

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 8 日 第 28 卷 第 21 期 (Volume 28 Number 21)



21 / 2020

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

- 1053 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展
刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信
- 1059 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望
贾延芳, 郑健, 高英堂

临床研究

- 1068 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性
赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

文献综述

- 1076 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染
赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂
- 1084 cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究
王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国
- 1090 析述泄泻的“同病异治”
李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

临床实践

- 1096 CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情
沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

病例报告

- 1102 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例
马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

消 息

- 1075 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯
1083 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1101 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1106 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科副主任医师, 福建医科大学硕士生导师, 莆田学院副教授, 福建省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医会胸部肿瘤分会理事. 2014年北京大学访问学者, 赴北京大学人民医院胸外科访问进修一年, 师从王俊院士. 主持福建省卫生厅及莆田市科技计划项目课题, 任《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》等国内核心期刊杂志上发表论文10余篇.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 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 2020-11-08

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@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

Telephone: +1-925-3991568

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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 21 November 8, 2020

EDITORIAL

- 1053 Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice
Liu JY, Chen HY, Zhang GX.
- 1059 Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases
Jia YF, Jian Z, Gao YT

CLINICAL RESEARCH

- 1068 Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps
Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW

REVIEW

- 1076 Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection
Zhao YZ, You J, Liu HE
- 1084 Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer
Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG
- 1090 Analysis of "treating the same disease with different therapies" in patients with diarrhea
Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ

CLINICAL PRACTICE

- 1096 Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis
Shen WF, Xu HG, Zhang XR

CASE REPORT

- 1102 Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases
Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 21 November 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian, Teaching Hospital, Fujian Medical University. No. 449 Nanmenxi Street, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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.

胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信, 大连医科大学中西医结合临床重点学科实验室 辽宁省大连市 116044

张桂信, 大连医科学附属第一医院普外三科 辽宁省大连市 116011

张桂信, 主任医师, 主要从事腹部急症外科疾病的研究。

基金项目: 辽宁省中医药临床重点学科能力提升建设项目, No. LNZYXZK201903; 辽宁省重点研发指导计划项目, No. 2019JH 8/10300028.

作者贡献分布: 本文由刘嘉悦、陈海洋在张桂信教授的指导下完成; 刘嘉悦负责资料整理与文章撰写; 陈海洋负责资料收集; 张桂信教授负责论文框架构思与修订工作。

通讯作者: 张桂信, 博士, 教授, 主任医师, 116011, 辽宁省大连市中山路222号, 大连医科学附属第一医院普外三科. zgxm0109@126.com

收稿日期: 2020-05-18

修回日期: 2020-07-31

接受日期: 2020-08-31

在线出版日期: 2020-11-08

Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang

Jia-Yue Liu, Hai-Yang Chen, Gui-Xin Zhang, Laboratory of Clinical Key Disciplines of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

Gui-Xin Zhang, Department of Acute Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Supported by: The Key Discipline of Liaoning Traditional Chinese Medicine Clinical Ability Promote Construction Project, No. LNZYXZK201903; Development Guidance Plan Projects in Liaoning Province, No. 2019JH 8/10300028.

Corresponding author: Gui-Xin Zhang, PhD, Professor, Chief

Physician, Department of Acute Abdominal Surgery, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, No. 222 Zhongshan Road, Dalian 116011, Liaoning Province, China. zgxm0109@126.com

Received: 2020-05-18

Revised: 2020-07-31

Accepted: 2020-08-31

Published online: 2020-11-08

Abstract

GPBAR1 is the first confirmed G protein coupled bile acid membrane receptor, which is widely expressed in the liver, gallbladder, kidney, intestine, and the nervous and cardiovascular systems. During the development of obstructive jaundice (OJ), GPBAR1 is activated by bile acid signal and mediates different signal transduction pathways, thus playing a corresponding role in the pathogenesis of OJ. GPBAR1 may be a potential therapeutic target for the treatment of OJ by controlling inflammation, regulating the function of bile duct epithelial barrier, inhibiting renal oxidative stress, and regulating intestinal mucosal barrier and intestinal flora, pruritus and sensory disturbance, and cardiovascular function. This article reviews the role and significance of GPBAR1 in the pathogenesis of OJ.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bile acid; Membrane receptor; GPBAR1; TGR5; M-BAR; Obstructive jaundice

Citation: Liu JY, Chen HY, Zhang GX. Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1053>

摘要

Gpbar1是第一个被证实的G蛋白偶联胆汁酸膜受体, 其广泛表达于体内肝、胆、肾、肠、神经与心血管系统等. 梗阻性黄疸发生时, Gpbar1被胆汁酸信号激活, 介导不同的信号转导通路, 从而在梗阻性黄疸的发病过程中发挥着相应的病理生理功能. Gpbar1通过控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍、调控心血管功能等, 可能是梗阻性黄疸的潜在治疗靶点. 本文对Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展进行了综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胆汁酸; 膜受体; Gpbar1; TGR5; M-BAR; 梗阻性黄疸

核心提要: 胆汁酸膜受体Gpbar1被胆汁酸激活后, 通过介导不同的信号转导通路, 在梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)的发生发展过程中发挥着控制炎症、调节胆管上皮屏障功能、抑制肾脏氧化应激、调节肠粘膜屏障与肠道菌群、调控瘙痒与感觉障碍和调控心血管功能等作用. 深入研究其调控机制, 有望为OJ的治疗提供新的靶点.

