳性患

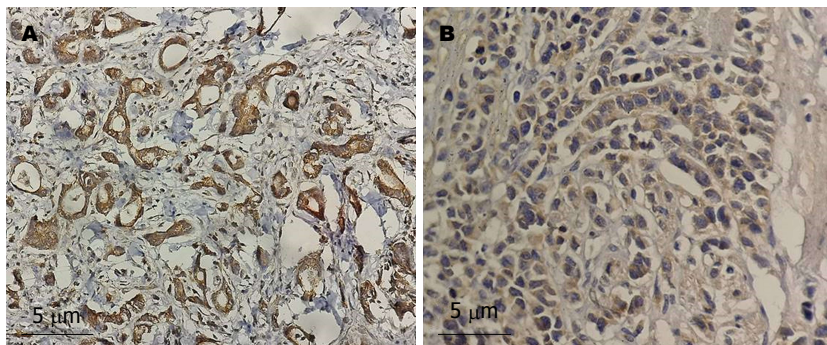


图 7 *TMPRSS4*蛋白主要表达于细胞膜和细胞质, 程棕褐色颗粒. A: *TMPRSS4*蛋白高表达 × 400; B: *TMPRSS4*蛋白低表达 × 200.

者肿瘤侵犯血管比显著高于阴性者($P < 0.05$).

实验结论

GC患者癌组织中*TMPRSS4*基因表达水平明显升高, 其高表达与患者的预后不良相关, 且高表达者肿瘤侵犯血管比例较高.

展望前景

*TMPRSS4*基因在GC组织中高表达并与肿瘤侵犯血管有关, 其高表达者预后不良. *TMPRSS4*可作为GC患者预后不良的潜在分子标志物.

4 参考文献

- 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* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. *中国肿瘤临床* 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 赵德娥, 张辉, 尚慧强, 朱天兴, 苗涛, 彭小会, 李宝贤. 城固县胃癌的流行病学分析. *中国肿瘤临床与康复* 2014; 21: 1436-1438 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2014.12.09]
- 李雪平, 刘河霞, 侯锦乡, 庞淑珍, 柴源, 李玉华. 延安地区胃癌发生部位的流行病学特征分析. *国际消化病杂志* 2017; 37: 194-197 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.03.016]
- Chen L, Wei S, Ye Z, Zeng Y, Zheng Q, Xiao J, Wang Y, Zhuo C, Lin Z, Li Y. [Analysis of risk factors and prognosis of No.8p lymph node metastasis in cases with advanced gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017; 20: 218-223 [PMID: 28226359]
- Li X, Liu S, Yan J, Peng L, Chen M, Yang J, Zhang G. The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6945743 [PMID: 29853864 DOI: 10.1155/2018/6945743]
- Heiss MM, Babic R, Allgayer H, Gruetzner KU, Jauch KW, Loehrs U, Schildberg FW. Tumor-associated proteolysis and prognosis: new functional risk factors in gastric cancer defined by the urokinase-type plasminogen activator system. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2084-2093 [PMID: 7636552 DOI: 10.1200/JCO.1995.13.8.2084]
- de Aberasturi AL, Calvo A. *TMPRSS4*: an emerging potential therapeutic target in cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 4-8 [PMID: 25203520 DOI: 10.1038/bjc.2014.403]
- Cho JY, Lim JY, Cheong JH, Park YY, Yoon SL, Kim SM, Kim SB, Kim H, Hong SW, Park YN, Noh SH, Park ES, Chu IS, Hong WK, Ajani JA, Lee JS. Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1850-1857 [PMID: 21447720 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2180]
- Cui J, Chen Y, Chou WC, Sun L, Chen L, Suo J, Ni Z, Zhang M, Kong X, Hoffman LL, Kang J, Su Y, Olman V, Johnson D, Tench DW, Amster IJ, Orlando R, Puett D, Li F, Xu Y. An integrated transcriptomic and computational analysis for biomarker identification in gastric cancer. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 1197-1207 [PMID: 20965966 DOI: 10.1093/nar/gkq960]
- Szász AM, Lánckzy A, Nagy Á, Förster S, Hark K, Green JE, Boussioutas A, Busuttill R, Szabó A, Györfy B. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. *Oncotarget* 2016; 7: 49322-49333 [PMID: 27384994 DOI: 10.18632/oncotarget.10337]
- 皇甫深强, 展鹏远, 郭伟, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 跨膜丝氨酸蛋白酶4蛋白在直肠癌中的表达及临床意义. *现代肿瘤医学* 2017; 25: 2764-2767 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.17.019]
- 李培超, 田辉, 岳韦名, 王新涛, 邢燕来, 段文飞, 王晓磊. 早期非小细胞肺癌组织中*TMPRSS4*的表达与肿瘤血管形成的关系. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 484-488 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.013]
- 左宁, 何新阳, 朱海, 朱海星, 金荣, 陈志强, 刘成业. 跨膜丝氨酸蛋白酶4在胃癌组织中的表达及其临床意义. *安徽医科大学学报* 2017; 52: 1521-1524 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.10.023]
- 习举云, 熊小勇. *TMPRSS4*及Smac在胃癌侵袭和转移中的机制及临床意义的研究. *海南医学院学报* 2013; 19: 152-155 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.2013.02.040]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁, 昆明市第三人民医院肿瘤介入科 云南省昆明市 650200

罗煜, 副主任医师, 从事肝癌的介入治疗.

基金项目: 云南省科学技术厅资助项目, No. 2018IC115; 昆明市科学技术局科技保障民生发展计划重大项目, No. 2017-1-S-15304; 昆明市科学技术局科技保障民生发展计划重大项目, No. 2017-1-S-15735.

作者贡献分布: 文章撰写由罗煜完成; 收集资料由黄红丽与李红娟完成; 手术实施由张洁、周宇君及徐斌完成; 统计分析由王洁完成; 课题设计与文章修改由付海艳完成.

通讯作者: 付海艳, 主治医师, 650200, 云南省昆明市官渡区吴井路319号, 昆明市第三人民医院肿瘤介入科, 昆明市肝脏肿瘤微创诊疗技术中心, fuhaiyan0622@163.com
电话: 0871-63528401

收稿日期: 2019-08-27

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival

Yu Luo, Hai-Yan Fu, Hong-Li Huang, Hong-Juan Li, Jie Zhang, Yu-Jun Zhou, Bin Xu, Jie Wang

Yu Luo, Hai-Yan Fu, Hong-Li Huang, Hong-Juan Li, Jie Zhang, Yu-Jun Zhou, Bin Xu, Jie Wang, Department of Cancer Intervention, the 3rd People's Hospital of Kunming, Kunming 650200, Yunnan Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Yunnan, No. 2018IC115; Science and Technology Protection Project for People's Livelihood Development of Kunming Science and Technology Bureau, No. 2017-1-S-15304 and No. 2017-1-S-15735.

Corresponding author: Hai-Yan Fu, Attending Physician, Department of Cancer Intervention, the 3rd People's Hospital of Kunming Liver tumor microinvasive diagnosis and treatment technology center of Kunming, No. 319, Wujing Road, Guandu District, Kunming 650200, Yunnan Province, China. fuhaiyan0622@163.com

Received: 2019-08-27

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

Abstract BACKGROUND

Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and microwave ablation (MWA) are the main methods for the treatment of liver cancer worldwide. TACE can block the blood vessels of liver cancer and clearly show the area where the tumor is located. The solid tumor can be completely ablated by MWA. However, postoperative recurrence is still a difficult problem to solve.

AIM

To assess the efficacy of TACE combined with MWA in the treatment of liver cancer at early Barcelona clinic liver cancer (BCLC) stage and identify the factors affecting recurrence.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 42 patients with post-hepatitis B virus (HBV) liver cancer at early BCLC stage who underwent TACE combined with MWA at our hospital from February 2016 to November 2017. After surgery, the efficacy was evaluated and complications were recorded. The patients were followed at 1 mo, 2 mo, 3, mo 6 mo, 12 mo, and 18 mo after WMA for CT, alpha fetoprotein (AFP), liver function, or hepatic angiography, and the time to recurrence was recorded.

RESULTS

By the last follow-up, the total effective rate was 61.5% and the lesion control rate was 84.2%. The median progression-free-survival (PFS) was 7.3 mo (range, 2.3-34). Univariate analysis showed that female patients had a PFS of 14 mo and male patients had a PFS of 11 mo. Patients \geq 60 years of age had a PFS of 3.8 mo, and patients < 60 years of age had a PFS of 8.9 mo. The PFS of patients with tumor < 3 cm, 3 to 5 cm, and 5-10 cm was 14, 10.5, and 11.2 mo, respectively. The PFS of patients with single tumor and multiple tumors was 13.6 and 4 mo, respectively. The PFS of patients with Child A and Child B disease was 20.8 mo vs 11.2 mo. The PFS of BCLC stage 0 patients and BCLC stage A patients was 15.5 mo vs 11.2 mo. HBV-DNA positive patients had a PFS of 11.2 mo, and HBV-DNA negative patients had a PFS of 13.3 mo. The median PFS of HBeAg-positive cases was 11.2 mo, and that of HBeAg-negative cases was 13.3 mo. Univariate analysis showed that gender, age, Child grade, number of tumors, and BCLC stage were significantly correlated with PFS, but tumor size, preoperative HBV-DNA, and HBeAg status did not. In multivariate analysis, Child grade, BCLC stage, and gender were identified to be independent risk factors for PFS in early BCLC stage liver cancer patients undergoing sequential treatment of TACE and MWA ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TACE combined with MWA is safe and effective in the treatment of early BCLC stage liver cancer. Child grade, BCLC stage, and gender may affect postoperative recurrence.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transcatheter arterial chemoembolization; Microwave ablation; Early liver cancer; Recurrence

Luo Y, Fu HY, Huang HL, Li HJ, Zhang J, Zhou YJ, Xu B, Wang J. Transcatheter arterial chemoembolization combined with microwave ablation for treatment of early liver cancer: Efficacy and prognostic factors for progression-free survival. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1201-1208

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1201.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1201>

摘要

背景

经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和微波消融术(microwave ablation, MWA)是国内外肝癌治疗的主要手段, TACE术可阻断肝癌供血血管, 并可清晰显示肿瘤所在区域, 序贯应用MWA可以将实体瘤完全消融, 但无论哪种术式, 肝癌术后复发问题都难以解决。

目的

分析经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌的效果及影响复发的因素。

方法

回顾性分析了2016-02/2017-11在昆明市第三人民医院行TACE联合MWA治疗的乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后的BCLC早期肝癌患者42例, 术后即刻评价疗效, 记录并发症, 所有患者完成MWA后1 mo、2 mo、3 mo、6 mo、12 mo、18 mo复查增强CT、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、肝功和或肝动脉造影, 记录复发时间。

结果

截至随访时, 手术总有效率为61.5%, 病灶控制率为84.2%。中位无进展生存期 (progression-free-survival, PFS)为7.3 mo(范围2.3-34 mo)。单因素分析中, 女性患者的PFS为14 mo, 男性的PFS为11 mo。≥60岁的患者PFS为3.8 mo, <60岁患者的PFS为8.9 mo。<3 cm的肿瘤PFS为14 mo, 3-5 cm为10.7 mo, 5-10 cm以上的肿瘤PFS为11.2 mo。单个肿瘤的PFS为13.6 mo, ≥2个肿瘤的PFS为4 mo。Child A级的PFS为20.8 mo, Child B级的PFS为11.2 mo, Child A级患者的PFS高于Child B级的患者。BCLC 0期的患者PFS为15.5 mo, BCLC A期的患者PFS为11.2 mo, BCLC 0期患者的PFS明显高于BCLC A期。术前HBV-DNA阳性的患者PFS为11.2 mo, HBV-DNA阴性的患者PFS为13.3 mo。HBeAg阳性的中位PFS为11.2 mo, HBeAg阴性的PFS为13.3 mo。单因素分析显示, 性别、年龄、Child分级、肿瘤数目、BCLC分期有统计学差异, 肿瘤大小、术前HBV-DNA、HBeAg阳性无统计学差异。在多因素分析中, Child分级、BCLC A期、性别为影响TACE序贯MWA的HBV感染后的BCLC早期肝癌的PFS的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论

TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌是安全有效的, Child分级、BCLC分期、性别可能影响术后复发。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 经肝动脉化疗栓塞术; 微波消融术; 早期肝癌; 复发

核心提要: 对于乙肝病毒感染引发的巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌, 经肝动脉化疗栓塞术序贯微波消融术治疗是安全可行的, 术后管理和随访至关重要, 除规范抗病毒外, 应定期随访监测复发。Child分级、BCLC分期和性别可能是影响无进展生存期的重要因素, 随访时需加强关注。

罗煜, 付海艳, 黄红丽, 李红娟, 张洁, 周宇君, 徐斌, 王洁. 经肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗BCLC早期肝癌的效果及无进展生存期的影响预后因素分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1201-1208

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1201.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1201>

0 引言

国际癌症机构发布了来自185个国家36种癌症的发病率和死亡率, 2018年肝癌新发病例数841080人, 占总数的4.7%, 死亡人数781631人, 占总死亡人数的8.2%^[1]. 来自中国癌症中心的数据显示, 2003-2015年城市中肝癌的总体生存率下降^[2], 我国肝癌的发病率和死亡率均高于全球. 在我国, 肝癌公认的诱因是乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染. 肝癌的早诊早治对于提高生存率至关重要. 巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)包括0期到D期5个阶段, 是目前国内外肝癌分期管理的最常用方法, 其中0期的极早期和A期的早期都可归为早期, BCLC指南认为早期肝癌切除、移植、消融都是可以选择的策略^[3]. 然而, 中国以HBV诱因的肝癌多发, 由于乙肝病毒的复制等问题, 术后复发率相对较高需反复手术限制了外科应用, 肝移植成功率低、术后风险高, 且由于供肝选择困难以及HBV再感染问题, 可以优先考虑介入治疗. 本研究回顾性分析了2016-02/2017-11在昆明市第三人民医院行经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合微波消融术(microwave ablation, MWA)治疗的HBV感染后的BCLC早期肝癌患者42例的临床资料, 观察治疗效果及安全性.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会批准, 所有病例均获得了患者的书面知情同意书, 仅用于治疗 and 用于临床研究的数据. 根据2018年中国临床肿瘤学会的建议, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断基于非侵入性标准. 根据BCLC分期系统, BCLC 0期定义为单个肿瘤<2 cm、无门脉高压; BCLC A期定义为单个肿瘤任何大小或者3个以内肿瘤, 但单个肿瘤大小均<3 cm, Child分级为A-B. 美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体力状况(performance status, PS)评分标准定义为, 0级定义为活动能力完全正常, 与起病前活动能力无任何差异, 1级定义为能自由走动及从事轻体力活动, 包括一般家务或者办公室工作, 但不能从事较重的体力活动. 纳入标准: (1)在TACE和MWA之前没有相关的肝癌治疗; (2)HBsAg阳性; (3)BCLC 0期和A期; (4)无严重的心肺肾功能异常,

无合并其他肿瘤; (5)血小板 $\geq 50 \times 10^9/L$; (6)ECOG PS评分0分或1分.

1.2 方法 TACE采用Seldinger插管技术, 经右股动脉插管, 肝固有动脉进行造影, 明确肿瘤大小、位置及供血血管, 采用微导管超选择至肿瘤供血动脉. 根据患者肿瘤大小行肝动脉灌注化疗栓塞术, 予罂粟乙碘油(3-13 mL)及化疗药物混悬剂联合明胶海绵颗粒明胶海绵颗粒(350-560 μm , 江苏恒瑞)栓塞肿瘤供血动脉. TACE术后平均8 d, MWA采用CT扫描定位, 明确肿瘤位置, 常规消毒麻醉后, 使用抽吸式组织活检针为引导针, 经皮穿刺至肿瘤病灶中心处, CT扫描后确定消融针位置(一次性水冷微波消融针由南京维京九洲器械提供, 型号: MTC-3CA-II18, 规格: 1.8 mm \times 150 mm, 1.8 mm \times 180 mm), 微波功率20 W, 6 s试针成功后, 沿引导针路径穿刺至肿瘤中心, CT确认消融针位置正确, 80 W消融6 min, 根据患者耐受程度调整功率, 但不低于50 W, 调整消融针位置, 消融直径超过肿瘤边缘1 cm. 术后即可复查CT观察有无出血等并发症. WMA术后即刻疗效评价: 肿瘤所在区域动脉期未见强化定义为完全消融(complete response, CR), 肿瘤病灶所在区域内局部动脉期有强化者, 定义为不完全消融(incomplete response, ICR). 对于ICR给与再次消融. 随访使用mRECIST指南评估治疗反应^[4]. 完全反应(complete reaction, CR)定义为所有靶病变中任何肿瘤内动脉期未见强化(最多两个可测量的肝脏病变); 部分反应(partial reaction, PR)定义为可见肿瘤内动脉期部分强化, 但可测量的肿瘤直径总和至少减少30%; 稳定(stable disease, SD)定义为PR和PD之间; 进展(progressive disease, PD)被定义为病变直径总和至少增加20%或出现新发病灶. 总有效率RR = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$; 病灶控制率 = (CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$. 随访开始时间为患入院后进行TACE当日, 截止时间为其出现疾病进展或死亡当日. 无进展生存期(progression-free-survival, PFS)定义为从TACE术开始至疾病进展或死亡当日. 所有患者完成WMA后1 mo、2 mo、3 mo、6 mo、12 mo、18 mo复查增强CT、AFP、肝功和HBV-DNA, 根据变化确定是否需要行肝动脉造影, 随访终点为2019-04-01.

统计学处理 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析. 计数资料以例或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 对于符合正态分布的计量资料以mean \pm SD表示, 不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示, 符合正态分布的组间比较采用t检验或方差分析, 不符合正态分布的采用秩和检验; 将单因素分析中 $P < 0.2$ 的指标纳入多因素分析中, 生存曲线采用Kaplan-Meier生存分析法, 组间生存曲线比较采用Log-rank检验. $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义. 对随访期间失访的病例, 统计学分析时按删失数据处理; 对末次随访仍未出现进展的病例, 统计学分析时按截尾数据处理.

2 结果

2.1 基线资料 在研究期间, 将42名患者中符合纳入标准的40名患者作为研究对象纳入本研究. 其中男性患者34例(89.4%), 女性患者6例(10.6%). 中位年龄为54岁(38, 68). 所有患者均为HBsAg阳性, 有12例患者(30%)为HBeAg阳性. 40例患者均口服核苷类似物抗病毒治疗, 抗病毒药物包括恩替卡韦、替诺福韦及阿德福韦酯. 肝功能Child A级32例(80%), Child B级8例(20%), HBV-DNA低于检测下限16例(参考范围为 $<1.00E+02$ IU/mL), 其余HBV-DNA中位数为 $1.42E+107(219-1.35E+108)$ IU/mL. 27例患者肿瘤直径 <3 cm(67.5%), 均值为 1.9 cm(1.3, 2.8), 8例患者 3 cm \leq 肿瘤直径 <5 cm(20%), 5例患者肿瘤直径 ≥ 5 cm, 最大肿瘤直径为 10 cm(12.5%), 其中4例患者有2个肿瘤, 其余均为单个肿瘤. 所有患者甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)均升高, 范围在 $40-3100$ μ g/LT. TACE术后平均 8 d(范围 $5-14$ d)实施WMA, 2例因肿瘤直径较大实施2次MWA.

