

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 8 日 第 27 卷 第 5 期 (Volume 27 Number 5)



5 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《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。



述评

- 287 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达

基础研究

- 293 COL6A3基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

临床研究

- 299 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

- 305 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚

- 311 50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

- 318 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李鹏, 杨荣华, 张明华

文献综述

- 324 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

- 330 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

- 336 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

- 341 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

消 息

- 298 《世界华人消化杂志》参考文献要求
317 《世界华人消化杂志》外文字符标准
323 《世界华人消化杂志》正文要求
329 《世界华人消化杂志》修回稿须知
340 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王刚, 医学博士、博士后、教授、主任医师、博士研究生导师、硕士研究生导师, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科。擅长肝、胆、胰及胃肠疾病的临床诊治, 主要从事急性慢性胰腺炎和胰腺癌发病机制的基础研究。现任《中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会青委会》副主任委员、《黑龙江省医学会胰腺外科分会青委会》副主任委员、《中华医学会灾难医学分会》全国青年委员、《中国研究型医院学会消化道肿瘤专业委员会青委会》委员、《中国医促会神经内分泌肿瘤分会》委员、《中华消化外科菁英会胰腺外科学组》委员和国家自然科学基金通讯评审专家。主持3项国家自然科学基金和7项国家级、省部级的课题研究。已发表学术论文134篇, 第一作者及通讯作者81篇, 其中SCI收录文章24篇, 第一及通讯作者14篇。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 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 2019-03-08

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 5 Mar 8, 2019

EDITORIAL

- 287 Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Chen Q, Li JY, Du SD

BASIC RESEARCH

- 293 Clinical significance of COL6A3 expression in gastric cancer

Han YF, Zhu SJ

CLINICAL RESEARCH

- 299 Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia vs non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG

- 305 Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C

- 311 Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Jia LL, Zhang LF

- 318 Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Li P, Yang RH, Zhang MH

REVIEW

- 324 Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Liu T, Liu WH

- 330 Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Liu SY

- 336 Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW

- 341 Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

He Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 5 Mar 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Gang Wang, Professor, Chief Physician, Doctoral Supervisor, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用

陈 瞧, 李佳忆, 杜顺达

陈瞧, 李佳忆, 中国医学科学院北京协和医学院 北京市 100005

杜顺达, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 主任医师, 主要从事肝脏与胆管肿瘤相关治疗研究.

基金项目: CAMS创新医疗基金, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

作者贡献分布: 本文由陈瞧与李佳忆完成; 杜顺达审核.

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 主任医师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医院肝脏外科. shundadu@sina.com
电话: 010-69152836

收稿日期: 2018-09-28

修回日期: 2018-11-06

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-08

Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Shun-Da Du

Qiao Chen, Jia-Yi Li, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Supported by: CAMS Initiative for Innovative Medicine, No. CAMS-2017-I2M-4-002.

Corresponding author: Shun-Da Du, Associate Professor, Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. shundadu@sina.com

Received: 2018-09-28

Revised: 2018-11-06

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

In the last decade, there have been an endless number of cancer therapy strategies, and the study of tumor neoantigens provides a new direction for cancer immune therapy. With the development of deep sequencing, especially whole-exome sequencing, great opportunities have been provided to precise immune therapy of malignant tumors. This article systematically summarizes the research on tumor neoantigens in the past ten years and the challenges most likely to be encountered, describes the role of neoantigens in the treatment of malignant tumors, and discusses their possible clinical applications.

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

Key Words: Neoantigen; Cancer therapy; Cancer prognosis

Chen Q, Li JY, Du SD. Application of neoantigens in malignant tumor treatment and prognosis evaluation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 287-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287>

摘要

近年来随着二代测序技术,特别是全外显子测序和生物信息技术的进步,肿瘤的精准免疫治疗得到了很大发展;肿瘤新抗原的研究更是为肿瘤的免疫治疗提供了新的研究方向. 本文基于近十年来关于肿瘤新抗原的研究,系统介绍精准医疗时代肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗上的作用和可能的应用,以及肿瘤新抗原研究中可能遇到的挑战.

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

关键词: 新抗原; 肿瘤治疗; 肿瘤预后

核心提要: 肿瘤免疫治疗的有效性与免疫细胞对抗原的识别能力密切相关, 利用二代外显子测序技术及生物信息学分析研究肿瘤新抗原, 可为肿瘤的精准治疗和预后预测提供新方向和可能。

陈瞧, 李佳忆, 杜顺达. 肿瘤新抗原在恶性肿瘤治疗和预后分析中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 287-292

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/287.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.287>

0 引言

随着新一代测序成本的下降、多肽设计制作技术的成熟和计算机技术的进步, 找出肿瘤细胞不同于正常细胞的抗原成为可能. 这类抗原被称为肿瘤新抗原. 肿瘤新抗原可以用来培养靶向性更强的T淋巴细胞, 可以用于免疫检查点封锁疗法应答的预测, 也可以用于治疗性疫苗接种策略, 因而在诊断和治疗中的潜在用途越发重要.

1 肿瘤的抗原和新抗原

根据抗原的特异性程度, 肿瘤抗原分为: 肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)、肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)和癌症生殖/癌症睾丸抗原(cancer-testis antigen, CTA). CTA是指在肿瘤细胞中过度表达但在正常细胞中低水平表达的一类抗原. TAA能够直接参与致癌过程, 如在维尔姆斯肿瘤1(WT1^[1]或Her2/neu)^[2]中作为有促生长功能的蛋白; 也可以异常磷酸化后作用于蛋白质翻译后的修饰过程^[3]. TSA也称为肿瘤新抗原(neoantigen), 是由非同义突变和其他遗传改变引起的、在正常宿主基因组中不编码的一类抗原, 可以表现为由体细胞突变而产生的致癌病毒蛋白或异常蛋白^[4]. 因为TSA诱导产生的T细胞能够更好的适应免疫耐受机制, 因此和抗原有更强的亲和力, 意味着TSA能够更好地引导靶向作用^[5]. CTA由各种肿瘤类型和生殖组织(例如睾丸, 胎儿卵巢和滋养层细胞)表达, 但在成人的其他正常组织中表达有限, 且不存在于不表达MHC I类分子的正常生殖细胞上^[6].

TSA、TAA和CTA都被认为是免疫治疗的目标. 到目前为止, 大多数癌症疫苗都集中在通常过度表达的TAA上, 因为相同的治疗性疫苗能够治疗各种不同的肿瘤. 虽然CTA靶点也在肿瘤之间共享, 但已知它们仅在有限数量的肿瘤类型中表达, 这大大降低了CTA靶向免疫治疗的适用性.

然而, 大多数以TAA为靶向的疫苗尝试都只取得了

有限的成功, 并且伴随着较为严重的副作用. 这可能是因为TAA也是正常的宿主蛋白质, 因此受到中枢和外周耐受机制的影响. 与此同时, 研究发现一些起到治疗作用的TAA特异性T细胞很快出现治疗无效, 其中原因可能是尽管一些TAA特异性T细胞确实避免了阴性选择, 但TAA的高亲和性TCR被优先消耗, 剩下的其余TCR的亲合力很低, 我们知道T细胞的细胞毒性和活化与TCR结合亲和力相关, 因此一段时间后治疗效果无法维持. 而TSA特异性T细胞的TCR亲和力远高于TAA, TSA在恶性肿瘤治疗中逐步受到重视.

2 肿瘤的免疫效应机制及免疫治疗

肿瘤新抗原的发现提供了一种通过机体的免疫系统治疗肿瘤的思路, 即利用对抗原性异物的识别和清除能力, 杀伤或抑制肿瘤细胞, 达到控制恶性肿瘤的目的, 进而延长恶性肿瘤患者的生存期甚至达到治愈的目的.

机体识别和清除抗原性异物的功能被称为免疫监视^[7]. 肿瘤细胞突变产生的新抗原就是一种抗原性异物, 当肿瘤细胞产生新抗原时, 机体的免疫系统能够通过免疫监视发挥抗肿瘤的效应. 目前发现的抗肿瘤的免疫效应主要由细胞免疫所介导, 主要包括: 依赖于MHC I类分子的CD8⁺ CTL细胞介导的肿瘤细胞杀伤机制、依赖于MHC II类分子的CD4⁺ Th细胞的抗肿瘤免疫辅助作用、非MHC限制的 $\gamma\delta$ T细胞的肿瘤细胞杀伤机制、CD1d诱导活化的NKT细胞的肿瘤细胞杀伤机制、NK细胞的肿瘤细胞杀伤机制、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴因子等的非特异性杀伤和抑制肿瘤作用等. 近年来, 又提出了免疫编辑理论, 认为肿瘤与免疫系统相互作用中, 免疫监视只是其中一个阶段, 随后还要经过免疫平衡和免疫逃逸阶段, 这也对免疫治疗提出了挑战.

在此基础上, 经过长达几十年的肿瘤免疫治疗的探索, 目前肿瘤的免疫治疗主要分为: 主动免疫疗法、被动免疫疗法和免疫检查点抑制疗法等.

主动免疫治疗是通过激活患者自身免疫系统, 利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性细胞免疫和体液免疫反应, 从而增强机体的抗癌能力, 阻止肿瘤的生长、扩散和复发, 最终达到清除或控制肿瘤的目的. 被动免疫疗法即细胞免疫疗法, 又称为细胞过继免疫疗法, 其原理是将患者体内自身抗肿瘤的免疫细胞进行体外改造, 让这些细胞具备对癌细胞更有效、更精准的免疫能力. 改造后的免疫细胞回输到患者体内后, 它们会定向消灭癌细胞. 这类疗法主要利用的免疫细胞包括LAK、DC、CIK、DC-CIK、CAR-T、TCR-T、NK、CAR-NK以及肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)等. 其中, 很多免疫细

胞因为一些特殊要求或严重的毒副反应等^[8]被淘汰, 而利用TIL的细胞过继免疫疗法则受到了关注. TIL是来源于浸润肿瘤组织的淋巴细胞, 它能够在体外良好扩增, 抗肿瘤作用强于LAK等细胞, 并且对IL-2的依赖性小^[9]. 有研究证实^[9]通过在体外用IL-2诱导激活、扩增TIL, 进而回输TIL能够高效而特异地杀伤肿瘤细胞. 免疫抑制检查点疗法则是针对CTLA-4及PD-1的单克隆抗体药物有效地抑制了上述抑制性检查点, 从而促进了抗肿瘤免疫, 产生临床疗效.

如今, 筛选肿瘤特异性抗原已经实现了技术上的突破. 通过使用NGS技术^[10]和构建算法模型, 外显子测序^[11]和转录组测序能得到肿瘤细胞的DNA和RNA的序列信息, 找出可能引起免疫细胞识别的肿瘤性突变. 生物信息学工具的发展则提高了肿瘤新生抗原的筛选能力, 基因组大数据和计算机算法加速了肿瘤表位预测以及MHC亲和力预测, 进而推动了个体化肿瘤疫苗的发展.

3 新抗原在肿瘤免疫治疗中的应用

随着肿瘤新抗原检测和预测技术的突破, 基于新抗原的精准免疫治疗热度不断提高, 并且在多种肿瘤的免疫治疗中取得了突破性的进展.

3.1 细胞过继免疫疗法中的应用 细胞过继免疫疗法的关键是过继细胞对肿瘤细胞的识别. 随着测序技术的进展, 已经实现了个体化筛选肿瘤抗原和T细胞受体. 多项个体化细胞过继疗法研究证实, 通过筛选出能够特异识别肿瘤突变抗原的TIL(多为Th1细胞), 能够实现对肿瘤细胞的有效杀伤.

2011年在一项针对黑色素瘤的临床试验中, 93例黑色素瘤患者接受了从肿瘤患者自身提取出的TIL输注, 有20例患者的肿瘤完全消退, 并且100%的患者生存时间超过3年^[12]. 可惜的是, 这项研究对于TIL细胞识别的具体突变抗原仍然是未知的. 2013年Robbins团队^[13]继续在这批接受TIL治疗的患者中选择一个肝部结节得到有效缓解的患者, 用传统的cDNA文库筛选分离出了一个突变蛋白PPP1R3B, 并进一步证实从这名患者外周血分离出的T淋巴细胞可以识别这种突变蛋白. 另外, 他们还用全外显子测序方法, 找出了突变的新抗原, 并用一种验证MHC结合力的算法验证了可以被三种TIL识别的新抗原^[14].

通过以上对方法学和新抗原-TIL相互作用的验证, TIL回输疗法成为可能. 全外显子测序则给我们提供了一个全新的思路, 即通过测序获得能被TIL识别的抗原和能识别新抗原的TIL细胞, 直接指导个体化治疗. 2014年Rosenberg团队^[15]的个案报道实现了对肿瘤进行测序

及对靶向免疫细胞进行筛选, 并成功指导治疗的过程. 他们招募了一个经过多方案化疗仍然持续进展的已有远处转移的胆管癌患者, 用全外显子测序的方法检测出患者癌症细胞中的26个非同义突变基因, 其中一个突变基因表达erbb2突变相互作用蛋白(ERBB2IP). 他们发现从该患者肿瘤组织中分离出的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)含有的V β 22+CD4+T辅助细胞1(Th1)细胞能够特异识别ERBB2IP. 随后该团队在体外扩增这种可以特异识别突变蛋白的T细胞, 用过继细胞回输的方法输入含25%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在7 mo随访时, 肺和肝的转移灶共缩小了30%. 患者病情在随访至13 mo时依然稳定. 随后出现肺部进展, 再次向患者输入含>95%浓度的有突变识别特异性的Th1细胞, 在1 mo和6 mo随访时, 研究者观测到患者的肺转移灶再次缩小.

2015年Rosenberg团队^[16]对10名转移性消化道肿瘤的患者肿瘤细胞进行了外显子测序, 并证实了从9名患者体内分离出的CD4+或CD8+细胞可以识别3种经测序得到的新抗原. 并且一名患者体内分离出的含白细胞抗原-C*08:02-限制性T细胞受体的CD8+T细胞可以识别在很多消化道肿瘤中共有的突变KRAS G12D. 2016年这一团队利用从这些结直肠癌患者中分离出的4种靶向KRAS G12D突变的CD8+T细胞, 在实验室中扩增到一定的数量后, 通过静脉回输含75%浓度的TIL细胞到最后这名患者体内. 结果发现, 在回输后40天, 患者所有7个转移性肺结节消退, 且维持了9 mo. 9 mo后, 其中一个病变出现进展, 通过手术切除后维持了至少8 mo临床无病状态. 因此靶向共有突变的TIL细胞为治疗的广泛应用前景广泛^[17].

3.2 个体化疫苗中的应用 癌症疫苗是通过向患者注射癌症特异性元素以引发针对肿瘤的免疫应答, 提高了免疫系统识别和杀伤肿瘤细胞的能力^[18]. 疫苗主要分为树突细胞^[19,20]、DNA^[21]、RNA^[22]和肽类^[23], 各自有优势和劣势. 在体内, 疫苗的组分激活专职抗原呈递细胞, 包括树突细胞等, 树突细胞接收并处理引入的抗原, 然后迁移到局部淋巴结; 进入淋巴结后树突细胞通过MHC I类或II类分子在细胞表面展示抗原. TCR与MHC I类分子/肽复合物连接后, 新抗原特异性T细胞被激活, 经历增殖并分化成CD8+细胞毒性T细胞, 然后离开淋巴结并靶向结合肿瘤表面显示的抗原. 类似地, CD4+T细胞也可以被激活. 与传统疫苗类似, 肽疫苗可以由许多肽和佐剂组成, 佐剂是一类旨在加强对疫苗的免疫应答的免疫刺激剂. 到目前为止, 肽疫苗的耐受性良好, 治疗相关的不良事件很少. 研究者们利用靶向肿瘤特异性新抗原配制和注射突变的合成肽来制造个性化的治疗性癌症疫苗来治疗恶性肿瘤.

表 1 包括处于招募前、招募中、终止、撤销、完成等状态下的所有临床试验(截止到2017-12)

肿瘤类型	I 期试验	II 期试验	III期试验	IV 期试验	总计
黑色素瘤	136	130	9	0	275
乳腺癌	100	56	4	0	160
前列腺癌	65	79	9	0	153
肺癌	59	47	10	0	116
胶质瘤	59	34	3	0	96
结直肠癌	47	42	3	0	92
卵巢癌	57	33	0	0	90
白血病	42	38	3	1	84
胰腺癌	38	38	2	0	78
肾癌	26	30	2	0	58
淋巴瘤	19	28	4	0	51
肝癌	20	11	1	0	32
胃癌	19	8	1	0	28
宫颈癌	15	11	0	0	26
食管癌	11	5	1	0	17
总计	713	590	52	1	1356

有一部分治疗性癌症疫苗可能由于有缺陷的抗原靶标, 如免疫原性低, 抗原特异性低或肿瘤细胞表达水平低, 或弱佐剂而失败^[24]。但也有成功研制的疫苗, 如: 黑色素瘤疫苗^[25-27]、胰腺癌疫苗^[28]、多抗原疫苗^[29]。

关于肿瘤疫苗的研究层出不穷, 但是多数还停留在前期研究或者动物水平表1也有完成了IV期试验的疫苗, 如坦佩雷大学医院研究的治疗慢性淋巴细胞白血病的肺炎球菌多糖疫苗。

4 新抗原辅助下对肿瘤预后的预测

肿瘤对免疫检查点抑制治疗的反应与新抗原的数目和免疫原性相关^[30,31], 免疫检查点抑制治疗前进行基因测序能够评估治疗的反应。2013年在一例对抗-CTLA4 Ipilimumab单抗疗法有良好反应的IV期黑色素瘤患者中, Van^[32]进行外显子测序和T细胞反应分析, 发现了体内出现了靶向针对两个新抗原的T细胞。2016年McGranahan等^[31]对接受PD-1抑制剂Pembrolizum单抗治疗的进展期非小细胞肺癌患者进行了外显子测序, 发现肿瘤新抗原数量越多且瘤内异质性越少的患者对免疫检查点抑制治疗敏感性更高, 并且总生存时间显著延长。这显示了新抗原在免疫检查点抑制剂进行免疫治疗的效果及预后预测方面的作用。

肿瘤新抗原还影响肿瘤患者对免疫检查点抑制治疗的耐药性的产生。2017年Anagnostou等^[30]对接受抗PD-1/抗CTLA-4抗体治疗后产生耐药性的非小细胞肺癌患者的肿瘤细胞进行全外显子测序, 发现出现耐药性的肿瘤丢失了一部分新抗原并产生了新的突变, 这

些丢失的新抗原与剩余的新抗原相比, 有更强的MHC结合力。

此外, 对一些恶性肿瘤的分析也发现, 新抗原与肿瘤患者的无进展生存时间和总生存时间相关。Balachandran等^[33,34]通过对胰腺癌肿瘤细胞进行外显子测序、MHC结合力、TCR测序及T细胞亚群分析发现, 新抗原数目、新抗原与MHC的结合力以及CD3+CD8+型T细胞多的个体生存期显著延长。Choudhury等^[35]在肌层浸润性膀胱癌患者中发现, 表达更高的新抗原数目和更低的TCR β 多样性的患者可以获得更长的无复发生存期。Matsushita等^[36]则在肾脏透明细胞癌患者中发现, 同时表达更高的新抗原数目和HLA分子的患者有更好的临床预后。Strickland等^[37]也在高级别浆液性卵巢癌的患者中发现有更高新抗原负荷的患者总生存率更高。

这些研究提示对肿瘤进行基因测序在一定程度上可以预测其生存期, 并且测序结果可能提示对相应治疗的疗效反应。

5 结论

新抗原带来的个性化免疫治疗可能治愈高风险进展患者, 迄今已有较多临床研究取得了可喜的成绩。然而未来还存在巨大的挑战。我们需要更多关于新抗原处理和呈现的数据、改进预测算法, 以选择最理想的免疫原性表位。肿瘤过继免疫疗法中使用的肿瘤浸润淋巴细胞主要来源于肿瘤组织, 制备的过程有创伤且需要一定时间。而疫苗的生产需要更快、更经济、更高效的方法, 同时寻找最佳新抗原靶点也是需要解决的问题。探索几

种免疫疗法的联合应用, 可以使疗法适用更为广泛肿瘤患者, 并且提高疗效. 在恶性肿瘤的疗效预测和生存期分析方面, 新抗原起了一定作用, 发现更为精准的预测靶点, 将为肿瘤的精准化治疗带来新的希望.

6 参考文献

- Ohminami H, Yasukawa M, Fujita S. HLA class I-restricted lysis of leukemia cells by a CD8(+) cytotoxic T-lymphocyte clone specific for WT1 peptide. *Blood* 2000; 95: 286-293 [PMID: 10607714]
- Kawashima I, Tsai V, Southwood S, Takesako K, Sette A, Celis E. Identification of HLA-A3-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes from carcinoembryonic antigen and HER-2/neu by primary in vitro immunization with peptide-pulsed dendritic cells. *Cancer Res* 1999; 59: 431-435 [PMID: 9927058]
- Liu CC, Yang H, Zhang R, Zhao JJ, Hao DJ. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26 [PMID: 26853428 DOI: 10.1111/ecc.12446]
- Gubin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2015; 125: 3413-3421 [PMID: 26258412 DOI: 10.1172/jci80008]
- Blankenstein T, Leisegang M, Uckert W, Schreiber H. Targeting cancer-specific mutations by T cell receptor gene therapy. *Curr Opin Immunol* 2015; 33: 112-119 [PMID: 25728991 DOI: 10.1016/j.coi.2015.02.005]
- Whitehurst AW. Cause and consequence of cancer/testis antigen activation in cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 251-272 [PMID: 24160706 DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140326]
- Arum CJ, Anderssen E, Viset T, Kodama Y, Lundgren S, Chen D, Zhao CM. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: a study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer. *Neoplasia* 2010; 12: 434-442 [PMID: 20563246]
- Interleukin-2: sunrise for immunotherapy? *Lancet* 1989; 1: 308 [PMID: 2563463]
- Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318-1321 [PMID: 3489291 DOI: 10.1126/science.3489291]
- Muzzey D, Evans EA, Lieber C. Understanding the Basics of NGS: From Mechanism to Variant Calling. *Curr Genet Med Rep* 2015; 3: 158-165 [PMID: 26566462 DOI: 10.1007/s40142-015-0076-8]
- Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG. Evaluation of whole exome sequencing by targeted gene sequencing and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta* 2017; 471: 222-232 [PMID: 28624499 DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.015]
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550-4557 [PMID: 21498393 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-0116]
- Lu YC, Yao X, Li YF, El-Gamil M, Dudley ME, Yang JC, Almeida JR, Douek DC, Samuels Y, Rosenberg SA, Robbins PF. Mutated PPP1R3B is recognized by T cells used to treat a melanoma patient who experienced a durable complete tumor regression. *J Immunol* 2013; 190: 6034-6042 [PMID: 23690473 DOI: 10.4049/jimmunol.1202830]
- Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, Lin JC, Teer JK, Clifton P, Tycksen E, Samuels Y, Rosenberg SA. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 2013; 19: 747-752 [PMID: 23644516 DOI: 10.1038/nm.3161]
- Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, Wunderlich JR, Somerville RP, Hogan K, Hinrichs CS, Parkhurst MR, Yang JC, Rosenberg SA. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645 [PMID: 24812403 DOI: 10.1126/science.1251102]
- Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, Gros A, Turcotte S, Robbins PF, Gartner JJ, Zheng Z, Li YF, Ray S, Wunderlich JR, Somerville RP, Rosenberg SA. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 2015; 350: 1387-1390 [PMID: 26516200 DOI: 10.1126/science.aad1253]
- Tran E, Robbins PF, Lu YC, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, Pasetto A, Zheng Z, Ray S, Groh EM, Kriley IR, Rosenberg SA. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2255-2262 [PMID: 27959684 DOI: 10.1056/NEJMoa1609279]
- Keilholz U, Weber J, Finke JH, Gabrilovich DI, Kast WM, Disis ML, Kirkwood JM, Scheibenbogen C, Schlom J, Maino VC, Lyerly HK, Lee PP, Storkus W, Marincola F, Worobec A, Atkins MB. Immunologic monitoring of cancer vaccine therapy: results of a workshop sponsored by the Society for Biological Therapy. *J Immunother* 2002; 25: 97-138 [PMID: 12074049 DOI: 10.1097/00002371-200203000-00001]
- Tjoa BA, Murphy GP. Development of dendritic-cell based prostate cancer vaccine. *Immunol Lett* 2000; 74: 87-93 [PMID: 10996633 DOI: 10.1016/S0165-2478(00)00254-6]
- Palucka K, Banchereau J. Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines. *Immunity* 2013; 39: 38-48 [PMID: 23890062 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.004]
- Zhou H, Luo YP, Kaplan CD, Krüger, JA, Lee SH, Xiang R, Reisfeld RA. A DNA-based cancer vaccine enhances lymphocyte cross talk by engaging the NKG2D receptor. *Blood* 2006; 107: 3251-3257 [DOI: 10.1182/blood-2005-10-4231]
- McNamara MA, Nair SK, Holl EK. RNA-Based Vaccines in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res* 2015; 2015: 794528 [PMID: 26665011 DOI: 10.1155/2015/794528]
- Iwasa S, Yamada Y, Heike Y, Shoji H, Honma Y, Komatsu N, Matsueda S, Yamada A, Morita M, Yamaguchi R, Tanaka N, Kawahara A, Kage M, Shichijo S, Sasada T, Itoh K. Phase I study of a new cancer vaccine of ten mixed peptides for advanced cancer patients. *Cancer Sci* 2016; 107: 590-600 [PMID: 26920496 DOI: 10.1111/cas.12919]
- Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5323-5337 [PMID: 19723653 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-0737]
- Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, Zhang W, Luoma A, Giobbie-Hurder A, Peter L, Chen C, Olive O, Carter TA, Li S, Lieb DJ, Eisenhaure T, Gjini E, Stevens J, Lane WJ, Javeri I, Nellaiappan K, Salazar AM, Daley H, Seaman M, Buchbinder EI, Yoon CH, Harden M, Lennon N, Gabriel S, Rodig SJ, Barouch DH, Aster JC, Getz G, Wucherpfennig K, Neuberg D, Ritz J, Lander ES, Fritsch EF, Hacohen N, Wu CJ. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547: 217-221 [PMID: 28678778 DOI: 10.1038/nature22991]
- Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrörs B,

- Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Müller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitzkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksman O, Brück AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Höller C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Türeci Ö. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547: 222-226 [PMID: 28678784 DOI: 10.1038/nature23003]
- 27 Hellmann MD, Snyder A. Making It Personal: Neoantigen Vaccines in Metastatic Melanoma. *Immunity* 2017; 47: 221-223 [PMID: 28813655 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.001]
- 28 Sonntag K, Hashimoto H, Eyrich M, Menzel M, Schubach M, Döcker D, Battke F, Courage C, Lambertz H, Handgretinger R, Biskup S, Schilbach K. Immune monitoring and TCR sequencing of CD4 T cells in a long term responsive patient with metastasized pancreatic ductal carcinoma treated with individualized, neopeptide-derived multi-peptide vaccines: a case report. *J Tran Med* 2018; 16: 23 [DOI: 10.1186/s12967-018-1382-1]
- 29 Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, Zdrojowy R, Pluzanska A, Szczyluk C, Staehler M, Brugger W, Dietrich PY, Mendrzyk R, Hilf N, Schoor O, Fritsche J, Mahr A, Maurer D, Vass V, Trautwein C, Lewandrowski P, Flohr C, Pohla H, Stanczak JJ, Bronte V, Mandruzzato S, Biedermann T, Pawelec G, Derhovanessian E, Yamagishi H, Miki T, Hongo F, Takaha N, Hirakawa K, Tanaka H, Stevanovic S, Frisch J, Mayer-Mokler A, Kirner A, Rammensee HG, Reinhardt C, Singh-Jasuja H. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012; 18: 1254-1261 [PMID: 22842478 DOI: 10.1038/nm.2883]
- 30 Anagnostou V, Smith KN, Forde PM, Niknafs N, Bhattacharya R, White J, Zhang T, Adleff V, Phallen J, Wali N, Hruban C, Guthrie VB, Rodgers K, Naidoo J, Kang H, Sharfman W, Georgiades C, Verde F, Illei P, Li QK, Gabrielson E, Brock MV, Zahnow CA, Baylin SB, Scharpf RB, Brahmer JR, Karchin R, Pardoll DM, Velculescu VE. Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: 264-276 [PMID: 28031159 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0828]
- 31 McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Birkbak NJ, Hiley CT, Watkins TB, Shafi S, Murugaesu N, Mitter R, Akarca AU, Linares J, Marafioti T, Henry JY, Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Schadendorf D, Garraway LA, Makarov V, Rizvi NA, Snyder A, Hellmann MD, Merghoub T, Wolchok JD, Shukla SA, Wu CJ, Peggs KS, Chan TA, Hadrup SR, Quezada SA, Swanton C. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016; 351: 1463-1469 [PMID: 26940869 DOI: 10.1126/science.aaf1490]
- 32 van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, Velds A, Toebes M, Heemskerk B, van Dijk LJ, Behjati S, Hilkmann H, El Atmioui D, Nieuwland M, Stratton MR, Kerkhoven RM, Kesmir C, Haanen JB, Kvistborg P, Schumacher TN. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: e439-e442 [PMID: 24043743 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7521]
- 33 Balachandran VP, Łuksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, Herbst B, Askan G, Bhanot U, Senbabaoglu Y, Wells DK, Cary CIO, Grbovic-Huezo O, Attiye H, Medina B, Zhang J, Loo J, Saglimbeni J, Abu-Akeel M, Zappasodi R, Riaz N, Smoragiewicz M, Kelley ZL, Basturk O; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; Garvan Institute of Medical Research; Prince of Wales Hospital; Royal North Shore Hospital; University of Glasgow; St Vincent's Hospital; QIMR Berghofer Medical Research Institute; University of Melbourne, Centre for Cancer Research; University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience; Bankstown Hospital; Liverpool Hospital; Royal Prince Alfred Hospital, Chris O'Brien Lifehouse; Westmead Hospital; Fremantle Hospital; St John of God Healthcare; Royal Adelaide Hospital; Flinders Medical Centre; Envoi Pathology; Princess Alexandra Hospital; Austin Hospital; Johns Hopkins Medical Institutes; ARC-Net Centre for Applied Research on Cancer, Gönen M, Levine AJ, Allen PJ, Fearon DT, Merad M, Gnjjatic S, Iacobuzio-Donahue CA, Wolchok JD, DeMatteo RP, Chan TA, Greenbaum BD, Merghoub T, Leach SD. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature* 2017; 551: 512-516 [PMID: 29132146 DOI: 10.1038/nature24462]
- 34 Łuksza M, Riaz N, Makarov V, Balachandran VP, Hellmann MD, Solovyyov A, Rizvi NA, Merghoub T, Levine AJ, Chan TA, Wolchok JD, Greenbaum BD. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nature* 2017; 551: 517-520 [PMID: 29132144 DOI: 10.1038/nature24473]
- 35 Choudhury NJ, Kiyotani K, Yap KL, Campanile A, Antic T, Yew PY, Steinberg G, Park JH, Nakamura Y, O'Donnell PH. Low T-cell Receptor Diversity, High Somatic Mutation Burden, and High Neoantigen Load as Predictors of Clinical Outcome in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 2: 445-452 [PMID: 28723478 DOI: 10.1016/j.euf.2015.09.007]
- 36 Matsushita H, Sato Y, Karasaki T, Nakagawa T, Kume H, Ogawa S, Homma Y, Kakimi K. Neoantigen Load, Antigen Presentation Machinery, and Immune Signatures Determine Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 463-471 [PMID: 26980598 DOI: 10.1158/2326-6066.cir-15-0225]
- 37 Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 13587-13598 [PMID: 26871470 DOI: 10.18632/oncotarget.7277]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



COL6A3基因在胃癌中的表达及临床意义

韩一帆, 朱少俊

韩一帆, 朱少俊, 温州医科大学附属第二医院普通外科 浙江省温州市 325000

韩一帆, 住院医师, 主要从事肠道免疫及肠道益生菌等相关研究。

作者贡献分布: 此课题由韩一帆与朱少俊设计; 研究过程由韩一帆与朱少俊操作完成; 研究所用分析工具由韩一帆与朱少俊提供; 数据分析由韩一帆与朱少俊完成; 本论文写作由韩一帆与朱少俊完成。

通讯作者: 朱少俊, 主任医师, 325000, 浙江省温州市学院西路109号, 温州医科大学附属第二医院普通外科. hansjwzmu@163.com
电话: 0577-88721778

收稿日期: 2018-12-25

修回日期: 2019-01-17

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-08

Clinical significance of COL6A3 expression in gastric cancer

Yi-Fan Han, Shao-Jun Zhu

Yi-Fan Han, Shao-Jun Zhu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shao-Jun Zhu, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, 109 Xueyuan West Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. hansjwzmu@163.com

Received: 2018-12-25

Revised: 2019-01-17

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Elucidating the molecular mechanism of gastric cancer (GC) is of great significance, especially for improving the prognosis, and few studies have focused on the clinical

significance of COL6A3 expression in GC.