文献来源: 刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信. 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展. 世界华人消化杂志. 2020; 28(21): 1053-1058

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1053.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1053>

0 引言

梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)是一种常见的临床症状, 常表明可能有一个重要的潜在疾病的过程^[1]. 它可由炎症、结石、肿瘤等多种原因引起, 在其发生、发展的过程中, 亦常伴有全身各个系统器官的生理病理改变, 如在围手术期易发生感染、败血症、多器官功能障碍综合征等多种并发症, 严重影响患者的预后. 尤其是在恶性OJ发生时, 如未进行及时的临床干预, 患者的平均生存期不会超过3 mo^[2]. 近些年, 重要的胆汁酸信号机制及其在OJ中作用的发现, 增加了人们对胆汁酸(bile acid, BA)及胆汁酸受体研究的兴趣.

胆汁酸是胆固醇的最终代谢产物, 也是一种信号分子, 它可以激活胆汁酸受体, 具有调节胆汁酸、葡萄糖、脂质稳态和能量消耗的作用. 已经发现了两种主要的胆汁酸受体: 胆汁酸核受体—法尼酯衍生物X受体和胆汁酸膜受体—Gpbar1^[3]. Gpbar1是G蛋白偶联受体

(G protein-coupled receptor, GPCR)超家族的成员, 也被称为GPCR19或TGR5, 于2002年发现并首次报道. 当BA信号与Gpbar1结合时, 他能诱导cAMP的产生, 将信号传至胞内. 已证实, GPCR家族通过激活多种效应途径将细胞外信号转导至胞内并激活下游级联反应, 因此很多新的药物均将它作为潜在的治疗靶点^[4]. Gpbar1在机体内几乎无处不在, 并已在人类和啮齿动物肝脏的不同非实质细胞中检测到. Gpbar1的mRNA和蛋白质还在多种组织中被检测到, 包括肝脏、胆囊、胰腺、肠道和脂肪组织, 以及中枢、外周神经系统和肾脏等^[5-8]. Gpbar1在不同器官细胞的表达不同, 引起不同的临床症状. 本文就Gpbar1在OJ的发病机制中的意义及研究进展进行综述.

1 Gpbar1抑制OJ引起的炎症反应, 发挥免疫调节的作用

胆汁酸介导的受体信号转导激活与炎症的控制密切相关. OJ发生时, 常伴随着对细菌感染的高度敏感性. 报道显示, 单核细胞和巨噬细胞会抑制吞噬活性并抑制炎性细胞因子的产生, 这表明BA通过Gpbar1发挥免疫调节作用^[9,10]. 在胆汁淤积条件下, 胆汁酸通过Gpbar1介导巨噬细胞向调节性巨噬细胞转化, 是机体自我保护反馈回路的一部分, 它保护肝脏组织在炎症反应过程中免受巨噬细胞的过度活化^[11]. Kupffer细胞是位于肝窦内的巨噬细胞, 它作为抗原呈递细胞, 产生许多内毒素相关的炎症介质, 在OJ的发病机制中发挥重要作用. 当胆道处于梗阻状态时, 肠粘膜屏障功能受损, 肠道细菌移位, Kupffer细胞吞噬和清除能力降低, 导致内毒素又名脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)大量产生. 在关于胆汁酸对NLRP3炎性小体的相关研究^[12]中表明, 与野生型小鼠相比, 经过LPS处理的Gpbar1^{+/+}和NLRP3^{+/+}的小鼠, 使用Gpbar1激动剂INT-777后显著降低了小鼠血清的IL-1 β 和IL-18, 而对Gpbar1^{-/-}和NLRP3^{-/-}小鼠几乎无作用, 说明BA可通过Gpbar1信号减轻全身炎症反应并促进NLRP3的磷酸化和泛素化. 该实验证明了胆汁酸通过Gpbar1-cAMP-PKA信号轴抑制NLRP3炎性体的活化, 减轻炎症反应. Kawamata等^[13]的研究也发现, 胆汁酸可由Gpbar1介导增加cAMP产量, 从而抑制巨噬细胞的功能和LPS刺激的细胞因子的产生. 此外, Gpbar1还是核因子 κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)介导的炎症的负调节剂. Gpbar1的激活可抑制I κ B α 的磷酸化、p65的易位、NF- κ B DNA结合活性及其转录活性^[14]. 也有研究显示, Gpbar1通过JNK依赖性途径介导了BA诱导的小鼠Kupffer细胞中炎性细胞因子表达改变^[15].

Gpbar1可能通过cAMP-PKA、NF- κ B与JNK信号转导通路, 参与OJ生理病理中的炎症调节反应, 抑制细胞因子的过量产生, 从而减轻肝损伤^[16].