2.2 治疗相关并发症 所有病人均未观察到严重的并发症. 主要并发症为栓塞后综合征, 栓塞后综合征包括发热(15%), 腹痛(20%)、转氨酶和黄胆红素轻度升高. 股动脉穿刺部位出血($n = 1$, 2.5%). 所有并发症均在对症治疗后 5 d内得到解决, 没有治疗相关的死亡.

2.3 手术效果和影响患者术后PFS的单因素结果 中位随访时间为 23 mo(范围 $18-34$ mo). 到随访时, 40例全部存活, 未出现失访. 在随访第 18 mo时, 手术总有效率为 61.5% , 病灶控制率为 84.2% . 中位PFS为 7.3 mo(范围 $2.3-34$ mo). 单因素分析显示, 女性患者的PFS为 14 mo, 男性的PFS为 11 mo; ≥ 60 岁的患者PFS为 3.8 mo, <60 岁患者的PFS为 8.9 mo; <3 cm的肿瘤PFS为 14 mo, $3-5$ cm为 10.7 mo, $5-10$ cm为 11.2 mo; 单个肿瘤的PFS为 13.6 mo, ≥ 2 个肿瘤的PFS为 4 mo; Child A级的PFS为 20.8 mo, Child B级的PFS为 11.2 mo, Child A级患者的PFS高于Child B级的患者; BCLC 0期的患者PFS为 15.5 mo, BCLC A期的患者PFS为 11.2 mo, BCLC 0期患者的PFS明显高于BCLC A期; 术前HBV-DNA阳性的患者PFS为 11.2 mo, HBV-DNA阴性的患者PFS为 13.3 mo; HBeAg阳性的中位PFS为 11.2 mo, HBeAg阴性的PFS为 13.3 mo. 单因素分析显示, 性别、年龄、Child分级、肿瘤数目、BCLC分期有统计学差异, 肿瘤大小、术前HBV-DNA、HBeAg阳性无统计学差异. 具体结果详见表1.

2.4 影响患者术后PFS的多因素结果 根据相关研究, 并

结合单因素分析结果, 选取性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤数目、Child分级、BCLC 0期和A期、术前HBV-DNA、HBeAg八个因素作为可能影响PFS的因素进行多重线性回归分析, 结果显示, 女性、BCLC 0期、Child A级患者PFS更高(图1A、图1B、图1C), 性别、BCLC 0期和A期、Child分级为影响TACE序贯MWA治疗HBV感染后的BCLC早期肝癌的PFS的独立危险因素($P<0.05$)(表2).

3 讨论

一直以来, 国内外多数研究只关注肝癌术后生存率, 少有研究关注术后复发的影响因素. 与欧洲国家的肝癌发病诱因不同, 我国肝癌的诱因多为HBV感染, 由于乙肝表面抗原难以完全清除, 不论何种手术方式, 术后复发是长期以来亟待解决的问题. 2018年欧洲肝脏病学会指南建议, 对于BCLC A期肝癌, 早期的孤立肿瘤是外科切除的合适候选者^[5]. 来自一项全球的肝癌中心的回顾性研究显示, 肝脏功能正常, BCLC 0-A原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的患者明显具有更好的无病生存率, 如果与慢性肝炎或肝硬化相关则不是这种情况. HBV感染引起的肝癌术后复发, 即使再次接受手术治疗效果也极差, 复发是影响肝癌术后生存时间的重要因素, 故研究术后复发影响因素意义重大.

已有研究指出, 慢性乙型肝炎患者肝癌根治性肝切除术后监测HCC与长期总体无复发率和无复发生存率有关^[6], 早期诊断在延长HCC术后生存期上可能起到了最重要的作用. 多数肝癌发现已至晚期, 在本研究中, 所有确诊的早期肝癌患者均来自于我院肝病内科, 并长期接受规范的核苷类似物抗病毒治疗, 多数患者在定期随访过程中发现了肝癌, 截止到随访时间点, 未出现死亡或者失访, 说明肝癌早期诊断和HBV感染后肝癌术后管理至关重要.

TACE是选择性地将细胞毒性药物递送到肿瘤部位, 通过动脉栓塞导致肿瘤缺血性坏死^[7]. 其优点是它可以保留肝脏功能^[8,9]. 现有研究中TACE最常使用的抗癌药物是多柔比星(36%), 其次是顺铂(31%), 表阿霉素(12%), 米托蒽醌(8%), 丝裂霉素(8%)^[10]. 经导管血管闭塞可通过各种栓塞剂实现, 包括可降解的明胶海绵和不可降解的产品, 如聚乙烯醇栓塞微球. 有研究显示, 在TACE/多柔比星治疗BCLC A期和B期乙肝和或丙肝后性肝癌时, 聚苯F涂层水凝胶微球的栓塞效果优于聚丙烯微球^[11]. 在本研究中, 考虑到术后复发可能多次手术的问题, TACE术基本选用明胶海绵, 原因在于明胶海绵可以再通, 尽量将对肝功的影响降至最低. 在TACE术后, 最大限度的保留了肝脏功能, 无一例患者因为术后

表 1 TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌影响患者PFS的单因素分析

因素	PFS(中位数(四分位数间距))	Z/ χ^2 值	P值
性别		-2.376	0.016
男	11.34 (9.80)		
女	14.04 (11.92)		
年龄		-2.003	0.045
≥ 60	3.75 (10.88)		
< 60	8.96 (10.46)		
肿瘤大小		4.706	0.095
< 3 cm	14.02 (9.71)		
3 cm	10.71 (10.28)		
5 cm	11.27 (12.95)		
肿瘤数目		-2.673	0.008
1个	13.58 (10.78)		
≥ 2 个	3.94 (1.44)		
Child分级		-2.485	0.013
A	20.79 (10.81)		
B	11.17 (10.03)		
BCLC分期		-2.095	0.036
0	15.45 (9.73)		
A	11.19 (10.90)		
术前HBV-DNA		-0.75	0.453
阴性	13.30 (10.69)		
阳性	12.16 (10.73)		
HbeAg		-0.291	0.771
阴性	13.32 (11.67)		
阳性	11.21 (8.29)		

TACE: 经肝动脉化疗栓塞术; MWA:微波消融术; BCLC: 巴塞罗那临床肝癌分期; PFS: 无进展生存期; HBV: 乙肝病毒.

表 2 TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌影响患者PFS的多因素分析

变量	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t值	P值
性别	-20.86	5.00	-0.59	-4.17	<0.001
年龄	0.10	0.15	0.08	0.65	0.518
肿瘤大小	0.18	1.10	0.04	0.16	0.871
肿瘤数目	1.62	4.79	0.05	0.34	0.737
Child分级	-18.42	4.00	-0.62	-4.60	<0.001
BCLC分期	-12.85	4.90	-0.57	-2.62	0.012
术前HBV-DNA	3.86	2.74	0.18	1.41	0.165
HbeAg	0.02	3.17	0.00	0.01	0.994

TACE: 经肝动脉化疗栓塞术; MWA:微波消融术; BCLC: 巴塞罗那临床肝癌分期; PFS: 无进展生存期.

并发症影响序贯的MWA.

研究显示, Child A级^[12,13]是肝癌患者局部消融后影响预后的因素, 与我们研究结论一致, 在术后复发时间上, Child A级的PFS明显长于Child B级的患者, 也有报道指出肿瘤大小和对治疗的反应^[14]也是影响预后的原因之一. 与射频消融(radiofrequency ablation, RFA)相比,

MWA可提供比射频消融更好的肿瘤反映^[15]. 一项来自亚洲的Meta分析显示, MWA在3年生存率上略显优势, 但二者统计学上无显著性差异; 在复发上, MWA明显优于RFA, 尤其对肿瘤体积大的肝癌优势更显著, 二者具有统计学差异^[16]. 在TACE联合RFA和MWA治疗大、中型HCC的回顾性研究中发现, TACE联合RFA组1年,

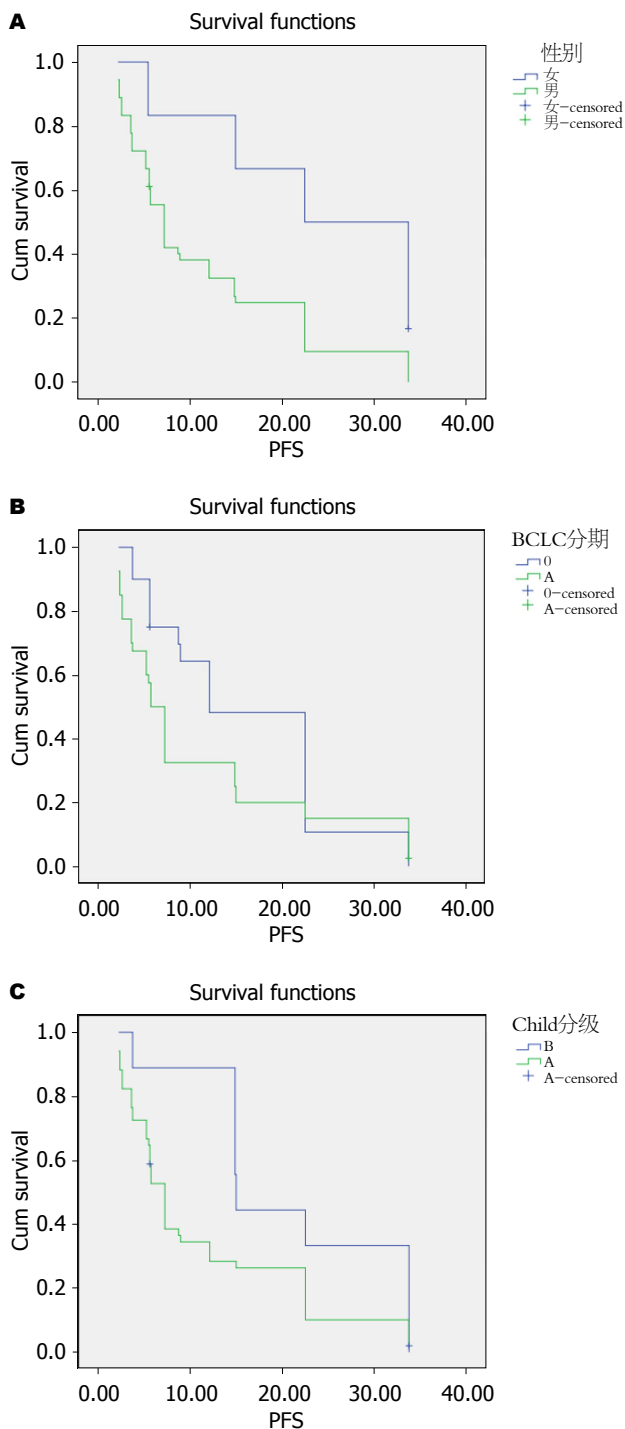


图1 Kaplan-Meier生存曲线分析. A: 不同性别的患者; B: BCLC 0期和A期患者; C: 不同Child分级患者.

2年和3年累积生存率分别为68.30%, 36.60%和14.60%, 而TACE+MWA组分别为79.40%, 53.00%和38.20%. TACE联合RFA组无瘤生存率分别为53.70%, 29.30%和12.20%, TACE联合MWA组无瘤生存率分别为58.80%, 38.20%和29.40%. 两组存活率的差异以及术后不良反应的差异均无统计学意义^[17]. 在本研究中, 全部病例采用TACE序贯MWA, 结果显示肿瘤大小并不是影响PFS

的主要因素. 截止到随访之日, 所有病人全部存活, 故术后整体存活率需要进一步观察研究.

在孤立大肝癌和多发肝癌的治疗中, 与单独TACE相比, TACE+MWA在延长总生存期(overall survival, OS)方面具有更多优势, 疾病进展时间延长^[18]. TACE+MWA组的进展时间和OS中位数分别为12.5 mo和26.6 mo, TACE组分别为6.7 mo和17.1 mo. TACE+MWA组的1年, 2年和3年OS率分别为85.9%, 59.8%和32.6%, TACE组的复发率分别为74.7%, 96.4%和97.6%. 该研究的术后复发时间明显长于我们的研究, 但是我们发现, 该研究中, 应用了50 mg的洛铂灌注化疗栓塞, 术后出现了发热(77.2%), 腹痛(68.5%), 呕吐(39.1%), I-II级骨髓抑制(3.2%)等并发症, 术后并发症发生率高于我们的研究, 尽管我们的研究显示复发时间相对较短, 但是到随访时, 患者1年的OS达到100%. 在TACE术中应用化疗药物可能推后复发的时间, 但是是否对OS产生有益影响, 还需要临床大样本、随机、多中心的头对头的比较研究. 据报道, 肿瘤的数量预测了肝内扩散的程度^[19], 肿瘤个数越多复发的机会越高. 在本研究中, 纳入的患者均为1-2个肿瘤, 且多数患者为单发肿瘤, 所以肿瘤个数并未对PFS产生影响. HBV肝癌的患者中, 女性和较低的PS评分是TACE术后乙肝病毒再激活的重要原因^[20]. 女性也较男性患者更容易出现TACE术后呕吐^[21], 在本研究中, 并未采用化疗药物, 故出现呕吐并发症的比率大大降低, 结果显示女性比男性有更长的PFS, 考虑是因为本研究的女性患者仅有6例, 比率较低造成, 而且所有患者均持续应用核苷类似物抗病毒治疗, 并未出现术后HBV再激活. 鉴于男性患者有更高的吸烟、饮酒的比率^[22], 故通常肝癌术后男性的OS低于女性患者. 在本研究中, 尚需继续观察.

本研究尚有不足之处, 研究为单臂研究, 未设置对照组, 如手术切除或TACE序贯RAF治疗组, 在以后的研究中, 可完善补充相关数据, 对比不同治疗方法的疗效及安全性等.

通过本研究, 对于HBV感染后的BCLC早期肝癌患者, TACE序贯MWA是有效的方法之一, 且不良反应少, 性别、BCLC分级和Child分期是影响术后复发的重要因素, 抗病毒的全程管理和术后监测对于管理HBV感染后的早期肝癌至关重要.

文章亮点

实验背景

经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemo-

embolization, TACE)和微波消融术(microwave ablation, MWA)是目前各大肝癌指南均推荐的肝癌治疗方法, 因不同国家和地区肝癌发生的诱因不完全相同, 加之肿瘤异质性问题, 术后复发率高, 影响患者的总生存期和生活质量。

实验动机

为了探讨TACE序贯MWA治疗巴塞罗那临床肝癌分期(barcelona clinic liver cancer, BCLC)早期肝癌的效果, 以及哪些因素可能影响术后无进展生存期(progression-free-survival, PFS), 为临床肝癌治疗选择和术后监测提供一定的理论依据。

实验目标

找出影响TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌术后的PFS因素, 包括单因素与多因素分析的结果, 作为以后临床相同或相似手术后监测复发的根据之一。

实验方法

采用前瞻性研究方法, 通过长期随访调查, 记录数据。分析数据采用单因素及多因素分析, 生存曲线采用Kaplan-Meier生存分析法。

实验结果

本研究已达到实验目的, TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌手术总有效率为61.5%, 病灶控制率为84.2%。中位PFS为7.3 mo(范围2.3-34 mo), 说明TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌有效率尚可, 病灶控制率较高。在影响术后PFS的单因素分析中, 性别、年龄、肿瘤数目、Child分级和BCLC分期均有统计学差异。而在影响术后PFS的多因素分析结果中, Child分级、BCLC分期、性别显示有统计学差异。提示在TACE序贯MWA治疗早期肝癌后, 要注意监测Child分级、BCLC分期和性别, 三者可能影响PFS。

实验结论

本研究认为, TACE序贯MWA治疗BCLC早期肝癌是临床优先考虑的治疗策略之一, Child分级、BCLC分期、性别是影响术后PFS的重要因素。

展望前景

本组病例将继续观察研究, 选择OS为观察终点, 研究PFS和OS的关系, 以及BCLC早期肝癌的整体OS究竟如何。

4 参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of

incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]

2 Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, Xia C, Sun K, Yang Z, Li H, Wang N, Han R, Liu S, Li H, Mu H, He Y, Xu Y, Fu Z, Zhou Y, Jiang J, Yang Y, Chen J, Wei K, Fan D, Wang J, Fu F, Zhao D, Song G, Chen J, Jiang C, Zhou X, Gu X, Jin F, Li Q, Li Y, Wu T, Yan C, Dong J, Hua Z, Baade P, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e555-e567 [PMID: 29653628 DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X]

3 Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

4 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60 [PMID: 20175033 DOI: 10.1055/s-0030-1247132]

5 European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236 [PMID: 29628281 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019]

6 Li ZL, Wu H, Wei YP, Zhong Q, Song JC, Yu JJ, Li C, Wang MD, Xu XF, Li JD, Han J, Xing H, Lau WY, Wu MC, Shen F, Yang T. Impact of Surveillance in Chronic Hepatitis B Patients on Long-Term Outcomes After Curative Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019 [PMID: 31388886 DOI: 10.1007/s11605-019-04295-w]

7 Wang YX, De Baere T, Idée JM, Ballet S. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 96-121 [PMID: 25937772 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.03]

8 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]

9 Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711 [PMID: 18477802 DOI: 10.1093/jnci/djn134]

10 Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 6-25 [PMID: 17103105 DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3]

11 Lee SH, Lin CY, Hsu YC, Liu YS, Chuang MT, Ou MC. Comparison of the Efficacy of Two Microsphere Embolic Agents for Transcatheter Arterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Cancer Res Treat* 2019 [PMID: 31048665 DOI: 10.4143/crt.2019.018]

12 Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2013; 58: 724-729 [PMID: 23178708 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.009]

13 Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Yoo BC. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007; 17: 684-692 [PMID:

17093964 DOI: 10.1007/s00330-006-0461-5]

14 Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J; Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360 [PMID: 15565564 DOI: 10.1002/hep.20465]

15 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, Roberts LR, Heimbach JK. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68: 723-750 [PMID: 29624699 DOI: 10.1002/hep.29913]

16 Huang Q, Yang H, Lin QN, Qin X. 'Microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis': Two issues should be noted. *Int J Hyperthermia* 2016; 32: 345 [PMID: 27114186 DOI: 10.3109/02656736.2016.1164906]

17 Cotofana S, Lachman N. The Superficial Face Dissection as an Example for Integrating Clinical Approaches, Authentic Learning, and Changing Perspectives in Anatomy Dissection. *Anat Sci Educ* 2019; [PMID: 30941866 DOI: 10.1002/ase.1881]

18 Zheng L, Li HL, Guo CY, Luo SX. Comparison of the Efficacy and Prognostic Factors of Transarterial Chemoembolization Plus Microwave Ablation versus Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with a Large Solitary or Multinodular Hepatocellular Carcinomas. *Korean J Radiol* 2018; 19: 237-246 [PMID: 29520181 DOI: 10.3348/kjr.2018.19.2.237]

19 Zhong JH, Rodríguez AC, Ke Y, Wang YY, Wang L, Li LQ. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e396 [PMID: 25621684 DOI: 10.1097/MD.0000000000000396]

20 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134 DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8665]