AIM

To analyze the clinical significance of COL6A3 expression in GC, and to identify the potential role of COL6A3 in GC.

METHODS

The biological big data of GC were collected, and retrospective analysis and survival analysis were conducted on the expression profile of COL6A3 in tumor samples and its relationship with clinical data. Gene set enrichment analysis was used to identify the potential role of COL6A3 in GC.

RESULTS

COL6A3 was highly expressed in GC ($P < 0.0001$) with good diagnostic value (AUC = 0.9516). High COL6A3 expression was associated with deeper tumor invasion ($P = 0.001$). Patients with high expression of COL6A3 showed a poorer prognosis than those with low expression ($P = 0.0018$). The tumor-related gene sets were enriched in the samples with high COL6A3 expression.

CONCLUSION

The high expression of COL6A3 is related to the occurrence and development of GC.

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

Key Words: Gastric cancer; COL6A3; Expression; Clinical significance

Han YF, Zhu SJ. Clinical significance of COL6A3 expression in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 293-298
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/293.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.293>

摘要

背景

从分子水平探析胃癌(gastric cancer, GC)病理机制对改善患者预后至关重要。目前, COL6A3在GC中的表达情况及临床意义鲜有报道。

目的

研究COL6A3基因在GC中的表达情况和临床意义, 并探究可能的作用机制。

方法

收集GC相关生物大数据, 对肿瘤样本的基因表达谱数据及其对应的临床信息进行回顾性分析和生存分析; 采用基因集富集分析方法探讨COL6A3在GC中可能的作用机制。

结果

COL6A3在GC中表达明显升高($P < 0.0001$), 且具有较大诊断价值($AUC = 0.9516$)。COL6A3高表达与T分期显著相关($P = 0.001$), COL6A3高表达的GC浸润深度更大。COL6A3高表达患者的预后明显差于低表达患者($P = 0.0018$)。COL6A3高表达样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集($n = 68$)。

结论

COL6A3高表达与GC的发生发展相关, 具有较大的临床意义。

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

关键词: 胃癌; COL6A3; 表达水平; 临床意义

核心提要: 本文利用大数据分析的方法, 系统分析了COL6A3表达在胃癌(gastric cancer, GC)中的临床意义, 提示COL6A3在GC中可能是一种可靠的生物标志物。同时, 本文所使用的研究方法, 也为其它疾病中生物标志物的挖掘提供了借鉴。

韩一帆, 朱少俊. COL6A3基因在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 293-298

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/293.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.293>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率占恶性肿瘤死亡率的第二位^[1]。GC早期症状缺乏特异性, 诊断较难, 多数患者确诊时已属于中晚期, 五年生存率很低。其浸润深度、分化程度与转移是影响其预后的重要因素, 肿瘤细胞的某些基因及其表达产物在这些病理过程中发挥着重要作用。因此, 从分子水平探

析GC病理机制对改善患者预后至关重要。

COL6A3(Collagen type VI alpha 3 chain)是VI型胶原蛋白三条 α 链的编码基因之一。已有研究表明COL6A3与肌张力障碍、结直肠癌、胰腺癌等疾病有关^[2-4], 但COL6A3在GC中的表达及作用鲜有报道。因此, 明确COL6A3在GC中的表达情况及预后作用, 对阐明COL6A3参与肿瘤发生发展的作用机制具有重要意义。

1 材料和方法

1.1 材料 在NCBI的GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中下载69例GC组织及癌旁组织的基因表达谱数据(研究号为GSE13911)。在UCSC数据库(<https://genome-cancer.ucsc.edu/>)中下载421例GC样本的RNA测序数据(均使用Illumina HiSeq技术)及相关临床数据。

1.2 方法

1.2.1 COL6A3与GC发生的相关性研究: GSE13911数据集收集了38例GC组织样本和31例癌旁组织样本。该数据集使用了Affymetrix公司的Human Genome U133 Plus 2.0表达谱芯片。该芯片包含54675个探针, 其中201438_at为COL6A3的特异性探针。

1.2.2 COL6A3与临床病理学参数的相关性研究: 421例GCRNA测序数据中仅保留包含临床参数的病例。根据表达谱数据, 对样本COL6A3的表达进行由高到低的排序, 前50%的样本作为高表达组, 后50%的样本作为低表达组。

1.2.3 COL6A3与预后的相关性研究: 在线工具Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>)收集了1065例GC患者的基因芯片数据及生存数据。该工具可将样本根据指定基因的表达水平分成高表达组和低表达组, 分析两组患者在生存时间上的差异。

1.2.4 基因富集分析: 采用基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA) 2.2.2版软件进行分析。根据COL6A3的表达水平分成高表达组和低表达组。利用GSEA网站MSigDB数据库中的c2.cp.kegg.v5.1.symbols.gmt数据集作为功能基因集, 按缺省加权富集统计的方法, 设置随机组合次数为1000次, 分析COL6A3表达水平对各种生物通路基因集的影响。

统计学处理 计量资料采用GraphPad Prism 5软件进行t检验和作图。计数资料使用SPSS 21.0软件进行 χ^2 检验。生存分析采用Kaplan-Meier和log-rank检验法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。在GSEA分析中, $P < 0.05$ 及错误发现率 < 0.05 的基因集作为显著富集基因集。

2 结果

2.1 COL6A3与GC发生的相关性研究 GSE13911数据

表 1 COL6A3表达与胃癌临床病理特征的相关性分析

因素	n	COL6A3表达水平		χ^2 值	P值
		高表达(%)	低表达(%)		
年龄(岁)					
<60	124	63 (50.8)	61 (49.2)	0.079	0.779
≥60	284	140 (49.3)	144 (50.7)		
性别					
男性	146	72 (49.3)	74 (50.7)	0.001	0.981
女性	267	132 (49.4)	135 (50.6)		
肿瘤分级					
G1	10	5 (50.0)	5 (50.0)	4.104	0.128
G2	150	84 (56.0)	66 (44.0)		
G3	244	111 (45.5)	133 (54.5)		
T分期					
T1	23	20 (87.0)	3 (13.0)	15.928	0.001
T2	87	46 (52.9)	41 (47.1)		
T3	188	91 (48.4)	97 (51.6)		
T4	112	47 (42.0)	65 (58.0)		
N分期					
N0	131	65 (49.6)	66 (50.4)	2.038	0.565
N1	113	60 (53.1)	53 (46.9)		
N2	84	43 (51.2)	41 (48.8)		
N3	77	33 (42.9)	44 (57.1)		
转移					
是	21	12 (57.1)	9 (42.9)	0.502	0.479
否	374	184 (49.2)	190 (50.8)		

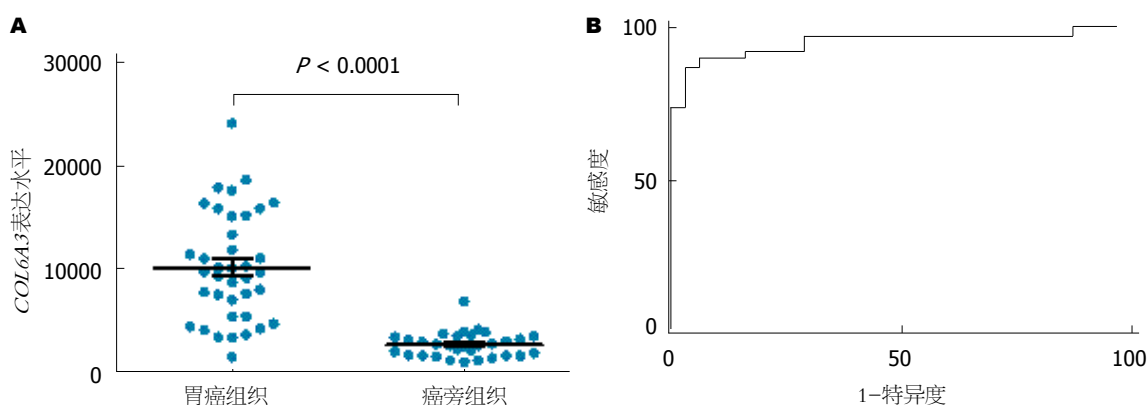


图 1 COL6A3与胃癌发生的相关性及其在胃癌诊断中的价值. A: COL6A3在胃癌和癌旁组织中的表达情况; B: COL6A3在胃癌中的鉴别诊断曲线.

集中, 与癌旁组织($n = 31$)相比, COL6A3在GC组织($n = 38$)中表达明显增高($P < 0.0001$), 见图1. 同时, COL6A3在癌组织和癌旁组织的鉴别诊断中也具有较高的诊断价值, 其受试者工作曲线下面积[area under the receiver operating characteristic curve (ROC), AUC]达到了0.9516.

2.2 COL6A3与临床病理学参数的相关性研究 421例GCRNA测序数据中, COL6A3表达水平与年龄、性别、肿瘤分级、N分期、转移均无明显关系($P > 0.05$), 与T分期显著相关($P = 0.001$), 提示COL6A3高表达的GC浸润

深度更大, 见表1.

2.3 COL6A3与预后的相关性研究 Kaplan-Meier Plotter在线数据分析发现, COL6A3高表达患者的预后明显差于低表达患者($P = 0.0018$), 见图2. 更进一步提示, COL6A3是预后不良因素, 高表达与患者生存期缩短显著相关.

2.4 COL6A3高表达的功能基因集富集 GSEA分析结果提示, COL6A3高表达样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集($n = 68$), 提示COL6A3可能参与GC多个生物过程(图3).

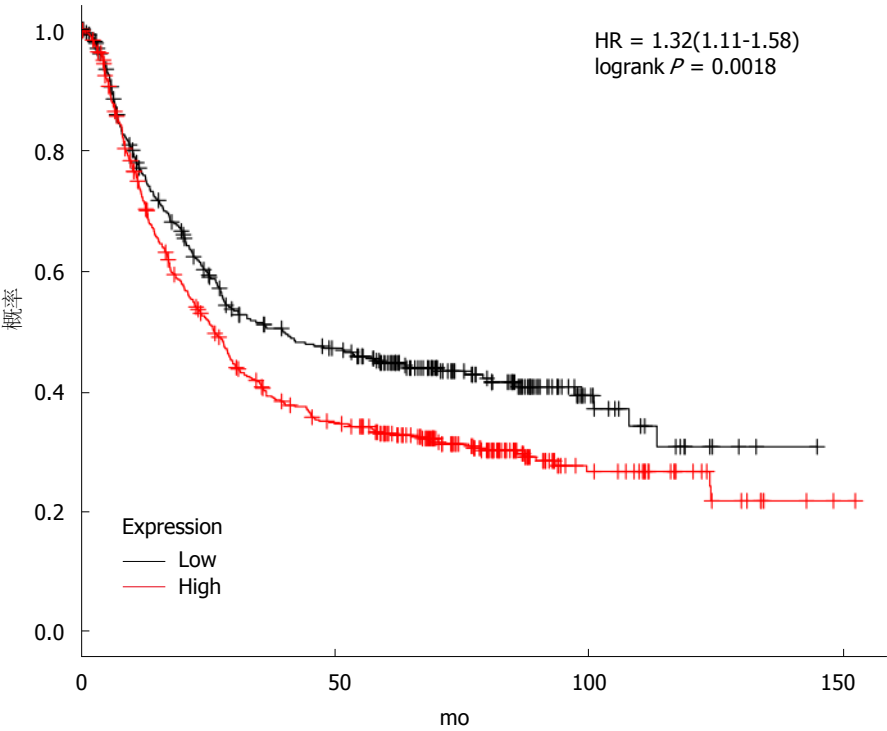


图 2 COL6A3表达水平与胃癌患者预后的关系.

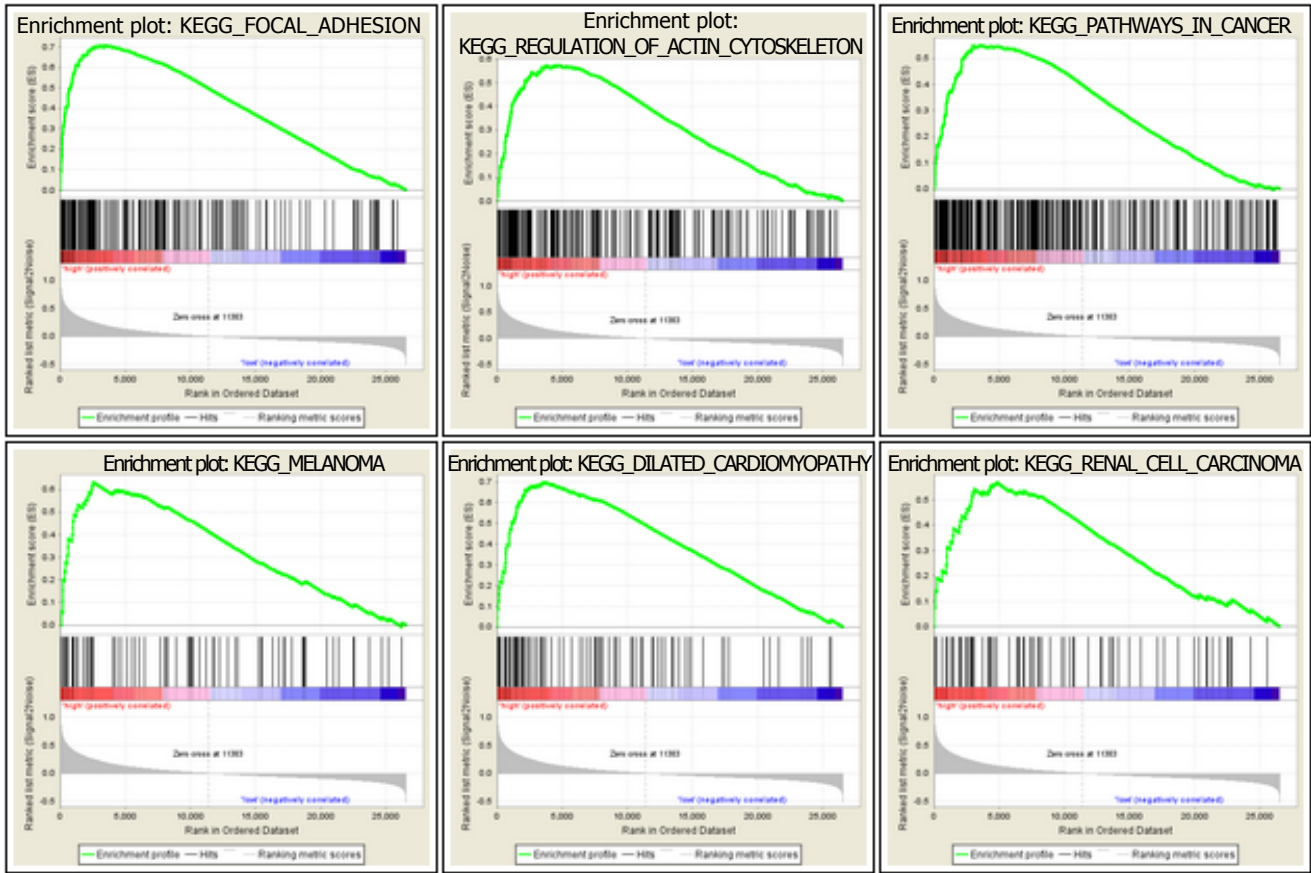


图 3 COL6A3相关基因富集分析(仅列出排名前六位基因的集).

3 讨论

骨骼肌细胞外基质中, VI型胶原蛋白参与构成了微纤维网, 连接肌纤维和其它结缔组织, 起着结构支持等作用。此外, VI型胶原纤维也广泛存在于肌腱、关节软骨、皮肤等多种组织。VI型胶原蛋白由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 等三条多肽链组成, 分别由COL6A1、COL6A2、COL6A3基因编码。目前, 已有研究发现, COL6A3基因异常与多种肌肉疾病相关^[5,6]。

COL6A3也参与了结直肠癌、胰腺癌、卵巢癌等肿瘤的发病, 多个研究有所报道。Qiao等^[3]通过蛋白定量及数据库连锁分析后, 发现COL6A3与结直肠癌的Dukes分期、T分期、复发明显相关, 且与正常人相比, 结直肠癌患者外周血中的COL6A3表达量明显上调, 提示COL6A3在结直肠癌中是较好的诊断和预后指标。对22例结直肠癌患者全外显子测序, 及对160例结直肠癌患者靶向测序后发现, CDH10、COL6A3、SMAD4、TMEM132D、VCAN等基因突变与结直肠癌预后明显相关。Kang等^[4]对44例胰腺导管腺癌患者、30例年龄匹配的正常健康对照的外周血COL6A3进行分析后, 发现外周血COL6A3在胰腺癌中具有较高的诊断价值。Ismail等^[7]也发现COL6A3在卵巢癌中高表达, 且与卵巢癌细胞低分化相关。

COL6A3在GC中的表达及作用报道较少。Sun^[8]将12例GC标本和15例正常对照标本进行基因表达谱芯片检测后, 发现细胞外基质受体作用通路相关基因集在GC中显著富集, 其中包括COL6A3基因, 提示COL6A3可能参与了GC的发生。Xie等^[9]通过基因芯片Meta分析, 也发现COL6A3基因在GC组织中表达明显升高。尚无研究报道COL6A3表达与GC患者临床特征的相关性以及GC中的预后作用。本研究通过基因芯片数据分析发现COL6A3在GC中表达明显升高, 提示该基因参与了GC的发生。然后, 通过大样本测序数据探究COL6A3表达与GC临床特征的关系, 发现其表达水平与T分期显著相关, COL6A3高表达的GC浸润深度更大。对大规模基因芯片数据进行生存分析后, 也发现COL6A3高表达患者的预后明显差于低表达患者。COL6A3可能通过影响GC组织浸润深度来影响患者的预后。

为了进一步探究COL6A3在GC中可能的作用机制, 我们根据基因表达水平分组后进行了GSEA分析。结果发现, COL6A3高表达的样本中, 富集了多个肿瘤相关通路的基因集, 提示COL6A3在GC中具有较大生物学意义, 值得进一步深入研究。

总之, 本研究通过生物大数据分析, 发现COL6A3在GC中表达明显增高, 且其高表达与肿瘤浸润深度、预后明显相关。同时, GSEA提示COL6A3可能与多个肿

瘤相关通路相关。

文章亮点

实验背景

从分子水平探析胃癌(gastric cancer, GC)病理机制对改善患者预后至关重要。

实验动机

目前, COL6A3在GC中的表达情况及临床意义鲜有报道。

实验目标

本研究利用生物大数据分析的方法, 系统分析了COL6A3表达在GC中的临床意义。

实验方法

首先, 我们利用基因芯片数据, 发现COL6A3在GC中高表达, 且具有较大的鉴别诊断价值。然后, 利用RNA测序数据, 分析了COL6A3表达水平与GC临床病理学参数的相关性。同时, 分析了COL6A3表达水平与GC预后的关系。

实验结果

为了进一步探究COL6A3在GC中可能的作用机制, 我们利用基因集富集分析发现, COL6A3与多个肿瘤相关通路相关。

实验结论

COL6A3在GC中具有较大的临床意义和生物学意义。

展望前景

COL6A3在GC中具有较大生物学意义, 值得进一步深入研究。

4 参考文献

- 1 Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA, et al. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4483-4490 [PMID: 24782601 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4483]
- 2 Jochim A, Zech M, Gora-Stahlberg G, Winkelmann J, Haslinger B. The clinical phenotype of early-onset isolated dystonia caused by recessive COL6A3 mutations (DYT27). *Mov Disord* 2016; 31: 747-750 [PMID: 26687111 DOI: 10.1002/mds.26501]
- 3 Qiao J, Fang CY, Chen SX, Wang XQ, Cui SJ, Liu XH, Jiang YH, Wang J, Zhang Y, Yang PY, Liu F. Stroma derived COL6A3 is a potential prognosis marker of colorectal carcinoma revealed by quantitative proteomics. *Oncotarget* 2015; 6: 29929-29946 [PMID: 26338966 DOI: 10.18632/oncotarget.4966]
- 4 Kang CY, Wang J, Axell-House D, Soni P, Chu ML, Chipitsyna G, Sarosiek K, Sendekci J, Hyslop T, Al-Zoubi M,

- Yeo CJ, Arafat HA. Clinical significance of serum COL6A3 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 7-15 [PMID: 4002763 DOI: 10.1007/s11605-013-2326-y]
- 5 戴毅, 易鑫, 任海涛, 赵燕环, 陈琳, 崔丽英. VI型胶原蛋白相关肌病的临床特点与致病基因分析. *中华神经科杂志* 2015; 11: 974-979 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.11.008]
- 6 曹望龙, 张亚南, 钟昌高, 卢光琇, 谭跃球. COL6A3基因新突变导致的Bethlem肌病家系研究. *中华遗传学杂志* 2014; 31: 698-702 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.06.004]
- 7 Ismail RS, Baldwin RL, Fang J, Browning D, Karlan BY, Gasson JC, Chang DD. Differential gene expression between normal and tumor-derived ovarian epithelial cells. *Cancer Res* 2000; 60: 6744-6749 [PMID: 11118061]
- 8 Sun H. Identification of key genes associated with gastric cancer based on DNA microarray data. *Oncol Lett* 2016; 11: 525-530 [PMID: 26870242 DOI: 10.3892/ol.2015.3929]
- 9 Xie X, Liu X, Zhang Q, Yu J. Overexpression of collagen VI $\alpha 3$ in gastric cancer. *Oncol Lett* 2014; 7: 1537-1543 [PMID: 24765172 DOI: 10.3892/ol.2014.1910]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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。

气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

陈卫刚, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由陈卫刚、于琳、尚国臣及陈丽娜共同设计; 陈卫刚与尚国臣负责手术操作; 数据分析由于琳与陈丽娜完成; 写作由于琳、尚国臣及陈丽娜共同完成; 陈卫刚负责校审.

通讯作者: 陈卫刚, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市北二路, 石河子大学医学院第一附属医院消化内科. 13579456959@126.com
电话: 0993-2859248

收稿日期: 2019-01-04

修回日期: 2019-02-13

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-08

Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia vs non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices

Lin Yu, Guo-Chen Shang, Li-Na Chen, Wei-Gang Chen

Lin Yu, Guo-Chen Shang, Li-Na Chen, Wei-Gang Chen, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Wei-Gang Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Shihezi University, North 2nd Road, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. 13579456959@126.com

Received: 2019-01-04

Revised: 2019-02-13

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-08

Abstract BACKGROUND

Esophageal-gastro varices (EGV) is one of the common complications of cirrhosis, and esophageal gastric variceal bleeding (EGVB), characterized by acute onset and high severity, is one of the main causes of death in patients with cirrhosis. Painless endoscopic treatment is an important measure for the management of EGV rupture. At present, there are two ways of anesthesia: endotracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia.

AIM

To compare the safety and economy of endotracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of EGV.

METHODS

The study was performed in 58 patients with inactive bleeding who underwent endoscopic treatment for EGV from September 2017 to August 2018. They were randomly divided into an intravenous anesthesia group (non-intubation group) and a tracheal intubation anesthesia plus intravenous anesthesia group (intubation group). They were compared and analyzed in terms of basic conditions, safety, and economy. Measurement data were analyzed by the *t* test or rank sum test, and count data were analyzed by the chi-square test.

RESULTS

SpO₂ was significantly lower in the non-intubation group compared with the intubation group ($P < 0.05$), and there were no significant differences in blood pressure, heart rate, or other vital signs between the two groups ($P > 0.05$). The intraoperative incidence of adverse reactions such

as nausea, cough, hiccup, and snoring was significantly higher in the non-intubation group than in the intubation group, but these had little effect on the operation. The induction time, recovery time, and total operative time of the non-intubation group were significantly shorter than those of the intubation group ($P < 0.01$). There was no significant difference in endoscopic treatment time, endoscopic treatment cost, total hospitalization cost, or hospitalization days between the two groups ($P > 0.05$), but the anesthesia cost was higher in the intubation group than in the non-intubation group ($P < 0.01$).

CONCLUSION

For patients with inactive bleeding undergoing endoscopic treatment for EGV, both tracheal intubation and non-tracheal intubation anesthesia can provide good anesthetic effects, and non-tracheal intubation anesthesia has shorter induction time, quicker recovery and lower anesthesia cost, representing a safe and economical anesthesia method.

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

Key Words: Endoscopic treatment; Esophago-gastric varices; Endotracheal intubation; Intravenous anesthesia

Yu L, Shang GC, Chen LN, Chen WG. Comparative analysis of tracheal intubation anesthesia vs non-tracheal intubation anesthesia for endoscopic treatment of esophago-gastric varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 299-304
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/299.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.299>

摘要

背景

食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)是肝硬化常见并发症之一, 如其破裂出血则具有发病急、病情重的特点, 是肝硬化患者主要死因之一。无痛内镜下治疗是EGV破裂出血的重要措施, 目前临床上气管插管与非气管插管麻醉两种方式, 本文拟讨论对两种麻醉方式的安全性及经济性, 可在一定程度上指导临床治疗。

目的

探讨比较EGV内镜治疗中气管插管与非气管插管静脉复合麻醉的安全性及经济性。

方法

选择2017-09/2018-08石河子大学医学院第一附属医院行EGV内镜治疗的58例非活动性出血期患者, 随机分为静脉复合麻醉组(非插管组)28例和气管插管静脉复合麻醉组(插管组)30例, 对两组患者基本情况、安全性和经济性进行对比分析。计量资料用 t 检

验或秩和检验, 计数资料用卡方检验。

结果

非插管组患者术中血氧饱和度较插管组下降($P < 0.05$), 血压、心率等生命征两组无明显差异($P > 0.05$); 术中非插管组患者出现恶心、呛咳、呃逆、打鼾等反应, 发生率均高于插管组, 但程度较轻, 对操作影响不大; 非插管组麻醉诱导时间、苏醒时间、手术总时间均短于插管组($P < 0.01$), 内镜治疗时间无明显差异($P > 0.05$); 麻醉费用对比插管组高于非插管组($P < 0.01$), 内镜治疗费用、总住院费用及住院天数两组无明显差异($P > 0.05$)。

结论

对于非活动性出血期EGV内镜治疗患者, 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉均可提供良好的麻醉环境, 内镜治疗效果无明显差异, 且非气管插管静脉复合麻醉诱导时间短, 苏醒快, 麻醉费用低, 是一种安全、经济的麻醉方式。

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

关键词: 内镜治疗; 食管胃静脉曲张; 气管插管; 静脉复合麻醉

核心提要: 无痛内镜下治疗食管胃底静脉曲张是目前常用及推荐的治疗方式。临床中常应用的有静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉两种, 目前国内外对于两种麻醉方式对比研究较少, 本文通过研究对于两种麻醉方式的安全性及经济性, 可进一步指导临床治疗选择应用。

于琳, 尚国臣, 陈丽娜, 陈卫刚. 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉在食管胃静脉曲张内镜治疗中的对比分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(5): 299-304

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/299.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.299>

0 引言

肝硬化失代偿期患者常面临食管胃静脉曲张破裂出血(esophageal gastric variceal bleeding, EGVB)的风险, 病死率较高^[1,2]。随着内镜检查及治疗技术的发展, 目前临床上将内镜下组织黏合剂注射术、硬化术、套扎术作为治疗及预防EGVB出血的首选措施。因内镜检查及治疗容易引起患者恶心、体动、刺激出血, 甚至导致窒息及死亡等不良反应, 且操作时间长, 患者难以耐受, 所以一般选择麻醉状态下行内镜治疗。目前临床上常用的麻醉方式包括静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉, 但两种麻醉方式在食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices,

EGV)内镜治疗中安全性及经济性的报道相对较少. 本文通过前瞻性研究来对比分析两种麻醉方式在EGV内镜治疗中的安全性及经济性.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-09/2018-08石河子大学医学院第一附属医院收治的EGVB患者, 符合2015年肝硬化EGV出血防治指南中二级预防行EGV内镜下治疗适应证, 无禁忌证, 同时符合美国麻醉医师协会分级(ASA)II-III级, 经知情同意后纳入58例作为研究对象, 其中男性32例, 女性26例, 年龄在38-80岁之间; II级13人, III级45人; Child-Pugh A级25例、B级33例(C级已排除); 病毒性肝炎后肝硬化46例, 自身免疫性肝炎后肝硬化2例, 酒精性肝硬化1例, 其他原因的肝硬化9例; 出血次数: 首次出血患者18例, 多次出血患者40例; 首次治疗患者27例, 再次治疗31例; 依据随机数字表将其分为2组, 非插管组28例, 插管组30例, 所有患者行内镜治疗时均无活动性出血, 均不存在上消化道内镜检查禁忌证, 无严重心肺肾功能障碍及休克, 无阿片类药物、镇静类药物依赖及过敏史, 肝性脑病未大于II期, 无严重凝血功能障碍, 术前均自愿签署内镜治疗及麻醉知情同意书.

1.2 方法 患者入院后完善相关检查, 给予常规内科药物治疗, 麻醉前禁食、禁饮8 h, 手术前口服去泡剂, 常规给予6 L/min流量面罩吸氧, 同时监测血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SpO₂)和心电图(electrocardiogram ECG)等. 由副主任医师及以上麻醉医师进行麻醉操作, 建立静脉通道, 非插管组患者取左侧卧位, 首先给予丙泊酚静脉推注(北京费森尤斯卡比, 批号: 16LI8739, 规格: 50 mL:0.5 g)1-2.5 mg/kg, 30-45 s内注射完毕, 继续给予瑞芬太尼(宜昌人福, 批号: 6180919, 规格: 1 mg)0.25-2 μg/kg进行诱导麻醉, 待患者呼之不应、睫毛反射及咽部反射消失后开始由指定的高年资内镜医师(1名)行胃镜检查及治疗, 两组患者根据静脉曲张情况均给予组织黏合剂+硬化剂注射治疗. 术中持续静脉泵入丙泊酚(25-75 μg/kg·min)维持麻醉, 根据患者对刺激的反应及手术时间可追加丙泊酚0.5-1.0 mg/kg以维持满意的麻醉效果. 插管组首先给予面罩吸入去氮纯氧3 min, 待生命体征稳定后给予咪达唑仑(江苏恩华, 批号: 20180306, 规格: 2 mL: 10 mg)0.075-0.15 mg/kg, 丙泊酚1.5-2.5 mg/kg, 舒芬太尼(宜昌人福, 批号: 1180412, 规格: 1 mL:50 μg)0.5 μg/kg, 复合顺式阿曲库铵(上海恒瑞, 批号: 18030621, 规格: 10 mg)0.2 mg/kg进行麻醉诱导, 待肌松药起效后行气管插管, 监测生命体征平稳后可行胃镜检查及治疗, 治疗方式同非插管组. 术中持续静脉

泵入丙泊酚50-150 μg/kg·min及瑞芬太尼0.25-2 μg/kg维持麻醉. 两组患者术中若SpO₂<90%, 加大氧流量供氧, HR<55次/min、MAP<60 mmHg时给予阿托品、麻黄素等对症处理, 操作结束退出内镜时停药. 若术中出现大出血, 镜下可见出血点, 可选择其上、下方进行注射, 一般多选择下方进行聚桂醇+组织粘合剂+聚桂醇联合硬化治疗; 若未见出血点可选择齿状线上2-3 cm内进行环形注射, 应尽量避免在同一层面多次注射, 防止食管狭窄的发生, 观察未见活动性出血后退镜. 操作完毕后继续监护15-30 min, 待患者完全苏醒、生命体征平稳后送回病房.