2 Gpbar1调节OJ胆管上皮屏障功能, 介导胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用

Gpbar1在肝脏细胞中表达很低, 但是在胆管细胞中高度富集^[17]. 其分别在胆管细胞的纤毛、质膜、细胞内空间、囊泡和内质网等亚细胞定位中被检测到, 具有控制氯化物分泌、胆管细胞增殖与胆囊充盈的作用. 这就决定了胆管细胞对胆汁酸受体Gpbar1介导的信号通路具有功能性反应^[18]. 在胆总管结扎小鼠模型中, Gpbar1通过调节胆管细胞旁通透性, 保护肝实质免受胆汁对胆管上皮的渗透, 以此来减轻胆汁淤积对肝实质细胞的损伤^[19]. Merlen等^[20]分别通过体内和体外研究表明: BA通过Gpbar1介导的信号途径影响结合粘附分子A(junctional adhesion molecule A, JAMA-A)的表达和磷酸化, 保护肝脏免受实验性OJ造成的胆汁的渗漏. 这说明JAMA-A是Gpbar1依赖的BA信号通路的下游效应因子, Gpbar1通过靶向调控胆管细胞的紧密连接的表达, 调节胆管上皮的屏障功能.

胆管细胞增殖是OJ发生时的一个重要标志. Reich等^[21]的研究显示: BA喂养对野生型小鼠的胆管细胞增殖有诱导作用, 而对Gpbar1^{-/-}小鼠(Gpbar1敲除小鼠)无诱导作用. 在结扎胆总管后, 与Gpbar1^{-/-}小鼠相比, 野生型小鼠的胆管细胞具有更明显的增殖反应. 这可能与Gpbar1介导cAMP水平升高和蛋白激酶A-Src-MEK-ERK1/2信号级联激活有关^[21]. 而牛磺胆酸和牛磺胆酸作为有效的Gpbar1激动剂, 均可促进胆管细胞的增殖^[22]. 进一步证明了Gpbar1是BA诱导的体内和体外胆管细胞增殖的重要介质. 这些机制可以在胆汁淤积条件下保护胆管细胞免受BA毒性的影响.

此外, Gpbar1还具有控制胆囊平滑肌收缩和胆囊充盈的功能. 当胆囊平滑肌功能障碍, 胆囊扩张, 胆汁淤积, 导致了胆结石的形成与发展, 而胆结石可加重胆道的梗阻状态, 进一步加剧OJ的发展. 疏水性胆盐可激活胆囊平滑肌上的Gpbar1, 从而激活cAMP/PKA通路, 打开K(ATP)通道, 使膜发生超极化, 从而降低胆囊平滑肌的活性^[23]. 李婷婷等^[24]的实验表明: Gpbar1^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比, 胆汁流动减少; 而在静脉、腹腔或口服Gpbar1激动剂INT-777时, 胆汁流量明显增加. 这在一定程度上也说明了Gpbar1还发挥着调节胆汁分泌的作用.

3 Gpbar1抑制线粒体氧化应激, 减轻OJ肾脏损伤

肾脏损伤是OJ的主要并发症, 严重者可引起肾功能衰竭和慢性肾病. 张洋等^[25]的实验结果证实: 大鼠在胆总管结扎14 d后会致肾脏损伤的发生, Gpbar1在肾脏的表达明显减少. 说明胆汁酸受体Gpbar1在OJ大鼠肾脏中的表达变化与OJ导致的肾脏损伤程度呈负相关^[25]. 近

年来, 线粒体的损伤与功能障碍被认为急性肾损伤发病机制的中心环节, 可引起肾脏细胞的损伤、凋亡甚至坏死. Yang等^[26]的研究结果显示: Gpbar1可明显减轻线粒体的氧化应激, 减轻肾脏的炎症和纤维化. 当使用中药茵陈蒿汤与清热利胆汤进行干预后, 促进了Gpbar1在OJ大鼠中的表达, 抑制了肾脏线粒体氧化应激, 减弱了肾脏的损伤程度^[27]. 总之, 从胆汁酸受体Gpbar1角度出发, 可为OJ肾损伤的治疗和预防提供潜在的治疗策略与靶点.

4 Gpbar1减轻OJ肠粘膜屏障损伤, 调节肠道菌群变化

OJ发生时, 肠腔内胆汁减少或消失. 肠粘膜屏障受损, 肠通透性增强, 肠内细菌和内毒素转位进入血液, 引起严重的细菌血症和内毒素血症. 这是导致OJ的主要死亡原因. 这与肠上皮细胞增殖受损、凋亡增加、氧化应激增强和紧密连接损伤密切相关. 体内研究表明, 与野生型大鼠相比, Gpbar1^{-/-}大鼠在肠内皮中紧密连接蛋白封闭蛋白的表达降低, ZO-1的定位发生改变, 从而导致肠道通透性增加, 肠屏障功能受损^[28]. 而肠上皮细胞在牛磺胆酸盐(Gpbar1激动剂)的生理浓度下生长的肠上皮细胞在体外表现出增加的增殖活性^[29]. Ji等^[30]的研究进一步证实了这一点. 通过建立胆管结扎(bile duct ligation, BDL)大鼠动物模型和LPS诱导的细胞模型, 并使用鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)喂养, CDCA可减轻BDL大鼠的肠道损伤, 上调Gpbar1在BDL大鼠的表达, 减弱LPS诱导的增殖抑制, 而当Gpbar1缺失时则相反. 这一发现说明CDCA可通过上调OJ中Gpbar1的表达来促进肠上皮细胞增殖并减少粘膜损伤. 因此, 肠腔中胆汁的存在有利于正常的肠道粘膜屏障功能. Gpbar1作为胆汁酸的膜受体, 可促进肠道细胞的增殖, 在OJ引起的肠粘膜损伤的恢复中起作用, 可将其作为新的治疗靶点.