21 Wang SY, Zhu WH, Vargulick S, Lin SB, Meng ZQ. Nausea and vomiting after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5995-6000 [PMID: 24289614 DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5995]

22 Wu EM, Wong LL, Hernandez BY, Ji JF, Jia W, Kwee SA, Kalathil S. Gender differences in hepatocellular cancer: disparities in nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and liver transplantation. *Hepatoma Res* 2018; 4 [PMID: 30687780 DOI: 10.20517/2394-5079.2018.87]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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)

小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展

冯新, 李晓晴, 姜政

冯新, 李晓晴, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

冯新, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 本综述选题、资料查阅及撰写由冯新与李晓晴完成; 姜政负责综述指导与审校。

通讯作者: 姜政, 教授, 主任医师, 400016, 重庆市渝中区友谊路1号, 重庆医科大学附属第一医院消化内科. jiangz1753@163.com
电话: 023-89012021

收稿日期: 2019-08-07

修回日期: 2019-09-02

接受日期: 2019-09-08

在线出版日期: 2019-10-08

Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis

Xin Feng, Xiao-Qing Li, Zheng Jiang

Xin Feng, Xiao-Qing Li, Zheng Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, No. 1, Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2019-08-07

Revised: 2019-09-02

Accepted: 2019-09-08

Published online: 2019-10-08

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is defined as a pathological fibro-inflammatory syndrome of the pancreas in individuals with genetic, environmental, and/or other risk factors who develop persistent pathological responses to parenchymal injury or stress. Because of its persistent symptoms, CP often requires lifelong

treatment, which seriously affects the quality of life of patients. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is an abnormal increase in the number of bacteria and/or changes in the bacterial flora, which symptoms are similar to those of CP. In recent years, a growing number of studies have shown that SIBO may be both an important manifestation of CP and a cause of aggravating intestinal symptoms and malnutrition in patients with CP. Anti-bacterial therapy for SIBO may improve the symptoms and quality of life of patients with CP. In this paper, we discuss the relationship between SIBO and CP.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Small intestinal bacterial overgrowth; Mechanism; Therapy

Feng X, Li XQ, Jiang Z. Small intestinal bacterial overgrowth and chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1209-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1209>

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是一种由遗传、环境等因素引起的胰腺病理性纤维炎性综合症, 因其症状顽固, 迁延不愈, 常需终身治疗, 严重影响患者生活质量. 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)指小肠内细菌数量异常升高和(或)菌群种类改变, 其症状与CP消化道症状相似. 近年越来越多的研究表明, 两者间关系密切, SIBO可能既是CP的重要表现, 又是加重CP患者肠道症状和营养不良的原因之一, 针对SIBO的抗菌治疗可能改善CP患者的肠道症状, 提高其生活质量. 本文就CP与SIBO关系作一简要综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胰腺炎; 小肠细菌过度生长; 机制; 治疗

核心提要: 小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)与慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)关系密切, SIBO既是CP的重要临床表现, 又是影响CP患者临床症状的原因之一, 已有研究发现针对SIBO的抗菌治疗可改善CP患者肠道症状. 本文从多个方面阐述两者间的相关性, 以为CP患者的治疗提供新的思路.

冯新, 李晓晴, 姜政. 小肠细菌过度生长与慢性胰腺炎关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(19): 1209-1214

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1209>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是指由遗传和环境等因素引起胰腺组织结构和功能持续性损害, 胰腺实质弥漫性的发生慢性进行性炎症, 导致胰腺组织和(或)胰腺功能不可逆的损害^[1]. 随着疾病的进展, 可出现不同程度的胰腺萎缩和纤维化、胰管扭曲、狭窄和扩张、胰腺实质钙化、假性囊肿、内外分泌功能不全、门静脉及脾静脉血栓形成等. 临床表现为反复腹痛、脂肪泻、消瘦、营养不良、血糖升高甚至黄疸等. 在全球范围内, CP的发病率为9.62/10万, 死亡率为0.09/10万, 其中以男性为主, 其数量约为女性的2倍^[2].

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等^[3], 严重者可有贫血、营养不良、维生素和铁缺乏等全身症状. SIBO与CP症状相似, 两者间可能存在某些内在联系, 本文就近年来关于两者间相关性的研究做一系统阐述, 以期对CP的诊疗提供新的思路.

1 SIBO的诊断技术及诊断标准

1.1 小肠抽吸液培养 一直以来, 小肠抽吸液培养被认为是诊断SIBO的金标准, 近端小肠液菌落数 $\geq 10^5$ CFU/mL, 可诊断为SIBO^[4,5], 近年来也有人提议将SIBO的诊断阈值降低为 10^3 CFU/mL^[6]. 但该方法成本高、耗时长、具有侵入性、可重复性低, 且存在诸多限制, 如易受口腔细菌污染而造成假阳性, 难以检测到远端小肠细菌而易造成假阴性, 专性厌氧菌难以培养等^[4,7], 使其在临床中难以得到广泛的开展与应用.

1.2 呼气试验 健康成人肠道中平均有100 mL气体, 其中 H_2 和 CH_4 仅通过肠道微生物发酵碳水化合物产生, 产生的气体通过肠壁被吸收, 随着血液流经肺部, 随呼吸

排出体外并被气相色谱仪测量^[6], 这就是呼气试验的原理. 最新北美专家共识^[6]认为, 在服用10 g乳果糖或75 g葡萄糖后的90 min内, H_2 水平较基础值上升 ≥ 20 ppm或者 CH_4 水平较基础值上升 ≥ 10 ppm, 并排除碳水化合物吸收不良之后, 可诊断为SIBO. 相比于小肠抽吸液培养, 呼气试验具有简单、廉价、无创及可重复性的特点, 更容易受到病人的接受. 但有研究^[8,9]发现呼气试验的准确性会受到小肠运输时间的影响, 部分患者在 H_2 高峰来临前底物已到达盲肠, H_2 水平的升高可能是未被吸收的底物在结肠中被发酵所致的假阳性结果, 因此建议联合呼气试验和核素闪烁扫描来检测SIBO.

1.3 胶囊技术 近年来, 已有研究^[10]将胶囊技术用于SIBO的诊断. 气体传感胶囊在被吞入后, 可随肠道蠕动实时测量肠腔内气体的浓度及温度, 并将数据传输至接收器. 相比于呼气试验间接测量气体浓度, 气体传感胶囊能够在肠道中对气体进行直接测量, 减少了生理干预, 提高了检测灵敏度. 目前其有效性及安全性已在临床试验中得到验证, 有望在未来的临床工作中得到推广.

2 SIBO在CP中的流行情况

SIBO与CP关系密切, 相关研究^[11-20]已表明SIBO在CP中的患病率为14%-92%. Lee等^[20]的研究除外了有胃肠道手术史的患者, 纳入了98例CP患者, 其结果表明CP患者SIBO发病率较高, 达40.8%. Ní Chonchubhair等^[19]在德国进行的一项研究中纳入了35例CP患者及31例健康对照组, 观察到SIBO在CP患者中发病率为14.3%, 而健康对照组为0%. 同时, Therrien等^[18]在相似研究中入选了31例CP患者和40例对照组, 发现CP患者SIBO发病率为38.7%, 显著高于对照组2.5%, 也证实了SIBO在CP中有着较高的发病率. 另外, Capurso等^[21]对2015-08前的9项相关研究进行了荟萃分析, 发现在336名CP患者中, SIBO患病率为36%, 并对其中6项病例对照研究进行分析, 显示CP患者和对照组的SIBO阳性比为4:1. 尽管目前关于CP与SIBO关系的研究多为小规模研究, 诊断标准及入选人群没有统一, 且这些研究中CP患者的SIBO发生率不尽相同, 然而多项研究结果均证实SIBO在CP患者中有较高的发病率, 提示CP可能会导致SIBO(表1).

3 CP与SIBO之间的相互影响

3.1 CP导致SIBO的可能机制 CP导致SIBO的具体机制尚不完全明确, 目前认为可能的机制有以下几点.

3.1.1 肠道运动障碍: 通常来讲, 肠道的蠕动会减少腔内细菌生长, 而对于CP患者, 有许多原因会减缓小肠运动从而导致SIBO. 有研究表明^[22], 胰腺炎症可能会通过全身炎症反应而延长小肠移行性运动复合波, 减少肠道的

表 1 SIBO在CP中流行情况的研究汇总

作者	出版年份	国家	检测方法	CP例数	SIBO患病数	SIBO患病率
Casellas等 ^[11]	1998	西班牙	GHBT	15	6	40%
Trespi等 ^[12]	1999	意大利	GHBT	35	12	34.2%
Mancilla等 ^[13]	2008	智利	LHBT	14	13	92.8%
Grigor'eva等 ^[14]	2010	俄罗斯	LHBT	102	80	79%
Kumar等 ^[15]	2014	印度	GHBT	68	10	14.7%
Signoretti等 ^[16]	2014	意大利	GHBT	43	9	20.9%
Kim等 ^[17]	2015	韩国	LHBT	36	17	47%
Therrien等 ^[18]	2016	加拿大	LHBT	31	12	38.7%
Ní Chonchubhair等 ^[19]	2018	德国	GHBT	35	5	14.3%
Lee等 ^[20]	2019	美国	GHBT	98	40	40.8%

SIBO: 小肠细菌过度生长; CP: 慢性胰腺炎; GHBT: 葡萄糖氢气呼气试验; LHBT: 乳果糖氢气呼气试验.

收缩与推进, 诱发小肠内细菌过度生长和移位. 糖尿病是CP病人的常见并发症, 糖尿病神经病变会减慢小肠蠕动, 有利于SIBO的发生. 此外, CP病人阿片类止痛药的使用、外科手术均会影响小肠蠕动, 易使细菌在肠道内定植. 最后, CP患者胰腺腺泡细胞大量破坏, 胰酶分泌不足易导致营养吸收不良, 未被消化的营养物质(如脂肪、碳水化合物和蛋白质)进入回肠后将抑制胃排空及十二指肠-空肠蠕动, 这种回肠制动效应^[23]在SIBO的形成中也起着一定作用.

3.1.2 抗菌机制受损: 人体内正常胃液酸碱度为1-2, 足以杀灭胃内大部分细菌, 是胃肠道内重要的抗菌物质. 有指南建议^[24,25], 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)可作为CP患者胰酶治疗效果不佳时的辅助用药, 但抑酸剂的长期应用会导致胃酸缺乏, 破坏胃内酸性环境, 增加细菌定植机会而使宿主更容易受到肠道感染. 此外, 正常胰液同样具有抗菌作用, CP患者因胰腺外分泌功能不全, 其分泌的胰液抗菌活性受损, 同样易使大量细菌在肠道定植^[26].

3.1.3 饮酒: CP患者常有大量饮酒史, 而饮酒可能与SIBO存在联系. 酒精通过降低绒毛膜酶水平、破坏肠绒毛上皮细胞、使黏膜纤维化以及对黏膜上皮的直接毒性作用等改变小肠防御机制^[27], 利于细菌定植. 酒精也可能影响黏膜免疫功能, 减弱小肠的抗菌能力^[28]. 此外, 慢性酗酒者的口-盲肠转运时间延长, 这可能是酒精对肠道平滑肌的直接毒性损伤所致, 也可能与酒精干扰小肠收缩蛋白合成有关. 酒精还可以作为某些革兰氏阴性菌的直接底物, 为其生长提供营养, 这也有利于细菌的过度繁殖.

3.1.4 宿主免疫功能的改变: 有研究表明, 免疫功能改变者, 无论是抗体反应异常还是T细胞反应异常, 都容易诱

发细菌过度生长. 人防御素-5(human defensin-5, HD-5)是人体小肠分泌的主要抗菌肽之一, 其在小肠Paneth细胞颗粒内作为一种前肽而被合成和储存, 并受胆碱能试剂或细菌抗原的刺激而分泌. 肠腔中胰蛋白酶的激活会使HD-5向活性形式转化, 而活化的HD-5具有强大的杀菌作用^[29]. CP患者胰蛋白酶分泌不足, 其介导的肠道抗菌素前肽向活性形式转化减少, 将削弱肠道的抗菌能力.

3.2 SIBO对CP的影响

3.2.1 SIBO对CP症状的影响: CP与SIBO的胃肠道症状相似, 近年研究发现CP患者的肠道症状可能与SIBO有关. SIBO可通过分解胆盐来造成肠内脂肪消化和吸收不良, 并引起一定程度的继发性肠炎^[30], 导致患者出现许多胃肠道症状. 而长期以来, 各项研究关于SIBO对CP患者症状的影响结论不一, 如Trespi等^[12]的研究发现, 在CP患者中, SIBO患者较非SIBO患者更容易引起腹泻. Grigor'eva等^[14]在其研究中也表示伴有SIBO的CP患者在腹痛、腹泻、腹胀、恶性等症方面更加明显. Kim等^[17]报道了CP患者中, SIBO阳性组的便秘、腹胀等肠道症状评分显著高于SIBO阴性组, 表明SIBO可能与CP患者肠道症状相关. 但也有学者持反对意见, Lee等^[20]在其研究中发现, CP患者消化道症状与SIBO并无多大关联, 消化道症状不能预测SIBO. Ní Chonchubhair等^[19]也在研究中得出, 合并SIBO的CP患者除体重减轻之外, 其余肠道症状与非SIBO患者相比无明显差异. 既往研究所得出的结果不一致, 其中一个原因可能是在治疗过程中抗生素的使用改善了胃肠道症状, 此外, 诊断方法和诊断标准的不统一也会导致结果的差异. 因此, 期待将来有更多高质量的研究来探索SIBO与CP患者症状之间的关系.

3.2.2 SIBO对小肠运动的影响: 尽管小肠运动障碍是

SIBO发生的重要因素之一, 但SIBO本身也可能是导致肠道蠕动减慢的原因, 并可能通过延长小肠运输时间 (small bowel transit time, SBTT) 来加重CP患者的肠道症状。Roland^[31]等对接受了无线运动胶囊和乳果糖呼气试验 (lactulose breath test, LBT) 检查的37名患者进行分析, 结果表明LBT阳性患者的SBTT为6.6 h, 而LBT阴性患者SBTT为4.2 h, 有47.6%的LBT阳性患者显示出SBTT延长(≥ 6 h), 而LBT阴性患者中仅有7.7%, 表明SIBO可能会减缓小肠运动。而Suri等^[32]在其研究中进一步将LBT阳性组分为产H₂型SIBO(H-SIBO)和产CH₄型SIBO(M-SIBO), 发现与H-SIBO相比, M-SIBO在小肠及结肠运输时间上有显著的延迟, 提示CH₄水平高的SIBO患者肠道运动迟缓更加明显。同样地, Kim等^[17]在其研究中也观察到, 在LBT阳性亚组中, H₂、CH₄混合组在腹胀、便秘等症评分上明显高于H₂组, 这可能也与CH₄会导致肠道蠕动减慢有关。关于CH₄影响肠道运动的机制尚不明确, 其中一种解释^[33]是CH₄会触发非推进性肠道收缩, 并且当CH₄进入远端小肠后会激活抑制近端小肠蠕动的反馈回路, 导致小肠运输时间延迟。此外, LBT中CH₄水平高的患者, 其血清5-羟色胺水平较低也可能是其机制之一^[34]。关于SIBO导致小肠运输时间延迟的具体机制还需进一步研究, 以便对SIBO的发病机制有更深入的了解并提供更具有针对性的治疗方案。

3.2.3 SIBO对CP营养状况的影响: CP患者由于胰酶分泌不足、过量酒精摄入及慢性腹痛等因素, 常有营养不良的表现, 国外一项荟萃分析^[35]已表示CP患者普遍存在维生素D不足的情况。细菌过度生长可导致碳水化合物、蛋白质和维生素消耗增加, 可能会进一步恶化CP患者营养状况。Lee等^[20]在研究中表明CP患者的SIBO与低白蛋白血症、低锌水平相关, 提示SIBO可能会影响CP患者的营养状况。同样地, Signoretti等^[16]也在其研究中观察到, 患有SIBO的CP患者较不伴SIBO的患者维生素D水平较低, 这可能是与胰酶分泌不足及胆盐分解造成脂肪吸收不良和脂溶性维生素缺乏有关。且脂溶性维生素对于骨代谢非常重要, 有研究报道^[36]CP患者中相关代谢性骨病(如骨质减少、骨质疏松等)发病率较高, 这可能也与SIBO引起维生素缺乏有关。

3.2.4 SIBO的治疗可改善CP患者肠道症状: CP与SIBO具有相似的消化道症状, 已有研究发现, 对合并SIBO的难治性CP患者进行抗生素治疗后其肠道症状将得到改善。Ni Chonchubhair等^[19]在其研究中对SIBO阳性的CP患者进行了利福昔明治疗, 随访结果显示所有患者的腹胀、腹痛、腹泻、便秘等肠道症状得到明显改善, 这提示对于合并SIBO的CP患者, 针对SIBO治疗可能改善相关症状。Kumar等^[15]的一项研究发现在进行胰酶替代治

疗后仍有10名CP患者有持续性腹泻, 其中3名被诊断为SIBO, 对这3名患者进行抗菌治疗后, 有2名患者腹泻得以改善。这也证明了SIBO可能是导致CP患者顽固性肠道不适的原因之一, 特别是临床上对足量胰酶和PPI治疗不敏感者, 常合并SIBO, 针对性使用抗生素或许能改善CP患者的消化道症状。在未来, 期待有更多高质量的临床试验来验证这一观点。

4 结论

综上所述, 目前SIBO的各种诊断技术都有其局限性, 且诊断标准尚不统一, 为临床上SIBO的诊治带来一定的困难。CP与SIBO关系密切, SIBO在CP患者中有着较高的发病率。CP导致SIBO的具体机制尚不完全明确, 其机制可能涉及。

胰酶活性不足、糖尿病神经病变、阿片类药物及PPI的使用、回肠制动、饮酒等。而SIBO反过来可能会加重CP患者肠道症状并恶化其营养状况。临床上针对胰酶替代治疗后, 消化道症状仍迁延不愈的CP患者, 应注意筛查是否合并SIBO, 对合并SIBO的CP患者予以抗菌药物治疗后, 可能会使肠道症状得到改善, 提高其生活质量, 这为CP的治疗提供了新的思路。目前相关研究仍为小规模研究, 未来仍需要有更多高质量、多中心的试验来进一步探究SIBO与CP的相关性, 以期为此类患者的诊治提供一定的理论基础和临床实践依据。

5 参考文献

- 1 耿琼梅, 张海蓉, 段丽平. 慢性胰腺炎的病因学研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2043-2047 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i19.2043]
- 2 Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 45-55 [PMID: 28404111 DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8]
- 3 闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过度生长与糖尿病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25: 77-83 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2380]
- 4 Aziz I, Törnblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty? *Curr Opin Gastroenterol* 2017; 33: 196-202 [PMID: 28257307 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000348]
- 5 Martins CP, Chaves CHA, Castro MGB, Gomes IC, Passos MDCF. Prevalence of Small Intestine Bacterial Overgrowth in Patients with Gastrointestinal Symptoms. *Arq Gastroenterol* 2017; 54: 91-95 [PMID: 28273273 DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-06]
- 6 Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784 [PMID: 28323273 DOI: 10.1038/ajg.2017.46]
- 7 Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between

- Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208 [PMID: 28274108 DOI: 10.5009/gnl16126]
- 8 Connolly L, Chang L. Combined orocecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects orocecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1118-1121 [PMID: 21801723 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.011]
 - 9 Lin EC, Massey BT. Scintigraphy Demonstrates High Rate of False-positive Results From Glucose Breath Tests for Small Bowel Bacterial Overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 203-208 [PMID: 26241509 DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.032]
 - 10 Berean KJ, Ha N, Ou JZ, Chrimes AF, Grando D, Yao CK, Muir JG, Ward SA, Burgell RE, Gibson PR, Kalantar-Zadeh K. The safety and sensitivity of a telemetric capsule to monitor gastrointestinal hydrogen production in vivo in healthy subjects: a pilot trial comparison to concurrent breath analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 646-654 [PMID: 30067289 DOI: 10.1111/apt.14923]
 - 11 Casellas F, Guarner L, Vaquero E, Antolín M, de Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1998; 16: 481-486 [PMID: 9598808 DOI: 10.1097/00006676-199805000-00004]
 - 12 Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 47-52 [PMID: 10216811 DOI: 10.1185/03007999909115173]
 - 13 Mancilla A C, Madrid S AM, Hurtado H C, Orellana B C, Peña Z M, Tobar A E, Berger F Z. [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 976-980 [PMID: 18949180]
 - 14 Grigor'eva IuV, Iakovenko ÉP, Volosheïnikova TV, Ovsianikova IA, Lavrent'eva SA. [The clinical manifestations and duodenal mucosa in the patients with chronic pancreatitis and bacterial overgrowth in the small intestine]. *Eksp Klin Gastroenterol* 2010; 11: 29-34 [PMID: 21485511]
 - 15 Kumar K, Ghoshal UC, Srivastava D, Misra A, Mohindra S. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 280-283 [PMID: 25062877 DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.792]
 - 16 Signoretti M, Stigliano S, Valente R, Piciocchi M, Delle Fave G, Capurso G. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 Suppl 1: S52-S55 [PMID: 25291129 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000238]
 - 17 Kim DB, Paik CN, Sung HJ, Chung WC, Lee KM, Yang JM, Choi MG. Breath hydrogen and methane are associated with intestinal symptoms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2015; 15: 514-518 [PMID: 26278025 DOI: 10.1016/j.pan.2015.07.005]
 - 18 Therrien A, Bouchard S, Sidani S, Bouin M. Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth among Chronic Pancreatitis Patients: A Case-Control Study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 7424831 [PMID: 27446865 DOI: 10.1155/2016/7424831]
 - 19 Ní Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatol* 2018; 18: 379-385 [PMID: 29502987 DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.010]
 - 20 Lee AA, Baker JR, Wamsteker EJ, Saad R, DiMagno MJ. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Common in Chronic Pancreatitis and Associates With Diabetes, Chronic Pancreatitis Severity, Low Zinc Levels, and Opiate Use. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1163-1171 [PMID: 31008737 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000200]
 - 21 Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 697-705 [PMID: 27733912 DOI: 10.1177/2050640616630117]
 - 22 Van Felius ID, Akkermans LM, Bosscha K, Verheem A, Harmsen W, Visser MR, Gooszen HG. Interdigestive small bowel motility and duodenal bacterial overgrowth in experimental acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 267-276 [PMID: 12787336 DOI: 10.1046/j.1365-2982.2003.00410.x]
 - 23 Shin HS, Ingram JR, McGill AT, Poppitt SD. Lipids, CHOs, proteins: can all macronutrients put a 'brake' on eating? *Physiol Behav* 2013; 120: 114-123 [PMID: 23911804 DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.07.008]
 - 24 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 45-51 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.01.008]
 - 25 Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199 [PMID: 28344786 DOI: 10.1177/2050640616684695]
 - 26 Marotta F, Tajiri H, Li ZL, Barreto R, Bellini O, Barbi G. Pure pancreatic juice from patients with chronic pancreatitis has an impaired antibacterial activity. *Int J Pancreatol* 1997; 22: 215-220 [PMID: 9444553 DOI: 10.1007/BF02788387]
 - 27 Gabbard SL, Lacy BE, Levine GM, Crowell MD. The impact of alcohol consumption and cholecystectomy on small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 638-644 [PMID: 24323179 DOI: 10.1007/s10620-013-2960-y]
 - 28 Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 575-592 [PMID: 12828956 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00034-9]
 - 29 Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y. Precursor processing of human defensin-5 is essential to the multiple functions in vitro and in vivo. *J Innate Immun* 2010; 2: 66-76 [PMID: 20375624 DOI: 10.1159/000242114]
 - 30 DiMagno MJ, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatol* 2018; 18: 360-362 [PMID: 29752215 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011]
 - 31 Roland BC, Ciarleglio MM, Clarke JO, Semler JR, Tomakin E, Mullin GE, Pasricha PJ. Small Intestinal Transit Time Is Delayed in Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 571-576 [PMID: 25319735 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000257]
 - 32 Suri J, Kataria R, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Elevated methane levels in small intestinal bacterial overgrowth suggests delayed small bowel and colonic transit. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e10554 [PMID: 29794732 DOI: 10.1097/MD.00000000000010554]
 - 33 Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G1089-G1095 [PMID: 16293652 DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004]
 - 34 Pimentel M, Kong Y, Park S. IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 84-87 [PMID: 14992440 DOI: 10.1023/b:ddas.000011607.24171.c0]

- 35 Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Fockens P, Boermeester MA, van Hooft JE. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 800-806 [PMID: 27453461 DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.010]
- 36 Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 219-228 [PMID: 23856359 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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, 须经得《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。

数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探

尚红超, 李晓, 王向明

尚红超, 浙江省温岭市中医院放射科 浙江省温岭市 317500

李晓, 浙江省嘉善县中医医院超声科 浙江省嘉兴市 314100

王向明, 浙江大学附属第一医院超声科 浙江省杭州市 310015

尚红超, 主管技师, 研究方向为放射诊断。

作者贡献分布: 此课题由尚红超设计; 研究过程由尚红超、李晓及王向明共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王向明提供; 数据分析与论文写作由尚红超完成。

通讯作者: 尚红超, 主管技师, 317500, 浙江省温岭市太平街道鸣远路21号, 浙江省温岭市中医院放射科. little_sun201999@163.com
电话: 0576-86207711

收稿日期: 2019-08-15

修回日期: 2019-09-12

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation

Hong-Chao Shang, Xiao Li, Xiang-Ming Wang

Hong-Chao Shang, Department of Radiology, Zhejiang Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Xiao Li, Department of Ultrasound, Zhejiang Jiashan Traditional Chinese Medical Hospital, Jiaxing 314100, Zhejiang Province, China

Xiang-Ming Wang, Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Hong-Chao Shang, Chief Technician, Department of Radiology, Zhejiang Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital, No. 21, Mingyuan Road, Taiping Street, Wenling

317500, Zhejiang Province, China. little_sun201999@163.com

Received: 2019-08-15

Revised: 2019-09-12

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

Abstract BACKGROUND

Hepatic artery embolism is a serious vascular complication after liver transplantation. If not detected and handled promptly, it will lead to insufficient perfusion of liver parenchyma, ischemia of the biliary tract, failure of liver transplantation, and even death. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can effectively display the perfusion status of micro-vessels and accurately evaluate whether the micro-vessels are patent or not.

AIM

To evaluate the clinical value of digital subtraction angiography (DSA) and CEUS in evaluating early hepatic artery thrombosis (HAT) after liver transplantation.

METHODS

Twenty-one patients who were suspected of having HAT after liver transplantation were selected as study subjects. CEUS was performed to observe whether there was HAT after liver transplantation and the whole hepatic perfusion. The result of DSA was used as the "gold standard" for comparative analysis.

RESULTS

DSA showed that 16 patients developed HAT. CEUS showed that hepatic arteries were not displayed in the arterial phase, hepatic arteries were unobstructed in five patients, and hepatic arteries were clearly displayed

in the arterial phase. The sensitivity, specificity, and accuracy of CEUS in evaluating early HAT after liver transplantation were all 100%.

CONCLUSION

CEUS can effectively monitor hepatic artery blood flow and hepatic perfusion after liver transplantation, thus providing a reliable imaging method for early detection of HAT.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Liver transplantation; Hepatic artery thrombosis

Shang HC, Li X, Wang XM. Clinical value of digital subtraction angiography and contrast-enhanced ultrasound in evaluating early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1215-1219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1215.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1215>

摘要

背景

肝动脉栓塞是肝移植术后的一种严重血管并发症, 若发现处理不及时可将导致肝实质灌注不足, 胆管系统缺血, 移植肝失功, 甚至死亡. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能有效显示微小血管的血流灌注状态, 从而准确评估微小血管是否通畅.

目的

探讨CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值.

方法

选取肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的21例患者作为研究对象. 对所有患者行CEUS检查, 观察移植肝的肝动脉是否存在栓塞以及肝脏整体血流灌注状态, 以同期数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)结果作为“金标准”进行比较分析.

结果

DSA确诊16例患者发生肝动脉栓塞, CEUS表现为肝动脉于动脉期未见显示, 5例患者肝动脉血流通畅, CEUS表现为肝动脉于动脉期清晰显示. CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%.

结论

CEUS能有效监测肝移植术后肝动脉血流通畅情况以及肝脏血流灌注状态, 可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 肝移植术后; 肝动脉栓塞

核心提要: 超声造影能实时动态显示器官组织的血流灌注状态, 能清晰显示微小动静脉的走行及充盈情况, 有助于临床无创性早期发现肝移植术后肝动脉栓塞, 从而指导临床治疗.

尚红超, 李晓, 王向明. 数字减影血管造影与超声造影评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值初探. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1215-1219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1215.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1215>

0 引言

肝动脉栓塞(hepatic artery thrombosis, HAT)是一种肝移植术后的严重血管并发症, 严重影响移植肝存活率及功能状态^[1,2]. 因此, 早期诊治肝动脉栓塞有着十分重要的临床意义. 彩色多普勒超声是无创性评估肝移植术后血管并发症的首选方法, 但易受多种因素影响, 其准确性并不十分理想. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能动态实时反映组织的血流灌注状态, 对微小血管具有极高的追踪显示能力^[3]. 本研究运用CEUS对肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的患者进行检查, 以同期数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)结果作为“金标准”进行比较, 旨在探讨CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的临床应用价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-07/2019-06在浙江大学附属第一医院行肝移植术后早期临床疑诊肝动脉栓塞的21例患者作为研究对象. 其中男17例, 女4例, 年龄26-66岁, 平均45.5岁±8.7岁, 术后时间4-16 d, 均为肝癌晚期行原位肝移植术. 本研究经医院伦理委员会批准[批准文号: WLZYY2016041], 患者签署知情同意书.

1.2 方法 采用Siemens s2000彩色多普勒超声诊断仪, 凸阵探头频率3-5 MHz. 采用Sono Vue(Bracco公司)冻干粉末作为造影剂, 瓶内注入5 mL生理盐水, 充分振荡摇匀后备用, 抽取1.5 mL经肘部浅静脉团注, 尾随5 mL生理盐水冲管. 启动CEUS模式, 于肋间斜切面观察肝固有动脉、肝右动脉及分支, 于剑突下切面观察肝左动脉及分支. 于动脉期追踪检查肝动脉约30 s, 分段观察肝动脉有无显示, 肝门区是否存在异常血管显示. 于门脉期、延迟期观察肝实质血流灌注情况. 根据病情可重复行CEUS 1-3次. 存储CEUS全过程作后续分析. 由1名高年

资且经验丰富超声医师分析资料(图1)。DSA检查: 采用 Philips ALLUARFD20 DSA机, 采用碘佛醇注射液(320 mgI/mL)(江苏恒瑞医药股份有限公司)作为对比剂, 以高压注射器经导管注射, 注射速率4-6 mL/s, 注射总量20 mL。术前嘱患者禁食4 h, 并行腹部呼吸配合训练。采用18G穿刺针, 利用改良Seldinger技术穿刺患者右侧股动脉, 穿刺成功后, 留置血管鞘并将微导管置入, 直达目标肝动脉后, 推注对比剂行肝动脉造影, 获取图像速度为3.1帧/s, 10 s后获取图像速度为1帧/s, 总时间 \geq 15 s。观察肝动脉走形、分支、染色等情况, 明确是否存在肝动脉栓塞。CEUS评估标准: 肝动脉未见造影剂填充灌注, 未见显示, 即为肝动脉栓塞(阳性); 反之即为阴性。以DSA结果作为“金标准”。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据。计数资料表示为(%), 组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

CEUS与DSA相隔时间为1-24 h。DSA确诊16例患者发生肝动脉栓塞, CEUS表现为于动脉期肝动脉栓塞部位以下分支均未见显示。其中10例患者表现为肝固有动脉、肝右动脉、肝左动脉及分支于动脉期始终无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝固有动脉血栓闭塞; 4例患者肝固有动脉吻合口处以下动脉及分支均无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝固有动脉吻合口处血栓闭塞; 2例患者肝总动脉以下动脉及分支均无造影剂填充灌注, 未见显示, DSA证实为肝总动脉血栓闭塞。16例肝动脉栓塞患者中, 4例患者CEUS发现肝内梗死灶, 主要表现为于动脉期、门脉期及延迟期, 肝实质边缘区可见楔形灌注缺损区; 5例患者肝动脉血流通畅, CEUS主要表现为于动脉期可见门静脉旁造影剂呈线状快速充填肝动脉, 并向其肝内分支延伸, 门静脉随后逐渐增强充填, 肝实质回声逐渐增强。CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%(表1)。

3 讨论

肝动脉栓塞是肝移植术后最为严重的血管并发症之一, 可导致移植肝在短时间内失功, 甚至导致患者死亡^[4-6]。因此, 早期发现肝移植术后肝动脉栓塞有着十分重要的临床意义。目前影像学检查是确诊肝动脉栓塞的主要手段, 其中彩色多普勒超声是诊断肝动脉栓塞的首选检查手段, 但彩色多普勒超声诊断肝动脉栓塞的敏感性及其特异性并不理想, 容易受医生经验技术、仪器敏感性、检查深度及肝动脉痉挛等因素影响^[7]。DSA是判定肝动脉

栓塞的“金标准”, 但具有创伤性、放射性, 使其临床应用受到一定限制^[8]。

CEUS能实时动态反映目标组织的血流灌注状态, 是一种直观性好、敏感性极高的血流显示超声新技术^[9-11], 目前已广泛应用于临床各领域。CEUS剂由六氟化硫和磷脂组成, 经外周浅静脉注射后, 可实现动态观察肝血管系统以及肝实质的灌注全过程^[12-14]。一方面CEUS能有效克服彩色多普勒超声难以显示深部、微弱、低速血流信号的缺点, 另一方面由于CEUS时, 肝动脉、门静脉灌注存在时间差, 使CEUS能有效克服彩色多普勒超声因同时显示肝动脉和门静脉, 所引起的门静脉血流信号干扰肝动脉血流信号的缺点。同时CEUS可实时动态显示肝实质微循环血流灌注状态^[15]。本研究所有患者均由于在彩色多普勒超声检查时未能显示肝动脉彩色血流信号, 故临床要求明确是否存在肝动脉栓塞。本研究结果显示, 16例患者CEUS于动脉期均未见肝动脉及分支显示, 故诊断为肝动脉栓塞, 后立即行DSA证实, 及时给予溶栓治疗, 肝动脉血流得到恢复通畅; 另外5例患者, CEUS于动脉期均能清晰显示门静脉旁的肝动脉血流, 且肝实质血流灌注良好, 考虑无肝动脉栓塞, 此后经DSA进一步证实了CEUS诊断正确。本研究结果中, CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%。提示CEUS能有效无创性评估肝移植术后早期肝动脉栓塞, 其诊断能力与DSA一致, 具有较高临床应用价值。CEUS可有效提高肝动脉显示率, 但其图像是由仪器接收处理回波信号而形成, 故分辨力及穿透力不及DSA, 且CEUS容易受腹部气体干扰。DSA作为肝动脉成像的金标准, 具有极高空间及时间分辨力, 通过直接将导管插入动脉内进行造影检查, 可获得目标组织的血流灌注状态, 能清晰显示肝动脉各级细小分支。在肝动脉成像质量上DSA具有明显优势, 而且能在检查时直接进行溶栓治疗。因此, 必要时应将两者有机结合, 相互补充。

综上所述, CEUS能有效监测肝移植术后肝动脉血流通畅情况以及肝脏血流灌注状态, 能极大地满足临床需求, 可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法, 从而使部分患者避免不必要的其它有创性检查。

文章亮点

实验背景

肝动脉栓塞是一种肝移植术后的严重血管并发症。数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是其诊断金标准, 但具有创伤性、放射性。而超声造影

表 1 CEUS与DSA评估结果(例)

CEUS	DSA		总计
	阳性	阴性	
阳性	16	0	16
阴性	0	5	5
总计	16	5	21

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影.

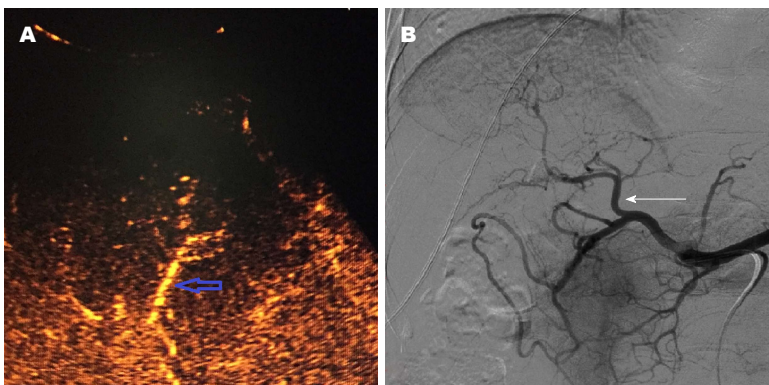


图 1 CEUS及DSA显示肝动脉. A: CEUS显示肝动脉存在血流灌注, 血流通畅; B: DSA清晰显示肝动脉及其分支, 血流通畅.

(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)具有无创, 简便, 重复性强等优点, 能有效发现肝动脉栓塞并指导临床治疗.

实验动机

本篇文章主要研究如何早期准确发现肝移植术后肝动脉栓塞, 探讨CEUS在评估肝移植术后肝动脉栓塞中的应用价值, 有望为临床早期无创性评估肝动脉栓塞提供可靠手段.

实验目标

本篇文章研究的主要目标是探讨CEUS能否有效准确评估肝移植术后肝动脉栓塞. 研究显示CEUS能有效评估肝动脉栓塞, 其诊断能力与DSA一致, 具有较高临床应用价值, 可为临床早期评估肝动脉栓塞提供新手段.

实验方法

本研究采用了CEUS评估肝移植术后肝动脉栓塞情况, 并与同期DSA结果比较. CEUS能实时反映血管的血流灌注状态, 是一种灵敏度极高的血流检测技术.

实验结果

本篇研究结果: 肝动脉栓塞时, CEUS表现为肝动脉于动脉期未见显示, CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的敏感性为100%, 特异性为100%, 准确性为100%. 说明CEUS能有效反映肝动脉灌注情况, 早期发现肝动

脉栓塞.