记录术前、术中、术后及苏醒时的BP、HR、SpO₂; 观察术中是否有恶心、呕吐、呛咳、误吸、窒息、体动及体动次数、呃逆、呼吸抑制(SpO₂<90%)、心律失常、大出血、死亡等不良反应. 开始麻醉用药至进镜前时间为麻醉诱导时间, 胃镜经食道入口平面至手术结束为内镜治疗时间, 停药至睁眼能准确回答自己姓名、年龄为苏醒时间. 术后统计患者手术全程时间、住院天数、麻醉费用、内镜治疗费用及总住院费用.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件进行统计数据分析, 对于统计描述定量资料服从正态分布的用mean±SD表示, 不服用正态分布的用中位数和四分位间距表示, 计数资料用率或百分率表示. 组内BP、HR比较用配对 t 检验; SpO₂和费用用秩和检验, 组间BP、HR及时间比较用成组 t 检验; 率的比较用 χ^2 检验. $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 插管组和非插管组患者的性别、年龄、Child-Pugh分级、ASA分级、出血次数及治疗次数对比均 $P>0.05$, 无明显差异. 见表1.

2.2 生命体征 两组患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、HR均在麻醉后下降(均 $P<0.01$), 手术结束后逐渐恢复, 组间比较术中SBP、DBP无明显差异($P>0.05$). 插管组患者术中及术后HR稍低于非插管组($P<0.05$). 插管组SpO₂在术中升高($P<0.01$), 术后恢复术前状态. 两组比较非插管组术中SpO₂有明显下降($P<0.05$). 见表2.

2.3 不良反应 两组患者在麻醉准备及苏醒阶段均未发生不良反应, 术中非插管组出现恶心10例(35.7%), 呛咳8例(28.5%), 体动11例(39.3%), 呃逆5例(17.8%), 打鼾2例(7.1%), 呼吸抑制15例(53.6%). 插管组出现体动2例(6.7%). 两组均未出现呕吐、窒息、心律失常、大出血、死亡等其他不良反应, 均没有因不良反应导致手术停止. 非插管组不良反应发生率明显高于插管组, 两组

表 1 患者一般情况比较

一般情况	插管组(<i>n</i> = 30)	非插管组(<i>n</i> = 28)	统计量	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.3 ± 12.1	55.7 ± 12.3	-0.242	0.809
Child-Pugh A级	14	11	0.322	0.571
B级	16	17		
ASA分级 II级	8	5	-	1.000
III级	22	23		
出血次数 首次	10	8	0.153	0.695
多次	20	20		
治疗次数 首次	14	13	0.00	0.986
多次	16	15		

表 2 患者收缩压、舒张压、心率和血氧饱和度的变化

生命体征	分组	<i>n</i>	术前	术中	术后	苏醒
SBP(mmHg)	插管组	30	113.9 ± 13.2 ^a	92.7 ± 12.9	95.4 ± 11.3 ^e	111.4 ± 10.8
	非插管组	28	114.5 ± 13.3 ^a	94.3 ± 11.9	97.2 ± 15.3 ^e	104.9 ± 17.3
DBP(mmHg)	插管组	30	68.6 ± 9.7 ^a	63.1 ± 7.6	56.0 ± 8.5 ^e	67.4 ± 10.6
	非插管组	28	79.2 ± 9.6 ^a	54.4 ± 10.6	56.5 ± 13.4 ^e	63.0 ± 14.4
HR(次/分)	插管组	30	79.3 ± 15.7 ^a	69.6 ± 18.1	73.2 ± 14.4 ^e	83.8 ± 15.1
	非插管组	28	78.5 ± 11.1 ^a	73.6 ± 9.6 ^c	78.4 ± 10.4	81.0 ± 7.8
SpO ₂ (%)	插管组	30	98(97-99.3) ^a	100(99-100)	100(99-100) ^e	99(97-100)
	非插管组	28	98(96-99.5)	98(95.3-99)	97(96-98.8)	97(95.3-98)

^a*P* < 0.05,与术中组比较; ^c*P* < 0.05,与术后组比较; ^e*P* < 0.05,与苏醒比较. SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HR: 心率; SpO₂: 血氧饱和度.

表 3 麻醉及手术时间

分组	<i>n</i>	诱导时间(min)	内镜治疗时间(min)	苏醒时间(min)	手术总时间(min)
插管组	30	7.5 ± 1.7	24.0 ± 6.2	19.9 ± 7.4	52.6 ± 9.38
非插管组	28	1.6 ± 0.4	21.4 ± 7.8	11.6 ± 5.4	34.5 ± 11.6
统计量		-9.096	-1.394	-4.801	42.944
<i>P</i> 值		< 0.01	0.169	< 0.01	< 0.01

表 4 住院天数及费用情况

分组	<i>n</i>	麻醉费用(千元)	内镜治疗费用(千元)	总住院费用(千元)	平均住院日(天)
插管组	30	2.0 (1.8-2.1)	15.8 (13.6-18.1)	29.7 (21.5-34.1)	9.6 ± 3.7
非插管组	28	0.38 (0.36-0.56)	17.9 (13.7-21.8)	30.2 (21.6-33.6)	10.0 ± 3.5
统计量		-16.515	-1.062	0.558	0.180
<i>P</i> 值		< 0.01	0.291	0.648	0.673

体动发生率比较有明显差异(*P* < 0.01).

2.4 治疗效果 两组患者术后72 h内均未发生新鲜呕血、血便、黑便或血红蛋白水平继续下降30 g/L以上. 治疗成功率100%.

2.5 麻醉及手术时间 插管组患者麻醉诱导时间、苏醒

时间及手术总时间均长于非插管组(均*P* < 0.01). 内镜治疗时间两组比较无明显差异(*P* > 0.05). 见表3.

2.6 住院天数及费用 住院天数两组比较无明显差异(均*P* > 0.05). 麻醉费用插管组高于非插管组(*P* < 0.01), 但内镜治疗费用及总住院费用两组比较无明显差异(*P* > 0.05).

见表4.

3 讨论

近年来经颈静脉肝内门体分流术、外科手术、肝移植等治疗肝硬化EGVB有了快速发展, 但国内外各种指南仍将内镜联合药物治疗列为EGVB首选的一线治疗^[2-4]. 国内研究也显示内镜治疗EGVB止血效果好^[5,6], 重复治疗病例复发出血明显减少, 患者5年和10年生存率明显提高^[7]. 同时内镜治疗手术操作相对方便, 快速, 创伤小, 单次治疗费用不高, 易于推广. 但在EGVB内镜治疗时, 内镜刺激容易引起患者恶心、呕吐、呛咳、体动, 不仅影响手术操作, 更显著增加了诱发曲张静脉破裂出血的风险. 因此, 除活动性出血患者行急诊内镜治疗外, 择期内镜治疗患者大多选择麻醉下进行内镜治疗^[8]. 目前临床上常用气管插管和非气管插管静脉复合麻醉, 但两种麻醉方法在EGVB内镜治疗中各有何优劣, 目前仍未见报道.

在本研究中, 两组患者在行静脉复合麻醉后BP、HR明显下降. 非巴比妥类麻醉药物丙泊酚具有较强的循环功能抑制作用, 可直接抑制心肌收缩和扩张外周血管, 从而导致HR和BP明显下降^[9]. 且EGVB患者多存在有效循环血量不足, HR和BP下降更为显著. 插管组患者心率恢复时间较晚, 考虑与术中持续泵入丙泊酚及瑞芬太尼、麻醉深度较深、循环抑制时间维持较长有关.

麻醉过程中非插管组术中出现较高的呼吸抑制, 考虑丙泊酚对呼吸有明显的抑制作用^[10]. 研究证明诱导剂量的丙泊酚可引起呼吸频率减慢, 潮气量下降, 甚至呼吸暂停, 和阿片类药物瑞芬太尼合用后可加强呼吸抑制作用. 本研究中非插管组大部分患者术中氧饱和度下降, 最低低至30%, 通过加大氧流量、面罩吸氧及改善呼吸道通气情况后, 氧饱和度一般在2 min内可恢复在90%以上, 不影响内镜操作. 冯锐等^[11]研究证明丙泊酚呼吸暂停的发生率在50%以上, 但认为丙泊酚复合瑞芬太尼用药能够提供安全的呼吸功能保证, 需进一步加强对呼吸的管理. 插管组联合使用了肌松药物和镇静药物抑制自主呼吸, 气管插管正压通气进行呼吸功能管理, 能保证术中氧饱和度的稳定, 不易出现呼吸抑制.

非插管组因麻醉药物剂量使用个体化差异较大, 术中较难准确预估麻醉程度及时补充药物, 麻醉深度较浅或不足, 且患者麻醉后咽喉反射被抑制, 术中咽喉部的分泌物增多及手术刺激易产生呛咳(28.5%), 呼吸道不畅可引起打鼾(7.1%), 体动(39.3%)、恶心(35.7%)、呃逆(17.8%)等不良反应的发生率也相对较高, 但未影响内镜治疗操作. 而插管组实施了呼吸功能管理, 使用肌松药, 麻醉程度相对较深, 因此上述不良反应明显下降. 结果与国内谢建亮等^[12]的报道相似. 值得指出的是, 本研

究中观察例数较少, 两组患者均未出现大出血、窒息、死亡等严重不良反应.

在麻醉时间方面, 非插管组静推丙泊酚30-60 s起效, 90 s到达峰效应; 瑞芬太尼是新型超短时效阿片类镇痛药, 消除半衰期约9 min, 作用时间短, 术后苏醒迅速. 插管组麻醉前需去氮给氧, 使用麻醉药物较多, 且需要进行气管插管. 插管组患者麻醉程度相对较深, 药物剂量相对较大. 另外麻醉药、镇静药、镇痛药多在肝中降解, 一些非去极化肌松药部分在肝中代谢. 肝硬化患者其自身肝功能皆存在不同程度损伤, 药物的降解和消除速率减慢, 药物时效延长. 顺式阿曲库铵消除的半衰期在肝肾功正常人群中长达24 min. 故插管组诱导麻醉时间明显长于非插管组, 且苏醒时间较长.

在麻醉费用方面, 插管组需要专用麻醉设备, 增加了插管操作和耗材, 使用麻醉药物较多, 剂量较大, 需要全程监测, 麻醉费用明显高于非插管组($P<0.01$). 但因麻醉费用在总住院费用中占比不高, 因此两组患者总住院费用差别不大.

总之, 对于非活动性出血期EGV内镜治疗患者, 气管插管与非气管插管静脉复合麻醉均可提供良好的麻醉环境, 内镜治疗效果无明显差异, 且非气管插管静脉复合麻醉诱导时间短, 苏醒快, 麻醉费用低, 是一种安全、经济的麻醉方式. 但本研究中观察例数较少, 可待进一步扩充样本量后再行观察.

文章亮点

实验背景

肝硬化食管胃静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)破裂出血是上消化道出血的常见原因, 病死率高, 无痛内镜下治疗的安全性值得大家重视. 本文通过对比分析两种麻醉方式的安全性和经济性, 可以给临床医师在麻醉方式的选择上提供参考依据.

实验动机

本文通过对比两种麻醉方式术中生命体征的变化, 手术、麻醉时间及费用, 住院天数及费用进行对比, 可进一步指导临床治疗麻醉选择.

实验目标

本文研究的主要目标即对比静脉复合麻醉和气管插管静脉复合麻醉的安全性及经济性, 为临床提供安全、省时、操作简单的麻醉方式, 同时减少患者的经济负担.

实验方法

前瞻性分析EGV患者58例, 随机分为插管组与非插管组, 记录其一般情况, 进行麻醉分级和Child分级, 统计

出血次数和治疗情况, 记录术中血压、心率、氧饱和度的变化, 手术时间、费用等情况. 运用统计学分析对比两种麻醉方式的差异.

实验结果

结果分析中, 两组患者治疗效果相当, 麻醉过程中生命体征波动无明显差异, 术中非插管组轻度不良反应发生率较插管组高, 非插管组麻醉诱导时间短, 苏醒快费用低, 无特殊耗材使用, 可为临床提供参考.

实验结论

通过本文研究分析, 两种麻醉方式均适用于EGV患者内镜治疗中, 气管插管静脉复合麻醉不良反应发生率低, 但麻醉诱导及苏醒时间长, 费用高. 静脉复合麻醉存在轻度不良反应, 治疗效果与气管插管麻醉无明显差异, 且麻醉时间短, 苏醒快, 费用低.

展望前景

本研究为前瞻性研究, 研究样本量有限, 可进一步扩充样本量进行研究. 此外可增加相关治疗后效果、预后的指标及术后不良反应的发生率进行统计分析, 更加全面的评估麻醉方式的安全及有效性.

4 参考文献

1 Ashkenazi E, Kovalev Y, Zuckerman E. Evaluation and

treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 109-115 [PMID: 23516775 DOI: 10.1016/j.aprim.2012.12.010]
 2 Silvano S, Elia C, Alessandria C, Bruno M, Musso A, Saracco G, Rizzetto M, Venon WD. Endoscopic banding for esophageal variceal bleeding: technique and patient outcome. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 111-115 [PMID: 21587142]
 3 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉, 曹颖, 古川, 张妍, 张霞霞. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. *实用肝脏病杂志* 2016; 19: 641-656 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.015]
 4 Sarin SK, Kumar A. Endoscopic treatment of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 809-827 [PMID: 25438285 DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.004]
 5 马超. 内镜下治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效分析. *安徽医科大学*, 2014
 6 程留芳. 食管静脉曲张硬化治疗现状. *中国消化内镜* 2007; 02: 38-42
 7 李萍, 刘冰熔. 食管胃底静脉曲张出血的内镜下治疗. *胃肠病学和肝病杂志* 2018; 27: 105-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.01.024]
 8 李兆申, 邓小明, 孙涛, 杜奕奇, 李金宝. 中国消化内镜诊疗镇静麻醉专家共识意见. *中国实用内科杂志* 2014; 34: 756-764 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.08.001]
 9 喻田, 王国林. 麻醉药理学第四版. 人民卫生出版社 2016; 49-121
 10 郭曲练, 姚尚龙. 临床麻醉学第四版. 人民卫生出版社 2016; 88-148
 11 冯锐, 郑颖, 高亚乾, 李东, 刘江, 杜文力. 瑞芬太尼对丙泊酚作用影响的研究现状. *中国药房* 2015; 26: 3450-3453 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.48]
 12 谢建亮, 张燕, 陈旭鹏, 杨嘹嘹, 黄智铭. 气管插管在食管胃静脉曲张破裂大出血急诊内镜治疗中的临床应用. *中国内镜杂志* 2014; 20: 999-1000

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙 诚

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚, 湖州市中心医院普外科 浙江省湖州市 313000

周轼瑜, 副主任医师, 研究方向为普外、肝胆胰胃结直肠及腹部外科.

作者贡献分布: 本课题由周轼瑜、慎华平、张国雷及孙诚共同设计完成; 周轼瑜与慎华平主要负责快速康复外科方案设计与论文撰写; 张国雷与孙诚主要负责数据收集与检测分析.

通讯作者: 周轼瑜, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市红旗路198号, 湖州市中心医院普外科. xu839041626@163.com

收稿日期: 2018-12-25

修回日期: 2019-01-11

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-08

Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery

Shi-Yu Zhou, Hua-Ping Shen, Guo-Lei Zhang, Cheng Sun

Shi-Yu Zhou, Hua-Ping Shen, Guo-Lei Zhang, Cheng Sun, Department of General Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shi-Yu Zhou, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. xu839041626@163.com

Received: 2018-12-25

Revised: 2019-01-11

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Hepatobiliary surgery, due to complex physiological and

anatomical structures, is difficult and risky, and patients often have a strong stress reaction, which will affect the smooth operation and postoperative rehabilitation. Fast track surgery can strengthen perioperative process management by using various effective measures confirmed by evidence-based medicine, and its application in hepatobiliary surgery is worthy of affirmation. However, there are few studies reporting inflammatory factors and gastrointestinal hormones in patients undergoing hepatobiliary surgery using a fast track surgery program.

AIM

To study the effect of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery.

METHODS

A total of 126 patients undergoing hepatobiliary surgery from May 2017 to April 2018 were divided into an intervention group and a control group. The control group was given conventional surgical management, and the intervention group given was given fast track surgery management. Serum inflammatory factors, gastrointestinal hormones, gastrointestinal function recovery time, and complications were compared between the two groups.

RESULTS

Serum tumor necrosis factor- α , C reactive protein, and interleukin-6 were significantly lower in the intervention group than in the control group ($36.20 \text{ pg/mL} \pm 5.32 \text{ pg/mL}$ vs $43.55 \text{ pg/mL} \pm 6.12 \text{ pg/mL}$, $12.42 \text{ mg/L} \pm 2.35 \text{ mg/L}$ vs $18.65 \text{ mg/L} \pm 3.24 \text{ mg/L}$, $10.24 \text{ pg/L} \pm 2.10 \text{ pg/L}$ vs $15.04 \text{ pg/L} \pm 2.32 \text{ pg/L}$; $t = 7.194, 12.355, 12.175$; $P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum motilin and gastrin were significantly higher in the intervention group than

in the control group ($205.45 \text{ pg/mL} \pm 25.16 \text{ pg/mL}$ vs $168.24 \text{ pg/mL} \pm 24.25 \text{ pg/mL}$, $124.32 \text{ pg/mL} \pm 24.15 \text{ pg/mL}$ vs $104.36 \text{ pg/mL} \pm 20.42 \text{ pg/mL}$; $t = 8.452$, 5.009 ; $P < 0.05$, $P < 0.01$). Time to recovery of bowel sounds, time to anal exhaust, time to first defecation, and postoperative hospital stay were significantly shorter in the intervention group than in the control group [$16.45 \text{ h} \pm 3.12 \text{ h}$ vs $21.24 \text{ h} \pm 3.65 \text{ h}$, $20.34 \text{ h} \pm 4.54 \text{ h}$ vs $41.25 \text{ h} \pm 6.12 \text{ h}$, $38.65 \text{ h} \pm 5.24 \text{ h}$ vs $57.42 \text{ h} \pm 7.15 \text{ h}$, $9.21 \text{ d} \pm 1.32 \text{ d}$ vs $13.54 \text{ d} \pm 2.12 \text{ d}$; $t = 7.918$, 21.780 , 18.607 , 13.762 ; $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The rate of complications such as incision infection was significantly lower in the intervention group than in the control group (9.52% vs 26.98% , $\chi^2 = 6.436$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Fast track surgery can promote gastrointestinal function recovery and reduce complications in patients undergoing hepatobiliary surgery, which may be related to inhibiting inflammatory response and regulating gastrointestinal hormones.

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

Key Words: Hepatobiliary surgery; Fast track surgery; Inflammatory factors; Gastrointestinal hormones; Gastrointestinal function

Zhou SY, Shen HP, Zhang GL, Sun C. Impact of fast track surgery on inflammatory factors, gastrointestinal hormones, and gastrointestinal function in patients undergoing hepatobiliary surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 305-310
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/305.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.305>

摘要

背景

肝胆外科手术因复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度及风险较大, 患者会出现强烈的应激反应, 影响手术的顺利进行及术后康复效果. 快速康复外科通过运用各种循证医学证实的有效措施, 加强围术期过程管理, 应用于肝胆外科手术效果值得肯定. 但目前还少有从炎症因子、胃肠激素展开比较的文献报道. 本研究以炎症因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科对肝胆外科手术患者胃肠功能的影响的可能作用机制.

目的

探讨快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响.

方法

选择2017-05/2018-04拟行肝胆外科手术患者126例为研究对象, 随机分为干预组和对照组各63例. 对照

组给予常规手术管理方法, 干预组给予快速康复外科管理方法, 比较两组患者血清炎症因子、胃肠激素、胃肠功能恢复时间、并发症等指标.

结果

干预组患者血清肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白、白细胞介素-6含量明显低于对照组[(36.20 ± 5.32 vs 43.55 ± 6.12) pg/mL , (12.42 ± 2.35 vs 18.65 ± 3.24) mg/L , (10.24 ± 2.10 vs 15.04 ± 2.32) pg/L], 差异有统计学意义($t = 7.194$, 12.355 , 12.175 , $P < 0.05$, $P < 0.01$); 血清胃动素、胃泌素含量明显高于对照组(205.45 ± 25.16 vs 168.24 ± 24.25 , 124.32 ± 24.15 vs 104.36 ± 20.42) pg/mL , 差异有统计学意义($t = 8.452$, 5.009 , $P < 0.05$, $P < 0.01$); 肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组[(16.45 ± 3.12 vs 21.24 ± 3.65) h , (20.34 ± 4.54 vs 41.25 ± 6.12) h , (38.65 ± 5.24 vs 57.42 ± 7.15) h , (9.21 ± 1.32 vs 13.54 ± 2.12) d], 差异有统计学意义($t = 7.918$, 21.780 , 18.607 , 13.762 , $P < 0.05$, $P < 0.01$); 切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%($\chi^2 = 6.436$, $P < 0.05$).

结论

快速康复外科有助于促进肝胆外科手术患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 可能与抑制炎症反应、调节胃肠激素等因素有关.

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

关键词: 肝胆外科; 快速康复外科; 炎症因子; 胃肠激素; 胃肠功能

核心提要: 肝胆外科手术因复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度及风险较大, 患者会出现强烈的应激反应, 影响手术的顺利进行及术后康复效果. 快速康复外科通过运用各种循证医学证实的有效措施, 加强围术期过程管理, 应用于肝胆外科手术效果值得肯定. 但目前还少有从炎症因子、胃肠激素展开比较的文献报道. 本研究以炎症因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科对肝胆外科手术患者胃肠功能的影响的可能作用机制.

周轼瑜, 慎华平, 张国雷, 孙诚. 快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(5): 305-310

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/305.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.305>

0 引言

肝胆外科手术主要治疗肝脏、胆囊、胰腺等相关疾病, 因其复杂的生理与组织解剖结构, 手术难度较大, 风险

系数较高, 术后常出现各种并发症, 加强围术期的管理尤为重要^[1]. 快速康复外科是一种通过利用循证医学支持的各种有效方法, 加强围术期过程管理, 促进患者快速康复^[2]. 有关快速康复外科应用于肝胆外科文献报道很多, 学者多从手术相关指标、术后并发症展开研究^[3,4], 少有从炎症因子、胃肠激素进行比较的文献报道. 相关研究表明, 肝胆外科手术患者机体常处于高代谢状态, 炎症反应较为严重, 肝胆外科手术本身也是一个强烈的应激反应过程, 不可避免地会对胃肠激素造成影响^[5]. 本文以炎症因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科在肝胆外科手术患者围术期管理中的应用效果.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2017-05/2018-04拟行肝胆外科手术患者126例为研究对象, 男82例, 女44例; 年龄25-72岁, 平均年龄44.80岁±6.24岁; 疾病类型: 胆囊结石59例, 胆囊息肉39例, 胆总管结石19例, 肝内胆管结石9例. 随机分为干预组和对照组各63例.

纳入标准: (1)均符合相关疾病诊断标准且行肝胆外科择期手术者; (2)有明确的相关手术指征; (3)具有正常沟通、交流与理解能力; (4)经患者或家属签署知情同意书. 排除标准: (1)伴有肝硬化、糖尿病、心血管疾病等并发症者; (2)合并精神疾病及认知功能障碍者.

1.2 方法

1.2.1 对照组给予肝胆外科手术患者常规围术期管理方法: (1)告知肝胆外科手术相关知识及注意事项; (2)术前1 d行皮肤准备; 术前禁食12 h, 禁饮4-6 h; 术前晚清洁灌肠; (3)术中常规放置引流管与胃肠减压管, 术后3-5 d拔除; (4)术后早期被动活动患者自愿进行, 肛门排气后开始进食流质食物.

1.2.2 干预组给予快速康复外科围术期管理: (1)告知患者肝胆外科手术快速康复外科管理相关知识、各个环节可能出现的情况与解决方法; (2)术前禁食6 h, 禁饮2 h; 术前晚20:00口服1000 mL葡萄糖溶液(10%), 术日晨6:00口服500 mL葡萄糖溶液(10%); 手术当天行皮肤准备; (3)术中酌情留置引流管, 如留置术后次日拔除; (4)术中保温(维持体温37℃左右); (5)术后镇痛采用包括自控镇痛泵、硬膜外阻滞麻醉、腹横筋膜平面阻滞等多模式镇痛方式; (6)鼓励协助患者早期自主活动, 术后6 h床上活动, 术后24 h床边活动, 术后72 h病房或走廊行走; (7)术后6 h进食流质食物, 逐渐过度到半流质食物、普食; (8)术后口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖等, 促进胃肠功能恢复.

1.2.3 观察指标: (1)炎症因子: 术前、术后3 d, 采集患者

空腹静脉血4 mL取血清, 采用酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量; (2)胃肠激素: 术前、术后3 d, 同上取血清, 采用放射免疫法检测血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量; (3)胃肠功能: 比较两组术后肛门排气时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间等; (4)并发症: 统计分析两组患者切口感染、尿路感染、肺部感染、胆漏、胆道出血等并发症发生率.

统计学处理 使用SPSS 21.0软件进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 组内比较采用成组 t 检验, 组间比较采用配对 t 检验, 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 , $P<0.05$, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料比较 两组肝胆外科手术患者性别、年龄、疾病类型、手术方式比较, 差异无统计学意义($t/\chi^2 = 0.559, 1.015, 0.342, P>0.05$)(表1).

2.2 炎症因子比较 手术前, 两组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.324, 0.293, 0.301, P>0.05$); 术后3 d, 两组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6含量明显高于同组手术前($t = 9.153, 26.127, 17.001, P<0.01; t = 16.471, 34.273, 30.001, P<0.01$), 干预组患者血清TNF- α 、CRP、IL-6含量明显低于对照组($t = 7.194, 12.355, 12.175, P<0.05, P<0.01$)(表2).

2.3 胃肠激素比较 手术前, 两组肝胆外科手术患者血清MTL、GAS含量比较, 差异无统计学意义($t = 0.349, 0.414, P>0.05$); 术后3d, 两组患者血清MTL、GAS含量明显低于同组手术前($t = 10.260, 6.028, P<0.05, P<0.01; t = 18.376, 11.919, P<0.01$), 干预组患者血清MTL、GAS含量明显高于对照组($t = 8.452, 5.009, P<0.05, P<0.01$)(表3).

2.4 胃肠功能比较 干预组肝胆外科手术患者肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组($P<0.05, P<0.01$)(表4).

2.5 并发症比较 干预组切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%($\chi^2 = 6.436, P<0.05$)(表5).

3 讨论

罹患肝胆外科疾病本身属于一个重大负生活事件, 不可避免地会给患者造成心理与生理的应激反应, 手术也属一个强烈的应激源, 而且肝胆系统结构复杂, 手术难度大, 术前长时间禁食禁饮、麻醉药物、机械性肠道准备、常规留置管道的刺激等, 均会加剧应激反应程度^[6]. 强烈的应激反应不仅不利于手术的顺利进行, 也会影响

表 1 两组肝胆外科手术患者一般资料比较(*n* = 63)

分组	男/女	年龄(岁)	胆囊结石/胆囊息肉/胆总管结石/肝门胆管癌	开腹/腹腔镜
干预组	39/24	45.36 ± 6.21	28/20/10/5	20/43
对照组	43/20	44.24 ± 6.18	31/19/9/4	17/46
<i>t</i> / χ^2	0.559	1.015	0.342	0.344
<i>P</i> 值	0.475	0.075	0.593	0.586

表 2 两组肝胆外科手术患者手术前后血清炎症因子含量比较(*n* = 63, mean ± SD)

分组	时间	TNF- α (pg/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
干预组	手术前	28.12 ± 4.56	4.30 ± 0.75	5.21 ± 1.02
	术后3 d	36.20 ± 5.32 ^{be}	12.42 ± 2.35 ^{bf}	10.24 ± 2.10 ^{bf}
对照组	手术前	27.86 ± 4.44	4.26 ± 0.78	5.15 ± 1.21
	术后3 d	43.55 ± 6.12 ^d	18.65 ± 3.24 ^d	15.04 ± 2.32 ^d

^b*P*<0.01, 与干预组手术前相比; ^d*P*<0.01, 与对照组手术前比较; ^e*P*<0.05, ^f*P*<0.01, 与对照组术后3 d比较. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; CRP: C反应蛋白; IL-6: 白细胞介素-6.

表 3 两组肝胆外科手术患者手术前后胃肠激素含量比较(*n* = 63, mean ± SD)

分组	MTL(pg/mL)				GAS L(pg/mL)			
	手术前	术后3 d	<i>t</i>	<i>P</i> 值	手术前	术后3 d	<i>t</i>	<i>P</i> 值
干预组	256.42 ± 30.36	205.45 ± 25.16	10.260	0.000	151.45 ± 26.32	124.32 ± 24.15	6.028	0.008
对照组	258.31 ± 30.42	168.24 ± 24.25	18.376	0.000	153.36 ± 25.45	104.36 ± 20.42	11.919	0.000
<i>t</i>	0.349	8.452			0.414	5.009		
<i>P</i> 值	0.586	0.000			0.512	0.016		

MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素.