很多研究证实肠道菌群平衡在OJ的重要作用. 当胆道处于梗阻状态, 胆汁无法进入肠道, 肠道致病菌繁殖, 菌群失调, 肠粘膜屏障功能受损, 继而引发多种生理功能障碍. 相关研究已证明, 通过肠内输送的胆汁酸对肠道菌群进行外源调节后, 肝脏和肠道病理学会有所改善. 当使用牛黄去氧胆酸治疗BDL大鼠发生的细菌移位, 有利于保护肠粘膜的完整性. 说明胆汁酸对肠道菌群具有抗菌和调节作用^[31]. Jain等^[32]的研究显示: 齐墩果酸(Gpbar1激动剂)可通过调节肠道Gpbar1受体并调节肠道生物的多样性. Cipriani等^[28]通过的研究也进一步证明了Gpbar1通过调节宿主的免疫系统, 以此来改变肠道菌群的结构. 总之, 通过靶向调节Gpbar1信号, 调节肠道微生物群的稳态, 为纠正OJ时的肠道病理损伤提供了新

的思路。

5 Gpbar1调节OJ引起的瘙痒和感觉功能障碍

部分OJ病人还伴有瘙痒和痛觉改变的临床表现, 一般认为是胆汁中的胆汁酸的浓度过高进入循环和组织造成的。研究发现, Gpbar1介导了BA诱导瘙痒和痛觉缺失。Gpbar1由传递瘙痒和疼痛的感觉神经元表达, 它通过增强神经元兴奋性, 刺激背部神经节和脊髓的肽能神经元释放胃泌素释放肽和亮氨酸脑啡肽, 痒和疼痛的调节剂。在Gpbar1功能丧失的小鼠中, BA诱导的瘙痒和镇痛反应减弱或缺失, 而在Gpbar1功能恢复的小鼠中, 抓痒反应加剧^[33,34]。因此, BA可激活感觉神经上的Gpbar1, 从而刺激脊髓中传递痒和痛觉缺失的神经肽释放。进一步的研究^[35]发现, Gpbar1与瞬时受体电位离子通道蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)在皮肤的初级传入神经元群体中共表达, Gpbar1可通过Gβγ和蛋白激酶C介导的机制激活HEK293细胞中的TRPA1, TRPA1对于BA诱发脊髓中的致敏神经肽释放, 激活脊髓神经元和抓挠行为是必需的。该研究^[36]还报道了, 在胆汁淤积小鼠模型中, 当胆汁酸与Gpbar1结合, 其以阿片样物质依赖性的方式引起由Gpbar1受体介导的抓挠行为。这可能是Gpbar1介导的瘙痒行为的又一潜在机制。此外, Robering等^[37]的研究还表明, Gpbar1和溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)受体的双重表达可能允许胆汁盐调节LPA反应。LPA水平及其形成酶自分泌运动蛋白水平升高, 与瘙痒严重程度和治疗反应相关。它可激活神经胶质细胞, 调节神经元反应性和瘙痒和疼痛等感觉。为了进一步减轻这种临床表现, Hussain等^[38]还通过使用紫外线光疗的方法, 增加胆盐的尿排泄水平, 改变胆盐的分布, 降低总血清胆盐水平, 减少对Gpbar1的活化, 从而减少瘙痒症状。这些研究成果均揭示了Gpbar1在介导小鼠BA诱导的瘙痒和感觉功能障碍中的新作用。

6 Gpbar1调节OJ时的心血管功能

近年来, BA对心血管功能的调节作用已被相关学者报道。BA可通过调节窦房和心室心肌细胞的通道电导和钙动力学来降低心率, 并通过内皮依赖性和非依赖性机制调节血管紧张度。一般认为, 当OJ发生时, 血清BA升高, 改变了血管动力学, 这是导致心血管疾病发展的又一原因。在妊娠肝内胆淤积症中, BA引起的心律不齐引起了胎儿发病和子宫内猝死。当使用胆汁酸牛黄胆酸盐刺激大鼠心肌细胞后, 可以急剧改变心肌细胞收缩的速率和节律并引起异常的单个细胞Ca²⁺动态的变化^[39]。最近的研究^[40]显示, 心肌细胞特异性Gpbar1缺失的小鼠