实验结论

CEUS能有效判定肝移植术后早期肝动脉栓塞. 运用CEUS对部分可疑肝移植术后早期肝动脉栓塞患者进行检查, 可为临床治疗提供参考依据. CEUS可用于肿瘤的鉴别诊断, 也可用于肝移植术后血管并发症的检测. 运用CEUS能准确评估肝移植术后早期肝动脉栓塞, 该方法具有无创, 简便, 重复性好, 准确性高等优点. 运用CEUS评估移植肝患者的肝动脉血流灌注状态以及栓塞情况. CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞的能力不亚于DSA, 具有较高临床应用价值. CEUS可有效准确评估肝移植术后早期肝动脉栓塞. CEUS可为临床早期发现肝动脉栓塞提供一种可靠的影像学方法, 可使部分患者避免不必要的有创性检查.

展望前景

术后胃肠道气体或腹腔游离气体可对CEUS产生干扰, 影响图像质量以及判定结果. 本研究未来研究的方向是CEUS在其它肝移植术后血管并发症中的应用价值, 未来研究的最佳方法是动态三维CEUS评估肝移植术后早期肝动脉栓塞.

4 参考文献

1 Siskind EJ, Vandermeer F, Siskind TR, Bruno DA, Sultan S,

- Alvarez-Casas J, Stafford A, Lane B, Lamattina JC, Barth RN, Hanish SI. Postoperative Elevated Resistive Indices Do Not Predict Hepatic Artery Thrombosis in Extended Criteria Donor Livers. *Int J Angiol* 2017; 26: 238-240 [PMID: 29142490 DOI: 10.1055/s-0037-1598623]
- 2 Choi HJ, Kim DG, Kim Y, Kwak BJ, Han JH, Hong TH, You YK. Clinical Course of Hepatic Artery Thrombosis After Living Donor Liver Transplantation Using the Right Lobe. *Liver Transpl* 2018; 24: 1554-1560 [PMID: 29604232 DOI: 10.1002/lt.25065]
- 3 Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, Kim TK, Salvatore V, Willmann JK, Sirlin CB, Kono Y. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med* 2017; 38: 320-324 [PMID: 28329875 DOI: 10.1055/s-0042-124661]
- 4 Lapisatepun W, Chotirosniramit A, Sandhu T, Udomsin K, Koi-am W, Chanthima P, Lapisatepun W, Boonsri S, Lorsomradee S, Kaewpoowat Q, Junrungsee S. Price to pay; Portal vein arterialization for hepatic artery thrombosis after living donor liver transplantation; A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 47: 71-74 [PMID: 29751198 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.04.029]
- 5 徐惠, 任秀昀, 岳扬, 吴风东, 李威, 陈新国, 沈中阳. 普通彩色多普勒血流显像技术在小儿肝移植术后早期肝动脉栓塞中的诊断价值. *器官移植* 2014; 5: 304-307 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2014.05.009]
- 6 王伟, 叶启发, 胡晓燕, 肖琦, 张行健, 刘忠忠, 李玲, 牛英. 肝移植术后肝动脉栓塞的诊治进展. *中华肝胆外科杂志* 2018; 24: 211-213 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.03.018]
- 7 张炜炜, 孔文韬, 仇毓东, 邱君澜, 沈祎. 彩色多普勒超声在肝移植术后并发症诊断中的应用. *中国超声医学杂志* 2007; 12: 914-916
- 8 赵建基, 马大庆. 肝动脉DSA中的影像质量控制与研究. *中国医学影像技术* 2001; 17: 591-592 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2001.06.046]
- 9 Wang W, Chen LD, Lu MD, Liu GJ, Shen SL, Xu ZF, Xie XY, Wang Y, Zhou LY. Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013; 23: 2546-2554 [PMID: 23624595 DOI: 10.1007/s00330-013-2849-3]
- 10 张赫, 顾莉红, 夏强. 超声造影在肝移植术后并发症诊断中的应用及进展. *肝脏* 2017; 22: 72-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2017.01.024]
- 11 李弘, 程颖, 杨蕾, 张云飞. 大鼠肝缺血再灌注后超声造影峰值强度与肝脏损伤程度之间的关系. *中华器官移植杂志* 2017; 38: 234-238 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2017.04.008]
- 12 Durot I, Wilson SR, Willmann JK. Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 819-847 [PMID: 29094174 DOI: 10.1007/s00261-017-1360-8]
- 13 李彦, 黄文起, 柴业茹. CT血管成像与超声评估肝移植术前血管的对比. *中国医学影像学杂志* 2018; 26: 280-284 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.04.010]
- 14 曹军英, 金壮. 超声造影应用研究进展. *临床军医杂志* 2017; 45: 441-448 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.05.01]
- 15 Rübenthaler J, Paprottka KJ, Hameister E, Hoffmann K, Joiko N, Reiser M, Rjosk-Dendorfer D, Clevert DA. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in monitoring vascular complications in patients after liver transplantation - diagnostic performance compared with histopathological results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 66: 311-316 [PMID: 28527202 DOI: 10.3233/CH-179105]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 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.

穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析

何碧霞

何碧霞, 浙江中医药大学附属金华中医院 浙江省金华市 322000

何碧霞, 主管护师, 从事临床消化内科疾病护理.

作者贡献分布: 本文由何碧霞独立完成.

通讯作者: 何碧霞, 主管护师, 321000, 浙江省金华市婺城区双溪西路439号, 浙江中医药大学附属金华中医院, bixiahe@126.com
电话: 0579-82136751

收稿日期: 2019-07-31

修回日期: 2019-09-09

接受日期: 2019-09-13

在线出版日期: 2019-10-08

Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding

Bi-Xia He

Bi-Xia He, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Xia He, Chief Nurse, Jinhua Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, No. 439, Shuangxi West Road, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. bixiahe@126.com

Received: 2019-07-31

Revised: 2019-09-09

Accepted: 2019-09-13

Published online: 2019-10-08

Abstract

BACKGROUND

Gastrointestinal reactions in patients undergoing

colonoscopy are a common clinical phenomenon. Preventive intervention through acupoint press-needle embedding can reduce the degree of pain, shorten the examination time, and prevent and alleviate gastrointestinal reactions. It is simple and practical, which has great clinical value in alleviating patients' pain and improving the efficiency of colonoscopy.

AIM

To observe the clinical effect of acupoint press-needle embedding in preventing and alleviating gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy.

METHODS

A total of 100 patients who underwent painless electronic colonoscopy at our hospital from October 2016 to October 2018 were selected as study subjects. According to the time sequence of examination and the principle of randomization, 50 patients were randomly divided into a control group and an observation group. The control group was given routine nursing before examination, and the gastrointestinal symptoms after examination were treated by drug intervention. The observation group was given acupoint press-needle embedding. Pain score, examination time, and the incidence of abdominal distension, nausea, and vomiting at 6 h and 24 h after colonoscopy were observed in the two groups.

RESULTS

Compared with the control group, the pain score of the observation group was 0.87 ± 0.26 , which was significantly reduced ($P < 0.05$), and the duration of examination time in the observation group was significantly shortened ($4.8 \text{ min} \pm 1.4 \text{ min}$ vs $5.1 \text{ min} \pm 2.7 \text{ min}$, $P < 0.05$). Compared with the control group,

the incidence of abdominal distension, nausea, and vomiting was significantly reduced in the observation group at 6 h and 24 h ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Acupoint press-needle embedding can effectively prevent and relieve gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy, reduce the degree of pain, and shorten the examination time, which is worthy of clinical reference.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acupoint press-needle embedding; Electronic colonoscopy; Gastrointestinal reaction; Clinical research

He BX. Prevention and relief of gastrointestinal reactions in patients undergoing electronic colonoscopy by acupoint press-needle embedding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1220-1224 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1220.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1220>

摘要

背景

结肠镜检查患者出现胃肠道反应是临床上的常见现象,通过穴位揸针埋针预防性干预能减轻疼痛程度和缩短检查时间,预防和缓解胃肠道反应,简单、实用,对于减轻患者痛苦,提高患者肠镜检查有很大的临床价值。

目的

观察穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析。

方法

将2016-10/2018-10在浙江中医药大学附属金华中医院行无痛电子结肠镜检查患者100例为研究对象,根据检查时间顺序编号,按照随机原则随机分为对照组和观察组各50例。对照组给予检查前常规护理,对检查后出现的胃肠道症状采用药物对症干预。观察组给予穴位揸针埋针预防性干预,选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴,检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒,再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s,轻轻刺入所选穴区内,每穴2-3枚,待各穴埋针完毕,即予按压,每日按压3次,每次每穴30 s,一般留置24 h。观察2组检查者疼痛评分,检查时间及结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀,恶心呕吐情况。

结果

与对照组比较,观察组疼痛评分为0.87分±0.26分,明显减轻($P < 0.05$),且观察组进镜时间和退镜时间分别为4.8 min±1.4 min、5.1 min±2.7 min,均明显缩短

($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组6 h、24 h腹胀、恶心呕吐发生情况均明显降低($P < 0.05$)。

结论

应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应,减轻疼痛程度和缩短检查时间,值得临床借鉴。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 穴位揸针埋针; 电子结肠镜; 胃肠道反应; 临床研究

核心提要: 结肠镜检查患者出现胃肠道反应是临床上的常见现象,通过穴位揸针埋针预防性干预能减轻疼痛程度和缩短检查时间,预防和缓解胃肠道反应,简单、实用,对于减轻患者痛苦,提高患者肠镜检查有很大的临床价值。

何碧霞. 穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1220-1224

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1220.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i19.1220>

0 引言

目前电子结肠镜已成为肠道疾病的重要检查手段之一,可以直接观察肠道病变及部位,不仅提高疾病诊断率,而且为临床医生采取治疗提供重要依据。由于电子结肠镜检查后常有腹胀腹痛、恶心呕吐、大便出血等并发症^[1],造成患者身体严重不适,可能与术中充气及使用解痉剂等有关。因此寻找一种简便可行又能减轻患者身体不适的方法对提高结肠镜检查质量极为关键。笔者于2016-10/2018-10对我科行结肠镜检查患者进行穴位揸针埋针干预,对胃肠道反应起到明显预防和缓解作用,疗效满意。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-10/2018-10在我科行普通电子结肠镜检查患者100例作为研究对象,根据检查时间顺序编号,按照随机原则采用随机数字表,随机分为对照组和观察组各50例。2组患者性别、年龄、体重等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表1)。纳入标准: (1)均愿意接受普通结肠镜检查者; (2)成年患者; (3)家属及患者均知情同意,获医院伦理委员会批准; (4)无梗阻性肠道疾病、慢性炎症性肠病者。排除标准: (1)无痛电子胃镜检查者; (2)严重心肺疾患,无法耐受内镜镜检查患者; (3)有呼吸、循环及中枢神经系统疾病者; (4)严重消化道疾病者; (5)检查中出现意外、配合不佳者; (6)

表 1 2组患者一般资料比较

组别	n	性别		平均年龄(岁)	平均体重(kg)
		男	女		
对照组	50	31	19	45.4±7.6	61.2±6.8
观察组	50	30	20	45.9±8.4	59.9±7.2

孕妇或哺乳期妇女者。

1.2 方法 2组患者均行普通电子结肠镜检查, 检查前均行肠道清洁准备, 并给予心理疏导护理。

1.2.1 对照组: 给予检查前常规护理, 如伴有其他疾病者均给予药物对症治疗, 如降压、调节血糖等。对检查后出现胃肠道症状采用药物对症干预, 如腹胀明显者可给予口服四磨汤口服液, 2支/次, 3次/d; 恶心呕吐明显者可给予口服胰酶肠溶片, 0.6 g/次, 3次/d。

1.2.2 治疗组: 给予穴位揸针埋针预防性干预。具体方法如下: (1)穴位选取: 选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴, 并留针24 h, 观察结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀腹痛, 恶心呕吐缓解情况; (2)揸针埋针操作方法: 检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒, 再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s, 待局部皮肤干燥后, 左手绷紧埋针处的皮肤并固定, 右手持镊子夹住消毒皮内针的针环(采用杭州元力医疗器械有限公司生产的针具), 轻轻刺入所选穴区内, 每穴2-3枚, 待各穴埋针完毕, 即予按压, 按压时采用拇指指腹压穴位, 行一压一松式, 每日按压3次, 每次每穴30 s, 并以最大耐受量作为基本刺激。一般留置24 h, 对于揸针埋针脱落的, 及时更换。24 h后, 予以及时剔除, 并以酒精擦拭消毒, 并嘱患者注意防水, 尽可能避免洗澡防止感染。

1.2.3 观察指标: 观察2组检查者疼痛评分, 检查时间及结肠镜检查后6 h、24 h的腹胀, 恶心呕吐情况。(1)疼痛评分参照世界卫生组织分级标准^[2], 0级: 无痛; 1级疼痛轻微可以忍受; 2级疼痛明显, 不能忍受; 3级疼痛剧烈, 不能忍受。将所有检查者分数相加累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终得分; (2)检查时间: 包括进镜时间和退镜时间, 进镜时间主要记录从开始插镜到回盲部所需的时间, 退镜时间主要是记录从回盲部检查开始直至肠镜退出时间; (3)腹胀评定参照世界卫生组织标准^[3]: I级检查者在肛门排气前, 病人无腹胀感; II级轻微腹胀感, 可感到腹腔内转气, 但无胀痛感; III级患者腹部稍膨隆, 能忍受; IV级患者腹部膨隆, 烦躁不安, 出现呼吸困难等症状; (4)恶心、呕吐的评价标准^[3]: I级无恶心、呕吐; II级轻微恶心、腹部不适, 无呕吐; III级恶心呕吐明显, 但无内容物吐出; IV级严重恶心呕吐, 有胃液和胆汁等内容物呕出。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行数据处理, 计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较; 腹胀、恶心呕吐等级资料在不同时间点之间的比较采用重复测量的方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组检查者疼痛评分和检查时间情况比较 与对照组比较, 观察组疼痛评分为0.87分±0.26分, 明显减轻($P<0.05$), 且观察组进镜时间和退镜时间分别为4.8 min±1.4 min、5.1 min±2.7 min, 均明显缩短($P<0.05$)(表2)。

2.2 2组结肠镜检查后6 h、24 h腹胀、恶心呕吐情况比较 与对照组比较, 观察组6 h、24 h腹胀、恶心呕吐发生情况均明显降低($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

穴位揸针埋针即微型针灸针, 是通过浅表组织穴位埋针治疗以改善临床症状并达到持续24 h“针灸治疗”效果。主要原理是通过埋针刺入体内产生微电流、改变局部细胞的电位差, 调节相应组织的神经, 达到治疗的目的^[4]。具有起效快、无创痛、操作简便, 经济实用, 患者易于接受等特点和优势。既往研究表明, 穴位揸针埋针在治疗骨关节疾病、中风后疾病、腰肌劳损及癌症患者化疗后出现恶心呕吐等疾病取得满意疗效^[5,6], 已经在临床广泛应用, 但应用于电子结肠镜检查方面的报道较少。因此, 本研究采用穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查, 以减轻患者胃肠道反应, 进一步为临床医生电子结肠镜检查提供重要依据。

中医学认为通过刺激穴位, 能有效调节神经组织, 改善胃肠道不良反应。本研究选神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚进行干预, “神门”穴具有安神、镇静、止吐作用, 可缓解或消除患者的紧张、焦虑心理; 天枢为大肠之募穴, 揸针埋针天枢穴, 可增强胃肠枢纽传输之功能, 使清气下达胃腑, 上通肺金, 转浊气出肠部, 脾气升, 胃气降, 肠道传输功能正常^[7,8]。且天枢为胃经腧穴, 具有调健胃, 理气健脾, 扶土化湿之功, 故取天枢穴埋针可升清降浊, 调畅气机, 疏通腑实, 畅利三焦, 从而消除或减轻肠道功能失常出现的腹胀等证候^[9,10]。已报

表 2 2组检查者疼痛评分和检查时间比较(mean ± SD)

组别	n	疼痛评分(分)	进镜时间(min)	退镜时间(min)
对照组	50	1.82 ± 0.47	8.5 ± 2.3	6.8 ± 3.2
观察组	50	0.87 ± 0.26 ^a	4.8 ± 1.4 ^a	5.1 ± 2.7 ^a
t值		7.586	3.452	2.087
P值		0.002	0.001	0.000

^aP<0.05, 与对照组比较。

表 3 2组患者腹胀痛、恶心呕吐情况比较

组别	时间点	腹胀				恶心呕吐			
		I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
对照组	6 h	10	36	4	0	34	12	4	0
	24 h	28	20	2	0	26	21	3	0
观察组	6 h	34 ^a	15 ^a	1 ^a	0	32 ^a	16 ^a	2 ^a	0
	24 h	44 ^b	6 ^b	0	0	42 ^b	7 ^b	1 ^b	0

腹胀分级6 h、24 h分别比较: $\chi^2 = 6.34$, $\chi^2 = 7.78$; 恶心呕吐分级6 h、24 h分别比较: $\chi^2 = 5.52$, $\chi^2 = 8.46$. ^aP<0.05, ^bP<0.01与对照组同时间相比。

道, 刺激天枢穴能改善肠腑功能, 消除或减轻肠道功能失常^[1]. 足三里为胃之下合穴, 上巨虚为大肠之下合穴, 对足三里进行揸针埋针主要是舒经活络, 促进胃肠蠕动, 提高多种消化酶的活性^[12]. 《灵枢》曰: “胃合于三里, 大肠合于巨虚上廉.”, 足三里为足阳明胃经的合穴、胃下合穴, 为肚腹疾病常用腧穴, 具有调理脾胃之功能. 现代医学研究证实, 刺激足三里穴可使胃肠蠕动有力而规律, 并能提高多种消化酶的活力^[13,14]. 足三里穴和上巨虚穴, 均是消化系统功能调节必不可少的重要穴位. 上巨虚穴有宽胸利气、降逆止呕之功效^[15]. 本研究表明, 通过穴位揸针埋针能明显降低观察组疼痛评分($P<0.05$), 且缩短检查时间($P<0.05$)这可能与它具有健脾和胃, 疏通经络止痛作用有关系. 除此, 还能有效降低观察组腹胀、恶心呕吐发生情况($P<0.05$).

总之, 应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应, 减轻疼痛程度和缩短检查时间, 值得临床借鉴。

文章亮点

实验背景

结肠镜检查是临床常见检查之一, 检查后患者多有腹胀腹痛、恶心呕吐、大便出血等并发症, 如何预防和缓解并发症出现具有重要的现实意义。

实验动机

寻找一种简便可行又能减轻患者身体不适的方法对提高结肠镜检查质量极为关键。

实验目标

观察穴位揸针埋针预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应的临床应用分析。

实验方法

采用随机对照研究进行分组, 对照组给予检查前常规护理, 观察组给予穴位揸针埋针预防性干预, 选取神门穴、天枢穴、足三里穴、上巨虚穴, 检查前先用5%聚维酮碘对选取穴位进行常规消毒, 再用蘸有75%乙醇的棉球脱碘消毒后30 s, 轻轻刺入所选穴区内, 每穴2-3枚, 待各穴埋针完毕, 即予按压, 每日按压3次, 每次每穴30 s, 一般留置24 h。

实验结果

穴位揸针埋针预防性干预后能降低观察组疼痛评分为0.87分±0.26分($P<0.05$), 缩短进镜时间和退镜时间($P<0.05$). 减少腹胀、恶心呕吐发生率($P<0.05$).