表 4 两组肝胆外科手术患者胃肠功能恢复时间比较(*n* = 63, mean ± SD)

分组	肠鸣音恢复时间(h)	肛门排气时间(h)	首次排便时间(h)	术后住院时间(d)
干预组	16.45 ± 3.12	20.34 ± 4.54	38.65 ± 5.24	9.21 ± 1.32
对照组	21.24 ± 3.65	41.25 ± 6.12	57.42 ± 7.15	13.54 ± 2.12
<i>t</i>	7.918	21.780	18.607	13.762
<i>P</i> 值	0.004	0.000	0.000	0.000

表 5 两组肝胆外科手术患者并发症比较(*n* = 63, *n*(%))

分组	切口感染	尿路感染	肺部感染	胆漏、胆道出血	合并
干预组	1 (1.59)	1 (1.59)	2 (3.17)	2 (3.17)	6 (9.52)
对照组	5 (7.94)	3 (4.76)	5 (7.94)	4 (6.35)	17 (26.98)
χ^2					6.436
<i>P</i> 值					0.007

患者术后康复效果. 炎症应激反应是肝胆外科手术患者主要表现形式, 相关研究表明, 不论是开放性还是微创肝胆外科手术, 均会刺激机体分泌大量炎症因子^[7]. 如何缓解肝胆外科手术患者炎症应激反应, 就成为临床医

护工作者共同关注的焦点。

快速康复外科是指应用循证医学证实的一系列围手术期的有效方法, 以缓解手术应激反应, 促进患者术后快速康复, 提高康复质量^[8]。包括术前患者体质与精神方面准备、减少治疗性应激反应、阻断传入神经传导应激信号3个方面^[9]。术前长时间禁食会造成术后胰岛素抵抗导致血糖升高; 机械性肠道准备、长时间留置T管均会给患者带来痛苦体验^[10]; 术后疼痛更会增加应激反应程度^[11]。TNF- α 、CRP、IL-6作为常用炎症因子指标, 也是反应机体应激反应的标志物^[12]。本文研究中, 通过术前肝胆外科手术快速康复外科知识介绍、缩短禁食禁饮时间、酌情留置引流管、术中保温、术后多模式镇痛、术后早期自主运动、早期进食流质食物等方法, 结果表明, 术后3d患者血清TNF- α (36.20 pg/mL \pm 5.32 pg/mL)、CRP(12.42 mg/L \pm 2.35 mg/L)、IL-6(10.24 pg/mL \pm 2.10 pg/mL)均明显低于对照组, 杨卫富等^[13]将快速康复外科应用于腹腔镜结肠癌手术患者(31例)中也有类似的文献报道, 说明快速康复外科可抑制手术创伤所致炎症因子分泌。

肝脏是人体多种物质代谢的中心, 胆道为肝脏分泌排泄通道。相关研究表明, 肝脏外科手术患者多伴有胃肠功能障碍, 手术操作、麻醉药物刺激、炎症反应, 也会损伤胃肠功能^[14]。术前术后长时间禁食均可破坏肠黏膜屏障与结构功能的完整性。也有研究认为, 肝胆外科手术胃肠功能受损属于一个自然、短暂的生理过程, 肠蠕动并未受到抑制, 术中不留置引流管更有利于促进胃肠功能恢复^[15]。胃肠激素与胃肠功能密切相关, MTL属小肠上部黏膜分泌胃肠激素, 主要负责小肠周期性移行性运动; GAS属胃窦G细胞分泌的胃肠激素, 主要负责促进胃酸与蛋白酶的分泌^[16]。杨如高等^[17]研究报道, 不论是开腹胆囊切除术还是腹腔镜胆囊切除术, 均会明显降低患者血清MTL、GAS含量。早期进食能刺激胃肠道分泌胃肠激素, 早期活动干预可促进胃肠道收缩与反射运动^[18]。硫酸镁能刺激肠液分泌, 诱导十二指肠分泌胆囊素, 加快肠道蠕动; 乳果糖能调节结肠生理节律^[19]; 咀嚼口香糖能刺激迷走神经, 促进胃肠激素分泌。本文研究中, 将缩短术前禁食禁饮时间、早期自主活动、术后早期进食、口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖这些对促进胃肠激素分泌行之有效的方法, 应用于围术期管理中, 结果表明, 术后3 d时, 干预组患者血清MTL(205.45 pg/mL \pm 25.16 pg/mL)、GAS(124.32 pg/mL \pm 24.15 pg/mL)均高于对照组, 这也可能是干预组肠鸣音恢复等胃肠功能恢复明显短于对照组的主要原因。快速康复外科属于一种综合性围术期干预方法, 在促进胃肠功能恢复的同时, 也能有效预防术后并发症的发生。

本文研究结果表明, 快速康复外科应用于肝胆外科手术患者围术期管理中, 能促进患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 其可能作用机制在于快速康复外科能抑制手术所致炎症应激反应, 促进胃肠激素分泌。需要指出的是, 本文炎症因子、胃肠激素观测时间点偏少, 且缺乏胃肠功能恢复与炎症因子、胃肠激素的相关性分析, 这均需要后续研究不断拓展、完善。

本文研究创新性在于从炎症因子、胃肠激素等生化指标方面, 揭示快速康复外科对应激反应、胃肠功能恢复影响的可能作用机制, 不足之处在于炎症因子、胃肠激素观测时间点相对较少, 也缺乏胃肠功能恢复与炎症因子、胃肠激素的相关性分析。未来将扩大样本、拓宽炎症因子与胃肠激素等观察指标、增加观测时间点, 进一步探讨快速康复外科应用于肝胆外科手术患者的临床效果及可能作用机制。

文章亮点

实验背景

肝胆外科手术对于患者而言是一个强烈的应激反应过程, 常规围术期管理过程中长时间禁食禁饮、机械性肠道准备、留置管道等刺激, 更会均会加剧应激反应程度, 而且患者多伴有胃肠功能障碍。快速康复外科通过术前快速康复外科专项健康教育、缩短禁食禁饮时间、酌情留置引流管、术中保温、多模式镇痛、早期自主床上床下活动、口服硫酸镁、乳果糖以及咀嚼口香糖等一系列行之有效的方法, 对于缓解应激反应、促进胃肠功能恢复效果值得肯定, 但具体作用机制尚不十分清楚。

实验动机

本研究以炎症因子、胃肠激素为切入点, 分析快速康复外科缓解肝胆外科手术患者应激反应、促进胃肠功能恢复的可能作用机制。

实验目标

探讨快速康复外科对肝胆外科手术患者炎症因子、胃肠激素及胃肠功能的影响, 旨在从炎症因子、胃肠激素等方面分析快速康复外科应用于肝胆外科的临床的效果及可能作用机制。

实验方法

采用前瞻性随机对照研究的方法, 将126例肝胆外科手术患者随机分为干预组和对照组各63例。对照组给予常规手术管理方法, 干预组给予快速康复外科管理方法, 比较两组患者血清炎症因子、胃肠激素、胃肠功能恢

复时间、并发症等指标。

实验结果

本文研究目的已经达到: 干预组患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白(c reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)含量明显低于对照组($t = 7.194, 12.355, 12.175, P < 0.05, P < 0.01$); 血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)含量明显高于对照组($t = 8.452, 5.009, P < 0.05, P < 0.01$); 肠鸣音恢复时间、肛门排气时间、首次排便时间、术后住院时间明显短于对照组($P < 0.05, P < 0.01$); 切口感染等并发症9.52%明显低于对照组26.98%($\chi^2 = 6.436, P < 0.05$)。

实验结论

快速康复外科有助于促进肝胆外科手术患者胃肠功能恢复, 减少并发症的发生, 可能与缓解炎症反应、调节胃肠激素等因素有关。

展望前景

本文研究创新性在于从炎症因子、胃肠激素等生化指标方面, 揭示快速康复外科对应激反应、胃肠功能恢复影响的可能作用机制, 不足之处在于炎症因子、胃肠激素观测时间点相对较少, 也缺乏胃肠功能恢复与炎症因子、胃肠激素的相关性分析。未来将扩大样本、拓宽炎症因子与胃肠激素等观察指标、增加观测时间点, 进一步探讨快速康复外科应用于肝胆外科手术患者的临床效果及可能作用机制。

4 参考文献

- 1 李民, 汪岩, 张陈, 孙平, 程翔, 李潼, 宋自芳, 张勇, 郑启昌. 加速康复外科在营养不良肝胆管结石病胆肠吻合术中的应用价值. 中华消化外科杂志 2016; 15: 42-46 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-9752.2016.01.010]
- 2 Sazhin AV, Nechay TV, Titkova SM, Tyagunov AE, Anurov MV, Melnikov-Makarchuk KY, Tyagunov AA, Ermakov IV, Glagolev NS, Kurashinova LS, Ivanova EA, Nechay VS, Karpov AV, Mirzoyan AT, Ivakhov GB, Balakirev YS. Comparison of standard and fast track rehabilitation in patients with acute appendicitis. Intermediate results of multicenter prospective randomized trial. *Khirurgiia (Mosk)* 2018; 2018: 15-23 [PMID: 30307416 DOI: 10.17116/hirurgia2018090115]
- 3 肖二卫, 王连才, 王亚峰, 石鹏飞, 穆森茂, 李勇, 李德宇. 快速康复外科在腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并肝外胆管结石中的应用. 中华普通外科杂志 2018; 33: 408-411 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1007-631X.2018.05.013]
- 4 Ratti F, Cipriani F, Reineke R, Comotti L, Paganelli M, Catena M, Beretta L, Aldrighetti L. The clinical and biological impacts of the implementation of fast-track perioperative programs in complex liver resections: A propensity score-based analysis between the open and laparoscopic approaches. *Surgery* 2018; 164: 395-403 [PMID: 29887422 DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.020]
- 5 魏建文. 腹腔镜下行胆囊切除术应用效果及对胃肠激素分泌和并发症情况的影响. 中国全科医学 2017; 22: 22-24
- 6 倪宏, 李长江, 项系青. 腹腔镜胆囊切除术对机体炎症反应、氧化应激及细胞免疫功能的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 160-162 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150928.011]
- 7 闻天学, 王郝. 腹腔镜胆囊切除术对老年慢性胆囊炎伴胆囊结石患者炎症因子及免疫球蛋白的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 2431-2433 [DOI: 10.12310/j.cnki.jhmu.20160715.002]
- 8 宋美璇, 李显蓉. 快速康复外科在老年结肠直肠癌患者腹腔镜手术应用疗效的荟萃分析. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3960-3966 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i24.3960]
- 9 Scardino M, D'Amato T, Martorelli F, Fenocchio G, Simili V, Di Matteo B, Bugada D, Kon E. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso® for postoperative analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop* 2018; 5: 8 [PMID: 29557999 DOI: 10.1186/s40643-018-0123-y]
- 10 Shah OJ, Bangri SA, Singh M, Lattoo RA, Bhat MY, Khan FA. Impact of centralization of pancreaticoduodenectomy coupled with fast track recovery protocol: a comparative study from India. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 546-552 [PMID: 27733326]
- 11 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝胆胰外科术后加速康复专家共识(2015版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 1-6 [DOI: 10.3760/cma.jissn.1673-9752.2016.01.001]
- 12 Çakırgöz MY, Duran E, Topuz C, Kara D, Turgut N, Türkmen ÜA, Turanç B, Dolap MÖ, Hancı V. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion related to Guillain-Barré syndrome after laparoscopic cholecystectomy. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 195-198 [PMID: 24907880 DOI: 10.1016/j.bjane.2013.03.009]
- 13 杨卫富, 印山河, 王黎. 快速康复外科对腹腔镜结直肠癌手术患者胰岛素抵抗和炎症反应的影响. 中国微创外科杂志 2017; 17: 450-454 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.05.017]
- 14 Gad EH, Ayoub E, Kamel Y, Zakareya T, Abbasy M, Nada A, Housseni M, Abd-Elsamee MA. Surgical management of laparoscopic cholecystectomy (LC) related major bile duct injuries: predictors of short-and long-term outcomes in a tertiary Egyptian center- a retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 2018; 36: 219-230 [PMID: 30505442 DOI: 10.1016/j.amsu.2018.11.006]
- 15 Trevino CM, Katchko KM, Verhaalen AL, Bruce ML, Webb TP. Cost Effectiveness of a Fast-Track Protocol for Urgent Laparoscopic Cholecystectomies and Appendectomies. *World J Surg* 2016; 40: 856-862 [PMID: 26470696 DOI: 10.1007/s00268-015-3266-3]
- 16 Le Roy B, Fétche N, Buc E, Pereira B, Genty F, Antomarchi O, Gagnière J, Pezet D, Slim K. Feasibility prospective study of laparoscopic cholecystectomy with suprapubic approach. *J Visc Surg* 2016; 153: 327-331 [PMID: 27118171 DOI: 10.1016/j.jvisurg.2016.03.005]
- 17 杨如高, 连立之, 张佳文. 腹腔镜与开腹胆囊切除对胃肠激素、炎症因子和血清淀粉酶的影响. 肝胆外科杂志 2018; 26: 52-54; 64 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2018.01.014]
- 18 刘莉萍, 漆婷婕, 彭冰华, 左武. 早期进食及活动干预对腹腔镜胆囊切除术后患者胃肠功能恢复的影响. 上海医学 2017; 38: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.08.010]
- 19 李司鹏. 酪酸梭菌活菌散联合果糖对儿童功能性便秘患者血清胃肠激素水平的影响及疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 322-324 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201503019]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



50例缺血性结肠炎的临床特点分析

贾璐璐, 张连峰

贾璐璐, 张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

贾璐璐, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

作者贡献分布: 张连峰负责设计与审校; 贾璐璐负责数据分析与论文撰写.

通讯作者: 张连峰, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. lfzhang91999@126.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2018-12-06

修回日期: 2019-01-16

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-08

Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases

Lu-Lu Jia, Lian-Feng Zhang

Lu-Lu Jia, Lian-Feng Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Corresponding author: Lian-Feng Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. lfzhang91999@126.com

Received: 2018-12-06

Revised: 2019-01-16

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Ischemic colitis (IC), the most common type of ischemic bowel disease, is one of the most common causes of lower gastrointestinal bleeding. The incidence of IC is increasing year by year, but its clinical diagnosis is difficult. Therefore, it is of great significance to investigate the clinical characteristics of IC.

AIM

To investigate the clinical characteristics of IC to improve its early diagnosis.

METHODS

Clinical data of 50 patients with IC diagnosed at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2012 to August 2018 were retrospective analyzed.

RESULTS

A total of 50 patients with IC were included with a mean age of $61.8 \text{ years} \pm 12.9$ years and a female predominance (70.0%). The most common symptoms were abdominal pain, hematochezia, and diarrhea. The majority of patients had comorbidities of hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia, etc. Non-steroidal antiinflammatory drugs, antihypertensive drugs, and statins were the most commonly used concomitant medications. Three cases were diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura at the same time. Colonic mucosal lesions presented regional distribution under colonoscopy, with manifestations of erosions, hyperemia, edema, and ulcerations, and some were characterized by lumen stricture. Chronic inflammation was the most common pathological finding. All the patients were discharged after medical treatment. We followed these patient for 2 mo to 72 mo, of whom one died and six had a relapse.

CONCLUSION

IC has non-specific symptoms and changes quickly, and identifying the underlying risk factors of IC and early complete colonoscopy (within 48 h) together with biopsy are important to improve the early diagnosis of IC.

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

Key Words: Ischemic colitis; Risk factor; Colonoscopy;

Clinical characteristics

Jia LL, Zhang LF. Clinical characteristics of ischemic colitis: Analysis of 50 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 311-317
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/311.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.311>

摘要

背景

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的类型,是下消化道出血最常见的原因之一,发病率呈逐年上升趋势,但临床诊断困难,因此探讨本病的临床特点具有重要意义。

目的

分析IC的临床特点,提高IC的早期诊断率。

方法

回顾性分析2012-01/2018-08期间在郑州大学第一附属医院确诊的50例IC患者的临床资料。

结果

本组50例IC患者平均年龄61.8岁±12.9岁,以女性为主(70%),临床多表现为腹痛、便血、腹泻,多合并高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症等疾病及口服非甾体抗炎药、降压药、他汀类药物史,3例合并原发性血小板减少性紫癜。结肠镜下病变呈节段分布,多表现为糜烂、充血、水肿、溃疡,部分可见狭窄,病理结果以慢性炎症为主。所有患者经内科治疗好转出院,随访2 mo-72 mo,1例死亡,6例复发。

结论

IC的症状不典型,病情变化快,全面了解患者可能的危险因素及早期结肠镜、活检检查(48 h内)有助于早期识别IC。

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

关键词: 缺血性结肠炎; 危险因素; 结肠镜检查; 临床特点

核心提要: 本文通过对郑州大学第一附属医院近6年的50例缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)患者的病历资料进行回顾性分析,发现3例少见的合并原发性血小板减少性紫癜患者,全面了解患者可能的危险因素及早期结肠镜、活检检查(48 h内)有助于早期识别IC。

贾璐璐, 张连峰. 50例缺血性结肠炎的临床特点分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(5): 311-317

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/311.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.311>

0 引言

IC又称结肠缺血(colonischemia, CI),是指由于各种原因引起结肠某肠段血供减少,不足以维持细胞正常代谢而引起结肠缺血的疾病状态^[1]。据统计^[2,3], IC的人群整体发病率约4.5-44/100000,呈逐年上升趋势,且随年龄增加发病率升高, IC是下消化道出血最常见的原因之一,但IC患者症状不典型,病情变化快,临床上易误诊、漏诊。本文对50例确诊的IC患者的临床资料进行回顾性分析,重点探讨危险因素、内镜及病理特点,以提高对该病的认识。

1 材料和方法

1.1 材料 50例患者中,男15例(吸烟8例),女35例,男女比例1:2.33,年龄25-87岁(平均为61.8岁±12.9岁),≥60岁32例(64.0%),<60岁18例(36.0%),<50岁6例(12.0%),均行结肠镜检查,存在不同程度的结肠缺血表现,伴或不伴影像学改变,诊断标准参考ACG临床指南^[1],且除外急性肠系膜缺血、感染性结肠炎、炎症性肠病、假膜性肠炎、憩室、肠结核及结肠癌等疾病。

1.2 方法 分析50例IC患者的临床资料,包括年龄、性别、合并症、服药史、个人史、临床表现、实验室检查、辅助检查、结肠镜下特点、病理结果、治疗及转归情况。大便次数≥3次/d且伴便血归类于腹泻,内镜下分型参考Marston分型标准^[4],分为坏疽型(包括一过型和狭窄型)和非坏疽型,本组患者均为非坏疽型。

统计学处理 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料用mean±SD表示,计数资料用率(%)表示。

2 结果

2.1 临床表现 腹痛41例(82.0%),便血30例(60.0%),腹泻14例(28.0%,其中血性腹泻10例),恶心8例(16.0%),腹胀6例(12.0%),体质量下降13例(26.0%),发热4例(8.0%),部分患者伴纳差、呕吐、头晕、乏力、心悸。腹痛多位于左下腹或脐周,性质为阵发性绞痛或持续性隐痛或钝痛伴阵发性加剧,便血多发生于腹痛后,为鲜血便者或暗红色血便(37/40),少数为脓血便(3/40),4例无肉眼血便者粪潜血阳性,大多数患者有腹部压痛。

2.2 合并症及用药史 高血压24例(48.0%),冠心病17例(34.0%),糖尿病14例(28.0%),高脂血症11例(22.0%),脂肪肝11例(22.0%),腹部手术史9例(14.0%),脑血管病7例(14.0%),便秘7例(14.0%),其他包括肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)2例、房颤3例、血液系统疾病4例[其中急性早幼粒细胞白血病1例,原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,

ITP)3例]、慢性支气管炎2例、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)1例、肝硬化1例、结缔组织疾病3例、缺血性肾损伤1例、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)-5期1例、合并恶性肿瘤3例、甲状腺功能减退2例, 27例合并2种及2种以上疾病。25例(50.0%)有服药史, 其中非甾体抗炎药(包括低剂量阿司匹林)11例(22.0%), 降压药17例(34.0%, 其中CCB类11例, ACEI/ARB类5例), 他汀类药物7例(14.0%), 另 β 受体阻滞剂3例、糖皮质激素3例、升血小板胶囊3例、达那唑2例(4%)、抗焦虑抑郁药物2例。3例ITP患者特点如表1。

2.3 实验室及辅助检查 50例IC患者中, 12例外周血白细胞(white blood cell, WBC)升高, 17例C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高, 18例D二聚体升高, 5例血小板(platelet, PLT)降低, 13例血红蛋白(hemoglobin, Hb)低于115 g/L, 6例行腹部X片检查, 肠腔胀气4例, 31例行CT和(或)增强CT检查, 11例正常, 20例提示肠壁增厚、水肿、渗出, 2例提示少量腹腔积液, 2例提示周围脂肪浸润或间隙模糊。14例行腹部大血管彩超, 其中9例未见异常或显示不清, 5例提示腹腔血管不同程度狭窄, 15例行CT血管造影检查, 其中8例未见异常, 6例提示腹腔血管斑块形成, 管腔多为轻度狭窄, 1例提示腹主动脉附壁小血栓。

2.4 结肠镜及病理检查 50例患者全部行结肠镜检查(35例在入院3 d内完成, 仅15例在症状出现3 d内完成), 39例同时行内镜下活检, 病变呈节段性分布, 受累部位: 左半结肠38例(76.0%, 直肠3例), 横结肠+左半结肠4例, 横结肠4例, 横结肠+右半结肠1例, 右半结肠1例, 广泛结肠受累者2例, 最常见的受累部位为降结肠(68.0%)、乙状结肠(64.0%)、脾曲(30.0%)。镜下表现及病理结果见表2和表3, 镜下主要表现为结肠黏膜充血、水肿、糜烂、溃疡, 溃疡多为纵行溃疡(13/17), 余为不规则或环形溃疡, 16例合并结直肠息肉, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主(84.2%), 部分为活动性炎症(15.8%), 典型的镜下及病理表现见图1A-D。

2.5 治疗及预后 所有患者均住院接受内科综合治疗, 除外1例CKD-5期血液透析患者, 均不需要输血, 2例给予低分子肝素抗凝治疗, 18例给予改善循环药物(前列地尔、丹参、血栓通等), 7例抗凝联合改善循环, 20例给予抗感染治疗(三代头孢、左氧氟沙星、奥硝唑等), 3例在短时间应用止血药物(去氨加压素、酚磺乙胺、卡络磺钠), 余治疗包括治疗原发病(稳定粥样斑块预防栓子脱落, 控制血糖、血压, 改善心功能等)、禁食补液、纠正电解质紊乱、抑酸、保护肠道黏膜、调节肠道菌群、解痉止痛等, 多数患者在5 d内症状好转, 无手术及

死亡患者。除外5例因治疗其他疾病延长住院时间的患者, 平均住院 10.02 ± 6.84 d。18例在7 d-3 mo内复查肠镜, 多数恢复正常, 2例遗留肠腔狭窄或瘢痕形成, 随访期间2-72 mo, 1例在半年后因COPD急性加重死亡, 6例(12.0%)复发。

3 讨论

IC是缺血性肠病中最常见的类型, IC好发于老年人, 女性易患, 本研究中IC患者女性居多(70.0%), 年龄 61.8 ± 12.9 岁, 与大多数研究一致。IC的临床表现无特异性, 在本次研究中, 腹痛、便血和腹泻是IC最常见的三种症状, 其中腹痛后排暗红色或鲜红色血便最为典型。

IC的病因尚不完全明确, 通常被认为是由结肠低灌注和再灌注损伤的结果, 动脉硬化的危险因素被高度推荐为IC的危险因素^[5]。本次研究中最常见的伴随疾病有高血压(48.0%), 其次为冠心病、糖尿病、高脂血症、脂肪肝。有研究认为IC是腹主动脉瘤术后严重甚至导致死亡的并发症^[6], 且在开放性腹主动脉瘤修补术后发生率更高, 高龄、女性、动脉瘤破裂、大量失血等均被认为是腹主动脉瘤术后发生IC的危险因素, 在本次研究中, 未发现腹主动脉瘤术后患者, 可能与病例数较少及结肠镜在此类患者中检查率较低有关。Suh等^[7]发现便秘和IBS是IC的独立危险因素。药物引起的IC容易被忽视, 本次研究中, 常见的口服药物有降压药, 以CCB类为主, 其次为他汀类, 其他据报道常见但在本组病例未见的药物有地高辛、利尿剂、雌激素、可卡因等^[8]。

值得注意的是本次研究中3例患者合并ITP, 均有口服升血小板胶囊和(或)达那唑等药物史, 达那唑可能通过便秘的副作用与CI有关^[9], 升血小板胶囊是我国传统中药, 在ITP患者中应用广泛, 升血小板胶囊的主药成分是青黛, 国内曾有多篇文献报道含青黛成分的中药(如复方青黛丸、升血小板胶囊)可导致IC, 具体机制尚不清楚, 可能与以下因素相关^[10,11]: (1)青黛直接刺激肠道, 损伤肠道黏膜; (2)导致腹泻, 剧烈腹泻可导致血容量降低、肠内压增高、血管痉挛等, 致使肠壁缺血; (3)青黛的止血功效导致结肠黏膜血管血栓形成, 黏膜缺血坏死, 但本次研究中3例ITP患者均合并3种基础疾病, 1例服用CCB类降压药, 各种因素在IC发病中具体所起作用不明确, 需要扩充病例数后进一步研究。

本次研究中IC患者的实验室指标中有不同程度的WBC、CRP、D-二聚体升高及Hb、PLT降低, 但无特异性, 不能用于IC的早期诊断, 但可用鉴别诊断、判断病情程度和预后, 粪便培养可与感染性结肠炎鉴别。腹部X光片可用于排除胃肠穿孔等急腹症, IC多是结肠微

表 1 3例原发性血小板减少性紫癜患者临床特点

编号	性别	年龄(岁)	其他基础疾病	口服药	PLT (1 × 10 ⁹ /L)	结肠镜表现	病理
1	女	63	高血压、冠心病、糖尿病	泼尼松、达那唑、升血小板胶囊、CCB	98	部位: 降结肠、乙状结肠, 表现: 充血、水肿, 多发溃疡、糜烂、坏死	黏膜慢性炎
2	男	65	脑梗塞、高血压、冠心病	升血小板胶囊	50	部位: 乙状结肠、直肠, 表现: 弥漫性糜烂/活动性渗血	黏膜慢性炎
3	女	52	高血压、糖尿病、子宫切除术后	泼尼松、达那唑、升血小板胶囊	30	部位: 全结肠, 表现: 弥漫性充血水肿, 点片状糜烂, 散在溃疡面	黏膜慢性炎

CCB: 钙通道阻滞剂; PLT: 血小板.

表 2 50例缺血性结肠炎患者的结肠镜下特点

镜下表现	n (%)
糜烂	32 (64.0)
充血	28 (56.0)
水肿	23 (46.0)
溃疡	17 (34.0)
出血点/斑、渗血	7 (14.0)
狭窄	7 (14.0)
隆起	3 (6.0)
颗粒状改变	3 (6.0)
血管纹理不清	2 (4.0)
白苔或脓白苔	10 (20.0)

表 3 39例缺血性结肠炎患者的病理特点

病理表现	n (%)
炎症	38 (97.4)
糜烂	4 (10.3)
溃疡	5 (12.8)
纤维索性坏死	1 (2.6)
中性粒细胞和(或)淋巴细胞浸润	3 (7.7)
隐窝炎、隐窝脓肿	3 (7.7)
固有层水肿	1 (2.6)
腺体破坏	1 (2.6)

血管的非闭塞性、一过性缺血性损害, CT血管造影及腹部大血管彩超不能显示三级分支以下血管, 诊断价值相对有限, CT检查是明确肠道受累部位和病变范围首选的检查方法, 本研究中CT主要表现为病变处肠壁增厚、水肿、渗出, 部分可见周围脂肪浸润、间隙模糊, 如出现肠壁积气征、门静脉和肠系膜静脉气体则提示透壁性病变^[12].

在无肠穿孔及肠坏死等禁忌症情况下, 结肠镜检查是IC诊断、判断病情和预后的最重要手段. IC病变呈节段性分布, 与结直肠血管解剖和血流灌注特点相

关, 左半结肠最易受累, 本研究中, 84%患者左半结肠受累, 但也有部分患者直肠、右半结肠甚至广泛结肠受累, 以降结肠(68%)、乙状结肠(64%)、脾曲(30%)最常见. 本次研究中, 内镜下主要表现为充血、水肿、糜烂、溃疡形成、上覆白苔或脓白苔, 溃疡多为纵行溃疡, 部分可见管腔狭窄、隆起、出血、黏膜颗粒样改变、血管纹理不清, 如黏膜颜色变紫或发黑, 考虑坏疽可能, 本组IC患者无坏疽型. 39例结肠镜检查同时行黏膜活检, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主, 少数为活动性炎症, 部分可见中性粒细胞和(或)淋巴细胞浸润、隐窝炎、隐窝脓肿、固有层水肿、腺体破坏、纤维索性坏死, 病理结果无特异性, 仅从病理学上很难区分IC和IBD, 临床表现、内镜表现必须与病理表现相结合, 黏膜下层纤维素血栓和含铁血黄素细胞被认为是IC特征性病理表现^[13]. 本组39例患者均无此表现, 可能与活检时机相关. 本研究中70%患者在入院3 d内行结肠镜检查, 但追溯症状出现时间, 发现症状出现 3 d内行结肠镜患者相对较少, 与就诊意识差及首诊误诊等因素相关, 且为取得较佳镜下观察效果, 多数患者口服清肠药, 进一步延长诊断时间. 美国最新的多中心研究表明^[14], IC的病理结果与症状持续时间相关, 在症状出现后3 d内活检固有层透明样变性常见, 5 d以上活检更易出现隐窝炎和隐窝脓肿. 在Montoro等^[15]人的一项研究中, IC患者在症状出现5 d后行结肠镜检查时, 典型的缺血改变仅为9.7%, 病理表现在前48 h活检中更为明显. 一系列研究建议^[8,12]可疑IC患者在症状出现后48 h内无需肠道准备即行结肠镜检查, 以达到诊断目的即可, 避免过度充气导致肠腔压力增加而加重IC, 早期结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的. 另外Zheng等^[16]人首次在1例IC患者中, 利用探头式共聚焦激光显微内镜(probe-type confocal laser microendoscopy, pCLE)发现腺体萎缩, pCLE有可能用于因正在服用抗凝药物或凝血功能障碍等原因不能活检的IC患者的诊

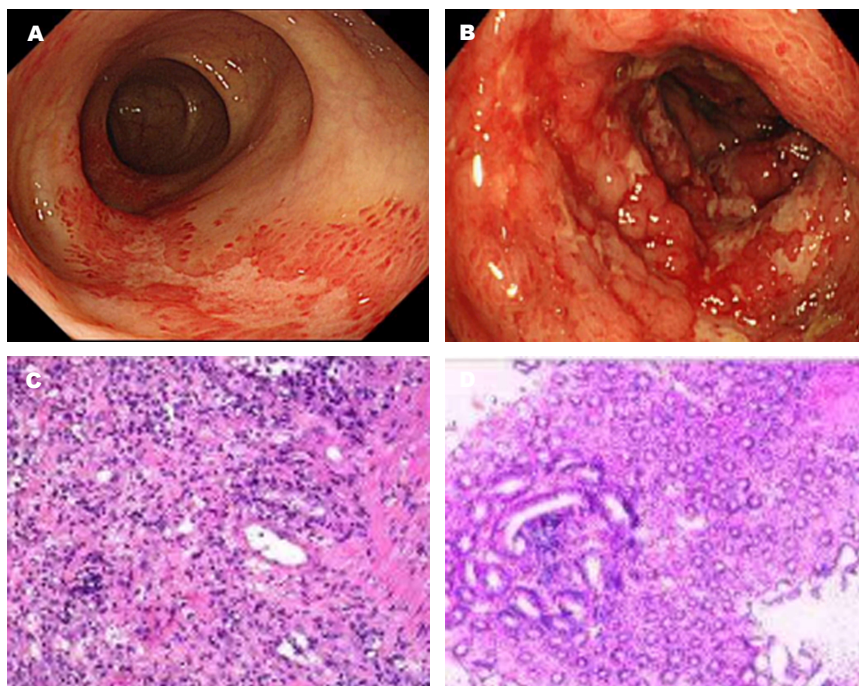


图1 缺血性结肠炎典型的结肠镜下及病理表现. A: (降结肠)充血、糜烂,可见纵行溃疡; B: (肝曲)严重水肿、糜烂,可见浅溃疡; C: (降结肠)淋巴细胞、中性粒细胞浸润,可见纤维素性坏死; D: (降结肠)黏膜腺体部分破坏,间质嗜酸性物质沉积伴中性粒细胞浸润.

断,但需要进一步探讨.

多数IC患者病程呈自限性,预后良好,无需特殊治疗,虽部分患者D-二聚体升高,但抗凝治疗在IC患者中的应用缺乏前瞻性研究,在IC患者中使用结肠血管舒张剂(西地那非、L-精氨酸等)缺乏证据^[12]. IC患者短期内复查结肠镜,病变恢复快,可用于鉴别IC和IBD. 严重坏疽型IC通常需要手术治疗,且死亡率较高. 本研究随访过程中,1例患者因COPD急性加重死亡,6例患者(12%)复发,关于复发的危险因素有待进一步研究.

总之,IC临床表现无特异性,IC诊断有赖于临床病史、影像学及内镜下证据、活检病理的支持并排除其他结肠炎,全面了解患者可能存在的危险因素及早期结肠镜检查有助于早期识别IC,减少漏诊、误诊率.

文章亮点

实验背景

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的类型,是下消化道出血最常见的原因之一,发病率呈逐年上升趋势,但临床诊断困难,因此探讨本病的临床特点具有重要意义.

实验动机

IC的发病率逐年升高,但临床诊断困难,本研究旨在分析50例IC患者的临床特点,寻找IC潜在的危险因素,探

讨IC影像学、结肠镜及病理特点,有利于提高临床医师对IC的认识,提高IC的诊断率.

实验目标

本研究的主要目标是回顾性分析50例IC的临床特点,尤其是可能的危险因素、影像学、结肠镜及病理特点,以提高临床医师对IC危险因素的识别,寻找IC的早期诊断方法,以达到IC的早诊断、早治疗,改善IC患者的预后. 本研究发现了IC许多可能的危险因素,值得注意的是发现3例原发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)合并IC患者,分析了可能导致ITP患者发生IC的原因,另外本研究中详细的总结了50例IC患者的结肠镜及病理特点,分析了IC患者病理表现不典型的原因,对提高IC的早期诊断率有一定的临床指导意义.

实验方法

本研究主要采用回顾性数据分析,采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,计数资料用率(%)表示.