在横断主动脉缩窄后损害了运动耐力, 并增加了死亡率和收缩衰竭。此外, BA对Gpbar1的激活还参与了心肌细胞中从脂肪酸到葡萄糖氧化的新陈代谢转换^[41]。Ibrahim等^[42]的研究结果显示: 虽然升高的未结合胆汁酸浓度会导致Gpbar1介导的cAMP在心肌细胞中释放, 但这与收缩速率的改变无关。因此, Gpbar1可能参与胆汁淤积状态下在心肌细胞的表达与调控, 但是其确切机制尚待进一步研究。

7 结论

Gpbar1作为重要的胆汁酸膜受体, 广泛表达于全身各个组织与器官中, 具有重要作用与意义。近年来, 关于Gpbar1在OJ中的研究逐渐增多, 其在OJ发病过程中不同组织与器官中的表达, 引起相应的生理病理变化。Gpbar1通过对各种初级与次级胆汁酸的应答, 介导不同的信号转导通路, 从而在OJ的发病过程中发挥着不同的生理功能。在肝巨噬细胞中, 它具有抗炎作用, 导致趋化因子和细胞因子表达减少, 发挥免疫调节的作用; 在胆道与胆囊中, 它通过调节胆道上皮的屏障功能, 促进胆管细胞的增殖与抗凋亡的作用, 并具有调节控制胆囊平滑肌的收缩与胆囊的充盈功能; 在肾脏中, 它通过抑制线粒体氧化应激, 减轻肾脏损伤并发症的发生; 在肠道中, 具有调节肠粘膜屏障和肠道菌群的功能, 减轻肠道病理性损伤; 此外, 其还同诱发瘙痒、调节感觉功能障碍等有关。总之, Gpbar1在OJ发病机制和病理改变中发挥重要作用, 深入研究其调控机制, 有望为疾病的治疗提供新靶点。

8 参考文献

- Roy SK, Lambert A. Obstructive jaundice: a clinical review for the UK armed forces. *J R Nav Med Serv Spring*; 103: 44-48 [PMID: 30088740]
- 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿引流及支架植入术专家共识(2018). *临床肝胆病杂志*; 2019; 35: 504-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.03.010]
- Herman-Edelstein M, Weinstein T, Levi M. Bile acid receptors and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 56-62 [PMID: 29045336 DOI: 10.1097/MNH.0000000000000374]
- 高雅卿, 石亚男, 刘巍. TGR5基本性质及其功能研究进展. *新医学* 2018; 49: 150-154 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.03.002]
- Zhang X, Sui Z, Kauffman J, Hou C, Chen C, Du F, Kirchner T, Liang Y, Johnson D, Murray WV, Demarest K. Evaluation of anti-diabetic effect and gall bladder function with 2-thio-5-thiomethyl substituted imidazoles as TGR5 receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27: 1760-1764 [PMID: 28285911 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.02.069]
- Chiang JY, Pathak P, Liu H, Donepudi A, Ferrell J, Boehme S. Intestinal Farnesoid X Receptor and Takeda G Protein Couple Receptor 5 Signaling in Metabolic Regulation. *Dig Dis* 2017; 35: 241-245 [PMID: 28249273 DOI: 10.1159/000450981]
- Chen X, Lou G, Meng Z, Huang W. TGR5: a novel target for weight maintenance and glucose metabolism. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011: 853501 [PMID: 21754919 DOI:

- 10.1155/2011/853501]
- 8 Yanguas-Casás N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M, Romero-Ramírez L. TUDCA: An Agonist of the Bile Acid Receptor GPBAR1/TGR5 With Anti-Inflammatory Effects in Microglial Cells. *J Cell Physiol* 2017; 232: 2231-2245 [PMID: 27987324 DOI: 10.1002/jcp.25742]
- 9 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 10 Perino A, Pols TW, Nomura M, Stein S, Pellicciari R, Schoonjans K. TGR5 reduces macrophage migration through mTOR-induced C/EBP β differential translation. *J Clin Invest* 2014; 124: 5424-5436 [PMID: 25365223 DOI: 10.1172/JCI76289]
- 11 Haselow K, Bode JG, Wammers M, Ehlting C, Keitel V, Kleinebrecht L, Schupp AK, Häussinger D, Graf D. Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol* 2013; 94: 1253-1264 [PMID: 23990628 DOI: 10.1189/jlb.0812396]
- 12 Guo C, Xie S, Chi Z, Zhang J, Liu Y, Zhang L, Zheng M, Zhang X, Xia D, Ke Y, Lu L, Wang D. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity* 2016; 45: 944 [PMID: 27760343 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.10.009]
- 13 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, Harada M, Yoshida H, Miwa M, Fukusumi S, Habata Y, Itoh T, Shintani Y, Hinuma S, Fujisawa Y, Fujino M. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 9435-9440 [PMID: 12524422 DOI: 10.1074/jbc.m209706200]
- 14 Wang YD, Chen WD, Yu D, Forman BM, Huang W. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1421-1432 [PMID: 21735468 DOI: 10.1002/hep.24525]
- 15 Lou G, Ma X, Fu X, Meng Z, Zhang W, Wang YD, Van Ness C, Yu D, Xu R, Huang W. GPBAR1/TGR5 mediates bile acid-induced cytokine expression in murine Kupffer cells. *PLoS One* 2014; 9: e93567 [PMID: 24755711 DOI: 10.1371/journal.pone.0093567]
- 16 Keitel V, Donner M, Winandy S, Kubitz R, Häussinger D. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372: 78-84 [PMID: 18468513 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.171]
- 17 Reich M, Klindt C, Deutschmann K, Spomer L, Häussinger D, Keitel V. Role of the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5 in Liver Damage. *Dig Dis* 2017; 35: 235-240 [PMID: 28249265 DOI: 10.1159/000450917]
- 18 Masyuk AI, Huang BQ, Radtke BN, Gajdos GB, Splinter PL, Masyuk TV, Gradilone SA, LaRusso NF. Ciliary subcellular localization of TGR5 determines the cholangiocyte functional response to bile acid signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G1013-G1024 [PMID: 23578785 DOI: 10.1152/ajpgi.00383.2012]
- 19 Péan N, Doignon I, Garcin I, Besnard A, Julien B, Liu B, Branchereau S, Spraul A, Guettier C, Humbert L, Schoonjans K, Rainteau D, Tordjmann T. The receptor TGR5 protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013; 58: 1451-1460 [PMID: 23686672 DOI: 10.1002/hep.26463]
- 20 Merlen G, Kahale N, Ursic-Bedoya J, Bidault-Jourdainne V, Simerabet H, Doignon I, Tanfin Z, Garcin I, Péan N, Gautherot J, Davit-Spraul A, Guettier C, Humbert L, Rainteau D, Ebnet K, Ullmer C, Cassio D, Tordjmann T. TGR5-dependent hepatoprotection through the regulation of biliary epithelium barrier function. *Gut* 2020; 69: 146-157 [PMID: 30723104 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316975]
- 21 Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, Klindt C, Kluge S, Kubitz R, Ullmer C, Knoefel WT, Herebian D, Mayatepek E, Häussinger D, Keitel V. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut* 2016; 65: 487-501 [PMID: 26420419 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309458]
- 22 Keitel V, Häussinger D. TGR5 in the biliary tree. *Dig Dis* 2011; 29: 45-47 [PMID: 21691103 DOI: 10.1159/000324127]
- 23 Lavoie B, Balemba OB, Godfrey C, Watson CA, Vassileva G, Corvera CU, Nelson MT, Mawe GM. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol* 2010; 588: 3295-3305 [PMID: 20624794 DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146]
- 24 Li T, Holmstrom SR, Kir S, Umetani M, Schmidt DR, Klierer SA, Mangelsdorf DJ. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 1066-1071 [PMID: 21454404 DOI: 10.1210/me.2010-0460]
- 25 张洋, 张桂信, 汪凯, 谭用, 詹晨. FXR和TGR5在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达变化. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 1234-1240 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i20.1234]
- 26 Yang Z, Xiong F, Wang Y, Gong W, Huang J, Chen C, Liu P, Huang H. TGR5 activation suppressed SIP/SIP2 signaling and resisted high glucose-induced fibrosis in glomerular mesangial cells. *Pharmacol Res* 2016; 111: 226-236 [PMID: 27317945 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.05.035]
- 27 张洋, 赵金龙, 李诗洁, 张桂信. FXR、Gpbar1在梗阻性黄疸大鼠肾脏中的表达及清热利湿中药干预作用. 第三十一届全国中西医结合消化系统疾病学术会议. 中国山东济南, 2019. p. 2 [DOI: 10.26914/c.cnkihy.2019.016554]
- 28 Cipriani S, Mencarelli A, Chini MG, Distrutti E, Renga B, Bifulco G, Baldelli F, Donini A, Fiorucci S. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS One* 2011; 6: e25637 [PMID: 22046243 DOI: 10.1371/journal.pone.0025637]
- 29 Yamaguchi J, Toledo A, Bass BL, Celeste FA, Rao JN, Wang JY, Strauch ED. Taurodeoxycholate increases intestinal epithelial cell proliferation through c-myc expression. *Surgery* 2004; 135: 215-221 [PMID: 14739857 DOI: 10.1016/j.surg.2003.08.025]
- 30 Ji CG, Xie XL, Yin J, Qi W, Chen L, Bai Y, Wang N, Zhao DQ, Jiang XY, Jiang HQ. Bile acid receptor TGR5 overexpression is associated with decreased intestinal mucosal injury and epithelial cell proliferation in obstructive jaundice. *Transl Res* 2017; 182: 88-102 [PMID: 28034761 DOI: 10.1016/j.trsl.2016.12.001]
- 31 Hatipoğlu AR, Oğuz S, Gürcan S, Yalta T, Albayrak D, Erenoglu C, Sağiroğlu T, Sezer YA. Combined effects of tauroursodeoxycholic Acid and glutamine on bacterial translocation in obstructive jaundiced rats. *Balkan Med J* 2013; 30: 362-368 [PMID: 25207142 DOI: 10.5152/balkanmedj.2013.7785]
- 32 Jain AK, Sharma A, Arora S, Blumenkamp K, Jun IC, Luong R, Westrich DJ, Mittal A, Buchanan PM, Guzman MA, Long J, Neuschwander-Tetri BA, Teckman J. Preserved Gut Microbial Diversity Accompanies Upregulation of TGR5 and Hepatobiliary Transporters in Bile Acid-Treated Animals Receiving Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 198-207 [PMID: 27503935 DOI: 10.1177/0148607116661838]