实验结论

应用穴位揸针埋针能有效预防和缓解电子结肠镜检查患者胃肠道反应, 减轻疼痛程度和缩短检查时间, 值得

临床借鉴.

展望前景

穴位揸针埋针简单、实用, 对于减轻患者痛苦, 提高患者肠镜检查有很大的临床价值.

4 参考文献

- 1 廖秀敏. 临床护理路径在老年便秘患者电子结肠镜检查肠道准备中的应用效果分析. 中国医学创新 2017; 14: 72-75 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.15.021]
- 2 周玲, 孔红武, 王薇. 慢性疼痛患者整体疼痛评估量表的汉化及信效度评价. 中华护理杂志 2014; 49: 1121-1124 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2014.09.022]
- 3 林明, 熊昕, 魏巍. 耳穴治疗复合经皮穴位电刺激对预防乳腺区段切除患者术后恶心呕吐的影响. 实用医学杂志 2015; 11: 1858-1860 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.11.045]
- 4 潘丽佳, 陈燕荔, 周丹, 郭义. 皮内针疗法及其应用. 河南中医 2015; 35: 888-890 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2015.04.0378]
- 5 朱小燕, 胡菊英, 陈秋婉, 赵瀛. 耳穴揸针联合艾灸俞募配穴治疗中风后尿失禁的疗效观察. 中国现代医生 2018; 56: 124-127.
- 6 赵岚, 李娟, 林静. 揸针埋针治疗改善结肠癌病人化疗后恶心呕吐症状的效果观察. 全科护理 2019; 17: 206-208
- 7 张丽红, 曹春玲, 李井柱, 陈美伦, 王明山, 代春阳. 耳穴贴压对

- 妇科腹腔镜术后恶心呕吐发生率及镇痛效果的影响. 中国针灸 2013; 33: 339-341
- 8 刘静莉, 肖强, 李润香, 黄海明, 郭剑, 刘筠, 谢琴. 揸针埋针联合气管推移训练治疗颈椎前路手术后早期吞咽困难20例. 江西中医药 2017; 48: 54-56
- 9 李立红, 张海峰, 陈晟, 汪凡, 齐亮, 王乐. 揸针对改善帕金森病患者便秘症状的作用. 医学研究生学报 2017; 30: 762-766 [DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.017]
- 10 陈静, 李威, 王宽宇, 孔祥定. 针刺足三里、上巨虚对大鼠盲肠术后胃肠功能恢复的影响. 针灸临床杂志 2015; 31: 87 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2015.07.030]
- 11 邱雅昌. 董氏奇穴实用手册. 北京人民卫生出版社 2012; 112-113
- 12 蔡慎, 于欢, 郑英丽. 足三里穴位注射新斯的明治疗手术后腹胀的Meta分析. 中国医药 2015; 10: 381-385 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.03.026]
- 13 杨圣洁, 潘佳丽, 张宇, 徐月新, 卢岩. 针刺足三里穴对健康青年人胃电活动的影响及其时间相关性研究. 中国中医急症 2018; 27: 1333-1336 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.08.005]
- 14 李方, 高纺. 针刺“足三里”穴干预胃肠功能紊乱-腹泻模型大鼠胃肠激素GAS、MTL水平的影响. 浙江中医药大学学报 2017; 41: 271-273,277 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2017.04.002]
- 15 曾荣华, 吴慧婷, 周露, 欧阳厚淦, 高书亮, 汪建民, 欧阳彦楚, 崔田田. 针刺脾气虚证模型大鼠“足三里”穴后肠系膜淋巴结免疫功能的变化. 中国组织工程研究 2018; 22: 5846-5851 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0698]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所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.

原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系

朱艳丽, 王振强, 王向明

朱艳丽, 王振强, 王向明, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心 浙江省义乌市 322000

朱艳丽, 主管技师, 从事腹部CT和MRI临床研究.

作者贡献分布: 此课题由朱艳丽、王振强及王向明设计; 研究过程由朱艳丽、王振强及王向明操作完成; 数据分析由朱艳丽、王振强及王向明完成; 本论文写作由朱艳丽完成.

通讯作者: 朱艳丽, 主管技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心. zhuyanli@126.com
电话: 0579-85209634

收稿日期: 2019-08-12

修回日期: 2019-09-13

接受日期: 2019-09-18

在线出版日期: 2019-10-08

Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues

Yan-Li Zhu, Zhen-Qiang Wang, Xiang-Ming Wang

Yan-Li Zhu, Zhen-Qiang Wang, Xiang-Ming Wang, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Li Zhu, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhuyanli@126.com

Received: 2019-08-12

Revised: 2019-09-13

Accepted: 2019-09-18

Published online: 2019-10-08

Abstract

BACKGROUND

Primary hepatocellular carcinoma (HCC) is one of common

malignant tumors in China, and magnetic resonance imaging (MRI) has a big advantage in the diagnosis of tumor diseases due to its high resolution. However, tumors with different fibrous components may have different enhancement characteristics. This research aimed to explore the relationship between MRI delayed enhancement characteristics of primary HCC and the distribution of different fibrous components in tumor tissue.

AIM

To observe the relationship between MRI delayed enhancement and the distribution of different fibrous components in primary HCC.

METHODS

From April 2016 to May 2019, 56 patients diagnosed with primary HCC and treated at our hospital were included. All patients underwent routine and enhanced MRI examinations, and 2-min delay images were analyzed to assess the degree of enhancement of the edge and internal portion of lesions and measure the thickness of edge annular enhancement in the MRI delay phase. Surgical samples were collected for routine HE staining. Resorcin-fuchsin staining, Masson trichromic staining, and argento-ammonia hydroxide staining were used to observe the thickness and distribution characteristics of the three types of fibers in the capsule.

RESULTS

There was no significant difference between patients with different degrees of edge annular enhancement in MRI delay phase in terms of capsule thickness and the infiltration degree of inflammatory cells outside the capsule ($P > 0.05$), while there was a significant difference between the vessels inside the capsule ($P < 0.05$). Lesions with a complete capsule had full annular enhancement, while those with an incomplete capsule had discontinuous enhancement. The thickness of annular enhancement in the 44 lesions was significantly correlated

with capsule thickness, degree of inflammatory cell infiltration outside the capsule, and the number of capsular vessels ($P < 0.05$). Inside the lesions, the tumor tissue was rich in blood vessels, had less fiber content, and showed various fibrous tissue distribution in different lesions. There were statistically significant differences in the infiltration degree of inflammatory cells and the contents of collagen fibers, elastic fibers, and reticular fibers in patients with different degrees of internal enhancement in the MRI delay phase ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The peripheral and internal enhancement characteristics of primary HCC in the delay phase of MRI are related to the infiltration of inflammatory cells and fibrous tissue distribution.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatocellular carcinoma; MRI delayed enhancement; Pathological tissue; Fiber composition

Zhu YL, Wang ZQ, Wang XM. Relationship between MRI delayed enhancement of primary hepatocellular carcinoma and distribution of different fibrous components in pathological tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1225-1229
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1225.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1225>

摘要 背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术在肿瘤疾病的诊断中具有很大的优势, 其分辨率高, 肿瘤中不同的纤维增强成分可能不同. 因此, 本研究旨在探讨原HCC的MRI延迟强化特征及不同纤维成分在组织病理学上的分布关系.

目的

观察HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

方法

选取2016-04/2019-05在浙江省义乌市中心医院诊治的56例原发性HCC患者为研究对象, 均行MRI常规和增强检查, 对2 min延迟期图像进行分析, 评估病灶边缘及内部的强化程度, 并测量MRI延迟期边缘环形强化厚度. 并经手术病理取材, 常规处理、切片后行HE染色, 对不同纤维组织采用间苯二酚碱性品红法、Masson三色染色法及氢氧化银氨液浸染法特殊染色, 分别观察纤维包膜的厚度及包膜内三种纤维的分布特点.

结果

(1)病灶边缘: MRI延迟期边缘环形强化不同程度患者

包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度之间比较, 差异无显著性($P > 0.05$), 而包膜内血管之间比较, 差异具有显著性($P < 0.05$). MRI信号特点: 病灶包膜完整可见环形增强, 包膜断续者可见半环形增强. 44个病灶环形强化厚度在纤维包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度和包膜内血管数量病理特征之间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$). (2)病灶内部: 由于恶性肿瘤内部血管丰富, 病灶内纤维组织含量相对较少, 且在不同病灶中纤维组织分布差异较大. MRI信号特点: MRI延迟期内部强化不同程度患者炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$).

结论

原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝细胞癌; MRI延迟强化; 病理组织; 纤维成分

核心提要: 原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术在诊断肿瘤疾病具有很大优势, 其分辨率高, 肿瘤内不同的纤维成分强化方式可能不同. 所以本研究旨在探讨原发性HCC MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

朱艳丽, 王振强, 王向明. 原发性肝细胞癌MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1225-1229
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1225.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1225>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率和死亡率呈上升趋势, 临床症状不典型, 预后较差. 由于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术对软组织具有较高分辨率高, 且能多参数、多角度成像, 已经成为诊断原发性HCC的重要检查方法. MRI诊断原发性HCC的主要依靠肿瘤血管生成的早期强化^[1,2], 目前延迟期强化在诊断该病报道较少, 且未达成共识. 恶性肿瘤延迟期强化与纤维组织存在一定关系, 由于纤维成分不同, 可能强化方式不同. 本文旨在探讨原发性HCC MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-04/2019-05在浙江省义乌市中心医院

院诊治的56例原发性HCC患者为研究对象, 男36例, 女22例; 年龄45-76岁, 平均59.3岁 \pm 9.5岁。其中34例有慢性乙型病毒性肝炎病史, 26例有肝硬化病史, 8例患者肿瘤指标甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) \geq 200 μ g/L, 40例患者有长期饮酒史。58例患者肝功能均异常。临床以腹部不适就诊20例, 以肝区隐痛就诊16例, 以乏力、消瘦就诊12例, 以黄疸就诊8例。纳入标准: (1)经手术病理检查明确证实为原发性HCC者; (2)均在浙江省义乌市中心医院行MRI常规和增强检查者; (3)临床资料收集完整者; (4)研究经过医院伦理委员会批准同意。排除标准: (1)继发性HCC者; (2)有恶性肿瘤病史者; (3)MRI成像质量欠清晰, 无法明确诊断者; (4)既往有肺纤维化病史者; (5)既往有行介入治疗或放化疗史者; (6)临床资料不全者。

1.2 方法 采用美国GE Signa HDxt 1.5T MR扫描仪, 8通道腹部表面线圈。扫描范围覆盖全肝。常规平扫采用(1)BH Cor 2D FIESTA; (2)RTr Ax fs T2 FRFSE; (3)RTr Ax DWI b = 80, 同反相位序列(BH Ax T1 Dual); 增强扫描采用屏气腹部容积快速三维成像序列。扫描参数为: TR 6.1 ms, TE 3.12 ms, 层厚5.2 mm, 无间隔扫描, 带宽90.91 kHz, 矩阵288 \times 180, FOV420 \times 420, FA 14 ET 1, 激励次数(NEX)0.71。对比剂采用Gd-DTPA, 利用高压注射器经手背静脉以2.5 mL/s的流率注射0.1 mmol/kg, 再以相同流率注射20 mL生理盐水。注射对比剂后15 s、45 s分别行动脉期、门静脉期扫描, 分别在注射对比剂后75 s及2 min行延迟期扫描, 本研究中采用的是2 min延迟期图像。

1.2.1 MRI图像诊断分析: 由2名从事腹部MRI诊断的高年资医师对病灶最大径所在层面的图像进行分析诊断, 做出最终诊断结论。对于诊断有分歧者, 可请另外1名高年资MRI腹部诊断医师协助诊断, 共同协商并最终达成一致意见。

1.2.2 观察指标: 观察原发性HCC病灶延迟期强化厚度及内部的强化程度。(1)肿瘤延迟期强化厚度: 延迟期肿瘤周围可见环状强化且超过肿瘤周长的50%, 并测量强化厚度, 将图像放大后随机在不同位置选取3个点测量, 然后求其平均值, 最后得分即为强化厚度; (2)肿瘤延迟期强化程度分为无强化、轻度强化、明显强化和中度强化。具体标准如下: 无强化: 与周围肝组织延迟期强化程度一样; 轻度强化: 即延迟期强化程度略高于正常肝组织; 明显强化: 即强化程度高且与周围肝组织形成鲜明对比; 中度强化: 即介于轻度和明显强化两者之间。

1.2.3 病理标本处理及分析诊断: 标本取材后由病理科进行处理。具体方法如下: 常规处理、切片后行HE染色, 对不同纤维组织采用间苯二酚碱性品红法、Masson三色染色法及氢氧化银氨液浸染法特殊染色。由2名从事病理诊断的高年资医师分析诊断。分别观察纤维包膜的

厚度及包膜内三种纤维的分布特点。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料用频数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发性HCC一般形态学表现 56例病变位置在肝右叶者41例(73.21%), 左叶者12例(21.43%), 尾状叶者1例(1.79%), 左右叶交界区2例(3.57%)。肿瘤直径约3.8-20.5 cm, 平均12.7 cm \pm 5.6 cm。

2.2 原发性HCC边缘情况

2.2.1 病理表现: 44个病灶边缘均具有典型的纤维包膜, 其中8个包膜较薄, 24个包膜中等厚度, 其中20个包膜完整, 4个包膜断续; 12个包膜较厚, 其中10个包膜完整, 2个包膜断续。包膜外炎性细胞轻度浸润14个, 中度浸润16个, 重度浸润14个。纤维包膜内血管数目少的病灶数为18个, 血管数目中等病灶数为12个, 血管数目多的病灶数为14个。MRI延迟期边缘环形强化不同程度患者包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度之间比较, 差异无显著性($P > 0.05$), 而包膜内血管之间比较, 差异具有显著性($P < 0.05$)(表1)。

2.2.2 MRI信号特点: 病灶包膜完整可见环形增强, 包膜断续者可见半环形增强。44个病灶环形强化厚度在纤维包膜厚度、包膜外炎性细胞浸润程度和包膜内血管数量病理特征之间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 原发性HCC肿瘤内部情况

2.3.1 病理表现: 由于恶性肿瘤内部血管丰富, 病灶内纤维组织含量相对较少, 且在不同病灶中纤维组织分布差异较大, 多呈条索状、网格状分布, 主要分布在血管裂隙、恶性病灶细胞的纤维间隔内及坏死区域周围。54个病灶内可见纤维不同程度分布, 其中纤维中等分布较多的是弹性纤维和网状纤维, 均为38个, 其次为胶原纤维28个; 纤维较多分布的是胶原纤维26个, 其次是弹性纤维和网状纤维, 均为16个。2个病灶内部几乎无明显纤维分布。在纤维组织内及周围可见不同程度的炎性细胞浸润(表3)。

2.3.2 MRI信号特点: 由于病灶纤维主要呈条索状、网格状分布, 所以MRI延迟期强化呈条索状、网格状强化改变。MRI延迟期内部强化不同程度患者炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

3 讨论

原发性HCC临床多表现为右上腹不适、肝区疼痛、乏力消瘦等, 严重者可出现肿瘤包块破裂, 出现急腹症症状^[3]。

表 1 原发性肝细胞癌患者MRI延迟期边缘环形强化程度与病理特征的关系(个)

MRI延迟期内 部强化程度	病灶数	包膜厚度			包膜外炎性细胞浸润			包膜内血管		
		薄	中等	厚	轻	中等	重	少	中等	多
轻度	20	6	8	6	6	6	8	14	0	6
中度	18	2	12	4	6	8	4	4	10	4
明显	3	0	4	2	2	2	2	0	2	4
χ^2 值		3.098			0.892			9.278		
P值		0.875			0.924			0.023		

表 2 原发性肝细胞癌边缘病理征和MRI延迟期环形强化厚度间的关系比较(mean \pm SD)

病理特征 包膜厚度	病灶数	环形强化厚度	病理特征 包膜外炎性细胞浸润			病理特征 包膜内血管		
			轻	中等	重	少	中等	多
薄	8	1.86 \pm 0.16	轻	14	1.86 \pm 0.17	少	18	1.88 \pm 0.19
中等	24	1.92 \pm 0.17	中等	16	2.04 \pm 0.13	中等	12	1.96 \pm 0.17
厚	12	2.10 \pm 0.12	重	14	2.06 \pm 0.15	多	14	2.11 \pm 0.10
F值		5.263	F值		4.578	F值		9.675
P值		0.021	P值		0.017	P值		0.003

表 3 肝细胞癌患者MRI延迟期内部强化程度与病理特征的关系(个)

MRI延迟期内 部强化程度	病灶数	内部炎性细胞浸润			胶原纤维			弹性纤维			网状纤维		
		轻	中等	重	少	中等	多	少	中等	多	少	中等	多
组无	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
轻度	28	0	20	8	0	24	4	0	22	6	0	24	4
重度	26	0	8	18	0	14	12	0	16	10	0	14	12
χ^2 值		30.786			28.684			26.372			30.920		
P值		<0.01			<0.01			<0.01			<0.01		

MRI延迟化增强扫描能清晰显示肿块包膜和内部血供,对诊断原发性HCC具有重要意义^[4,5]。MRI增强扫描门静脉期开始强化,延迟期强化更为明显。本研究结果表明,通过MRI增强扫描后44个环形病灶内胶原纤维、弹性纤维及网状纤维含量无统计学差异($P>0.05$),由此说明,MRI延迟期强化不能评价纤维组织种类。但本研究发现,MRI延迟期病灶包膜厚度和病灶内血管丰富程度有很大关系,出现强化增强可能与病灶内丰富的血管内存留一定量的对比剂,当然还与包膜外炎性细胞浸润有关,炎性细胞是肿瘤坏死液化后分泌所致。

既往有研究表明^[6-8],原发性HCC病灶内部延迟期强化和胶原纤维、弹性纤维及网状纤维强化程度有相关性。表3结果表明,MRI延迟期强化程度在三种不同纤维组织中增加,这可能与三种纤维在解剖特点、形状、数量及分布差别不大有关^[9-11]。由于病灶包膜纤维厚度明显多于病灶内部纤维组织,所以病灶内部MRI强化呈轻至中度强化,多与纤维分布形状有很大关系,以呈条

索状、网格状为多见^[12,13]。除此,病灶内部延迟期强化程度与炎性细胞的浸润程度关系密切,肿瘤细胞坏死液化导致对比剂增加,延迟期强化增加^[14,15]。

本研究为单中心回顾性研究,收集临床资料时对MRI图像诊断和病理诊断可能存在一定的混杂因素,今后将进行前瞻性研究以更好的减少统计偏倚。也可以进行多中心、大样本研究,以尽可能降低MRI图像诊断和病理诊断的水准差异。综上所述,原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关。

文章亮点

实验背景

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤之一,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术对软组织具有较高分辨率高,由于肿

瘤纤维成分不同, 可能强化方式不同. 所以本研旨在探讨原发性HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

实验动机

通过MRI延迟强化特点探讨原发性HCC与病理组织不同纤维成分分布的关系.