实验结果

本研究基本达到实验目标,回顾性分析了50例IC的临床特点,发现IC好发于老年人,女性多见,有许多潜在的危险因素,最常见的疾病是高血压、冠心病、糖尿病、高

脂血症, 最常见的口服药物是降压药、他汀类降脂药, 本次研究中发现3例少见的ITP合并IC患者, 3例患者均有口服升血小板胶囊及达那唑药物史, 本研究中IC镜下主要表现为充血、水肿、糜烂、溃疡形成等, 病理主要表现为炎症, 慢性炎症为主, 病理结果无特异性, 可能与肠镜检查时机相关, 早期(48 h内)结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的, 本研究引起了我们对ITP合并IC患者的重视, 且对IC的早期诊断有指导意义。

实验结论

本研究发现了许多IC可能的危险因素并结合既往研究进行归纳总结, 有利于提高临床医师对IC危险因素的识别, 本研究发现3例ITP合并IC患者, 均有口服血小板及达那唑药物史, 结合既往报道总结了升血小板胶囊及达那唑可能导致IC的机制, 使临床医师警惕ITP合并IC可能, 另外本研究详细总结了50例IC患者的结肠镜下及病理表现, 并结合结肠肠镜检查距症状出现的间隔时间, 分析了病理表现不典型的可能的原因, 提出早期(48 h内)结肠镜及活检检查对IC诊断是重要且相对安全的。另外结合IC的最新研究, 提出共聚焦激光显微内镜有可能用于因正在服用抗凝药物或凝血功能障碍等原因不能活检的IC患者的诊断。

展望前景

通过这次研究, 我们发现IC在临床中诊断较为困难, 对临床中的出现腹痛、便血的患者(尤其是老年女性)应考虑IC可能, 应仔细询问病史(包括基础疾病及服用药物), 疑似IC患者应谨慎使用缩血管药物及其他止血药物, 在病情允许的情况下, 应早期(最好在48 h内)行结肠镜及病理检查, 以达到早期诊断的目的。临床医师应警惕ITP合并IC患者, 在治疗此类患者时应权衡利弊, 选择合适治疗方案。抗凝治疗对IC预后的影响未来可行进一步前瞻性的研究, 对IC复发的危险因素可行进一步的探讨。

4 参考文献

- 1 Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 18-44; quiz 45 [PMID: 25559486 DOI: 10.1038/ajg.2014.395]
- 2 Higgins PD, Davis KJ, Laine L. Systematic review: the epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738 [PMID: 15043513 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01903.x]
- 3 Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. A population-based study of

- incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 731-738 [PMID: 25130936 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.061]
- 4 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]
- 5 Peixoto A, Silva M, Gaspar R, Morais R, Pereira P, Macedo G. Predictive factors of short-term mortality in ischaemic colitis and development of a new prognostic scoring model of in-hospital mortality. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 432-439 [PMID: 28507756 DOI: 10.1177/2050640616658219]
- 6 Behrendt CA, Rieß HC, Schwaneberg T, Larena-Avellaneda A, Kölbel T, Tsilimparis N, Spanos K, Debus ES, Sedrakyan A. Incidence, Predictors, and Outcomes of Colonic Ischaemia in Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 507-513 [PMID: 30037737 DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.06.010]
- 7 Suh DC, Kahler KH, Choi IS, Shin H, Kralstein J, Shetzline M. Patients with irritable bowel syndrome or constipation have an increased risk for ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 681-692 [PMID: 17311601 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03250.x]
- 8 Sherid M, Sifuentes H, Samo S, Sulaiman S, Husein H, Tupper R, Sethuraman SN, Spurr C, Vainder JA, Sridhar S. Ischemic colitis: A forgotten entity. Results of a retrospective study in 118 patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 606-613 [PMID: 25139520 DOI: 10.1111/1751-2980.12182]
- 9 Hass DJ, Kozuch P, Brandt LJ. Pharmacologically mediated colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1765-1780 [PMID: 17488249 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01260.x]
- 10 武军, 田宇彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳. 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 3000-3004 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i33.3000]
- 11 索宝军, 周丽雅, 丁士刚, 吕愈敏, 顾芳, 林三仁, 郑亚安. 青黛相关缺血性结肠黏膜损伤的内镜及临床特点分析. *中华内科杂志* 2011; 50: 646-649 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.08.010]
- 12 Nikolic AL, Keck JO. Ischaemic colitis: uncertainty in diagnosis, pathophysiology and management. *ANZ J Surg* 2018; 88: 278-283 [PMID: 29124893 DOI: 10.1111/ans.14237]
- 13 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). *中华老年医学杂志* 2011; 30: 1-6 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.01.001]
- 14 Fenster M, Feuerstadt P, Brandt LJ, Mansoor MS, Huisman T, Aroniadis OC. Real-world multicentre experience of the pathological features of colonic ischaemia and their relationship to symptom duration, disease distribution and clinical outcome. *Colorectal Dis* 2018; 20: 1132-1141 [PMID: 29969179 DOI: 10.1111/codi.14323]
- 15 Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Sánchez Puértolas B, Vera J, Bujanda L, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martínez B, Gisbert JP, Chaparro M, Jimenez Bernadó A, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Casal Nuñez E; Workgroup for the Study of Ischaemic Colitis of the Spanish Gastroenterological Association (GTECIE-AEG). Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 236-246 [PMID: 20961178 DOI: 10.3109/00365521.2010.525794]
- 16 Zheng M, Zhang M, Li C, Wang X, Zhong N, Zuo X, Li Y.

Gastrointestinal: "Ghost gland" in probe-based confocal laser endomicroscopy for diagnosing ischemic colitis: A

novel approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1818 [PMID: 30022516 DOI: 10.1111/jgh.14314]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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》外文字符标准

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

行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价

李 鹏, 杨荣华, 张明华

李鹏, 杨荣华, 张明华, 湖州市中心医院泌尿外科 浙江省湖州市 313000

李鹏, 副主任医师, 研究方向为泌尿系肿瘤微创治疗.

作者贡献分布: 李鹏负责课题的设计与论文的撰写; 杨荣华与张明华负责病例的随访与数据的收集; 彭江华负责数据分析和写作指导.

通讯作者: 李鹏, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区爱山街道红旗路198号, 湖州市中心医院泌尿外科. pc92342319zhanpo8@163.com

收稿日期: 2018-12-13

修回日期: 2019-01-29

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-03-08

Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

Peng Li, Rong-Hua Yang, Ming-Hua Zhang

Peng Li, Rong-Hua Yang, Ming-Hua Zhang, Department of Urology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Peng Li, Associate Chief Physician, Department of Urology, Huzhou Central Hospital, 198 Hongqi Road, Aishan Street, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. pc92342319zhanpo8@163.com

Received: 2018-12-13

Revised: 2019-01-29

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-03-08

Abstract

BACKGROUND

Chronic hemorrhage is a common complication after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy

(PCNL) with laser lithotripsy. It has a high incidence in elderly patients and affects postoperative rehabilitation. Bleeding occurring after 3 d of surgery is associated with poor healing of surgical wounds, sloughing of clotting, and infection. We hypothesized that partial parenteral nutrition support can improve the nutritional status of patients and help achieve the goal of controlling chronic bleeding.

AIM

To investigate the effects of partial parenteral nutrition support on the nutritional status and recovery of elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive PCNL with laser lithotripsy.

METHODS

The selected subjects were elderly patients with chronic hemorrhage who underwent minimally invasive PCNL at in Huzhou Central Hospital from August 2013 to August 2017. According to different nutritional support programs, they were divided into an observation group, which was given partial parenteral nutrition combined with common enteral nutrition treatment (60 patients), and a control group, which was given common enteral nutrition treatment alone (70 patients). Nutritional indicators such as hemoglobin, globulin, prealbumin, and transferrin in the two groups were compared, and recovery indexes such as time to hemostasis, postoperative hospital stay, time to discontinuing intravenous infusion, and interventional embolization rate were compared.

RESULTS

After treatment, hemoglobin, globulin, prealbumin, transferrin, and retinol binding protein in the observation group were significantly higher than those in the control group (13.19 ± 3.31 vs 106.82 ± 1.91 , 32.68 ± 2.66 vs 28.22

$\pm 2.58, 0.41 \pm 0.08$ vs $0.25 \pm 0.06, 2.67 \pm 0.13$ vs $2.19 \pm 0.06, 0.85 \pm 0.13$ vs 0.63 ± 0.12 ; $P < 0.05$). Time to hemostasis, postoperative hospital stay, time to discontinuing intravenous infusion, and interventional embolization rate in observation group were significantly lower than those in the control group (46.12 ± 9.82 vs $73.36 \pm 10.17, 8.31 \pm 2.25$ vs $15.25 \pm 3.21, 6.58 \pm 1.68$ vs $13.31 \pm 2.11, 8.33\%$ vs 22.85% ; $P < 0.05$).

CONCLUSION

The application of partial parenteral nutrition support program in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive PCNL can improve the nutritional status and promote the rapid recovery of patients.

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

Key Words: Laser lithotripsy; Postoperative; Hemorrhage; Parenteral nutrition; Rapid recovery

Li P, Yang RH, Zhang MH. Partial parenteral nutrition support in elderly patients with chronic hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 318-323
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/318.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.318>

摘要

背景

慢性出血是微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)后常见的并发症, 在老龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复。术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血酶脱落及感染等相关。我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的。

目的

探讨在行PCNL后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持方案, 对其营养状态、促进其快速康复的影响。

方法

选择的研究对象为在2013-08/2017-08期间, 湖州市中心医院收治的行PCNL后慢性出血的高龄患者, 根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组, 共60例患者, 和单纯给予普通肠内营养的对照组, 共70例患者。然后将两组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白等营养指标, 出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间及介入栓塞率等恢复指标进行比较。

结果

在治疗后, 病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白分别为 $113.19 \pm 3.31, 32.68 \pm 2.66, 0.41 \pm 0.08, 2.67 \pm 0.13, 0.85 \pm 0.13$, 明显高于对照组的 $106.82 \pm 1.91, 28.22 \pm 2.58, 0.25 \pm 0.06, 2.19 \pm 0.06, 0.63 \pm 0.12$, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率分别为 $46.12 \pm 9.82, 8.31 \pm 2.25, 6.58 \pm 1.68, 8.33\%$, 明显低于对照组的 $73.36 \pm 10.17, 15.25 \pm 3.21, 13.31 \pm 2.11, 22.85\%$, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复。

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

关键词: 激光碎石; 术后; 出血; 肠外营养; 快速康复

核心提要: 慢性出血是高龄结石患者微创经皮肾穿刺激光碎石术后常见的并发症, 影响患者的术后康复。术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血酶脱落及感染等相关。我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的。

李鹏, 杨荣华, 张明华. 行微创经皮肾穿刺激光碎石术后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持作用评价. *世界华人消化杂志* 2019; 27(5): 318-323
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/318.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i5.318>

0 引言

近年来, 内窥镜技术在泌尿外科发展迅速, 微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)被广泛用于肾脏结石及输尿管上段结石的治疗, 具有创伤小、清石率高、术后并发症少的优势, 对于高龄结石患者尤为合适^[1]; 据马涛等^[2]报道, 慢性出血是PCNL术后常见的并发症, 在老龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复。据向宸辉等^[3]报道, PCNL术后3 d内的出血多与术中止血不彻底有关, 而术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血酶脱落及感染等相关。在老龄的结石患者中往往存在多种慢性疾病, 营养状况一般较差, 若合并PCNL后慢性出血, 加之在PCNL术后患者胃肠功能下降, 单纯通过肠内营养无法充分补充机体所需, 可

导致营养不良—慢性出血—加重营养不良—持续慢性出血的恶性循环,严重影响患者术后的康复,若不及时诊治,预后较差.我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态,进而达到治疗慢性出血的目的^[4,5].本研究主要探讨在行PCNL后慢性出血的高龄患者中部分肠外营养支持方案,对其营养状态、促进其快速康复的影响,以期为临床治疗提供参考资料,现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 两组研究对象均来源于在2013-08/2017-08,湖州市中心医院收治的130例行微创经皮肾穿刺激光碎石的高龄患者,经影像学检查及术中确诊,术后3 d后均有慢性失血(肉眼或镜下血尿或造瘘道出血),且给予抗感染、止血药物及膀胱冲洗等治疗后未见减轻的患者.所选患者均无肝肾功能异常、均无内分泌系统疾病、术前均无长期禁食史,均无长期口服抗血小板药物史;所选患者均签署知情同意书,均经过我院伦理委员会批准.对上述患者的研究资料进行回顾性分析,根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组,共60例患者,和单纯给予普通肠内营养的对照组,共70例患者.在病例组患者中,男性有33例,女性

有27例,年龄在62-80岁之间,患者平均年龄为71.8岁±7.0岁,身体质量指数(body mass index, BMI)在14.8-19.3 kg/m²之间,平均15.9 kg/m²±2.9 kg/m²,在结石部位上,38例患者为肾脏结石、22例患者为输尿管上段结石,结石长径平均15.1 mm±3.6 mm,有6例患者伴有感染;在对照组患者中,男性有41例,女性有29例,年龄在63-81岁之间,患者平均年龄为72.3岁±6.9岁, BMI在14.4-20.1 kg/m²之间,平均16.1 kg/m²±3.1 kg/m²,41例患者为肾脏结石、29例患者为输尿管上段结石,结石长径平均15.3 mm±3.5 mm,有7例患者伴有感染.两组患者的性别、年龄、BMI、结石部位、长径等情况无明显差异,具有可比性,见表1.

1.2 方法 两组患者均给予抗生素、止血剂,维持水电解质平衡及血流动力学稳定治疗.对照组给予普通肠内营养:能全力[纽迪希亚制药(无锡)有限公司生产],能量密度4.28 kJ/mL,热量分布蛋白质:脂肪:糖为16:35:49,热量根据每天25-30 kcal/kg计算,液体不足部分,经肠外途径补充,监测患者的电解质等情况,根据化验结果进行肠内或静脉补充;观察者患者除给予普通肠内营养外,另给予部分肠外营养:其配置方法为:热量根据每天25-30 kcal/kg计算,脂肪供能约占30%-40%,每天氮摄入约0.15-0.2 g/kg,热氮比值为120:1,肠外营养内包含微量营养素、矿物质等,根据化验结果调整电解质补充量;制成所获得的全营养混合液,经微量输液泵匀速经静脉

泵入,一般12-16 h输注完毕,给予1 wk的肠外营养支持.

观察与记录内容: 两组患者在治疗前后均抽取血液,检测血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白等营养指标;记录两组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间等恢复指标,对两组患者进行3 mo的随访,记录两组患者的介入栓塞率.

统计学处理 用SPSS 17.0对数据进行分析处理,计量资料用mean±SD表示,采用 t 检验或 χ^2 检验对相关数据进行比较分析,在本次研究中, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较 两组患者的性别、年龄、BMI、结石部位、长径等情况无明显差异,具有可比性($P>0.05$),见表1.

2.2 两组患者营养指标的比较 在治疗前,两组患者在血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白等指标上无明显差异,不具有统计学意义($P>0.05$);在治疗后,病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醇结合蛋白分别明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),详见表2.

2.3 两组患者临床恢复情况的比较 病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3.

3 讨论

PCNL凭借其较高的清石率、较小的周围组织损伤等优点,而被广泛用于上尿路结石的治疗中^[6].如何预防PCNL术后并发症是患者快速康复的关键,术后出血是十分常见且棘手的并发症,研究发现术后早期出血(术后3 d内)和肾脏积水减压效应、肾脏或输尿管的损伤、肾盂内持续高灌注压、造瘘处损伤或拔出造瘘管损伤泌尿脏器等因素关系密切^[7-9];术后慢性出血(术后3 d)与感染、凝血焦痂和创口愈合不佳相关.在临床中,对于PCNL术后慢性出血的保守治疗包括给予绝对卧床休息、止血药物、补充血浆及红细胞、肾造瘘管夹闭或用气囊尿管压迫等方法^[10,11],在积极保守治疗无效,患者持续出血,具备指征时甚至需要行介入栓塞进行治疗^[12].老年人胰腺萎缩,功能退化,致胰酶分泌降低,消化及吸收能力降低,因此极易出现营养不良;对于高龄患者来说,手术引起的失血及创伤,手术后进食少且对肠内营养吸收差,因此在PCNL术后极易并发慢性出血,会增加住院时间,影响患者的康复和预后.高龄患者PCNL术后的慢性出血会加重营养不良,进而

表 1 两组患者的一般情况比较(mean ± SD)

分组	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	结石部位		结石直径(mm)	并发感染(n)
	男	女			肾脏	输尿管上段		
对照组(n = 70)	41	29	72.3 ± 6.9	16.1 ± 3.1	41	29	15.3 ± 3.5	7
病例组(n = 60)	33	27	71.8 ± 7.0	15.9 ± 2.9	38	22	15.1 ± 3.6	6
t/χ ²	0.168		0.409	0.377	0.307		0.321	0.001
P值	0.919		0.683	0.706	0.857		0.751	0.999

BMI: 身体质量指数.

表 2 两组患者营养指标的比较(g/L, mean ± SD)

检测指标	对照组(n = 70)		病例组(n = 60)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血红蛋白	102.31 ± 21.18	106.82 ± 1.91	102.56 ± 2.26	113.19 ± 3.31 ^a
球蛋白	26.91 ± 2.69	28.22 ± 2.58	26.86 ± 2.67	32.68 ± 2.66 ^a
前白蛋白	0.22 ± 0.08	0.25 ± 0.06	0.23 ± 0.08	0.41 ± 0.08 ^a
转铁蛋白	2.03 ± 0.07	2.19 ± 0.06	2.09 ± 0.10	2.67 ± 0.13 ^a
视黄醇结合蛋白	0.53 ± 0.09	0.63 ± 0.12	0.56 ± 0.11	0.85 ± 0.13 ^a

^aP<0.05, 与对照组治疗后相比.

表 3 两组患者临床恢复情况的比较(mean ± SD)

分组	出血停止时间(h)	术后住院时间(d)	停止静脉输液时间(h)	介入栓塞n (%)
对照组(n = 70)	73.36 ± 10.17	15.25 ± 3.21	13.31 ± 2.11	16 (22.85)
病例组(n = 60)	46.12 ± 9.82	8.31 ± 2.25	6.58 ± 1.68	5 (8.33)
t/χ ²	15.466	14.045	19.885	4.016
P值	0.0001	0.0001	0.0001	0.035

更易出血, 形成恶性循环^[13]. 据富奇志等^[14]报道, 在术后营养不良的状态下, 机体的免疫系统处于抑制状态, 并发术后感染的风险增高, 会导致术后慢性出血的发生. 因此, 在行PCNL术后慢性出血患者中, 应给予合适的营养支持方案, 改善其营养不良状态, 进而达到治疗慢性出血的作用, 促进患者的尽快康复.

在PCNL术后患者中, 机体处于应激状态, 体内茶酚胺、胰高血糖素、糖皮质激素等促分解激素分泌增多, 促进脂肪动员, 加剧脂肪氧化, 使血液中甘油三酯、极低密度脂蛋白及游离脂肪酸浓度升高; 体内蛋白加速分解, 骨骼肌等体内组织蛋白加速分解为氨基酸^[15,16]; 在应激状态下, 肝脏摄取氨基酸的能力降低, 血液中支链氨基酸含量降低, 而苯丙氨酸、丙氨酸等含量升高, 使尿液中的尿素氮含量升高, 而发生负氮平衡; 在应激状态下, 还会发生电解质紊乱, 常常出现如低钾、低磷、低镁, 血清钙浓度升高, 而血清铁、血清锌浓度下降等

微量元素的变化^[17]. 因此, 需要针对PCNL术后营养状态的改变, 给予相应的营养支持方案, 来改善患者的营养不良状态.

PCNL手术无需经过腹腔, 对患者胃肠系统干扰较小, 手术后患者多可经口饮食, 但却无法完全满足患者术后需要, 因此需要联合部分肠外营养来改善营养不良状态. 肠外营养通过中心静脉或周围静脉插管给机体输入氨基酸、脂肪乳、葡萄糖、电解质、维生素、微量元素等机体所需的营养液, 维持正氮平衡, 使其保持良好的营养状态^[18]; 营养状态的改善, 能够促进造瘘口、出血创面的快速愈合, 从而促进止血. 通过部分肠外营养联合普通肠内营养的支持方案, 能够减少完全肠外营养所带来的肠黏膜萎缩、肠道菌群失调等并发症^[19,20]. 在本次研究中, 我们对病例组患者给予普通肠内营养联合部分肠外营养, 对照组患者仅给予普通肠内营养. 在治疗前, 两组患者在血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转

铁蛋白等指标上无明显差异; 在治疗后, 病例组患者的血红蛋白、球蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、视黄醛结合蛋白明显高于对照组, 表明部分肠外营养能够显著改善PCNL并发慢性出血高龄患者的营养不良状态。我们进一步比较了两组患者的出血停止时间及康复相关指标, 我们发现病例组患者的出血停止时间、术后住院时间、停止静脉输液时间、介入栓塞率明显低于对照组。表明通过给予病例组患者部分肠外营养的支持方案, 使其营养不良状态改善后, 能够显著的促进出血停止, 通过保守治疗即可, 减少介入栓塞治疗率, 减少患者的住院时间, 促使其早日康复。

总之, 在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复。

文章亮点

实验背景

慢性出血是微创经皮肾穿刺激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)后常见的并发症, 在高龄患者中的发生率较高, 影响患者的术后康复。术后3 d后的出血多与手术创面愈合差、凝血痂脱落及感染等相关。我们推测通过给予部分肠外营养的支持方案能够改善患者的营养状态, 进而达到治疗慢性出血的目的。

实验动机

观察部分肠外营养的支持方案能否改善PCNL术后慢性出血患者的营养状态, 治疗慢性出血, 促进患者康复。

实验目标

部分肠外营养方案通过改善PCNL术后慢性出血患者的营养状态, 起到治疗慢性出血的目的, 进而促进患者康复, 能够为PCNL术后慢性出血的治疗提供更多选择。

实验方法

通过回顾性分析我院收治的130例行PCNL后慢性出血的高龄患者, 根据营养支持方案的不同分为给予部分肠外营养联合普通肠内营养的病例组, 和单纯给予普通肠内营养的对照组。观察两组患者的营养指标, 和出血治疗情况和康复相关指标。

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 在行PCNL后慢性出血的高龄患者中, 应用部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复, 为PCNL后慢性出血的高龄患者的治疗提供了新的

参考。

实验结论

在PCNL后慢性出血的高龄患者中, 通过给予部分肠外营养的支持方案, 能够改善患者的营养状态, 促进出血停止, 促进患者的快速康复。对于PCNL后慢性出血的高龄患者, 建议给予部分肠外营养进行治疗。

展望前景

本研究未来研究的方向是研究部分肠外营养治疗PCNL后慢性出血的具体机制。本研究未来研究的最佳方法是进行前瞻性、多中心的大样本随机对照研究。

参考文献

- 王英. 介入治疗PCNL后迟发性出血的全程护理研究. 成都医学院学报 2015; 1: 123-125 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2015.01.034]
- 马涛, 王静, 哈木拉提·吐送, 马军, 王峰. PCNL治疗不同年龄组肾结石单中心研究. 新疆医科大学学报 2018; 6: 706-710 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2018.06.011]
- 向宸辉, 刘小勇, 王鹏桥, 陈胜龙. PCNL治疗ESWL失败的老年肾结石患者的有效性及安全性. 西南国防医药 2017; 5: 456-459 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.05.009]
- 向宸辉, 刘小勇, 王鹏桥, 陈胜龙. 单通道PCNL联合输尿管软镜治疗老年复杂性肾结石疗效观察. 西南国防医药 2017; 7: 676-678 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2017.07.010]
- 晁亮, 吴永第, 仇兰香, 张春红, 徐玉梅, 王军起, 谢叔良, 上官卓华, 孙家庆. ESWL术后即刻PCNL在无积水鹿角形肾结石中的临床应用. 海南医学 2018; 15: 2167-2169 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.15.028]
- 廖文成, 李优荃, 张焱, 林峰, 徐开鑫, 吴检发, 张国玺. 斜位截石位经皮肾镜联合软性输尿管镜治疗经皮肾镜取石术后残石的初步研究. 微创泌尿外科杂志 2018; 3:173-176 [DOI: 10.19558/j.cnki.10-1020/r.2018.03.008]
- 李翔. Medicine: CTU辅助超声引导在PCNL治疗肾结石中的应用. 现代泌尿外科杂志 2017; 7: 555 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2017.07.018]
- 黎春明, 韩朝晖, 孙飞, 伍晨赟, 刘文育. 18例PCNL术后并发尿脓毒症临床分析. 重庆医学 2018; 17: 2356-2358 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.028]
- Cormio L, Preminger G, Saussine C, Buchholz NP, Zhang X, Walfridsson H, Gross AJ, de la Rosette J. Nephrostomy in percutaneous nephrolithotomy (PCNL): does nephrostomy tube size matter? Results from the Global PCNL Study from the Clinical Research Office Endourology Society. World J Urol 2013; 31: 1563-1568 [PMID: 23073656 DOI: 10.1007/s00345-012-0969-z]
- 李立昌, 刘玉婷. 经皮肾镜碎石术治疗上尿路结石的疗效分析. 河北医药 2018; 17: 2671-2673 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.17.028]
- Ganpule AP, Shah DH, Desai MR. Postpercutaneous nephrolithotomy bleeding: aetiology and management. Curr Opin Urol 2014; 24: 189-194 [PMID: 24445556 DOI: 10.1097/MOU.000000000000025]
- 潘婷婷, 刘强. 泌尿外科微创术后的肠外营养支持对慢性出血现象的影响. 医学理论与实践 2016; 14: 1900-1901; 1902 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2016.14.042]
- 党博文, 米华. 经皮肾镜碎石取石术并发出血的原因及防治. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2018; 3: 214-216 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2018.03.017]

- 14 富奇志, 单琦, 陈文娜, 张建强, 马弯弯. 肠外联合肠内序贯营养降低重症卒中病人肺部感染及上消化道出血风险. 肠外与肠内营养 2017; 5: 292-295 [DOI: 10.16151/j.1007-810x.2017.04.009]
- 15 马良. 早期肠内营养与肠外营养在防治昏迷患者应激性溃疡出血和感染的疗效对比. 实用医学杂志 2013; 16: 2713-2715 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.16.047]
- 16 白雪, 李世拥, 于波, 崔伟, 许越平. 橄榄油脂肪乳在老年胃肠手术患者肠外营养治疗中的应用. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2014; 3: 251-255 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2014.03.073]
- 17 Xiao B, Chen S, Zhang X, Hu WG, Liu YB, Tang YZ, Li JX. A Novel Semi-rigid Nephroscope Percutaneous Nephrolithotomy: The Best Therapy for Renal Staghorn Calculi. Chin Med J (Engl) 2015; 128: 3109-3111 [PMID: 26608995 DOI: 10.4103/0366-6999.169109]
- 18 张智, 秦卫军, 袁建林, 尚磊, 杨力军, 王福利, 冯文婷, 刘飞. 经皮肾镜碎石取石术严重出血的相关因素分析. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版) 2018; 3: 194-198 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2018.03.012]
- 19 王尚前, 邵国安, 张虎, 刘贵峰. 低氮低热量肠外营养临床应用价值的系统评价. 中国全科医学 2012; 2: 128-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.02.006]
- 20 朱明伟, 韦军民, 赵旭, 曹金铎, 唐大年, 陈悦, 蒋朱明. 肠内营养对老年术后患者营养代谢和肠粘膜屏障的影响. 中华老年医学杂志 2002; 1: 34-36 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-9026.2002.01.013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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》正文要求

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

基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用

刘涛, 刘维红

刘涛, 天津市南开大学附属南开医院中医科 天津市 300100

刘维红, 天津市第四中心医院中医科 天津市 300140

刘涛, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗脑血管病.

作者贡献分布: 刘涛与刘维红对此文所作贡献两均等; 此课题由刘涛与刘维红设计; 本论文写作由刘涛与刘维红完成.

通讯作者: 刘维红, 副主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1-3号, 天津市第四中心医院中医科. 451709851@qq.com
电话: 022-26249121

收稿日期: 2018-11-17

修回日期: 2019-01-14

接受日期: 2019-01-29

在线出版日期: 2019-03-08

Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory

Tao Liu, Wei-Hong Liu

Tao Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Nankai University, Tianjin 300100, China

Wei-Hong Liu, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China

Corresponding author: Wei-Hong Liu, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Fourth Central Hospital, 1-3 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. 451709851@qq.com

Received: 2018-11-17

Revised: 2019-01-14

Accepted: 2019-01-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

Gastrointestinal function is closely related to insomnia.

The brain-gut axis theory provides a new way to regulate gastrointestinal function in the treatment of insomnia. By analyzing the nervous, endocrine, immune, and intestinal flora systems of the brain-gut axis that affects brain function as well as the regulatory effect of acupuncture and the traditional theoretical basis for the relationship of the brain-gut axis with the gastrointestinal tract and insomnia, we discuss the feasibility of acupuncture treatment of insomnia by regulating the gastrointestinal tract based on the brain-gut axis theory.

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

Key Words: Brain-gut axis; Gastrointestinal regulation; Acupuncture; Insomnia

Liu T, Liu WH. Application of gastrointestinal regulation in acupuncture treatment of insomnia based on the brain-gut axis theory. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 324-329
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/324.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.324>

摘要

胃肠道功能与失眠关系密切, 脑肠轴理论的提出为调理胃肠功能治疗失眠提供新的思路. 通过分析脑肠轴影响脑功能的神经、内分泌、免疫及肠道菌群系统, 结合针灸的调节效应及脑肠轴与胃肠道和失眠关系的传统理论依据, 探讨基于脑肠轴理论调理胃肠在针灸治疗失眠中应用的可行性.

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

关键词: 脑肠轴; 调理胃肠; 针灸; 失眠

核心提要: 脑肠轴是沟通胃肠道与脑之间的重要途径, 通过分析针灸调理胃肠, 对脑肠轴四条作用通路的影响, 探

讨论针灸调节脑肠轴功能治疗失眠的可行性, 力求为针灸治疗失眠提供新思路。

刘涛, 刘维红. 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 324-329

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/324.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.324>

0 引言

失眠是指由于入睡困难或维持障碍导致睡眠质量不能满足机体需要, 进而产生日间瞌睡、情绪障碍甚至出现机体疾病的一种主观体验^[1]。流行病学调查显示, 全球范围内约有12.1%的人患有失眠相关症状^[2], 长期的睡眠障碍不仅会造成生理上的损害(糖尿病、肥胖等), 还会引起焦虑、抑郁等心理问题^[3,4]。研究发现^[5], 在失眠导致的诸多躯体和神经症状中, 胃肠道功能异常最常见, 高达36.17%。国外研究人员发现^[6]约68%的功能性消化不良患者伴有睡眠障碍, 国内学者调查发现^[7]睡眠异常在功能性消化不良、上腹痛综合征、餐后饱胀不适综合征、肠易激综合征的发生率分别为71.1%、45.3%、61.9%、26.6%。这些研究有力证实了胃肠道与失眠的密切关系, 近年国际专家学者提出了“脑肠轴”这一概念, 将胃肠道功能与失眠的相关性研究推至一个新的高度。传统医学在失眠的治疗上亦重视胃肠与大脑的关系, 甚至形成了“胃不和则卧不安”这一中医理论。现代基础研究^[8]亦发现针刺足三里、中脘调理胃肠能够明显促进大鼠胃溃疡的愈合, 并延长睡眠时间。笔者主要基于脑肠轴理论, 探讨针灸调理胃肠道功能治疗失眠的可行性, 以期针灸治疗失眠的临床应用提供系统客观的证据支持。

1 脑肠轴与胃肠道和失眠关系的传统理论依据

《素问·逆调论》中提出“胃不和则卧不安”, 是对现代“脑肠轴”理论最早的中医理论阐释。“人有逆气不得卧……是阳明之逆也……阳明者, 胃脉也, 胃者, 六腑之海, 其气亦下行。阳明逆不得从其道, 故不得卧”。此处之“胃”, 并不单指胃腑, 而是包括胃、大肠、小肠等, 如《灵枢·本输》云: “大肠属上, 小肠属下, 足阳明胃脉也。大肠小肠, 皆属于胃, 是足阳明也”。脑为元神之府, 总司五脏之神志, 主宰人身之寤寐。脑与胃肠从经络循行、脏腑功能、病理变化三个方面相互联系, 相互影响。

从经络循行来看, 胃经经脉“起于鼻, 交頰中……过客主人, 循发际, 至额颅”, 其经别“循胫骨外廉, 上络头项, 合诸经之气”; 大肠经经脉“从缺盆上颈贯颊,

入下齿中”, 其经别“上循臂, 乘肩髃, 上曲颊伤齿……入耳, 合于宗脉”; 小肠经经脉“从缺盆循颈上颊, 至目锐眦, 却入耳中……至目内眦, 斜络于颧”。由此看出, 胃经、大肠经、小肠经均与脑在经络分布上有密切联系。

从脏腑功能来看, 胃为“仓廪之官”, 主受纳和腐熟水谷, 小肠为“受盛之官”, 主泌别清浊, 吸收精微, 大肠为“传导之官”, 主传化糟粕。三者功能相辅相成, 气调血和, 水谷精微才能上荣于脑, 维持机体正常的生命活动, 正如《素问·六节脏象论》云: “五味入口, 藏于肠胃, 味有所藏, 以养五气, 气和而生, 津液相成, 神乃自生”。

从病理变化来看, 胃、大肠、小肠功能失调可导致脑部活动异常。《灵枢·经脉》曰“胃足阳明之脉……是动则病……闻木声则惕然而惊, 心欲动, 独闭户塞牖而处。甚则欲上高而歌, 弃衣而走”, 《素问·厥论》云: “阳明之厥, 则癫疾欲走呼……妄见而妄言”, 均说明胃肠经络受邪, 可沿经脉循行上传于脑引起神志病变。《伤寒论》记载“阳明病, 脉迟, 食难用饱, 饱则微烦, 头眩, 必小便难”(第195条), “阳明病, 其人多汗, 以津液外出, 胃中燥, 大便必硬, 硬则谵语”(第214条), 说明胃肠腑病变, 邪气亦可上犯于脑。

由上可知, 胃肠与大脑功能活动密切相关, 脑肠轴理论是对中医“胃不和则卧不安”的现代的、科学的阐释, 亦说明传统医学的理论认识对现代临床研究及应用仍具有重要的指导意义。

2 脑肠轴、神经-内分泌-免疫系统与针灸效应

脑肠轴是指通过中枢或外周神经系统将胃肠道与大脑联系起来的神经-内分泌网络, 具有双向调节的作用^[9]。大脑中枢神经系统可以通过脑肠轴将信号冲动下传来调节胃肠道功能, 而胃肠道功能异常亦会影响中枢或外周系统的相关神经活动^[10], 这种通过脑肠轴联结的神经-内分泌网络与胃肠道的双向调控作用又称为脑肠互动^[11]。研究发现由胃肠道传至大脑的信息主要是通过神经、内分泌、免疫及肠道菌群四条信息传导通路进行的^[12]。

2.1 神经因素介导的通路调节 脑肠轴对胃肠道与神经系统的双向调控作用主要是通过肠神经系统、自主神经系统及中枢神经系统三个层次来实现的^[13]。胃肠感觉信号通过肠神经系统、迷走神经传入纤维和脊髓传入神经元传至脑内的孤束核、弓状核和丘脑中心^[12], 其中迷走神经是将胃肠信息传至大脑的主要通路^[14]。在神经传导通路中, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(Glu)是参与冲动传导的重要神经递质, 对睡眠

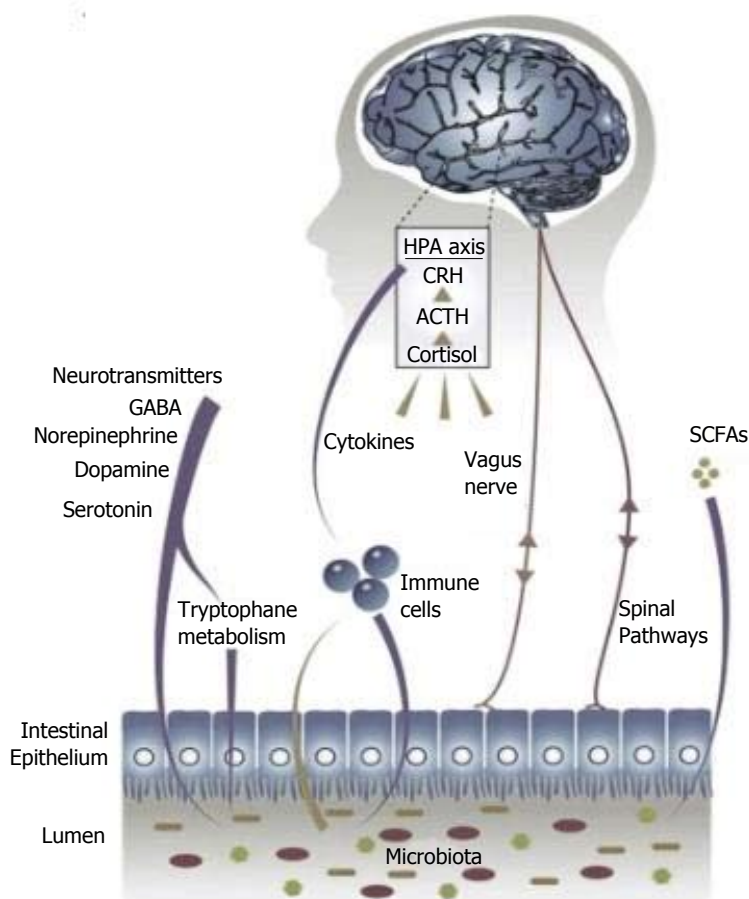


图 1 脑肠轴双向调节示意图^[34].