- 33 Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu T, Lyo V, Cattaruzza F, Cevikbas F, Steinhoff M, Nassini R, Materazzi S, Guerrero-Alba R, Valdez-Morales E, Cottrell GS, Schoonjans K, Geppetti P, Vanner SJ, Bunnett NW, Corvera CU. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *J Clin Invest* 2013; 123: 1513-1530 [PMID: 23524965 DOI: 10.1172/JCI64551]
- 34 Cipriani S, Renga B, D'Amore C, Simonetti M, De Tursi AA, Carino A, Monti MC, Sepe V, Zampella A, Fiorucci S. Impaired Itching Perception in Murine Models of Cholestasis Is Supported by Dysregulation of GPBAR1 Signaling. *PLoS One* 2015; 10: e0129866 [PMID: 26177448 DOI: 10.1371/journal.pone.0129866]
- 35 Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, Poole DP, Jensen D, Grace M, McIntyre P, Bron R, Wilson YM, Krappitz M, Haerteis S, Korbmacher C, Steinhoff MS, Nassini R, Materazzi S, Geppetti P, Corvera CU, Bunnett NW. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014; 147: 1417-1428 [PMID: 25194674 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.042]
- 36 Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: From bile acids to opiate agonists: Relevant after all these years. *Med Hypotheses* 2018; 110: 86-89 [PMID: 29317077 DOI: 10.1016/j.mehy.2017.11.002]
- 37 Robering JW, Gebhardt L, Wolf K, Kühn H, Kremer AE, Fischer MJM. Lysophosphatidic acid activates satellite glia cells and Schwann cells. *Glia* 2019; 67: 999-1012 [PMID: 30637823 DOI: 10.1002/glia.23585]
- 38 Hussain AB, Samuel R, Hegade VS, Jones DE, Reynolds NJ. Pruritus secondary to primary biliary cholangitis: a review of the pathophysiology and management with phototherapy. *Br J Dermatol* 2019; 181: 1138-1145 [PMID: 30920648 DOI: 10.1111/bjd.17933]
- 39 Gorelik J, Harding SE, Shevchuk AI, Koralage D, Lab M, de Swiet M, Korchev Y, Williamson C. Taurocholate induces changes in rat cardiomyocyte contraction and calcium dynamics. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 191-200 [PMID: 12149111 DOI: 10.1042/cs1030191]
- 40 Desai Moreswar S, Eblimit Z, Karpen Saul J, Moore David D, Penny Daniel J. Abstract 18219: TGR5 - a Novel Membrane Receptor for Bile Acids Regulates Myocardial Response to Exercise, Catecholamine and Pressure Overload Induced Stress. *Circulation* 2014; 130: A18219-A18219 [DOI: 10.1161/circ.130.suppl_2.18219]
- 41 Watanabe M, Houten SM, Matak C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-489 [PMID: 16400329 DOI: 10.1038/nature04330]
- 42 Ibrahim E, Diakonov I, Arunthavarajah D, Swift T, Goodwin M, McIlvride S, Nikolova V, Williamson C, Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep* 2018; 8: 7110 [PMID: 29740092 DOI: 10.1038/s41598-018-25569-4]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 张砚梁



针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

贾延芳, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170

郑健, 天津市第一中心医院检验科 天津市 300192

高英堂, 天津市第三中心医院, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所 天津市 300170

贾延芳, 天津医科大学2019级硕士研究生, 主要从事乙肝病毒感染及其相关肝病的转化医学研究。

基金项目: 天津市科技局项目, Nos.17JCYBJC26100, 19ZXDBSY00030.

作者贡献分布: 本文由贾延芳与郑健查阅文献, 整理并完成初稿; 高英堂教授审校。

通讯作者: 高英堂, 博士, 研究员, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院, 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所. gaoyt816@163.com

收稿日期: 2020-05-30

修回日期: 2020-08-27

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases

Yan-Fang Jia, Zheng Jian, Ying-Tang Gao

Yan-Fang Jia, Tianjin Medical University Third Center Clinical College, Tianjin 300170, China

Zheng Jian, Department of Clinical Laboratory Medicine, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Ying-Tang Gao, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Plan Project, No. 17JCYBJC26100 and No. 19ZXDBSY00030.