实验目标

探讨原发性HCC的MRI延迟强化特点与病理组织不同纤维成分分布的关系.

实验方法

本文采用回顾性分析, 对浙江省义乌市中心医院2016-04/2019-05诊治的原发性HCC患者采用MRI常规和增强检查, 对2 min延迟期图像进行分析, 评估病灶边缘及内部的强化程度和包膜内三种纤维的分布特点.

实验结果

原发性HCC病灶边缘MRI延迟期环形强化和包膜内血管之间比较, 差异具有显著性($P<0.05$). MRI可见病灶包膜完整呈环形增强, 包膜断续者可见半环形增强. 而病灶内部MRI延迟期强化和炎性细胞浸润程度及胶原纤维、弹性纤维、网状纤维含量之间有统计学意义($P<0.05$).

实验结论

原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点与纤维组织及炎性细胞浸润有关.

展望前景

为原发性HCC边缘和内部增强MRI延迟期强化特点和纤维组织分布特点提供客观依据.

4 参考文献

- Ladju RB, Pascut D, Massi MN, Tiribelli C, Sukowati CHC. Aptamer: A potential oligonucleotide nanomedicine in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 9: 2951-2961 [PMID: 29416827 DOI: 10.18632/oncotarget.23359]
- Liu PH, Huo TI, Miksad RA. Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Involvement: Best Management Strategies. *Semin Liver Dis* 2018; 38: 242-251 [PMID: 30041276 DOI: 10.1055/s-0038-1666805]
- Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, Athanasiou A, Moris D, Sakellariou S, Kykalos S, Tsourouflis G, Garmpi A, Delladetsima I, Kontzoglou K, Kouraklis G. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5282-5294 [PMID: 28839428 DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5282]
- 孔伟, 陈文坚, 林文聪. 含脂性肝细胞肝癌的影像学特征与病理对照分析. *中国医药科学* 2017; 7: 126-131 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2017.15.037]
- 张志平, 陈飞, 戴真煜, 姚立正, 董从松, 刘洋, 潘文艳. 肝细胞癌综合治疗后复发的小肝癌患者MRI平扫和动态增强各序列图像表现分析. *医学影像学杂志* 2018; 28: 1868-1871
- 周纯武, 欧阳汉. 肝癌在MR平扫与增强扫描上的影像特点与手术病理结果对比分析. *中国医学影像学技术* 2001; 17: 847-850 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-3289.2001.09.015]
- 丁可, 廖锦元, 刘满荣, 杨新官, 李运千. “延迟强化”型肝细胞癌的CT及MRI诊断. *华夏医学* 2011; 24: 157-159 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-2409.2011.02.011]
- Tang A, Cruite I, Mitchell DG, Sirlin CB. Hepatocellular carcinoma imaging systems: why they exist, how they have evolved, and how they differ. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43: 3-12 [PMID: 28840293 DOI: 10.1007/s00261-017-1292-3]
- Saowalak K, Titipun T, Somchai T, Chalermchai P. Iron(III)-Tannic Molecular Nanoparticles Enhance Autophagy effect and T₁ MRI Contrast in Liver Cell Lines. *Sci Rep* 2018; 8: 6647 [PMID: 29703912 DOI: 10.1038/s41598-018-25108-1]
- Ma C, Yong Y. Defining the individual internal gross tumor volume of hepatocellular carcinoma using 4DCT and MRI-T₂ images by deformable registration. *Eur J Cancer* 2017; 72: S76-S76 [DOI: 10.1016/S0959-8049(17)30326-X]
- Ramalho M, Matos AP, AlObaidy M, Velloni F, Altun E, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of the cirrhotic liver: diagnosis of hepatocellular carcinoma and evaluation of response to treatment - Part 1. *Radiol Bras* 2017; 50: 38-47 [PMID: 28298731 DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0132]
- Nowicki TK, Markiet K, Szurowska E. Diagnostic Imaging of Hepatocellular Carcinoma - A Pictorial Essay. *Curr Med Imaging Rev* 2017; 13: 140-153 [PMID: 28553196]
- Suh CH, Kim KW, Park SH, Kim SY, Woo DC, Shin S, Pyo J, Shinagare AB, Ramaiya NH, Lim YS. Performing Gadoteric Acid-Enhanced MRI After CT for Guiding Curative Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210: W63-W69 [PMID: 29091004 DOI: 10.2214/AJR.17.18300]
- Woo JH, Song KD, Kim SH. Subcentimeter hypervascular nodules with typical imaging findings of hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: Outcomes of early treatment and watchful waiting. *Eur Radiol* 2017; 27: 4406-4414 [PMID: 28386720 DOI: 10.1007/s00330-017-4818-8]
- Wang M, Wei C, Shi Z, Zhu J. Study on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma caused by hepatitis B cirrhosis via multi-slice spiral CT and MRI. *Oncol Lett* 2018; 15: 503-508 [PMID: 29375718 DOI: 10.3892/ol.2017.7313]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹, 浙江省金华市中心医院 浙江省金华市 321000

徐碧荣, 主管护师, 主要从事产科护理.

作者贡献分布: 本文由徐碧荣设计; 研究过程由徐碧荣、杨萍、黄晓安、及李丹操作完成; 数据分析由徐碧荣、杨萍、黄晓安及李丹完成; 本论文写作由徐碧荣完成.

通讯作者: 徐碧荣, 主管护师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 金华市中心医院. xubirong@126.com
电话: 0579-82552697

收稿日期: 2019-08-27

修回日期: 2019-09-12

接受日期: 2019-09-24

在线出版日期: 2019-10-08

Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth

Bi-Rong Xu, Ping Yang, Xiao-An Huang, Dan Li

Bi-Rong Xu, Ping Yang, Xiao-An Huang, Dan Li, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bi-Rong Xu, Chief Nurse, Jinhua Central Hospital, No. 351, Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. xubirong@126.com

Received: 2019-08-27

Revised: 2019-09-12

Accepted: 2019-09-24

Published online: 2019-10-08

Abstract

BACKGROUND

The proportion of hepatitis B virus (HBV) carriers is relatively high in China, with about 1.5 million HBV-

carrying women giving birth every year. This study investigated whether family environment and social characteristics have an impact on the choice of breast feeding in HBV-carrying women after childbirth.

AIM

To analyze the influence of family environment and social characteristics on the choice of breast feeding in HBV-carrying women after childbirth.

METHODS

A total of 66 pregnant women with HBV infection who gave birth at our hospital from June 2017 to May 2019 were selected as study subjects. According to whether they chose to breast feeding or not, the women were divided into a breast feeding group (32 cases) and a non-breast feeding group (34 cases). The Chinese version of the Family Environment Scale (FES-CV) was used to score the family environment and social characteristics in the two groups.

RESULTS

The scores of cohesion, independence, achievement orientation, intellectual-cultural orientation, and active-recreational orientation in the breast feeding group were 6.65 ± 2.21 , 5.96 ± 1.84 , 4.71 ± 1.28 , 4.94 ± 1.57 , and 4.90 ± 1.52 , respectively, all of which were significantly higher than those of the non-breast feeding group ($P < 0.01$). The conflict score in the breast feeding group was 3.02 ± 1.06 , significantly lower than that of the breast feeding group ($P < 0.01$). The scores of expressiveness, moral-religious emphasis, organization, and control were comparable between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Pregnant women with HBV have greater family and social pressure, and the choice of non-breast feeding may

have a close relationship with family environment and social characteristics such as low cohesion, independence, achievement orientation, intellectual-cultural orientation, and active-recreational orientation and high conflict.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Pregnant women; Family environment; Social characteristics; Breastfeeding

Xu BR, Yang P, Huang XA, Li D. Influence of family environment and social characteristics on choice of breast feeding in hepatitis B virus-carrying women after childbirth. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1230-1233

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1230.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1230>

摘要

背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩。本研究对金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇为研究对象, 分析孕产妇家庭环境和社会特征是否对HBV携带女性分娩后选择母乳喂养有影响作用。

目的

观察并分析家庭环境和社会特征对HBV携带孕妇选择母乳喂养的影响作用。

方法

选取2017-06/2019-05在金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇66例为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。在孕妇产后24-48 h内采用家庭环境量表对2组产妇进行家庭环境和社会特征评分并比较。

结果

母乳喂养组产妇亲密度评分为6.65分±2.21分、独立性评分为5.96分±1.84分、成功性评分为4.71分±1.28分、文化性评分为4.94分±1.57分、娱乐性评分为4.90分±1.52分, 均高于非母乳喂养组, 差异比较有统计学意义($P<0.01$), 矛盾性评分3.02分±1.06分, 低于非母乳喂养组($P<0.01$); 而情感表达、道德观、组织性及控制性评分比较($P>0.05$)。

结论

HBV携带孕妇家庭和社会压力较大, 不选择母乳喂养可能与低亲密度、独立性、成功性、文化性、娱乐性及高矛盾性等家庭环境和社会特征有很大关系。

关键词: 乙型肝炎病毒; 孕妇; 家庭环境; 社会特征; 母乳喂养

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩。是否选择母乳喂养与孕产妇家庭环境和社会特征是否有影响。

徐碧荣, 杨萍, 黄晓安, 李丹. 家庭环境和社会特征对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养的影响作用. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1230-1233

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1230.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1230>

0 引言

我国是乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染大国。数据调查分析表明, HBV携带者在我国发病较高, 约8%以下, 每年大约有150万HBV携带女性分娩^[1]。其主要通过宫内感染、分娩时感染及母乳喂养感染等途径传播^[2]。尽管目前有预防接种的防治措施已经取得了满意效果, 但仍受多种影响因素的影响, 大多数HBV感染产妇担心母乳喂养增加婴儿感染乙肝风险, 故选择非母乳喂养方式, 这可能与孕产妇家庭环境和社会特征有很大的影响作用^[3]。因此, 本研究以HBV携带产妇为研究对象, 分析他们的家庭环境和社会特征, 以期为临床制定有效的健康宣传提供客观依据, 从而提高广大孕产妇对母乳喂养的认知度。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-05在金华市中心医院住院分娩的HBV携带产妇66例为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。母乳喂养组年龄25-35岁, 平均29.8岁±4.2岁; 孕周38-41 wk, 平均39.3 wk±0.9 wk; 个人月收入平均4980.5元±892.6元; 其中医保20例, 合作医疗12例; 文化程度: 高中以下6例, 高中8例, 高中以上18例。非母乳喂养组年龄26-37岁, 平均30.4岁±4.9岁; 孕周38-41 wk, 平均39.6 wk±0.8 wk; 个人收入平均4875.6元±934.65元; 其中医保17例, 合作医疗17例; 文化程度: 高中以下8例, 高中9例, 高中以上17例。2组产妇年龄、孕周、月收入、医保类型及文化程度等资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: 均为自然分娩的初产妇, 且单胎、足月、头位; 经患者知情同意。排除标准: 有乳房疾病者; 乳房外观存在缺陷者; 口服抗病毒药物治疗HBV者; 有视力障碍者; 有传染性疾病或近期有感冒者; 近半年内家庭发生重大事情者; 近半年内从外地移居本地者; 配合欠佳者。研究通过伦理委员会批准。

1.2 方法 在孕妇产后24-48 h内采用问卷调查方式对2组进行家庭环境和社会特征评定。采用家庭环境量表评定^[4,5], 该量表包括涵盖亲密度、情感表达、矛盾性、

独立性、成功性、文化性、娱乐性、道德观、组织性和控制性10个分量表, 每个分量表均有9个条目, 共90个条目. 研究者告知患者注意事项, 要求患者自行评分, 约30 min评分完毕, 根据条目选择“是”计1分, 回答“否”计2分, 最后累及求和, 加权求平均值, 最后得分即为最终评分. 除矛盾性方面外, 其他8个方面评分越低家庭环境和社会特征越差该量表Cronbach's α 系数为0.906, 内容效度为0.890.

统计学处理 将所有数据输入Excel中, 采用SPSS 23.0软件分析处理数据. 计数资料以百分数(%)表示; 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组调查问卷有效回收率 采用无记名方式对住院孕妇调查, 制定后量表后进行评定. 共发放量表66份, 回收量表66份, 有效回收率为100%.

2.2 2组HBV携带产妇家庭环境和社会特征评分比较 母乳喂养组产妇亲密度评分为 6.65 ± 2.21 分、独立性评分为 5.96 ± 1.84 分、成功性评分为 4.71 ± 1.28 分、文化性评分为 4.94 ± 1.57 分、娱乐性评分为 4.90 ± 1.52 分, 均高于非母乳喂养组, 差异比较有统计学意义($P < 0.01$), 矛盾性评分 3.02 ± 1.06 分, 低于非母乳喂养组($P < 0.01$); 而情感表达、道德观、组织性及控制性评分比较($P > 0.05$)(表1).

3 讨论

大量研究表明^[6,7], 母乳营养元素丰富, 能满足婴儿成长所需营养物质, 还利于产妇产后子宫恢复, 降低乳腺疾病发病率, 同时可以增加母子之间的亲密程度. 是否HBV产妇产后选择母乳喂养一直是医生、产妇及家属关注的重要问题. 有学者研究表明^[8,9], 对接种乙型肝炎疫苗和(或)乙型肝炎免疫球蛋白的婴儿, 选择母乳喂养和非母乳喂养婴儿感染HBV的风险无统计学意义($P > 0.05$). 所以HBV携带者产妇是可以选择母乳喂养的. 之所以很多HBV携带者产妇选择非母乳喂养在一定程度上可能与产妇认知度、家庭环境和众多社会因素有很大关系. 有学者等^[10]研究表明, 产妇的家庭和社会因素是决定是否选择母乳喂养的关键因素. 因此, 研究HBV产妇的家庭环境和社会因素对提高HBV产妇选择母乳喂养具有重要指导价值和意义.

本研究对66例HBV携带者产妇产后家庭环境和社会特征进行对比分析, 发现HBV携带者产妇有很大的家庭压力和社会压力, 通过人口学一般资料发现, 可能与HBV携带者产妇文化程度低有很大关系, 文化程度低导致对疾病的认知不够, 理解有差异; 除此和HBV携

带者产妇个人收入也有关系, 随着社会经济的快速发展和生活水平的不断提高, 生活各方面的开支不断增加, 均可导致家庭压力过大^[11,12]. 更为重要的是HBV携带者产妇希望保护自己隐私, 不希望被他人知晓自己感染HBV, 会产生一种担心、恐惧的负面心理, 导致社会压力增大^[13]. 本研究结果表明, 母乳喂养组产妇亲密度评分、独立性评分、成功性评分、文化性评分、娱乐性评分均高于非母乳喂养组($P < 0.01$), 矛盾性评分低于非母乳喂养组($P < 0.01$). 由此可见, HBV携带产妇家庭内部亲密度高, 很多情况下都参与社会娱乐活动, 对政治文化和社会活动比较关系, 家庭和谐, 矛盾较少. 多数HBV携带产妇都希望母乳喂养, 但总是担心会通过母婴传播导致新生儿感染HBV, 最终只能选择非母乳喂养方式. 调查分析表明^[14,15], 家庭因素对母乳喂养的选择非常重要, 尤其是公婆和配偶的态度, 没有他们的支持将加重产妇负面心理情绪. 所以护理人员应提高对HBV携带产妇的健康宣教, 对产妇进行心理疏导和安慰, 必要时同家属多沟通交流, 提高家属的认知, 减轻家属对产妇的压力, 使家庭和谐, 矛盾减少, 营造良好的家庭氛围.

总之, HBV携带产妇家庭和社会压力较大, 不选择母乳喂养可能与低亲密度、独立性、成功性、文化性、娱乐性及高矛盾性等家庭环境和社会特征有很大关系. 护理人员要帮助构建和谐温馨的家庭环境, 提高产妇及家属的正确认知, 有利于促进选择母乳喂养.

文章亮点

实验背景

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者在我国发病率较高, 每年大约有150万HBV携带女性分娩. 母乳喂养是最主要的传播途径. HBV携带女性分娩后是否选择母乳喂养可能与孕产妇家庭环境和社会特征有很大的影响作用.

实验动机

本研究以HBV携带产妇为研究对象, 分析他们的家庭环境和社会特征, 以期临床制定有效的健康宣传提供客观依据.

实验目标

观察并分析家庭环境和社会特征是否对HBV携带产妇选择母乳喂养有影响作用.

实验方法

本研究采用回顾性分析对金华市中心医院住院分娩的

表 1 2组产妇产家庭环境和社会特征评分比较(mean ± SD, 分)

分量表项目	母乳喂养组(n = 32)	非母乳喂养组(n = 34)	t值	P值
亲密度	6.65 ± 2.21	3.54 ± 1.16	7.892	<0.001
情感表达	4.83 ± 1.87	5.14 ± 1.39	-0.655	0.562
矛盾性	3.02 ± 1.06	6.22 ± 1.89	-8.926	<0.001
独立性	5.96 ± 1.84	3.39 ± 1.05	6.194	<0.001
成功性	4.71 ± 1.28	2.36 ± 0.88	8.457	<0.001
文化性	4.94 ± 1.57	2.49 ± 0.98	7.358	<0.001
娱乐性	4.90 ± 1.52	2.17 ± 0.87	8.932	<0.001
道德观	6.97 ± 2.18	6.54 ± 2.05	0.563	0.587
组织性	5.78 ± 1.97	5.19 ± 1.68	1.326	0.254
控制性	6.42 ± 2.03	5.45 ± 1.72	1.982	0.057

HBV携带产妇为研究对象, 根据产后是否选择母乳喂养分为母乳喂养组32例和非母乳喂养组34例。采用家庭环境量表进行家庭环境和社会特征评分并比较。

实验结果

结果发现母乳喂养组产妇亲密度评分、独立性评分、成功性评分、文化性评分、娱乐性评分均高于非母乳喂养组($P < 0.01$), 矛盾性评分低于非母乳喂养组($P < 0.01$)。

实验结论

HBV携带孕妇不选择母乳喂养可能与家庭和社会压力有很大关系。

展望前景

明确家庭环境和社会特征是否对乙型肝炎病毒携带孕妇选择母乳喂养有影响作用。

4 参考文献

- 王宇青, 孟海霞. 乙型肝炎病毒血清学标志和病毒相关特征对慢性乙型肝炎病毒携带孕妇产后自发血清清除或转换的影响. 中国妇幼保健 2017; 32: 946-948 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.05.25]
- 蔡晓燕, 钱湘云, 张丽华. 乙型肝炎病毒感染孕妇母乳喂养认知及家庭支持态度调查. 中西医结合护理(中英文) 2018; 4: 106-109 [DOI: 10.11997/nitcwm.201801032]
- 翁叶蕊, 符爱贞. HBV感染对孕妇产后母乳喂养的影响及护理策略. 实用肝脏病杂志 2018; 21: 457-458 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.03.036]
- 孙思, 万宏伟, 朱毓, 黄蓉. 母乳喂养现状及影响因素研究进展. 中华现代护理杂志 2015; 21: 361-364 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.16

- 74-2907.2015.03.038]
- 陶金花, 金凤仙, 张嫚茹, 程灶火. 家庭环境量表中文版在问题青少年群体的信效度验证. 中国临床心理学杂志 2015; 23: 1024-1027 [DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2015.06.015]
- 马勇. 乙型肝炎病毒携带孕妇乳汁和血清HBV DNA载量与婴儿感染率的关系分析. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 486-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.04.027]
- 潘金玲, 卢夏芬. 乙型肝炎病毒携带者孕产妇的心理分析与护理对策. 国际医药卫生导报 2013; 19: 3814-3816 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2013.24.049]
- Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic Hepatitis B Infection and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 37-44 [PMID: 22278077 DOI: 10.1097/OGX.0b013e31823e464b]
- 黄银英, 王少芳. 健康教育促进乙型肝炎病毒感染孕妇的新生儿母乳喂养能力. 解放军护理杂志 2015; 19: 30-32 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2015.19.008]
- 李清, 邢珺月, 李香连. 母乳喂养的现状及其影响因素. 中华新生儿科杂志 2010; 25: 375-377 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2010.06.021]
- Tavakolpour S, Darvishi M, Mirsafaei HS, Ghasemiadl M. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50: 95-106 [PMID: 29020844 DOI: 10.1080/23744235.2017.1384957]
- Lao TT, Sahota DS. Pregnancy and maternal chronic hepatitis B infection-Evidence of reproductive advantage? *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: [PMID: 28370686 DOI: 10.1111/aji.12667]
- Li J, Chang MS, Tran TT, Nguyen MH. Management of Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 789-795 [PMID: 28816860 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000908]
- 沙婷婷, 颜艳, 高晓, 向仕婷, 何琼, 曾广宇, 刘世平, 李洪艳, 谭珊, 晏强. 基于结构方程模型探讨长沙市开福区产妇产后抑郁现状及其影响因素. 中南大学学报(医学版) 2017; 42: 1191-1197 [DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.10.011]
- 胡朝辉, 王清赞, 竺建辉, 施美儿. 孕妇产后焦虑抑郁情绪的相关因素探讨. 中国妇幼保健 2017; 32: 1624-1626 [DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.08.11]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析

马雪花, 陈敏, 倪雪琴

马雪花, 陈敏, 倪雪琴, 固原市人民医院 宁夏回族自治区固原市 756000

马雪花, 副主任护师, 主要从事手术室护理工作.