节律的调节起着决定性作用^[15]. GABA作为抑制性神经递质, 有研究证实在原发性失眠患者脑内含量明显低于正常人^[16]. Glu可以通过兴奋Orexin神经元以及胆碱能神经元来提高大脑皮层的觉醒状态^[17]. 人类肠道细菌亦可以产生GABA、Glu^[18], 通过血脑屏障、迷走神经影响中枢神经系统内的GABA、Glu^[19], 进而影响睡眠节律.

2.2 内分泌因素介导的通路调节 脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)是一种具有激素与神经递质双重功能的小分子多肽, 既存在于中枢神经系统, 也存在于胃肠道内, 对脑肠系统活动起着重要的调控作用. 胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)和褪黑素(melatonin, MT)均属于BGP, 对胃肠黏膜有保护作用, 同时对睡眠也产生重要影响^[20]. GAS主要是由胃肠道细胞分泌的多肽类激素, 同时也存在于中枢神经系统的延髓迷走神经背核^[21]. SS广泛存在于下丘脑和胃肠道内, 是重要的睡眠因子之一, 其含量减少会导致促觉醒机制发生障碍, 延长睡眠时间^[22]. 此外, SS可以作用于结肠环形肌细胞来抑制胃酸和胃肠激素的分泌, 从而减缓胃肠运动, 延长胃排空时间. MT是参与调控睡眠-觉醒周期的重要物质^[23], 可以抑制调节昼夜节律等人体生命活动的下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-

adrena, HPA), 降低应激时血液皮质醇浓度, 进而改善睡眠^[24]. MT还可以抑制胃酸分泌, 保护胃黏膜, 促进胃肠道运动.

2.3 免疫因素介导的通路调节 胃肠道是人体最大的免疫器官, 约70%的淋巴组织附于肠道黏膜, 起到黏膜免疫、保护机体的作用^[25]. 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)是由活化的巨噬细胞和单核细胞生成的能够引起溃疡形成的烈性介质, 在胃肠黏膜的损伤中发挥重要作用. 白介素-25(interleukin-25, IL-25)可以诱导细胞因子及聚集嗜酸性粒细胞, 促进趋化因子的活性, 破坏细胞因子间的动态平衡, 与应激性胃溃疡的发生密切相关^[26]. 基础研究证实当大鼠被剥夺快速动眼睡眠时, 血浆中的TNF- α 、IL-25等免疫因子含量显著增加^[27]. 睡眠剥夺、过度进食等实验干预措施均可引起动物非快速眼动睡眠时间延长, 同时伴有TNF- α 水平的升高.

2.4 肠道菌群介导的通路调节 肠道菌群是脑肠轴的核心通路, 可以直接分泌小分子物质通过血脑屏障作用于大脑或间接通过参与神经、内分泌、免疫的调节对大脑功能产生影响^[28]. 肠道菌群可生成多种细胞因子与趋化因子如IL-1, 通过血脑屏障进入脑血管与脑细

胞中的IL-1受体结合产生前列腺素,进而调节脑的功能和活动^[29]。此外,肠道菌群可产生并调控神经递质如GABA^[30]、5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)、多巴胺^[31]等,通过肠道菌群-肠道神经系统-迷走神经-脑^[32]这一信息传导通路影响大脑功能。肠道菌群还可刺激肠道内分泌细胞分泌激素直接作用于脑,如调节肠嗜铬细胞分泌5-HT,进而调节大脑的情绪活动^[33]。

如图1所示,脑肠轴在胃肠道与大脑的交互作用中起着重要的调节作用,主要通过神经、内分泌、免疫、肠道菌群等通路发挥其功能,其中肠道菌群是核心通路,直接或间接参与其他三条通路的调节活动。胃肠道与脑的互动关系,正是通过脑肠轴借助于神经-内分泌-免疫网络系统以及肠道菌群来实现的^[34]。

2.5 针灸调节脑肠轴治疗失眠的可行性分析 针灸治疗失眠具有明显优势,但基于脑肠轴理论通过调理胃肠来实现治愈失眠的相关研究较少。笔者建议从以下四个方面入手。

2.5.1 针灸调节神经通路: 临床研究发现^[35]针刺足三里可明显提高下丘脑内GABA含量,改善机体免疫能力,因而起到安神镇静的作用。动物实验亦证实^[36]电针能同时调节失眠大鼠脑内的GABA、Glu含量及GABA_A受体活性,使神经抑制作用占优势地位,延长睡眠时间,改善睡眠质量。

2.5.2 针灸调节内分泌通路: 针刺足三里、中脘能够明显改善应激性溃疡大鼠的失眠状态,其机制可能是针灸效应通过神经内分泌网络同时作用于中枢和外周,降低GAS含量,提高SS和MT水平,调节脑肠轴以恢复神经内分泌系统的动态平衡,在修复溃疡的同时,产生一定的抗应激作用,从而降低应激时血液皮质醇浓度,改善睡眠状态^[37]。针刺效应还可以刺激大脑相关核团中的神经元产生神经冲动,刺激BGP中GAS的释放,进而介导针灸对胃肠道功能的调节作用^[38,39]。研究证实失眠伴有胃肠道疾病患者的SS水平明显高于正常^[40-42],而针刺足三里、太冲或中脘穴可显著降低SS含量^[43,44]。此外,针刺足三里、中脘可以明显升高大鼠血清和下丘脑中的MT水平,降低胃溃疡损伤指数,减少胃黏膜充血,并缓解大鼠焦虑状态,改善睡眠质量^[37]。

2.5.3 针灸调节免疫通路: 大量研究^[45,46]证实针灸对胃肠道的运动和分泌具有良好的调节作用,例如增加血清分泌型免疫球蛋白的含量,增强胃肠道局部免疫,有效保护胃肠黏膜的完整性和屏障作用^[47]。针刺足三里、中脘等腧穴不仅可以降低TNF- α 和IL-25在血清和脑组织中的含量,缩小溃疡面积和降低胃黏膜损伤指数,并且能够缩短睡眠诱导时间,进而提高溃疡率的愈合并改善睡眠状态^[48]。

2.5.4 针灸调节肠道菌群通路: 现代研究发现^[49],针灸足三里、关元穴可以促进溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群多样性的恢复,并证实针灸调节脑肠轴可能是缓解溃疡性结肠炎小鼠焦虑样行为的重要机制。

3 结论

综上所述,脑肠轴是沟通胃肠道与脑之间联系的桥梁,是实现临床调理胃肠治疗失眠的基础。针灸调理胃肠,进而调节脑肠轴功能,为针灸治疗失眠提供了新思路。《灵枢·海论》云:“夫十二经脉者,内属于脏腑,外络于肢节”,经络系统将人体的五脏六腑、气血阴阳联系贯通,生理上相互依存,病理上相互影响。胃经、肠经分别络属于体内相应脏腑,其循行、病候又与脑密切相关,间接证实了胃肠道疾病与脑之间的联系,为脑肠相关理论提供了可靠依据,为探讨针灸调理胃肠治疗失眠提供了可行性理论依据。目前,有关针灸调理胃肠治疗失眠的作用机制尚未完全明确,脑肠轴在其中发挥的作用有待深入研究。因此,笔者认为在研究胃肠道与脑之间的重要关系的过程中,应遵循传统的“step by step”循证医学研究模式,先进行文献研究、观察性研究和小型随机对照试验研究(randomized controlled trial, RCT),进而在大量可靠的研究证据基础上再进行高质量的大样本多中心RCT研究,以期临床针灸治疗失眠提供最佳的优化方案。

4 参考文献

- Bastien CH. Insomnia: Neurophysiological and neuropsychological approaches. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 22-40 [PMID: 21249453 DOI: 10.1007/s11065-011-9160-3]
- Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Med* 2005; 6: 5-13 [PMID: 15680289 DOI: 10.1016/j.sleep.2004.10.006]
- Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med* 2011; 50: 567-575 [PMID: 21163346 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006]
- Janszky I. Insomnia is associated with risk of future cardiovascular events irrespective of comorbidities. *Evid Based Med* 2016; 21: 107 [PMID: 26887423 DOI: 10.1136/ebmed-2015-110380]
- 罗莹莹. 从脾胃调治失眠的理论及临床研究. 广州中医药大学, 2013
- Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1195-2000 [PMID: 10811327 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02009.x]
- 马桂凤, 华建平, 张双霞, 王邦茂, 刘艳迪. 功能性胃肠病患者不同消化道症状与睡眠质量、情绪障碍的研究. 医学信息 2016; 29: 315 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2016.08.252]
- 杨萍, 彭磊, 李捷婷, 马惠芳. 针刺对胃黏膜损伤大鼠睡眠时间的改变及血清和纹状体多巴胺含量的影响. 针刺研究 2014; 39: 52-57 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2014.01.010]
- 高飞, 刘铁钢, 白辰, 李卓, 李旖旎, 于河, 谷晓红. 脑肠轴与胃肠动力之间相关性的研究进展. 天津中医药大学学报 2018; 37:

- 520-524 [DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2018.06.18]
- 10 张璐, 刘懿萱, 段丽萍. 肠道菌群与脑-肠轴功能相互影响的研究进展. *胃肠病学* 2014; 19: 563-565 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.09.013]
- 11 Mertz HR. Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain-gut axis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 463-476 [PMID: 12858602 DOI: 10.1016/S0889-8553(03)00019-0]
- 12 Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 195-219 [PMID: 24997035 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_9]
- 13 包春辉, 宴传字, 徐斌, 刘慧荣, 吴焕淦. 炎症性肠病的脑肠互动及针灸干预. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2300-2307 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i23.2300]
- 14 Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 115-133 [PMID: 24997031 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5]
- 15 Julio-Pieper M, O'Connor RM, Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the brain-gut axis by group III metabotropic glutamate receptors. *Eur J Pharmacol* 2013; 698: 19-30 [PMID: 23123053 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.027]
- 16 Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1548-1557 [PMID: 22318195 DOI: 10.1038/npp.2012.4]
- 17 Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 615-644 [PMID: 26600100 DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.002]
- 18 Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015; 63: 1-9 [PMID: 25772005 DOI: 10.1016/j.jpsy.ychires.2015.02.021]
- 19 Boonstra E, de Kleijn R, Colzato LS, Alkemade A, Forstmann BU, Nieuwenhuis S. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Front Psychol* 2015; 6: 1520 [PMID: 26500584 DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01520]
- 20 马佳佳. 从脑肠轴角度探讨针刺对应激性溃疡模型大鼠GAS、SS和MT含量的影响. 北京中医药大学, 2018
- 21 尹伯元. 标记免疫学. 原子能出版社, 1998
- 22 方健, 方以群. 睡眠剥夺对大鼠下丘脑生长抑素mRNA表达的影响. *解放军医学杂志* 2008; 33: 1104-1104 [DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.09.034]
- 23 彭静微, 韩旭. 褪黑素与睡眠的关系探讨. *国际中医中药杂志* 2014; 36: 550-551 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2014.06.021]
- 24 Zhong LY, Yang ZH, Li XR, Wang H, Li L. Protective effects of melatonin against the damages of neuroendocrine-immune induced by lipopolysaccharide in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 463-469 [PMID: 19449282 DOI: 10.1055/s-0029-1202790]
- 25 Joscelyn J, Kasper LH. Digesting the emerging role for the gut microbiome in central nervous system demyelination. *Mult Scler* 2014; 20: 1553-1559 [PMID: 25070675 DOI: 10.1177/1352458514541579]
- 26 张永梅, 徐青. IL-25的研究进展. *细胞与分子免疫学杂志* 2008; 24: 1034-1036 [DOI: 10.3321/j.issn:1007-8738.2008.10.032]
- 27 Yehuda S, Sredni B, Carasso RL, Kenigsbuch-Sredni D. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 393-398 [PMID: 19450150 DOI: 10.1089/jir.2008.0080]
- 28 黄凯裕, 梁爽, 傅淑平, 于美玲, 卢圣锋. 基于脑肠轴理论探讨胃肠调理在针灸治疗脑病中的应用. *中医杂志* 2016; 57: 1099-1104 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.13.006]
- 29 Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 38: 1-12 [PMID: 24370461 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.015]
- 30 Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16050-16055 [PMID: 21876150 DOI: 10.1073/pnas.1102999108]
- 31 Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Kurihara S, Sawaki E, Koga Y, Benno Y. Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome. *Sci Rep* 2012; 2: 233 [PMID: 22724057 DOI: 10.1038/srep00233]
- 32 Powley TL, Wang XY, Fox EA, Phillips RJ, Liu LW, Huizinga JD. Ultrastructural evidence for communication between intramuscular vagal mechanoreceptors and interstitial cells of Cajal in the rat fundus. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 69-79 [PMID: 17931338 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00990.x]
- 33 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
- 34 Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 77-89 [PMID: 28164854 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007]
- 35 周艳丽, 高希言, 王培育, 任珊. 针刺不同腧穴对失眠大鼠下丘脑 γ -氨基丁酸和 γ -氨基丁酸A受体的影响. *针刺研究* 2012; 37: 302-307 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2012.04.010]
- 36 阮继源. 电针对失眠大鼠脑内谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量及 γ -氨基丁酸A型受体表达的影响. *中华中医药杂志* 2013; 28: 3657-3660
- 37 马佳佳, 闫亚南, 关翰宇, 付晨露, 李婧婷, 薛婷, 王旋清, 邵一轩, 熊敏, 葛东宇, 董瑞娟, 马惠芳. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠血清和下丘脑中GAS、SS和MT表达的影响. *环球中医药* 2018; 11: 486-491 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2018.04.002]
- 38 许冠荪, 申国明, 方正清, 刘自兵, 徐颖, 张荣军. 针灸防治功能性胃肠病进展. *基础医学与临床* 2003; 23: 36-37 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2003.z1.024]
- 39 虞意华, 金肖青, 俞迈红, 龚仕金, 刘秉宇, 李莉. 针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能及胃肠激素影响的临床研究. *中华中医药学刊* 2015; 33: 1953-1956 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.08.048]
- 40 张超, 王景杰, 卢王, 唐华, 陈慧群, 王庆莉, 刘莉, 黄裕新. 失眠伴便秘型肠易激综合征患者睡眠特征及胃动素、生长抑素的临床观察. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 735-737 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2009.08.018]
- 41 张海燕, 鲁格兰, 朱冬梅, 张津, 林思远, 耿文飞. 厌食和睡眠障碍儿童血清胃动素、生长抑素、Ghrelin水平变化及临床意义. *临床儿科杂志* 2010; 28: 659-661 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2010.07.017]
- 42 朱晓玲, 常文丽, 吕丽红, 王丽. 睡眠障碍对胃运动功能的影响及相关机制研究. *中外医学研究* 2018; 3: 171-172 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfm.2018.3.092]
- 43 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺“足三里”、“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. *针刺研究* 2012; 37: 363-368 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2012.05.006]
- 44 马培宏. 合募配穴针刺对功能性消化不良患者症状改善及血浆SS水平影响的研究. 成都中医药大学, 2018
- 45 Jin Y, Zhao Q, Zhou K, Jing X, Yu X, Fang J, Liu Z, Zhu B. Acupuncture for Functional Dyspepsia: A Single Blinded, Randomized, Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 904926 [PMID: 26294930 DOI: 10.1155/2015/904926]
- 46 Da N, Wang X, Liu H, Xu X, Jin X, Chen C, Zhu D, Bai J, Zhang X, Zou Y, Hu G, Zhang J. The Effectiveness of Electroacupuncture for Functional Constipation: A Randomized, Controlled, Clinical Trial. *Evid Based Complement*

- 47 *Alternat Med* 2015; 2015: 670963 [PMID: 26064169 DOI: 10.1155/2015/670963]
- 48 黄迎华, 李倩, 杨萍, 闫亚南, 马惠芳. 针刺对胃黏膜损伤大鼠睡眠时间、血清和海马中肿瘤坏死因子- α 及白介素-25含量的影响. *针刺研究* 2015; 40: 131-135 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.2015.02.009]
- 49 Li G, Li S, Wang B, An L. The effect of electroacupuncture on postoperative immunoinflammatory response in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Exp Ther Med* 2013; 6: 699-702 [PMID: 24137250 DOI: 10.3892/etm.2013.1225]
- 49 魏大能. 针灸对UC模型小鼠焦虑情绪的改善作用及其与肠道菌群的关系研究. 成都中医药大学, 2017

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

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

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《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。

外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用

刘树业

刘树业, 天津市第三中心医院医学检验中心 天津市 300170

刘树业, 主任技师, 研究方向为基于液质联用蛋白质组学方法的肝脏肿瘤诊断新技术, 新型肝病诊断方法、试剂, 以及肝癌个体化诊疗代谢标志物研究.

作者贡献分布: 本文写作由刘树业独立完成.

通讯作者: 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院医学检验中心. lshye@163.com
电话: 022-24384350

收稿日期: 2018-09-18

修回日期: 2018-11-15

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-08

Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma

Shu-Ye Liu

Shu-Ye Liu, Medical Testing Center, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Chief Technician, Medical Testing Center, Tianjin Third Central Hospital, 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2018-09-18

Revised: 2018-11-15

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

Exosomes are nanovesicles that may play a role in intercellular communication by acting as carriers of functional contents such as proteins, lipids, RNA molecules, and circulating DNA between cells. In addition, exosomes may play a potential role in

immunosurveillance and tumor pathogenesis and progression. Recently, research has increasingly focused on the role of exosomes in hepatocellular carcinoma (HCC), the most common primary liver malignancy. In addition to their diagnostic value in HCC, exosomes are also involved in different mechanisms of HCC pathogenesis and progression including angiogenesis and immune escape. Moreover, exosomes have been demonstrated to change the tumor microenvironment to a less tolerogenic state, favoring immune response and tumor suppression. These results underline a practical and potentially feasible role of exosomes in the treatment of patients with HCC, both as a target and a vehicle for drug design. Future studies need to further elucidate the exact role and reliability of exosomes as screening, diagnosis, and treatment targets in patients with HCC. We herein review the data on emerging experimental and clinical studies that focused on the role of exosomes in the pathogenesis, progression, diagnosis, and therapy response of patients with HCC.

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

Key Words: Exosomes; Hepatocellular carcinoma; Biomarkers; miRNA; Therapy

Liu SY. Role of exosomes in pathogenesis, progression, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 330-335

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/330.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.330>

摘要

外泌体是一种介导细胞间信息交流的功能载体, 通过传递功能活性物质(如蛋白质、脂质、RNA分子、循环DNA等)在细胞间发挥作用, 主要集中在免疫监测和肿瘤发生进展中方面. 最近, 越来越

多的研究关注于外泌体在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的作用,除了诊断HCC外,还与发生和发展的机制包括血管生成和免疫逃逸等密切相关。因此,我对外泌体在HCC发生发展、诊断和治疗中的最新实验和临床研究数据做一综述。外泌体通过调节肿瘤微环境的耐受状态来调节免疫反应和肿瘤抑制,说明其在治疗HCC中具有作为靶点和药物载体的实用性和潜在可行性。未来将进一步阐明外泌体作为肝癌患者筛查、诊断和治疗靶点的确切作用和可靠性。

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

关键词: 外泌体; 肝细胞肝癌; 生物标记物; miRNA; 治疗

核心提要: 外泌体是细胞外囊泡的一种亚型,参与癌症进展、转移、免疫调节、血管生成和组织再生等生理和病理过程。通过外源性或内源性方法选择性操控外泌体内容物可以为肝细胞癌的个体化治疗提供依据,是癌症诊断和治疗的潜在工具。

刘树业. 外泌体在肝细胞癌发生进展及诊断治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 330-335

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/330.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.330>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居全球第二,且发病率逐年上升。2013年美国有约30640例新发病例和21670例死亡病例^[1]。由于病原学因素,HCC的发病率在不同年龄、性别、种族和地理区域不同。近年来,尽管预防和筛查手段有所改善,诊断和治疗的新技术也得到了发展,但HCC的发病率和死亡率未降反升^[2]。70%-90%的HCC患者患病主要危险因素是慢性肝炎和由肝炎发展而来的肝硬化^[3]。全球大多数HCC病例与慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染有关,其他常见的危险因素包括丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)^[4]。目前,主要的治疗方法包括肝移植和手术切除。手术切除患者五年生存率能达到50%-70%,肝移植的患者5年的总生存率约为75%-85%。然而,由于发现即处于疾病晚期导致只有不到30%的患者能够进行手术治疗^[5,6]。

任何监测指标都需要能做到早期检测,从而增加有效手术干预的机会。通常包括血清生物标志物[如甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)],腹部超声(ultrasound, US),计算机成像(computed tomography, CT),磁共振(magnetic

resonance imaging, MRI),肝脏活检^[7]等。30%的HCC患者血清AFP水平升高,且AFP水平>400 ng/mL与HCC^[7]高度相关。然而,AFP敏感性较差,经常漏检早期的小肿瘤。因此,需要更有效的生物标记物来改进小肿瘤的检测。

细胞外囊泡是恶性肿瘤潜在的生物标志物之一。细胞外囊泡是由细胞释放到胞外空间并被双层脂质膜包裹的内含细胞蛋白、脂质、DNA和RNA的微小囊泡。大量证据表明这些囊泡可以作为细胞间通信的一种机制^[8]。外泌体是细胞外囊泡的一种亚型,参与多种生理和病理过程,包括癌症进展、转移、免疫调节、血管生成和组织再生等。外泌体也被认为是癌症诊断和治疗的潜在工具^[9,10]。通过外源性或内源性方法选择性操控外泌体内容物可以为HCC的个体化治疗提供依据。本综述目的在于总结和评估外泌体在HCC发生发展和治疗中的作用。

1 外泌体生物学及在肿瘤中的作用

外泌体直径在40-100 nm间,具有双层膜结构,由细胞以胞吐方式分泌到细胞外。几乎所有细胞可以分泌外泌体。外泌体广泛存在人体的血、尿、腹、腔积液等体液中,以及培养细胞^[11]的上清液中。

外泌体的形成机制中最经典的是内体分选复合体(endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT)途径^[5]。多泡体(multivesicular body, MVB)与细胞膜的融合、胞吐及外泌体的释放密切相关。CD81、CD63等蛋白可作为外泌体的鉴定标志^[10]。另外,MVB还可以通过多种途径参与胞内多泡体的分选和多种细胞器形态的发生相关^[6]。

最新研究显示肿瘤外泌体的主要效应是免疫抑制^[9]。异常细胞间信息交流导致肿瘤发生。外泌体通过激活间质纤维母细胞与细胞外基质相互作用,产生转移前微环境,抑制宿主免疫反应和诱导血管生成等方式参与肿瘤的产生、生长、发展和化疗耐药^[12]。免疫抑制微环境的产生是肿瘤发病机制的重要前提,而外泌体参与了许多免疫抑制过程^[13]。

Melo等^[14]在癌源外泌体中发现了与miR生物合成和促进肿瘤发生有关的复合物蛋白、DICER、TRBP和AGO2。Chowdhury等^[15]发现来自恶性细胞的外泌体能够转化脂肪来源的间充质干细胞(MSC)成为支持肿瘤生长和血管生成的肌成纤维细胞。

miR-126报道^[16]通过胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS1)调节血管生成和癌症代谢。IRS1通过何种机制支持肿瘤生长还不清楚。一种假设是通过胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)放大信号,而IGF1R参与细胞分裂生成、血管生成、转化、分化、

组织调控以及细胞凋亡和细胞活力的调控^[17].

癌细胞通过携带高水平microRNA 122(miR-122)^[18]抑制非肿瘤细胞对葡萄糖的摄取. miR-122是胆固醇和脂肪酸代谢的重要调节因子, 可导致脂质储存和代谢失衡^[19], 也可通过“转移前微环境”促进癌细胞增殖和转移. 此外, 有研究发现miR-122具肝脏特异性. 因其负载的脂肪间充质干细胞(Axungemesenchymal stem cell, AMSC)外泌体(122-Exo)使HCC细胞变得敏感, 提示AMSC外泌体可能是HCC治疗中抗肿瘤miR的新型载体^[19].

2 外泌体在肝细胞癌发生发展中的作用

HCC源性外泌体中蛋白质和RNA含量与正常细胞含量差异很大^[20]. 这些外泌体可以被其他细胞吸收, 因此在肿瘤的局部扩散、肝内转移和多灶性生长中起着重要作用. 肝脏微环境是诱导免疫反应如耐受性、抵抗病毒感染的炎症反应和肿瘤免疫监测的关键因素. 外泌体中的生物活性RNA和蛋白能够影响肿瘤的微环境, 从而导致HCC的发展和转移.

2.1 外泌体对HCC细胞增殖及转移的作用 HCC源性外泌体促进受体细胞中转化因子的生长、参与促进肝癌的局部扩散、肝内转移和多灶性生长^[20,21]. HepG2细胞通过分泌IGF1来对抗导入的miR-122, 进而抑制邻近细胞内产生miR-122, 调节微环境, 促进细胞增殖, 表明miR-122和IGF1都是潜在的治疗靶点. 免疫细胞中miR在细胞间转移可作为抵抗有害细胞增殖或肿瘤生长的防御机制^[22]. 巨噬细胞通过miR-142和miR-223抑制癌HCC细胞的增殖^[22].

超保守区域RNA(ucRNA)的转移是外泌体影响细胞间信号传递的新机制. 在HCC源性外泌体中, 表达ucRNA量最高的是TUC339. TUC339参与调节肿瘤细胞的生长、黏附和扩散. 有体外研究发现小干扰RNA(short RNA, siRNA)通过抑制TUC339降低了HCC细胞的增殖, 其转染的HCC细胞由于ECM细胞黏附减少, 增殖和转移潜能明显增加, 促进肿瘤微环境中的细胞间相互作用^[23].

外泌体与p53信号转导途径也有着密切的关系. 核孔蛋白Nup98是p53基因选择性调节器. 有报道称Nup98以Nup98 siRNAs的形式转移到HepG2肝癌细胞(野生型p53)时, 影响p21的表达, 提示Nup98在调控p53靶基因选择方面发挥着重要作用^[24]. 在人类肝癌细胞外泌体中还发现了转谷氨酰胺酶2(TGM2)和annexin A2两种肝细胞相关蛋白. TGM2通过外泌体介导的非经典途径分泌, 可能是一种有价值的肿瘤标志物^[25].

He等^[26]发现肝癌细胞系(HKCI-C3, HKCI-8,

MHCC97L和MIHA)产生的外泌体通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT和MAPK信号通路, 导致活性基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的分泌增加, 提示HCC来源的外泌体可动员正常肝细胞.

在体外实验中, Vps4A抑制HCC细胞的生长、菌落形成和迁移及侵袭^[21], 通过PI3K/AKT通路的灭活改善细胞对外泌体的反应, 随肿瘤进展和转移在HCC组织中下调^[27]. 通过小RNA测序发现, VPS4A促进了外泌体中致癌miRNA和细胞中抑癌miRNA的积累和摄取^[12].

2.2 外泌体在肝细胞癌血管微环境生成中的作用 HCC是一种高密度血管浸润的实体肿瘤, 索拉非尼等抗血管生成治疗对总体生存率的改善有限^[7,10]. 因肿瘤中存在癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs), CSCs主要通过释放血管生成因子和外泌体来驱动血管生成. 另一方面, 肿瘤微环境中的血管也通过分泌和旁分泌机制释放生长因子, 以支持CSCs的生长并维持其干细胞特征. 肝肿瘤血管生成与CSCs之间的正反馈循环加速形成了肿瘤进展的血管微环境^[28].

血管加压素(vasorin, VASN)是一种跨膜蛋白, 在肿瘤发生和血管生成中起关键作用, 是肿瘤与内皮细胞间通信的关键因素^[29]. 最新研究表明VASN在HCC中的血清和组织样本中高度表达, 其水平随增殖和转移程度增加^[30]. 值得注意的是, hepG2来源的VASN通过外泌体可促进受体人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的迁移到HUVECs中^[29].

3 外泌体在HCC诊断中的作用

外泌体广泛存在于人体血液、尿液中, 稳定、易获得, 故外泌体内含物具有潜在生物标记功能, 可成为较理想的临床诊断和疾病复发预测的生物标记物.

miR-939和miR-595都是HCC的独立危险因素^[31]. 此外, 根据受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析, miR-939, miR-595和miR-519作为HCC诊断或预后标志物优于Alpha fetoprotein (AFP)^[31], 说明外泌体miRNA作为早期HCC分子生物标志物仍值得进一步研究.