作者贡献分布: 本文由马雪花完成; 此课题由马雪花、陈敏及倪雪琴设计; 研究过程由马雪花、陈敏及倪雪琴操作完成; 数据分析由马雪花、陈敏及倪雪琴完成; 本论文写作由马雪花完成.

通讯作者: 马雪花, 副主任护师, 75600, 宁夏回族自治区固原市原州区西南新区九龙路, 固原市人民医院. maxuehua@126.com
电话: 0954-2683936

收稿日期: 2019-08-29

修回日期: 2019-09-16

接受日期: 2019-09-24

在线出版日期: 2019-10-08

Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital

Xue-Hua Ma, Min Chen, Xue-Qin Ni

Xue-Hua Ma, Min Chen, Xue-Qin Ni, Guyuan People's Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Corresponding author: Xue-Hua Ma, Associate Chief Nurse, Guyuan People's Hospital, Jiulong Road, Southwest New District, Yuanzhou District, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China. maxuehua@126.com

Received: 2019-08-29

Revised: 2019-09-16

Accepted: 2019-09-24

Published online: 2019-10-08

Abstract BACKGROUND

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has become a common procedure of biliary surgery, and the success of the operation is not only dependent on the skill of the surgeon, but also closely related to skilled nursing operations.

AIM

To observe the effect of application of the operating room nursing path in patients undergoing LC in a tertiary hospital.

METHODS

Sixty patients who underwent LC at our hospital from December 2016 to June 2019 were selected. According to the operation sequence, the patients were randomly divided into either a control group or an observation group. Both groups were given routine nursing care, and the operating room nursing path was additionally implemented in the observation group. Surgical parameters, postoperative recovery, complications, and potential safety problems were compared between the two groups.

RESULTS

In the observation group, operation time was 46.78 min \pm 10.26 min, intraoperative blood loss was 35.36 mL \pm 5.63 mL, time to gastrointestinal function recovery was 24.56 h \pm 4.39 h, and hospitalization costs were \$4573.28 \pm \$465.2, all of which were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01$). The rate of complications was significantly lower in the observation group than

in the control group (3.33% vs 16.67%, $P < 0.05$). The incidence of safety incidents in operating room was also significantly lower in the observation group than in the control group (0 vs 16.67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The implementation of operating room nursing path can ensure the smooth progress of laparoscopic surgery, shorten the operation time, reduce postoperative complications, and decrease potential safety problems in operating room, thereby improving the quality of nursing services.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy; Operating room nursing path; Complications; Potential safety problems

Ma XH, Chen M, Ni XQ. Effect of implementation of operating room nursing path in patients receiving laparoscopic cholecystectomy in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(19): 1234-1238
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1234.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1234>

摘要

背景

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已经成为胆道外科常用术式,手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平,同时和娴熟的护理操作水平密不可分。因此,加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复。

目的

观察某三级医院LC患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析。

方法

选择2016-12/2019-06在固原市人民医院行LC治疗患者60例为研究对象,根据手术顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组给予常规护理,观察组在对照组基础上应用手术室护理路径进行手术室护理。观察2组患者手术及术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况。

结果

观察组手术时间为46.78 min±10.26 min、术中出血量为35.36 mL±5.63 mL、胃肠功能恢复时间为24.56 h±4.39 h、住院费用4573.28元±465.2元,均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组并发症发生率为3.33%,明显低于对照组并发症发生率16.67%($P < 0.05$)。观察组手术室安全隐患事件发生为0,对照组发生率为16.67%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

手术室护理路径的实施可保证腹腔镜手术的顺利进行,缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患,从而提高护理质量服务,值得临床推广借鉴。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹腔镜胆囊切除术; 手术室护理路径; 并发症; 安全隐患

核心提要: 腹腔镜胆囊切除术成功与否同手术医生的高超水平和娴熟的护理操作水平密不可分。采用手术室护理路径能提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复。

马雪花, 陈敏, 倪雪琴. 某三级医院腹腔镜胆囊切除术患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(19): 1234-1238
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i19/1234.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i19.1234>

0 引言

近年来,随着医学技术的发展和快速提高,腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已经成为胆道外科常用术式,具有创伤小、伤口愈合快、并发症少等优点,逐渐得到广大外科医师、患者家属的高度认可^[1,2]。手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平,同时和娴熟的护理操作水平密不可分。因此,加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复^[3,4]。临床护理路径是医护人员根据某种疾病、诊断或手术制定的一种治疗护理模式,具有标准化、合理化、规范化及流程化等特点,由护理人员按照临床路径表内容对住院期间的患者进行最佳护理,以提高护理效果和缩短住院时间^[5]。尽管目前关于临床护理路径应用于临床较多,但在腹腔镜手术时采用护理路径报道较少,缺乏统一性。可见在手术室推广护理路径非常有必要。本研究对我院行腹腔镜手术患者采用临床护理路径进行干预,效果满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-12/2019-06在固原市人民医院行LC治疗患者60例为研究对象,根据手术顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组男18例,女12例,年龄32-68岁,平均48.5岁±12.1岁;其中胆囊结石14例,胆囊息肉8例,慢性胆囊炎8例。观察组男16例,女14例,年龄34-70岁,平均49.6岁±12.4岁;其中胆囊结石16例,胆囊息肉8例,慢性胆囊炎6例。2组患者性别、年龄及发病原因等资料比较,差异无统计学意义。

($P>0.05$). 纳入标准: (1)均经过B超、CT等诊断为胆囊结石或胆囊息肉或慢性胆囊炎者; (2)符合手术指征者; (3)能正常沟通交流者; (4)均知情同意参与本研究者. 排除标准: (1)有严重心、肝、肾、肺功能不全者; (2)胆道梗阻严重合并合并胆囊坏疽、穿孔者; (3)有血液系统疾病者, 如凝血功能障碍者; (4)妊娠期或哺乳期妇女; (5)术中病情突变转为开腹手术者; (6)近1 mo内有感染发热者.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 给予常规的手术室护理, 如术前访视心理疏导、健康宣教、手术器械准备, 术中密切观察生命体征和病情变化, 注意保暖护理等.

1.2.2 观察组: 在对照组基础上实施手术室护理路径. 具体方案如下: (1)成立护理路径专家小组. 课题负责人担任组长, 有2-3名高年资护士组成成员, 要求细心、认真、对工作负责, 制定科学的护理路径方案, 然后进行专业培训和考核, 使其熟练掌握护理路径内容、技巧, 然后对手术室所有护士进行护理路径培训, 主要通过PPT、实操和观看相关视频等形式; (2)制定手术室护理路径策略. 在对照组常规护理基础上完善和补充手术室护理路径内容, 包括术前手术安排、术前访视、心理疏导、合理饮食、术前手术物品准备、术中生命体征监测、术中巡回护士、器械护士根据手术顺序在手术中按照护理路径流程完成工作内容, 术后回访等; (3)术前护理路径. 术前1 d巡回护士进行访视, 全面评估患者病情, 向患者及家属做好健康宣教, 让患者了解手术的基本过程, 使患者身心放松, 主动配合医护工作; 访视护士要积极与主管医师、麻醉医师和器械护士共同制定手术室护理路径, 制定手术时护理配合步骤和措施, 术中可能出现的病情变化及护理对策, 术后护理注意事项. 手术室护理路径方案运用德尔菲专家咨询法进行临床路径内容效度的评定; (4)术中护理路径: ①巡回护士检查仪器、器械是否齐全和消毒; 建立静脉通道、摆放体位、协助麻醉; 摆放设备仪器方便术中使用; 连接术中使用管线; 调整气腹压力在14 mmHg左右; 调整手术体位; 供应手术中需要的物品; 还要密切观察患者生命体征; 手术标本取出后30 min内必须用标本固定液处理; 结束手术是要恢复体位; 协助手术医师和麻醉医师将患者送回病房; 完成与其他护士的手术物品交接等事宜; ②器械护士术前要清点手术器械, 检查各仪器装置的正常; 要对手术中使用的器械分类放置, 熟悉手术每个过程使用的器械; 配合手术医师建立气腹, 传递手术器械时要做到动作娴熟、准确; 术野不清晰时要及时擦拭, 始终保持清晰; 胆囊取出时要注意对伤口护理, 避免感染; 术毕后及时清点手术物品和耗材等, 并核查; (5)术

后护理路径: 术后监测患者生命体征, 巡回护士在术后24 h内回访患者, 询问患者是否排气, 有无伤口疼痛及其他不舒服等情况, 如病情有加重及时告知主管医师. 观察指标: 观察2组患者手术及术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况.

统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行数据处理. 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以mean \pm SD表示, 符合正态分布的采用 t 检验, 非正态分布采用秩和检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者手术及术后恢复情况比较 观察组手术时间、术中出血量、胃肠功能恢复时间及住院费用均明显优于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)(表1).

2.2 2组患者并发症发生率比较 观察组并发症发生率为3.33%, 明显低于对照组并发症发生率16.67%, 差异比较有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 2组患者手术室安全隐患事件发生率比较 观察组手术室安全隐患事件发生为0, 对照组发生率为16.67%, 二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)(表3).

3 讨论

腹腔镜手术由于创伤小、出血少及术后恢复快等优点已经成为临床治疗胆道系统疾病的重要术式, 也得到了患者及家属的认可^[6,7]. 手术是否成功与手术医师水平和护理操作至关重要, 尤其是护理服务的积极配合. 因此, 如何提高护理服务质量成为腹腔镜手术顺利进行的重要保证. 临床护理路径是根据某种疾病的诊疗而相应制定出来的护理治疗模式, 使患者在治疗的过程中接受规范化、系统化的护理服务, 从而提高临床治疗效果、缩短住院时间等^[8,9]. 近年来, 我国护理人员已经对临床护理路径进行深入研究和探讨, 并取得初步成效. 国内有学者研究表明^[10,11], 实施临床护理路径能降低腹腔镜手术患者术后并发症, 降低焦虑、抑郁负面心理情绪, 改善护理服务质量.

目前国内关于手术室护理临床路径报道较少, 因此本研究采用手术室护理路径对腹腔镜手术患者进行手术室护理, 结果表明, 观察组手术用时少($P<0.01$)、术中出血量少($P<0.01$)、胃肠功能恢复快($P<0.01$)、住院费用低($P<0.01$), 观察组并发症发生率明显低于对照组($P<0.05$). 由此可见, 手术室护理路径能有效提高腹腔镜手术效率, 增进医护之间的合作, 从而保证手术顺利进行, 降低术后并发症发生率, 降低住院费用.

医学科学的快速发展不断突破旧有的手术方式和手术禁忌症, 腹腔镜手术的适应症也明显拓宽, 所以手术室护理问题也随之成为临床医护人员关注的重要问

表 1 2组患者手术及术后恢复情况比较($n = 30$, mean \pm SD)

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)	胃肠功能恢复时间(h)	住院费用(元)
对照组	58.63 \pm 16.45	48.53 \pm 7.84	29.86 \pm 5.82	6859.67 \pm 534.6
观察组	46.78 \pm 10.26 ^a	35.36 \pm 5.63 ^a	24.56 \pm 4.39 ^a	4573.28 \pm 465.2 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组相比.表 2 2组患者并发症发生率比较($n = 30$, n (%))

组别	穿刺损伤内脏	脏器电灼伤	胆漏	阻塞性黄疸	发生率(%)
对照组	1	1	2	1	5 (16.67)
观察组	0	0	0	1	1 (3.33 ^a)

^a $P < 0.05$, 与对照组相比.表 3 2组患者手术室安全隐患事件发生率比较($n = 30$, n (%))

组别	手术时间排序错乱	手术器械准备不全	消毒不合格	组织病理标本污染	术毕护理不妥善	发生率(%)
对照组	1	1	1	1	1	5 (16.67)
观察组	0	0	0	0	0	0 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

题^[12,13]. 本研究采用手术室护理路径进行干预, 该路径能增强护理人员“以人为本、以患者为中心”的护理理念和护理服务意识, 使护理工作更加完善和细化, 充分体现完整性、科学性、规范性和操作流程的合理性, 从而提高护理人员的预见性和责任意识, 促进护理人员工作积极性, 对保证腹腔镜手术顺利进行和降低术后并发症具有重要意义^[14,15]. 手术室护理路径直接关系到手术效果和患者预后情况, 通过制定手术室护理路径提高治疗安全性. 所以本研究表明, 观察组手术室安全隐患事件明显低于对照组发生率($P < 0.05$). 由此可见, 制定标准化的手术室护理路径能提高手术室护士工作积极性, 避免工作中出现差错, 降低安全隐患事件发生.

综上所述, 手术室护理路径的实施可保证腹腔镜手术的顺利进行, 缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患, 从而提高护理服务质量, 值得临床推广借鉴.

文章亮点

实验背景

腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)已

经成为胆道外科常用术式, 手术成功与否不仅取决于手术医生的高超水平, 同时和娴熟的护理操作水平密不可分. 因此, 加强手术护理有利于提高手术成功率、减少并发症和促进患者术后身体恢复.

实验动机

研究手术室护理路径在LC患者中的应用效果分析.

实验目标

观察LC患者应用手术室护理路径在手术室护理中效果分析.

实验方法

采用随机对照方案进行研究, 主要观察应用手术室护理路径在腹腔镜手术患者中是否进行有利于手术进行和促进术后恢复情况、并发症及手术室安全隐患情况.

实验结果

采用手术室护理路径能明显缩短观察组手术时间、减少术中出血量、促进胃肠功能恢复时间、降低住院费用($P < 0.01$), 降低并发症发生率为3.33%($P < 0.05$), 无安全隐患事件发生($P < 0.05$).

实验结论

手术室护理路径是保证腹腔镜手术的顺利进行的有效方法,能缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患。

展望前景

明确手术室护理路径对LC患者应用是否能缩短手术时间、降低术后并发症、减少手术室安全隐患。

4 参考文献

- 林晓燕. 腹腔镜胆囊切除术的手术室护理方式探究. 中国现代药物应用 2018; 12: 168-169 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.04.102]
- 卜文君. 手术室护理路径在临床腹腔镜胆囊切除术护理安全中的影响研究. 实用临床医药杂志 2017; 21: 63-66 [DOI: 10.7619/jcmp.201710020]
- 潘维梅. 手术室人性化护理对腹腔镜胆囊切除术患者护理满意度及护理质量的影响. 中国现代药物应用 2018; 12: 159-160 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.02.097]
- 吕丽玲, 曾彬彬. 腹腔镜胆囊切除术患者术中手术室的护理干预效果评价. 慢性病学杂志 2017; 2: 200-202 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.02.027]
- 王婷婷, 单世涵, 刘艳红. 舒适护理在腹腔镜胆囊切除术患者中的效果分析. 护士进修杂志 2014; 21: 2001-2003
- 吴晓, 龚蕴珍. 护理临床路径在腹腔镜胆囊切除术中的应用现状. 实用临床护理学电子杂志 2017; 2: 193 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-2479.2017.45.154]
- 赖如玉, 陈雪叶. 路径式改良护理干预在腹腔镜胆囊切除术患者中的应用. 现代实用医学 2017; 29: 552-554 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2017.04.078]
- 芮爱菊. 护理路径在腹腔镜胆囊切除术围术期护理中应用效果观察. 基层医学论坛 2017; 21: 1906-1907 [DOI: 10.19435/j.1672-1721.2017.15.022]
- Tafazal H, Spreadborough P, Zakai D, Shastri-Hurst N, Ayaani S, Hanif M. Laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study assessing the impact of grade of operating surgeon on operative time and 30-day morbidity. *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 100: 178-184 [PMID: 29484945 DOI: 10.1308/rcsann.2017.0171]
- Maitra TK, Ullah ME, Faruquzzaman, Mondol SK. Operative and Postoperative Complications of Laparoscopic Cholecystectomy: Experience from a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *Bangladesh Crit Care J* 2017; 5: 11-16 [DOI: 10.3329/bccj.v5i1.32536]
- Rifatbegovic Z, Kovacevic M, Nikic B. Treatment of late identified iatrogenic injuries of the right and left hepatic duct after laparoscopic cholecystectomy without transhepatic stent and Witzel drainage: Case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 48: 72-75 [PMID: 29883919 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.05.008]
- 赵宇. 器械护士与巡回护士配合的手术室护理在腹腔镜胆囊切除术中的应用效果. 中国民康医学 2019; 31: 158-159 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2019.01.070]
- 李彩荣. 手术室护理干预对腹腔镜胆囊切除术患者术后躁动及疼痛的影响分析. 系统医学 2018; 3: 181-183 [DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2018.21.181]
- 宋王蓓. 腹腔镜胆囊切除术的手术室护理干预效果观察. 中国继续医学教育 2016; 8: 245-246 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.05.171]
- 吕丽玲, 曾彬彬. 腹腔镜胆囊切除术患者术中手术室的护理干预效果评价. 慢性病学杂志 2017; 2: 200-202 [DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2017.02.027]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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

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

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

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: yj.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

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

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

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

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

2 手稿要求

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

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学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*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-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), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^3 g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

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

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

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

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $P<0.05$ 和 $P<0.01$; 第3套为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$. 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.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