与慢性乙型肝炎患者和肝硬化患者相比, HCC患者血清外泌体miR-18a、miR-221、miR-222和miR-224的水平上调, miR-101水平下调. miR-21与慢性乙型肝炎高度相关($r = 0.636, P = 0.048$); miR-221与肝硬化相关($r = 0.770, P = 0.009$); miR-222和miR-224与肝癌相关($r = 0.547, P = 0.012; r = 0.508, P = 0.022$)^[32]. Wang等^[33]发现HCC患者血清外泌体miR-21水平高于慢性乙型肝炎患者或健康志愿者, 且其高表达与肝硬化和晚期肿瘤有关. 血清miR-21的敏感性远低于血清外泌体miR-21^[33]. 与血清相

比, 血清外泌体miR-21更适合作为HCC诊断的潜在生物标志物。

Liu等^[34]通过实验表明, 与血清AFP水平相比, 血清外泌体miR-10b、miR-21、miR-122和miR-200a水平与肝癌显著相关。当外源体和血清miR与AFP联合监测HCC时, 其预测能力增强。

与慢性HCV相比, 丙肝相关HCC血清外泌体miR-16明显低于HCV患者。对HCV患者血清miR-16进行ROC分析, 当cutoff值为0.904时, 其敏感性和特异性分别为57.5%和70%。血清miR-16与AFP联合使用可提高灵敏度(85%)和诊断准确率(87.5%)。此外, 血清miR-199a和miR-16水平与HCC肿瘤的大小和数量相关^[35]。

4 外泌体在HCC免疫治疗中的作用

晚期HCC对传统化疗策略具有耐药性。一方面在抗肿瘤药物的刺激下, HCC细胞可以分泌耐受性外泌体以增强NK细胞的自溶作用和减弱HSP的抗肿瘤效应。另一方面, 铂类和伊立替康等抗肿瘤药产生更多含HSP的外泌体, 可能上调并激活NK细胞受体CD69, NKG2D, NKp44的表达, 同时下调CD94表达, 增加了颗粒酶B的产生和激活NK细胞的细胞毒性反应^[36]。Takahashi等^[37]评估了外泌体信号传递在肝癌对TGF- β 反应中的作用, 指出TGF- β 降低了HCC细胞对索拉非尼和链霉素的敏感性, 从而增加了化疗耐药性。HCC源性外泌体内CD9和CD63激活HGF/c-MET/AKT信号通路诱导索拉非尼抗体产生, 并抑制索拉非尼诱导的细胞凋亡。此外, 高侵袭肿瘤细胞外泌体CD9和CD63表达更强, 因而更易发生索拉非尼耐药^[38]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)通过肿瘤微环境影响肝细胞癌的生长^[39,40]。骨髓基质细胞(BMSCs)能够自我更新和发育成多种谱系, 其抗肿瘤活性由白细胞介素2(IL-2)和干扰素 β (IFN- β)等细胞因子诱导^[41]。在IFN- γ 存在的情况下, 骨髓间充质干细胞与肿瘤分泌的外泌体(TEX)在共同培养中, 由于BMSC与细胞周期的相互作用以及G0/G1期细胞的阻滞, HCC细胞(H22细胞系)的增殖受到抑制^[39]。骨髓间充质干细胞来源的外泌体也是有效的运输治疗性siRNA和紫杉醇等活性药物的载体^[42]。说明骨髓间充质干细胞来源的外泌体可能是一种很有前途的药物传递载体。

脂肪源性间充质干细胞(AMSC)分泌的外泌体促进T细胞抗肿瘤效应^[40]。与HCC肿瘤细胞来源外泌体(exosomes, TEX)脉冲节律一致的树突状细胞(DC)通过增加激活性T细胞和干扰素(IFN)- γ 水平, 降低抗炎cytokines、IL-10和TGF- β 水平, 诱导细胞免疫反应^[43]。AMSC外泌体可作为miRNA的有效运载体, 实现特定

miRNA向肝癌细胞的传递, 通过调控肿瘤相关靶基因的表达进而发挥miRNA的抗肝癌或化疗增敏作用。

5 外泌体在HCC肝移植复发中的作用

研究发现在接受肝移植的HCC患者中, 血清外泌体中的miR-718和miR-1246可作为为肝移植手术后HCC复发的标志物^[44]。在微阵列芯片分析时发现miR-718低表达与肝癌转移和侵袭性相关。在转染Huh7细胞前体mir-718时, 发现细胞增殖受到抑制^[44]。miR-718的靶点是HOXB8表达, 其上调与HCC患者整体生存率和无复发率显著相关。因此, miR可以作为肝细胞癌肝移植后复发的生物标志物。

6 结论

本文旨在总结外泌体生物学特性及其在肝癌发生发展、诊断和治疗中的作用作一简要综述。HCC对传统的化疗手段有很强的抵抗力。索拉非尼、5-氟尿嘧啶和阿霉素是目前全身性或局部性疾病的标准治疗方法, 但疗效有限。因此, 需要发现新的治疗靶点并开发新的临床方法来提高肝癌化疗敏感性。肿瘤细胞来源的外泌体对癌症的发生、发展、转移和复有着复杂而重要的作用, 故对肝癌患者体液中外泌体miRNA进行检测和分析能够为癌症的早期诊断、治疗效果评估和预后提供一定的参考和依据。

然而, 外泌体广泛应用于肝脏恶性肿瘤尚需解决以下问题: (1)缺乏建立可靠的参考基因来评估血清外泌体靶miRNA的表达水平; (2)循环miR在诊断各种肝脏疾病中的敏感性和特异性之间存在差异; (3)miR诊断受血清、组织、体液和外泌体miR表达差异的影响^[31-34]; (4)外泌体的分泌水平及其所载蛋白质组成可能随体外培养介质的不同而变化^[45]。

未来的研究需要进一步阐明外泌体作为肝癌患者筛查、诊断和治疗靶点的确切作用和可靠性, 从而实现个性化治疗。

7 参考文献

- 1 Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10223-10237 [PMID: 25132740 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10223]
- 2 Bruix J, Han KH, Gores G, Llovet JM, Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol* 2015; 62: S144-S156 [PMID: 25920083 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.007]
- 3 Moris D, Lu L, Qian S. Mechanisms of liver-induced tolerance. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 71-78 [PMID: 27984276 DOI: 10.1097/MOT.0000000000000380]
- 4 Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016; 36: 317-324 [PMID: 26601627 DOI: 10.1111/liv.13031]

- 5 Moris D, Vernadakis S, Papalampros A, Petrou A, Dimitroulis D, Spartalis E, Felekouras E, Fung JJ. The effect of Guidelines in surgical decision making: The paradigm of hepatocellular carcinoma. *J BUON* 2016; 21: 1332-1336 [PMID: 28039690]
- 6 Moris D, Felekouras E. Ignore reality but not the consequences of its ignorance: Broaden guidelines in surgery of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017; 65: 1772-1773 [PMID: 27997677 DOI: 10.1002/hep.28984]
- 7 Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 614-616 [PMID: 19231618 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60381-0]
- 8 Mohankumar S, Patel T. Extracellular vesicle long noncoding RNA as potential biomarkers of liver cancer. *Brief Funct Genomics* 2016; 15: 249-256 [PMID: 26634812 DOI: 10.1093/bfpg/elv058]
- 9 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- 10 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, Rodrigues G, Hashimoto A, Tesic Mark M, Molina H, Kohsaka S, Di Giannatale A, Ceder S, Singh S, Williams C, Soplop N, Uryu K, Pharmed L, King T, Bojmar L, Davies AE, Ararso Y, Zhang T, Zhang H, Hernandez J, Weiss JM, Dumont-Cole VD, Kramer K, Wexler LH, Narendran A, Schwartz GK, Healey JH, Sandstrom P, Labori KJ, Kure EH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, de Sousa M, Kaur S, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Brady MS, Fodstad O, Muller V, Pantel K, Minn AJ, Bissell MJ, Garcia BA, Kang Y, Rajasekhar VK, Ghajar CM, Matei I, Peinado H, Bromberg J, Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 2015; 527: 329-335 [PMID: 26524530 DOI: 10.1038/nature15756]
- 11 Yao H, Liu N, Lin MC, Zheng J. Positive feedback loop between cancer stem cells and angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2016; 379: 213-219 [PMID: 27108065 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.014]
- 12 Kosaka N. Decoding the Secret of Cancer by Means of Extracellular Vesicles. *J Clin Med* 2016; 5 [PMID: 26861408 DOI: 10.3390/jcm5020022]
- 13 Roma-Rodrigues C, Fernandes AR, Baptista PV. Exosome in tumour microenvironment: overview of the crosstalk between normal and cancer cells. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 179486 [PMID: 24963475 DOI: 10.1155/2014/179486]
- 14 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, Qiu L, Vitkin E, Perelman LT, Melo CA, Lucci A, Ivan C, Calin GA, Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707-721 [PMID: 25446899 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.09.005]
- 15 Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6: 715-731 [PMID: 25596732 DOI: 10.18632/oncotarget.2711]
- 16 Zhao X, Zhu D, Lu C, Yan D, Li L, Chen Z. MicroRNA-126 inhibits the migration and invasion of endometrial cancer cells by targeting insulin receptor substrate 1. *Oncol Lett* 2016; 11: 1207-1212 [PMID: 26893720 DOI: 10.3892/ol.2015.4001]
- 17 El Tayebi HM, Abdelaziz AI. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2668-2677 [PMID: 26973407 DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2668]
- 18 Teague A, Lim KH, Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies. *Ther Adv Med Oncol* 2015; 7: 68-84 [PMID: 25755680 DOI: 10.1177/1758834014564775]
- 19 Lou G, Song X, Yang F, Wu S, Wang J, Chen Z, Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 122 [PMID: 26514126 DOI: 10.1186/s13045-015-0220-7]
- 20 Jang E, Kim E, Son HY, Lim EK, Lee H, Choi Y, Park K, Han S, Suh JS, Huh YM, Haam S. Nanovesicle-mediated systemic delivery of microRNA-34a for CD44 overexpressing gastric cancer stem cell therapy. *Biomaterials* 2016; 105: 12-24 [PMID: 27497057 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.07.036]
- 21 Wei JX, Lv LH, Wan YL, Cao Y, Li GL, Lin HM, Zhou R, Shang CZ, Cao J, He H, Han QF, Liu PQ, Zhou G, Min J. Vps4A functions as a tumor suppressor by regulating the secretion and uptake of exosomal microRNAs in human hepatoma cells. *Hepatology* 2015; 61: 1284-1294 [PMID: 25503676 DOI: 10.1002/hep.27660]
- 22 Aucher A, Rudnicka D, Davis DM. MicroRNAs transfer from human macrophages to hepato-carcinoma cells and inhibit proliferation. *J Immunol* 2013; 191: 6250-6260 [PMID: 24227773 DOI: 10.4049/jimmunol.1301728]
- 23 Kogure T, Yan IK, Lin WL, Patel T. Extracellular Vesicle-Mediated Transfer of a Novel Long Noncoding RNA TUC339: A Mechanism of Intercellular Signaling in Human Hepatocellular Cancer. *Genes Cancer* 2013; 4: 261-272 [PMID: 24167654 DOI: 10.1177/1947601913499020]
- 24 Singer S, Zhao R, Barsotti AM, Ouwehand A, Fazollahi M, Coutavas E, Breuhahn K, Neumann O, Longerich T, Pusterla T, Powers MA, Giles KM, Leedman PJ, Hess J, Grunwald D, Bussemaker HJ, Singer RH, Schirmacher P, Prives C. Nuclear pore component Nup98 is a potential tumor suppressor and regulates posttranscriptional expression of select p53 target genes. *Mol Cell* 2012; 48: 799-810 [PMID: 23102701 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.09.020]
- 25 Zhu L, Qu XH, Sun YL, Qian YM, Zhao XH. Novel method for extracting exosomes of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6651-6657 [PMID: 24914390 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6651]
- 26 He M, Qin H, Poon TC, Sze SC, Ding X, Co NN, Ngai SM, Chan TF, Wong N. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes promote motility of immortalized hepatocyte through transfer of oncogenic proteins and RNAs. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1008-1018 [PMID: 26054723 DOI: 10.1093/carcin/bgv081]
- 27 Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α -synuclein. *PLoS One* 2011; 6: e29460 [PMID: 22216284 DOI: 10.1371/journal.pone.0029460]
- 28 Ji H, Greening DW, Barnes TW, Lim JW, Tauro BJ, Rai A, Xu R, Adda C, Mathivanan S, Zhao W, Xue Y, Xu T, Zhu HJ, Simpson RJ. Proteome profiling of exosomes derived from human primary and metastatic colorectal cancer cells reveal differential expression of key metastatic factors and signal transduction components. *Proteomics* 2013; 13: 1672-1686 [PMID: 23585443 DOI: 10.1002/pmic.201200562]
- 29 Huang A, Dong J, Li S, Wang C, Ding H, Li H, Su X, Ge X, Sun L, Bai C, Shen X, Fang T, Li J, Shao N. Exosomal transfer of vatorin expressed in hepatocellular carcinoma cells promotes migration of human umbilical vein endothelial

- cells. *Int J Biol Sci* 2015; 11: 961-969 [PMID: 26157350 DOI: 10.7150/ijbs.11943]
- 30 Li S, Li H, Yang X, Wang W, Huang A, Li J, Qin X, Li F, Lu G, Ding H, Su X, Hou L, Xia W, Shi M, Zhang H, Zhao Q, Dong J, Ge X, Sun L, Bai C, Wang C, Shen X, Fang T, Wang F, Zhang H, Shao N. Vasin is a potential serum biomarker and drug target of hepatocarcinoma screened by subtractive-EMSA-SELEX to clinic patient serum. *Oncotarget* 2015; 6: 10045-10059 [PMID: 25826090 DOI: 10.18632/oncotarget.3541]
 - 31 Fornari F, Ferracin M, Trerè D, Milazzo M, Marinelli S, Galassi M, Venerandi L, Pollutri D, Patrizi C, Borghi A, Foschi FG, Stefanini GF, Negrini M, Bolondi L, Gramantieri L. Circulating microRNAs, miR-939, miR-595, miR-519d and miR-494, Identify Cirrhotic Patients with HCC. *PLoS One* 2015; 10: e0141448 [PMID: 26509672 DOI: 10.1371/journal.pone.0141448]
 - 32 Sohn W, Kim J, Kang SH, Yang SR, Cho JY, Cho HC, Shim SG, Paik YH. Serum exosomal microRNAs as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e184 [PMID: 26380927 DOI: 10.1038/emmm.2015.68]
 - 33 Wang H, Hou L, Li A, Duan Y, Gao H, Song X. Expression of serum exosomal microRNA-21 in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 864894 [PMID: 24963487 DOI: 10.1155/2014/864894]
 - 34 Liu WH, Ren LN, Wang X, Wang T, Zhang N, Gao Y, Luo H, Navarro-Alvarez N, Tang LJ. Combination of exosomes and circulating microRNAs may serve as a promising tumor marker complementary to alpha-fetoprotein for early-stage hepatocellular carcinoma diagnosis in rats. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 1767-1778 [PMID: 25724413 DOI: 10.1007/s00432-015-1943-0]
 - 35 El-Abd NE, Fawzy NA, El-Sheikh SM, Soliman ME. Circulating miRNA-122, miRNA-199a, and miRNA-16 as Biomarkers for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Mol Diagn Ther* 2015; 19: 213-220 [PMID: 26133725 DOI: 10.1007/s40291-015-0148-1]
 - 36 Lv LH, Wan YL, Lin Y, Zhang W, Yang M, Li GL, Lin HM, Shang CZ, Chen YJ, Min J. Anticancer drugs cause release of exosomes with heat shock proteins from human hepatocellular carcinoma cells that elicit effective natural killer cell antitumor responses in vitro. *J Biol Chem* 2012; 287: 15874-15885 [PMID: 22396543 DOI: 10.1074/jbc.M112.340588]
 - 37 Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Hagiwara K, Takeshita F, Ochiya T. Competitive interactions of cancer cells and normal cells via secretory microRNAs. *J Biol Chem* 2012; 287: 1397-1405 [PMID: 22123823 DOI: 10.1074/jbc.M111.288662]
 - 38 Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, Sala E, Shiva S, St Croix CM, Stolz DB, Watkins SC, Di YP, Leikauf GD, Kolls J, Riches DW, Deilulis G, Kaminski N, Boregowda SV, McKenna DH, Ortiz LA. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun* 2015; 6: 8472 [PMID: 26442449 DOI: 10.1038/ncomms9472]
 - 39 Ma B, Jiang H, Jia J, Di L, Song G, Yu J, Zhu Y, Lu Z, Wang X, Zhou X, Ren J. Murine bone marrow stromal cells pulsed with homologous tumor-derived exosomes inhibit proliferation of liver cancer cells. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 764-773 [PMID: 22855153 DOI: 10.1007/s12094-012-0860-9]
 - 40 Ko SF, Yip HK, Zhen YY, Lee CC, Lee CC, Huang CC, Ng SH, Lin JW. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 853506 [PMID: 26345219 DOI: 10.1155/2015/853506]
 - 41 Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001; 19: 180-192 [PMID: 11359943 DOI: 10.1634/stemcells.19-3-180]
 - 42 Pascucci L, Coccè V, Bonomi A, Ami D, Ceccarelli P, Ciusani E, Viganò L, Locatelli A, Sisto F, Doglia SM, Parati E, Bernardo ME, Muraca M, Alessandri G, Bondiolotti G, Pessina A. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: a new approach for drug delivery. *J Control Release* 2014; 192: 262-270 [PMID: 25084218 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042]
 - 43 Rao Q, Zuo B, Lu Z, Gao X, You A, Wu C, Du Z, Yin H. Tumor-derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro. *Hepatology* 2016; 64: 456-472 [PMID: 26990897 DOI: 10.1002/hep.28549]
 - 44 Sugimachi K, Matsumura T, Hirata H, Uchi R, Ueda M, Ueo H, Shinden Y, Iguchi T, Eguchi H, Shirabe K, Ochiya T, Maehara Y, Mimori K. Identification of a bona fide microRNA biomarker in serum exosomes that predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Br J Cancer* 2015; 112: 532-538 [PMID: 25584485 DOI: 10.1038/bjc.2014.621]
 - 45 Li J, Lee Y, Johansson HJ, Mäger I, Vader P, Nordin JZ, Wiklander OP, Lehtö J, Wood MJ, Andaloussi SE. Serum-free culture alters the quantity and protein composition of neuroblastoma-derived extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 26883 [PMID: 26022510 DOI: 10.3402/jev.v4.26883]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微

王凯强, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

温红珠, 吴清远, 郝微微, 上海市中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

王凯强, 研究生, 主要从事消化系统疾病中炎症性肠病的实验研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81874450, 81403362, 81703986; 中医药适宜技术社区提升项目(上海市虹口区“国医强优”三年行动计划); “治未病”预防保健服务人员培训现状和体系研究(上海市三年行动计划“治未病”项目子项目)。

作者贡献分布: 文本综述由王凯强撰写; 温红珠与郝微微共同指导; 选题由郝微微与温红珠共同完成; 文献收集由郑沁薇、吴清远、王孟然、苑致维及杨丹共同完成; 郝微微审校。

通讯作者: 郝微微, 教授, 主任医师, 200437, 上海市虹口区甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科。
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2018-10-02

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-29

在线出版日期: 2019-03-08

Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease

Kai-Qiang Wang, Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao

Kai-Qiang Wang, Qin-Wei Zheng, Meng-Wan Wang, Zhi-Wei Wan, Dan Yang, Wei-Wei Hao, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Hong-Zhu Wen, Qing-Yuan Wu, Wei-Wei Hao, Research Institute of Spleen and Stomach Diseases, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874450, No. 81403362, and No. 81703986; Community Promotion Project on Traditional Chinese Medicine Appropriate

Technology (Three-year Plan for Improvement of Traditional Chinese Medicine in Hongkou District of Shanghai); Current Situation and Systematic Research on Training of Preventive Health Care Service Personnel (Subproject of Three-year Plan for Preventive Treatment of Diseases in Shanghai).

Corresponding author: Wei-Wei Hao, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 110 Ganhe Road, Hongkou District, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2018-10-02

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-29

Published online: 2019-03-08

Abstract

T-helper 17 (Th17) cells promote tissue inflammation and T-regulatory (Treg) cells inhibit autoimmunity in inflammatory bowel disease (IBD). Thus, the balance between Th17 and Treg cells is crucial. Many factors that influence the generation and maintenance of these cells are also important for appropriate regulation of the Th17/Treg balance; these include TCR signals, costimulatory signals, cytokine signals, Foxp3 stability, metabolic processes, and the microbiota. This article will focus on what we know about these factors, their roles in regulating the Th17/Treg balance, and their clinical implications in IBD.

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

Key Words: T-helper 17; T-regulatory; Balance; Inflammatory bowel disease

Wang KQ, Wen HZ, Wu QY, Zheng QW, Wang MW, Wan ZW, Yang D, Hao WW. Factors involved in balance of Th17/Treg cells: Clinical implications in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 336-340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336>

摘要

在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中, 自身免疫由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)细胞驱动并被调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)抑制, 因此重塑Th17/Treg细胞的平衡对于治疗IBD至关重要. 有许多因素参与影响了Th17/Treg平衡, 其中包括TCR信号, 共刺激信号, 细胞因子信号, 代谢水平, 微生物群等. 下面, 本文将讲述它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响.

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

关键词: 辅助性; T细胞17; 调节性T细胞; 平衡; 炎症性肠病

核心提要: 在近几年的实验研究中有大量证据表明炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与辅助性T细胞17(T-helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)平衡受损有关, 且近来的动物模型中人们发现了各种新颖的分子有利于重新塑造Th17/Treg的平衡. 本文就将它们从它们在调节Th17/Treg平衡中的作用以及对IBD的影响进行论述.

王凯强, 温红珠, 吴清远, 郑沁薇, 王孟然, 苑致维, 杨丹, 郝微微. 调节Th17/Treg细胞平衡的因素及其对炎症性肠病的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 336–340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/336.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.336>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因及发病机制尚不十分明确的慢性非特异性肠道炎症, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)^[1]; 其病因可能包括环境、感染、免疫和遗传因素等. 近年来的研究发现肠黏膜免疫系统异常反应在炎症性肠病的发生、发展、转归过程中发挥着重要的作用, 其中辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)失衡与IBD密切相关已经大量研究证实; 而影响Th17/Treg平衡的因素主要包括以下5个方面: T细胞受体信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群. 本文将结合近年来的研究热点, 对上述5个因素及其对IBD的影响进行概述.

1 Th17/Treg平衡

Th17细胞和Treg细胞均为CD4⁺T细胞的重要亚群. 初始CD4⁺T淋巴细胞接受抗原信号的刺激, 在共刺激信号以及共刺激分子的共同作用下被活化, 在不同的条件下分

化为不同的T淋巴细胞, 包括传统的Th1、Th2型效应细胞和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)、调节性T细胞(regulatory cells, Tregs). 胸腺来源的Treg细胞称为tTreg细胞, 而外周组织中由抗原刺激T细胞分化出来的Treg细胞称为pTreg细胞, 其分化依赖于TGF-β的参与^[2]. 初始CD4⁺T细胞在TGF-β的诱导下分化为Treg细胞, 在TGF-β和IL-6或IL-21的共同作用下分化为Th17细胞, Th17细胞产生IL-17, IL-22和IL-23, 募集中性粒细胞, 并在感染部位促进炎症. 相反, Treg细胞在被同源抗原激活后发挥着负性免疫调节作用, 主要分泌IL-10、TGF-β等抗炎细胞因子, 抑制多种免疫细胞的活性, 从而抑制免疫应答^[3].

2 炎症性肠病中的Th17/Treg平衡

Th17和Treg细胞在分化上相互联系, 在功能上相互抑制, 共同维持着机体免疫微环境的平衡, 一旦这种平衡被打破, 多种自身免疫性疾病包括IBD就随之发生^[4]. Th17细胞是炎症性肠病的主要参与者, 研究发现, 与正常组织相比, IBD患者的肠黏膜中Th17细胞大量浸润, 并且由Th17细胞特异性分泌的细胞因子IL-17数量增加^[5]. 而经流式细胞术分析显示, 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血中同样出现了Th17细胞数量的上升^[6]. 与Th17细胞相反, Treg细胞除了具有抑制自身免疫性疾病发生的能力, 同时还具有控制肠道炎症的作用^[7]. 在UC小鼠模型中, 小鼠外周血Treg细胞的数量下降^[8], 而通过增加IL-10、TGF-β的分泌可以使小鼠腹泻症状得到显著改善^[5], 故Treg细胞可能是通过调节IL-10、TGF-β以及其它抗炎因子的分泌来抑制肠道炎症级联和放大反应, 从而改善IBD的临床症状^[9]. 相关的临床观察和动物实验显示Treg细胞及其抑制机制对抑制自发性肠道炎症至关重要^[10,11], 因此Treg细胞缺陷可能是IBD发病机制的中心环节^[12].

3 Th17/Treg细胞平衡的影响因素

3.1 T细胞受体信号 幼稚T细胞的激活需要接受来自T细胞受体(T cell receptor, TCR)的信号. 当TCR与共受体CD4或CD8一起结合抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面上的肽-MHC复合物时, 会激活CD3链尾部于细胞质中的基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)^[13], 之后通过一系列复杂的化学反应最终激活幼稚T细胞. 研究表明, 在Itk^{-/-}细胞中衰减的TCR信号可以通过抑制Akt/mTOR途径将幼稚T淋巴细胞诱导优先分化为Treg细胞而非Th17细胞^[14], 从而调节Th17/Treg平衡. 此外, 在对活动期UC患者体外黏膜T细胞的研究中发现, N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)可导致T细胞受体支

链N-糖基化的增强, 从而抑制Th1/Th17免疫应答并减弱其细胞活性^[15]。

3.2 共刺激信号 共刺激分子是由参与适应性免疫的免疫细胞表面所表达的不同共刺激分子及其受体相互结合而产生的。幼稚T细胞的激活和分化需要来自APC的共刺激信号。APC表面上的共刺激分子B7.1(CD80)和B7.2(CD86)与幼稚T细胞上的CD28结合。CD28的细胞质尾部含有信号分子的对接位点, 其中膜近端YMN基序与PI3K结合, 远端PYAP基序与Grb2和Lck结合^[16]。tTreg和pTreg细胞生成都需要共刺激信号。多项研究表明, 缺乏CD28信号传导的小鼠Treg数量减少或者丧失了抑制活性^[17,18], 从而导致自身免疫性疾病的发生。然而, 有研究表明, 选择性共刺激调节剂阿巴西普(abatacept)对中重度CD和UC患者无明显作用^[19]。这可能与Treg细胞的抑制活性有关^[20], 又或者阿巴西普未靶向的其他共刺激分子如OX40/OX40L可能在肠道炎症中发挥了重要作用^[21]。

3.3 细胞因子 细胞因子是细胞分泌的具有多重生物活性的、采用自分泌与旁分泌作用方式的小分子蛋白和多肽。研究发现参与Th17/Treg平衡调节的细胞因子包括TGF- β 、IL-6和IL23等^[5,22]。TGF- β 作用于初始CD4⁺T细胞诱导Th17和Treg细胞发育, 而IL-6则在后续细胞增殖分化中起着关键作用。IL-6通过磷酸化和激活STAT3, 诱导Th17细胞特异性基因, 驱动Th17细胞分化RORC、IL17和IL23R^[22,23]。另一方面, TGF- β 和IL-2对于Treg细胞的分化是必需的, 同时IL-2信号传导也是维持Treg细胞稳态的重要因素。有趣的是, 在IBD患者的肠道中, TGF- β 高度产生但其介导的免疫抑制却明显受损。研究者发现这与Smad7有关, Smad7是一种细胞内蛋白质, 可与TGF- β 受体结合并抑制TGF- β 1驱动的Smad依赖性信号传导。有研究表明, 用特异性反义寡核苷酸沉默Smad7可恢复TGF- β 1/Smad信号传导, 从而下调炎症细胞因子的产生并改善小鼠的实验性结肠炎^[24]。最新有关CD患者的研究显示, 其结肠组织中肿瘤抑制因子(cylindromatosis, CYLD)的剪接形式增加, 而sCYLD可介导Smad7的泛素化和核转位, 从而减少Treg细胞中TGF- β 的信号传导^[25]。此外有研究发现STAT3可通过下调Foxp3中TGF- β 表达抑制Treg细胞分化^[26]。

3.4 代谢途径 当T细胞被TCR及共刺激分子等信号激活后, 细胞代谢由静息状态下的分解代谢(异化作用)转变成成为合成代谢(同化作用)。这主要是因为初始T细胞所需的能量仅用于维持自身代谢平衡, 而活化的效应T细胞则需要大量的能量及生物原料进行增殖分化, 形成新一代的子细胞。静息状态下初始T细胞的无氧酵解代谢活性降低, 主要通过葡萄糖的有氧氧化或脂肪酸氧化

来产生ATP^[27,28]。细胞一旦被激活后, 体积明显增大, 并且对葡萄糖的利用从原先的有氧氧化途径向糖酵解途径转变。在这过程中, 一些细胞因子如IL-2和共刺激分子CD28可以引起PI3K介导的AKT通路的激活, 激活的AKT可以引起mTOR信号通路转导, 从而促进氨基酸和葡萄糖代谢^[29]。通过检测mTOR, 我们可以发现代谢重编程对T细胞分化和功能的影响。当幼稚T细胞被激活时, mTOR会被激活并作为调节T细胞分化和功能的关键调节因子^[30]。研究发现在离体培养细胞和人类移植模型中, 雷帕霉素(一种mTOR抑制剂)可将Th17/Treg平衡转向Tregs^[31]。另一项实验发现AZD8055(一种mTOR抑制剂)能抑制UC小鼠的CD4⁺T、CD8⁺T细胞的增殖和Th1、Th17细胞的分化, 从而促进Treg细胞生成, 并通过调节T辅助细胞极化和增殖发挥抗炎作用^[32]。另一项研究亦发现mTOR抑制剂INK128可能通过调节骨髓来源的抑制性细胞来促进Treg细胞生成从而减弱DSS诱导的结肠炎^[33]。

3.5 肠道菌群 肠道微生物是指定植于肠道内各种微生物的组合, 近年来的研究表明菌群失调可能与IBD相关。如在无菌饲养和使用抗生素的条件下, 肠道的Th17细胞显著降低^[34]。还有研究发现某些肠道菌群能驱动Th17/Treg细胞平衡的转化, 如分段丝状菌、脆弱拟杆菌等^[35]。分段丝状菌(SFB)可通过诱导肠道中Th17细胞的分化产生自身免疫性炎症^[36,37]。脆弱拟杆菌可通过释放多糖A(PSA), 可促进Foxp3⁺Treg细胞生成从而缓解实验性结肠炎症状^[38]。虽然肠道菌群如何在肠道中诱导Treg/Th17细胞分化的机制目前尚不明确, 但微生物代谢物在触发Treg细胞分化中的作用正变得越来越清晰^[36]。现认为肠道菌群所产生的短链脂肪酸Clostridiales可诱导Treg细胞分化^[37,39]。有实验表明SCFAs(短链脂肪酸)的口服给药通过诱导G蛋白受体(GPR)15促进Treg细胞向结肠运输^[40], 从而将Th17/Treg平衡倾向于Th17细胞。

4 结论

Th17/Treg失衡在IBD的发生发展中起着重要作用。Th17/Treg平衡主要受到TCR信号、共刺激信号、细胞因子信号、代谢水平和肠道菌群等因素的影响, 目前已有研究证实可通过调节这些影响因素, 进而恢复Th17/Treg失衡, 从而治疗IBD, 这些研究结果为IBD的治疗提供了新的方向。但是目前研究多在动物模型层面, 未来需要开展更多高质量的临床研究进一步探讨调节Th17/Treg平衡影响因素治疗IBD的有效性及安全性。

5 参考文献

- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Geary R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair

- AW, Malfertheiner, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
- 2 Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, Lu Q, Yoshimura A. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol* 2016; 37: 803-811 [PMID: 27623114 DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012]
- 3 Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010; 140: 845-858 [PMID: 20303875 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.021]
- 4 Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev* 2010; 238: 247-262 [PMID: 20969597 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00951.x]
- 5 Zenewicz LA, Antov A, Flavell RA. CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2009; 15: 199-207 [PMID: 19362058 DOI: 10.1016/j.molmed.2009.03.002]
- 6 Yao J, Wei C, Wang JY, Zhang R, Li YX, Wang LS. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6572-6581 [PMID: 26074695 DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6572]
- 7 Lord JD. Promises and paradoxes of regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11236-11245 [PMID: 26523099 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11236]
- 8 Xu Z, Wei C, Zhang RU, Yao J, Zhang D, Wang L. Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice. *Exp Ther Med* 2015; 10: 2231-2238 [PMID: 26668622 DOI: 10.3892/etm.2015.2824]
- 9 王程玉林, 孙车刚, 耿煜, 吴巧凤, 余曙光. Treg/Th17平衡轴在溃疡性结肠炎发病中的意义及流式细胞术检测进展. *免疫学杂志* 2015; 31: 541-544 [DOI: 10.13431/31/j.cnki.immunol.j.2j.20150115]
- 10 Geem D, Harusato A, Flannigan K, Denning TL. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1409-1418 [PMID: 25793328 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000343]
- 11 Boehm F, Martin M, Kesselring R, Schiechl G, Geissler EK, Schlitt HJ, Fichtner-Feigl S. Deletion of Foxp3+ regulatory T cells in genetically targeted mice supports development of intestinal inflammation. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 97 [PMID: 22849659 DOI: 10.1186/1471-230X-12-97]
- 12 Elshal MF, Aldahlawi AM, Saadah OI, McCoy JP. Reduced Dendritic Cells Expressing CD200R1 in Children with Inflammatory Bowel Disease: Correlation with Th17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28998-29010 [PMID: 26690123 DOI: 10.3390/ijms161226143]
- 13 Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591-619 [PMID: 19132916 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132706]
- 14 Kim HS, Jang SW, Lee W, Kim K, Sohn H, Hwang SS, Lee GR. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production. *J Exp Med* 2017; 214: 3381-3398 [PMID: 29018045 DOI: 10.1084/jem.20170523]
- 15 Dias AM, Correia A, Pereira MS, Almeida CR, Alves I, Pinto V, Catarino TA, Mendes N, Leander M, Oliva-Teles MT, Maia L, Delerue-Matos C, Taniguchi N, Lima M, Pedroto I, Marcos-Pinto R, Lago P, Reis CA, Vilanova M, Pinho SS. Metabolic control of T cell immune response through glycans in inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E4651-E4660 [PMID: 29720442 DOI: 10.1073/pnas.1720409115]
- 16 Esensten JH, Helou YA, Chopra G, Weiss A, Bluestone JA. CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity* 2016; 44: 973-988 [PMID: 27192564 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020]
- 17 Mahmud SA, Manlove LS, Schmitz HM, Xing Y, Wang Y, Owen DL, Schenkel JM, Boomer JS, Green JM, Yagita H, Chi H, Hogquist KA, Farrar MA. Costimulation via the tumor-necrosis factor receptor superfamily couples TCR signal strength to the thymic differentiation of regulatory T cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 473-481 [PMID: 24633226 DOI: 10.1038/ni.2849]
- 18 Zhang R, Huynh A, Whitcher G, Chang J, Maltzman JS, Turka LA. An obligate cell-intrinsic function for CD28 in Tregs. *J Clin Invest* 2013; 123: 580-593 [PMID: 23281398 DOI: 10.1172/JCI65013]
- 19 Sandborn WJ, Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Targan SR, Panaccione R, Bressler B, Geboes K, Schreiber S, Aranda R, Gujrathi S, Luo A, Peng Y, Salter-Cid L, Hanauer SB. Abatacept for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 62-69.e4 [PMID: 22504093 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.010]
- 20 Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 957-965 [PMID: 21147109 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.002]
- 21 Griseri T, Asquith M, Thompson C, Powrie F. OX40 is required for regulatory T cell-mediated control of colitis. *J Exp Med* 2010; 207: 699-709 [PMID: 20368580 DOI: 10.1084/jem.20091618]
- 22 Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008; 9: 641-649 [PMID: 18454151 DOI: 10.1038/ni.1610]
- 23 Durant L, Watford WT, Ramos HL, Laurence A, Vahedi G, Wei L, Takahashi H, Sun HW, Kanno Y, Powrie F, O'Shea JJ. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. *Immunity* 2010; 32: 605-615 [PMID: 20493732 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.003]
- 24 Sedda S, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Monteleone G. The TGF- β /Smad System in IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 2921-2925 [PMID: 26230862 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000542]
- 25 Tang Y, Reissig S, Glasmacher E, Regen T, Wanke F, Nikolaev A, Gerlach K, Popp V, Karraam K, Fantini MC, Schattenberg JM, Galle PR, Neurath MF, Weigmann B, Kurschus FC, Hövelmeyer N, Waisman A. Alternative Splice Forms of CYLD Mediate Ubiquitination of SMAD7 to Prevent TGFB Signaling and Promote Colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 692-707.e7 [PMID: 30315770 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.023]
- 26 Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, Xia B, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut* 2010; 59: 227-235 [PMID: 19926618 DOI: 10.1136/gut.2009.184176]
- 27 Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis. *Immunol Rev* 2013; 252: 52-77 [PMID: 23405895 DOI: 10.1111/imr.12029]
- 28 MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 259-283 [PMID: 23298210 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956]
- 29 Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249: 43-58 [PMID: 22889214 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x]
- 30 Chi H. Regulation and function of mTOR signalling in T cell

- fate decisions. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 325-338 [PMID: 22517423 DOI: 10.1038/nri3198]
- 31 Kim KW, Chung BH, Kim BM, Cho ML, Yang CW. The effect of mammalian target of rapamycin inhibition on T helper type 17 and regulatory T cell differentiation in vitro and in vivo in kidney transplant recipients. *Immunology* 2015; 144: 68-78 [PMID: 24974886 DOI: 10.1111/imm.12351]
- 32 Zou Y, Dai SX, Chi HG, Li T, He ZW, Wang J, Ye CG, Huang GL, Zhao B, Li WY, Wan Z, Feng JS, Zheng XB. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm. *Arch Pharm Res* 2015; 38: 1873-1887 [PMID: 25269538 DOI: 10.1007/s12272-014-0486-2]
- 33 Zhang L, Zhang Y, Zhong W, Di C, Lin X, Xia Z. Heme oxygenase-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced acute murine colitis by regulating Th17/Treg cell balance. *J Biol Chem* 2014; 289: 26847-26858 [PMID: 25112868 DOI: 10.1074/jbc.M114.590554]
- 34 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
- 35 Kamada N, Núñez G. Role of the gut microbiota in the development and function of lymphoid cells. *J Immunol* 2013; 190: 1389-1395 [PMID: 23378581 DOI: 10.4049/jimmunol.1203100]
- 36 Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-573 [PMID: 23828891 DOI: 10.1126/science.1241165]
- 37 Goto Y, Panea C, Nakato G, Cebula A, Lee C, Diez MG, Laufer TM, Ignatowicz L, Ivanov II. Segmented filamentous bacteria antigens presented by intestinal dendritic cells drive mucosal Th17 cell differentiation. *Immunity* 2014; 40: 594-607 [PMID: 24684957 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.005]
- 38 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 12204-12209 [PMID: 20566854 DOI: 10.1073/pnas.0909122107]
- 39 Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veen J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451-455 [PMID: 24226773 DOI: 10.1038/nature12726]
- 40 Kim SV, Xiang WV, Kwak C, Yang Y, Lin XW, Ota M, Sarpel U, Rifkin DB, Xu R, Littman DR. GPR15-mediated homing controls immune homeostasis in the large intestine mucosa. *Science* 2013; 340: 1456-1459 [PMID: 23661644 DOI: 10.1126/science.1237013]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

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

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

炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展

何琼

何琼, 暨南大学附属第一医院消化内科 广东省广州市 510630

何琼, 主治医师, 主要从事炎症性肠病和消化道肿瘤基础与临床应用研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81500420; 广东省自然科学基金, No. 2015A030310114.

作者贡献分布: 本文有何琼独立完成.

通讯作者: 何琼, 主治医师, 510630, 广东省广州市天河区黄埔大道西613号, 暨南大学附属第一医院消化内科. heqiong_82@126.com

收稿日期: 2018-10-13

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2019-03-08

Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease

Qiong He

Qiong He, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81500420; Guangdong Natural Science Foundation, No. 2015A030310114.

Corresponding author: Qiong He, Attending Physician, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Jinan University, 613 West Whampoa Road, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. heqiong_82@126.com

Received: 2018-10-13

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2019-03-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease that mainly affects the digestive

tract. In addition to intestinal manifestations, it also has many extraintestinal manifestations. There have been a number of reports of IBD with secondary opportunistic infections, perforation, cancer, *etc.* IBD is reported with more and more cardiovascular events, but the conclusions are still controversial. At present, clinicians pay insufficient attention to the assessment of cardiocerebral and peripheral vascular risks in IBD. This article reviews the relevant literature on cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular risks in IBD published in recent years, with an aim to help clinicians be familiar with these risks and develop individualized management regimens in clinical practice.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Cardiovascular; Cerebrovascular; Peripheral vascular; Risk

He Q. Cardiocerebral and peripheral vascular risks in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(5): 341-346
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/341.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.341>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种主要累及消化道的慢性疾病,除了肠道症状以外还有肠道外其他临床表现. IBD继发机会性感染、穿孔、狭窄、癌变等已有诸多报道. 随着IBD并发心血管事件报道越来越多,且研究存有争议,而临床医生也对其风险评估和重视不足. 本文查阅国内外近年来发表的相关文献,就IBD心血管风险研究进展进行综述,旨在让临床医生对其风险熟悉并结合临床制定好个体化管理.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 心血管风险

核心提要: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病率和患病率在我国有上升趋势, 同时其合并症也多见。机会性感染、穿孔、狭窄、手术风险、癌变等风险已存在诸多报道。心脑血管风险在近年来报道逐渐增多, 了解和熟悉IBD继发心脑血管风险, 有助于临床对其风险的预估和患者个体化管理。

何琼. 炎症性肠病心脑血管及外周血管风险研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(5): 341-346

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i5/341.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i5.341>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种主要累及消化道的慢性炎症性疾病, 主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(crohn's disease, CD)2种类型。UC好发年龄30-40岁, CD好发于20-40岁, 两者均无明显性别分布差异。近年来的流行病学数据显示, IBD在世界范围内的发病率呈升高趋势, 其中发达国家高于发展中国家, 城市高于农村^[1,2]。IBD是一种慢性疾病, 其并发症也多见, 既往研究对IBD并发机会性感染、穿孔、肠道狭窄、癌变、手术风险有诸多报道和描述。随着近些年来IBD发病率在欧美和亚洲都有升高, 对IBD认识增多和诊疗水平的进步, 其继发心血管风险的报道逐渐增多, 我们就IBD心血管风险予以重点阐述。

1 IBD与冠状动脉性心脏病

近年来有研究发现, 促炎因子导致的炎症可引起动脉僵硬和内膜增厚。动脉粥样硬化被认为是一种炎症性疾病, 其激活的内皮细胞产生的趋化信号驱使免疫细胞在动脉壁浸润^[3]。此外, 激活的巨噬细胞、T细胞、肥大细胞在斑块破裂的位置分泌促炎因子如IL-6、TNF、蛋白酶、凝血因子、氧自由基和活性分子等物质使其病变不稳定^[4]。这些分子抑制稳定的纤维帽的形成、促使血小板的激活、破裂、血栓形成和缺血的发生。

研究者把动脉僵硬度和颈动脉内膜厚度作为早期动脉粥样硬化的标志物, 结果发现IBD患者与主动脉僵硬、左心室收缩和舒张功能不全有关, 他们发现IBD患者的平均动脉内膜中层厚度要比非IBD患者更厚, 血管扩张度更低, 但其潜在的机制并不十分清楚^[5-8]。众所周知, 临床上高脂血症与心血管疾病风险紧密相关, 增

加心血管事件的发生率和死亡率。进一步有研究发现高总胆固醇和高甘油三酯在IBD患者比对照组患者更为常见, 特别是CD, 且与IBD严重性呈正相关^[9]。

随着基础研究和亚临床研究发现, 临床研究也进一步开展。2008年由加拿大Bernstein等^[10]人发起的一个群体研究发现相对于非IBD患者, IBD增加患缺血性心脏病风险高达26%, 其中CD患者风险比UC患者略高, 但没有性别差异。另一项来自美国的临床研究发现, >40岁的女性IBD患者患心肌梗死(myocardial infarction, MI)的风险明显增加^[11]。同样, 一项来自美国单中心研究对纳入住院的IBD患者进行分析后发现, 住院IBD患者并发冠状动脉性心脏病(coronary heart disease, CHD)的风险是因其他原因住院非IBD患者的4倍, 在调节年龄、性别和其他CHD风险因素后分析后, 住院IBD患者CHD风险仍是对照组的2.6倍^[12]。一项纳入3个研究的系统回顾表明, 相对于普通人群, 不论是年轻IBD还是老年IBD患者, 其CHD风险都是增加的^[13]。然而一项横断面研究纳入住院IBD和对照组发现, IBD并不增加CHD风险, 反而是一种保护性因素^[14]。由于该研究存在明显的选择偏倚, 其结果仍需谨慎解释。2011年一项来自英国社区数据库研究纳入了9829名CD患者, UC 15498名患者, 其研究结果发现IBD患者患急性MI的风险明显增加^[15]。由于该研究并未控制混杂因素而进行分析得出的结论, 其MI的风险可能更低。

另一项来自丹麦全国注册数据库超过4600000个体的研究分析了28833个IBD患者, 随访后发现IBD患者的CHD风险高达59%, 明显高于非IBD患者。在排除混杂因素后分析发现, IBD明确诊断后随访的第1年内患者的CHD风险增加了2倍, 而在随后的随访1-13年期间, CHD的风险增加了20%, UC和CD风险无明显差异, 女性风险高于男性^[16]。随后的一项研究使用与上述研究同样的数据分析, 与其不同的是, 研究者将IBD分类为加重、持续活动、缓解期进行分析, 结果发现其增加CHD风险分别占49%、5%、1%, 可以认为IBD缓解期发生CHD的风险是很小的^[17]。然而, 该研究的测量偏倚和纳入人群的急性疾病(比如血容量过低、贫血)本身就增加短期心血管事件的发生率, 有助于增加上述的风险比。而一项来自瑞典的研究发现住院UC患者明显增加CHD风险, CD风险也升高, 但不如UC明显^[18]。

一项来自台湾随访长达13年的队列研究显示, IBD急性冠脉综合征发生率高达占87%, 总体来说是非IBD患者的1.72倍, 其中20-39岁的IBD患者风险最高, 是非IBD患者的3.28倍^[19]。研究发现每年至少住院2次的IBD患者发生ACS风险是仅住院1次IBD患者20倍, 且与IBD严重程度密切相关。而一项英国研究发现, IBD虽然并

发缺血性心脏病的风险增高, 但许多患者在诊断IBD前就发生了心肌缺血, 而在IBD诊断后第1年缺血性心脏病发生率也发现明显升高, 其中UC并发缺血性心脏病风险最高^[20]. 来自美国的McAuliffe等^[21]人对30000多例IBD患者的数据分析后发现(其中60%患者随访超过1年), 中-重度IBD患者比轻度的更易发生MI. 而另一项来自美国的研究, 纳入超过500,000住院IBD患者发现, 相对于其他人群因急性MI住院, IBD发生急性MI住院的比例明显更少^[22]. 同样地, Card等^[23]和Emanuel等^[24]人研究也发现IBD并未像既往报道的发生CHD的风险那么高. 最近一项纳入10个队列研究的Meta分析仍表明IBD CHD的风险是有增高, 但由于纳入研究异质性较大, 其结果仍需进一步研究验证^[25].

总的来说大多数研究提示IBD有增加CHD的风险, 但由于上述研究性质以及混杂因素影响, 需要更严格设计、更多的随机对照研究来进一步证实. 对于在IBD前就诊断为高血压病、代谢综合征、糖尿病、高脂血症和动脉硬化的患者, 初次诊断IBD后, 是否继发生血管风险需要引起临床的高度重视, 而对于是否进行CHD的预防策略目前仍未有进一步研究.

2 IBD与脑血管疾病

众所周知, 高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动是卒中的高危因素, 明显增加卒中发生率. 而正如前述所说, 近十年来已发现炎症可以促进动脉粥样硬化的形成和发展, 一些研究者提出IBD是否是脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)高危因素的假设, 由此一些研究者在此假设上进行了研究.

2008年Bernstein等^[10]人的研究第一次对IBD的脑血管风险进行了评估, 他们发现CD的CVD风险是对照组的1.32倍, 而UC并未发现有CVD风险. 随后一项来自英国数据库的巢式病例对照研究表明, 该研究基于群体数据纳入8054个CD患者, 其中1748例患者发生缺血性脑卒中, 是对照组非CD患者的1.1倍^[26]. 同时他们发现, 与对照组相比, 年轻的患者(<50岁, 18-49岁)比年龄稍大的患者(>50岁, 50-80岁)的脑卒中风险更高. 根据CD的流行病学特点, 为了排除年龄、性别对结果的影响, 他们根据年龄、性别进行分层分析, 最后认为年龄和性别对此结果无明显影响. 同样来自英国的另一项研究也表明, IBD与卒中明显相关, 主要是CD, 而UC并未发现关联^[27]. 2012年, 一项来自瑞典的研究对分别纳入2万多名住院CD和UC患者的数据分析发现, CD和UC均增加脑卒中风险, 无论是缺血性脑卒中还是出血性脑卒中^[28]. 由于该研究对纳入的CD和UC是缓解期还是活动期以及是否合并CVD疾病的高危因素疾病等并未明确说明,

因此该结果需要进一步验证. 而3项来自台湾的研究表明CD和UC均增加卒中的风险, 但由于这几项研究使用的数据有重叠, 其研究结果样本其代表性仍有不足^[29-31]. Kristensen等^[32]人的研究发现, 活动期的IBD不仅增加心房颤动风险, 也增加卒中的风险, 但该研究并未分层分析CD和UC其卒中风险差异. 进一步最新的两个系统回顾和Meta分析均表明IBD与卒中存在正相关关系, 其结果均提示IBD增加患者患卒中的风险^[33,34].

3 IBD与静脉栓塞

IBD发生静脉栓塞(venous thromboembolism, VTE)在多年前就有报道, 但并未引起临床重视, 直到2008年美国胸科医师协会提出IBD是VTE的风险因素之一^[35], 但在2012年版本又并未提及. 欧美国家曾发起问卷调查, 得出的结论是临床医师对其VTE的风险及管理仍是存在不确定性^[36-38]. 随后陆续有研究开始对IBD的VTE风险进行大样本评估, 许多研究表明IBD发生VTE的风险是非IBD患者1-4倍, 有些研究甚至更高, 达8-9倍, 特别是活动期的IBD^[39-41]. 这些研究显示, VTE常见的是深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE), 其他部位如脑静脉、门静脉、肠系膜静脉、视网膜静脉的VTE少见. 对于发生过静脉栓塞的IBD, 再发VTE的风险也升高^[42-44]. 而对于术后IBD, 已有研究表明发生VTE风险是明显升高的^[45,46]. 一项系统回顾和Meta分析研究, IBD患者患VTE是非IBD的2.2倍^[39].

随着对VTE认识增多, 2010年ECCO共识^[47]在对CD共识中指出: 一旦IBD患者诊断DVT和PE, 建议遵循国际指南进行抗凝治疗, 且如果没有明显禁忌, 建议至少抗凝治疗3 mo, 初始治疗可以使用低分子肝素、普通肝素和磺达肝癸钠, 随后用维生素K拮抗剂维持治疗. 同时建议对于严重的CD、长期卧床的和术后CD患者可以进行预防性抗凝治疗, 2017年最新共识意见仍继续上述推荐^[48]. 对于UC, 2012年ECCO共识也提出, 预防性使用低分子肝素可以减少栓塞风险,^[49]最新2017年ECCO共识仍继续建议对住院的或严重非住院UC患者预防性使用, 对已经诊断VTE的患者遵循国际指南进行抗凝治疗^[50].

2014年加拿大胃肠病协会专门提出对IBD静脉血栓的风险评估、预防和治疗^[51], 共识指出: 对于初发且病情活动、没有活动性出血或出血并不严重的住院IBD患者, 建议进行血栓预防性抗凝治疗; 同时对于中-重度的非住院患者, 既往有VTE病史的, 也建议预防性抗凝治疗. 2015年该协会对非住院UC患者的提出更具体和详尽的管理策略^[52]. 次年, 多伦多共识对孕妇合

并IBD进行更细化的阐述^[53]。由于孕妇本身生理的特殊性,对于住院的孕妇合并IBD仍然推荐预防性抗凝治疗。2016年亚太针对CD的共识意见对血栓的预防和治疗未针对性提出相关指导性意见。

2017年一项全国多中心研究显示我国IBD患者VTE发生率为41.45/10万,54.17%为下肢深静脉血栓,1.98%接受预防性抗凝治疗^[54]。既往的国内IBD诊治共识并未将心血管风险考虑在内,随着对IBD认识的不断加深,我国临床和基础研究更趋标准化和规范化,最新炎症性肠病诊断与治疗共识意见(2018)已将IBD血栓的预防和治疗纳入规范,考虑重度UC的血栓风险增加,建议预防性使用低分子肝素^[55];而对于CD,目前暂未做出推荐。

总的来说,即使当前对IBD的VTE风险认识明显提高,各国也提出预防和治疗策略,然而对于预防性和治疗性抗凝治疗的风险与获益目前尚未有大样本数据研究。而且IBD治疗会使用激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物,这些药物使用会是机会性感染的风险增加,从而增加VTE的风险。

4 IBD与外周动脉疾病

近年来研究发现,早期动脉粥样硬化在IBD患者中较为常见。陆续一些研究发现,IBD跟外周动脉栓塞有关,但由于样本量较小,不足以说明IBD增加外周动脉栓塞的风险^[10,11]。最近有研究显示,IBD增加肠系膜动脉缺血的风险,其风险达1-6倍^[14,56,57]。而对于外周动脉栓塞,我国目前仍未有流行病学数据研究。

5 IBD和心血管疾病死亡率

即使许多研究显示IBD有增加心血管疾病的风险,但来自系统回顾和Meta分析的研究显示,IBD并不增加由心血管风险导致的死亡率,无论是UC还是CD^[58-61]。

6 结论

总体来说,目前各国对IBD并发心血管风险有了进一步的认识和提高,也提出相应的预防和治疗管理策略。但IBD病因复杂,临床表现多样,同时可继发其他疾病比如CHD、卒中或机会感染作为首要表现,这些会导致我们对IBD并发心血管风险预防和治疗存在认识和重视程度不够,且国内存在流行病学数据不足等情况,对于今后的临床实践,加深对其认识、开展前瞻性、大样本的多中心临床研究,同时进一步做好预防和获益分析,以期更好地为IBD患者制定个体化防治策略。

7 参考文献

1 Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel

JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-1770 [PMID: 27914657 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2]

2 Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389: 1741-1755 [PMID: 27914655 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1]

3 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241 [PMID: 11001066 DOI: 10.1038/35025203]

4 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695 [PMID: 15843671 DOI: 10.1056/NEJMra043430]

5 Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2017; 68: 447-461 [PMID: 27252243 DOI: 10.1177/0003319716652031]

6 Cappello M, Licata A, Calvaruso V, Bravatà I, Aiello A, Torres D, Della Corte V, Tuttolomondo A, Perticone M, Licata G, Craxì A, Cammà C. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 83-89 [PMID: 27773555 DOI: 10.1016/j.ejim.2016.10.004]

7 Aslan AN, Sarı C, Özer Sarı S, Tayfur Yürekli Ö, Baştuğ S, Sivri S, Ersoy O, Bozkurt E. Association between aortic stiffness and left ventricular function in inflammatory bowel disease. *Cardiol J* 2016; 23: 202-210 [PMID: 26779973]

8 Fan F, Galvin A, Fang L, White DA, Moore XL, Sparrow M, Cicuttini F, Dart AM. Comparison of inflammation, arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors between rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. *J Inflamm (Lond)* 2014; 11: 29 [PMID: 25337037 DOI: 10.1186/s12950-014-0029-0]

9 Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Hashash JG, Barrie A, Swoger J, Baidoo L, Schwartz M, Dunn MA, Koutroubakis IE, Binion DG. Association Between Long-Term Lipid Profiles and Disease Severity in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 865-871 [PMID: 26514677 DOI: 10.1007/s10620-015-3932-1]

10 Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 41-45 [PMID: 18063423 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.016]

11 Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1445-1451 [PMID: 19491858 DOI: 10.1038/ajg.2009.81]

12 Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 741-747 [PMID: 21386828 DOI: 10.1038/ajg.2011.63]

13 Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 382-393.e1 [PMID: 23978350 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.023]

14 Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 287-294 [PMID: 21683298 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.011]

15 Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 875-880 [PMID: 21749853 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.06.032]

16 Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E,

- Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62: 689-694 [PMID: 22961677 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285]
- 17 Kristensen SL, Ahlehojff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e56944 [PMID: 23457642 DOI: 10.1371/journal.pone.0056944]
 - 18 Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012; 7: e33442 [PMID: 22438933 DOI: 10.1371/journal.pone.0033442]
 - 19 Tsai MS, Lin CL, Chen HP, Lee PH, Sung FC, Kao CH. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 502-507 [PMID: 24412991 DOI: 10.1097/01.MIB.0000441200.10454.4f]
 - 20 Close H, Mason JM, Wilson DW, Hungin AP, Jones R, Rubin G. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database. *PLoS One* 2015; 10: e0139745 [PMID: 26461954 DOI: 10.1371/journal.pone.0139745]
 - 21 McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, Parikh A, Faich G, Porter J, Holick C, Esposito D, Zhao Y, Fox I. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the HealthCore Integrated Research Database. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1655-1664 [PMID: 26135040 DOI: 10.1185/03007995.2015.1065242]
 - 22 Barnes EL, Beery RM, Schulman AR, McCarthy EP, Korzenik JR, Winter RW. Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction Are Decreased Among Patients with Inflammatory Bowel Disease Using a Nationwide Inpatient Database. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2229-2237 [PMID: 27542135 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000899]
 - 23 Card TR, Langan SM, Chu TP. Extra-Gastrointestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease May Be Less Common Than Previously Reported. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2619-2626 [PMID: 27193564 DOI: 10.1007/s10620-016-4195-1]
 - 24 Emanuel G, Charlton J, Ashworth M, Gulliford MC, Dregan A. Cardiovascular risk assessment and treatment in chronic inflammatory disorders in primary care. *Heart* 2016; 102: 1957-1962 [PMID: 27534979 DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310111]
 - 25 Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 [PMID: 28768646 DOI: 10.1161/JAHA.117.005892]
 - 26 Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1387-1392 [PMID: 20014016 DOI: 10.1002/ibd.21187]
 - 27 Dregan A, Charlton J, Chowienzyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014; 130: 837-844 [PMID: 24970784 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009990]
 - 28 Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012; 12: 41 [PMID: 22708578 DOI: 10.1186/1471-2377-12-41]
 - 29 Huang WS, Tseng CH, Chen PC, Tsai CH, Lin CL, Sung FC, Kao CH. Inflammatory bowel diseases increase future ischemic stroke risk: a Taiwanese population-based retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 561-565 [PMID: 24906568 DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.009]
 - 30 Keller JJ, Wang J, Huang YL, Chou CC, Wang LH, Hsu JL, Bai CH, Chiou HY. Increased risk of stroke among patients with ulcerative colitis: a population-based matched cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 805-812 [PMID: 24740513 DOI: 10.1007/s00384-014-1862-6]
 - 31 Keller JJ, Wang J, Hwang YL, Chou CC, Wang LH, Hsu JL, Bai CH, Chiou HY. Increased risk of stroke among patients with Crohn's disease: a population-based matched cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 645-653 [PMID: 25608496 DOI: 10.1007/s00384-015-2132-y]
 - 32 Kristensen SL, Lindhardtsen J, Ahlehojff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 2014; 16: 477-484 [PMID: 24108228 DOI: 10.1093/europace/eut312]
 - 33 Xiao Z, Pei Z, Yuan M, Li X, Chen S, Xu L. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 2774-2780 [PMID: 26360973 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.008]
 - 34 Yuan M, Zhou HY, Xiao XL, Wang ZQ, Yao-Zhi, Yin XP. Inflammatory bowel disease and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2016; 202: 106-109 [PMID: 26386936 DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.190]
 - 35 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S [PMID: 18574271 DOI: 10.1378/chest.08-0656]
 - 36 Razik R, Bernstein CN, Sam J, Thanabalan R, Nguyen GC. Survey of perceptions and practices among Canadian gastroenterologists regarding the prevention of venous thromboembolism for hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 795-798 [PMID: 23166902]
 - 37 Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e1-e6 [PMID: 22476043 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824c0dea]
 - 38 Sam JJ, Bernstein CN, Razik R, Thanabalan R, Nguyen GC. Physicians' perceptions of risks and practices in venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 46-52 [PMID: 23053902 DOI: 10.1007/s10620-012-2435-6]
 - 39 Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, Mine T. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 953-962 [PMID: 23550660 DOI: 10.1111/apt.12294]
 - 40 Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, Biedermann L, Calanca L, Mazzolai L; Swiss IBD Cohort Study Group. Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1200-1205 [PMID: 27211077 DOI: 10.1080/00365521.2016.1185464]

- 41 Kuy S, Dua A, Chappidi R, Seabrook G, Brown KR, Lewis B, Rossi PJ, Lee CJ. The increasing incidence of thromboembolic events among hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Vascular* 2015; 23: 260-264 [PMID: 24986868 DOI: 10.1177/1708538114541799]
- 42 Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, Haas T, Kaser A, Feichtenschlager T, Fuchssteiner H, Knoflach P, Vogelsang H, Miehsler W, Platzer R, Tillinger W, Jaritz B, Schmid A, Blaha B, Dejaco C, Eichinger S. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139: 779-787, 787.e1 [PMID: 20546736 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.026]
- 43 Canero A, Parmeggiani D, Avenia N, Atelli PF, Goffredi L, Peltrini R, Madonna I, Ambrosino P, Apperti S, Apperti M. Thromboembolic tendency (TE) in IBD (Inflammatory bowel disease) patients. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 313-317 [PMID: 22759469]
- 44 Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, Hollenbeak CS, Koltun WA, Messaris E. Ulcerative Colitis Is Associated With an Increased Risk of Venous Thromboembolism in the Postoperative Period: The Results of a Matched Cohort Analysis. *Ann Surg* 2015; 261: 1160-1166 [PMID: 24983992 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000788]
- 45 Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SR, Murray JJ, Holubar SD. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 1138-1144 [PMID: 23044674 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182698f60]
- 46 Brady MT, Patts GJ, Rosen A, Kasotakis G, Siracuse JJ, Sachs T, Kuhnen A, Kunitake H. Postoperative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Abdominal Surgery for IBD: A Common but Rarely Addressed Problem. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 61-67 [PMID: 27926558 DOI: 10.1097/DCR.0000000000000721]
- 47 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101 [PMID: 21122490 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.09.009]
- 48 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-149 [PMID: 27660342 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169]
- 49 Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 991-1030 [PMID: 23040451 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002]
- 50 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769-784 [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]
- 51 Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, Geerts W, Bressler B, Butzner JD, Carrier M, Chande N, Marshall JK, Williams C, Kearon C. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835-848.e6 [PMID: 24462530 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042]
- 52 Ananthakrishnan AN, Kane SV. The Toronto consensus guidelines for nonhospitalized ulcerative colitis: a welcome update but not the end of the story. *Gastroenterology* 2015; 148: 877-880 [PMID: 25805424 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.025]
- 53 Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, Leontiadis GI, Tse F, Mahadevan U, van der Woude CJ; IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734-757.e1 [PMID: 26688268 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.003]
- 54 曹倩, 柳高, 陈梅, 朱韩, 田张, 张缪, 于施. 中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查: 一项全国多中心回顾性研究. *中华炎性肠病杂志* 2017; 1: 24-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007]
- 55 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年, 北京). *中华消化杂志* 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 56 Huerta C, Rivero E, Montoro MA, García-Rodríguez LA. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 969-978 [PMID: 21366637 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04614.x]
- 57 Tsai MS, Lin CL, Chen HP, Lee PH, Sung FC, Kao CH. Long-term risk of mesenteric ischemia in patients with inflammatory bowel disease: a 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Am J Surg* 2015; 210: 80-86 [PMID: 25457233 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.026]
- 58 Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 662-667 [PMID: 17156143 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01018.x]
- 59 Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 347-353 [PMID: 19572377 DOI: 10.1002/ibd.21007]
- 60 Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 599-613 [PMID: 23388544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae]
- 61 Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 469-479 [PMID: 24183231 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.021]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和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: y.j.ma@wjgnet.com

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <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tl/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应改为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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为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致谢中. 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^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 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: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