Corresponding author: Ying-Tang Gao, PhD, Researcher, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal

Life Support for Critical Diseases, Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, No. 83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. gaoyt816@163.com

Received: 2020-05-30

Revised: 2020-08-27

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract

In recent years, there have been several outbreaks of infectious diseases around the world, including severe acute respiratory syndrome, Ebola virus disease, Middle East respiratory syndrome, and corona virus disease 2019. Experience suggests that the detection and research of emergent infectious diseases play a crucial role in the process of responding to the epidemic, which also brings great challenges to biosafety laboratories. In the face of unknown biological risk factors, the non-standard biosafety protection measures have a serious impact on the life safety of laboratory staff and the research of infectious diseases, which stresses the necessity of safety protection in biosafety laboratories. This article will briefly review the current status and future prospect of management of biosafety laboratories both in China and other countries in terms of safety protection measures during new sudden infectious disease incidents.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biosafety laboratory; Public health emergency; Emerging infectious disease; Biosafety; Management status; COVID-19

Citation: Jia YF, Jian Z, Gao YT. Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1059-1067

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1059.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1059>

摘要

近年来, 全球爆发了多起新发传染病事件, 包括重症急性呼吸综合征、埃博拉病毒病、中东呼吸综合征和新型冠状病毒肺炎。经验表明, 新发传染病的检测和研究在应对疫情过程中发挥着至关重要的作用, 这也给生物安全实验室带来巨大的挑战。面对未知的生物危险因子, 不规范的生物安全防护措施对实验室人员的生命健康以及传染病的研究造成严重影响, 这足以表明生物安全实验室重视安全防护的必要性。本文将针对新发传染病事件中, 国内外生物安全实验室在安全防护措施方面的管理以及展望进行简要述评。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 生物安全实验室; 突发公共卫生事件; 新发传染病; 生物安全; 管理现状; 新型冠状病毒肺炎

核心提要: 面对新发传染病事件, 生物安全实验室在检测和研究未知新型生物危险因子时, 要吸取以往经验教训, 开发创新性途径, 积极采取措施, 避免生物安全防护不足而导致的实验室感染。

文献来源: 贾延芳, 郑健, 高英堂. 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1059-1067

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1059.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1059>

0 引言

近年来全球爆发了多起大规模的新发传染病: 2002-11/2003年春夏之交, 在我国爆发严重急性呼吸系统综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)^[1]; 2009年爆发甲型H1N1流感^[2]; 始于2012年的中东呼吸综合征(middle east respiratory syndrome, MERS)^[3,4]; 2014年, 西非多国爆发的埃博拉出血热(ebola virus disease, EVD)^[5]; 2019年出现的COVID-19^[6,7]。以COVID-19为例, 2019年底在中国武汉首次发现, 目前已涉及全球绝大多数国家^[8,9]。报道显示, 尽管新冠疫情在我国、韩国等少数国家得到有效控制, 但在欧美等国家仍呈上升趋势。新发传染病传播速度之迅猛、死亡率之高以及波及范围之广给全世界各个国家的公共卫生防疫工作带来巨大挑战。研究表明, 预防或延缓新发传染病大流行的有效措施, 在一定程度上取决于准确的预测及诊断筛查能力^[10]。因此, 面对新型未知生物危险因子, 生物安全实验室管理和检测能力的高效性和准确性, 在应对突发性公共卫生事件中发挥着至关重要的作用。然而就目前现状而言, 对于新型未知生物危险因子的感染方式、传播途

径、致病剂量以及对生物安全实验室的要求都处于探索阶段。在此期间, 生物安全实验室工作人员的安全防护对于避免发生实验室获得性感染起到关键性作用。

近几年连续爆发的全球性新发传染病, 促使实验室生物安全成为全社会关注的焦点, 这也是目前全球面临的重大公共卫生问题之一。实验室各相关工作人员要基于以往生物安全实验室在应对新发传染病时的经验, 充分完善、不断创新安全防护措施。本文就相关领域的主要研究进展进行简要述评。

1 生物安全实验室的分级与规范

世界卫生组织(world health organization, WHO)《实验室生物安全手册(第三版)》表述: “实验室生物安全”一词用于描述为防止无意暴露于病原体和毒素或其意外释放而实施的遏制原则、技术和做法^[11]。换言之, “实验室生物安全”是指旨在防止病原体和毒素丢失、被盗、误用、转移或故意释放的机构和个人的安全措施^[11]。其主要目的是保护工作人员避免感染危险生物因子, 保护公众健康和生存环境不受污染, 并且不改变试验对象原有性质^[12]。

美国疾病控制与预防中心(chinese center for disease control and prevention, CDC)《微生物和生物医学实验室的生物安全(第五版)》将生物安全实验室分为四级, 即Biological Safety Level-1-4 (BSL-1-4)。国内病原微生物实验室依据其承担的检测工作在生物安全方面具有不同的规范要求, 在实验室选址、设计建造、安全设备、个人防护和环境保护等方面均有明确的指南或准则。参考我国国家卫生和计划生育委员会《病原微生物实验室生物安全通用准则》(WS 233—2017)及相关文献^[12-15], 总结BSL-1-4实验室的简要特征见表1。

2 实验室生物安全管理现状与不足

规范的生物安全管理是实现实验室安全运行的重要保障。我国国家卫生和计划生育委员会《临床实验室生物安全指南》(WS/T 442-2014)指出, 实验室生物安全管理包括实验室硬件(设施设备)、软件(管理体系)和工作人员的管理。

2.1 实验室管理现状 2004年以来, 我国先后颁布《病原微生物实验室生物安全管理条例》(国务院令第424号)、《实验室生物安全通用要求》(GB 19489—2004)等一系列法律法规及标准规范, 推动生物安全实验室相关防护意识和水平的提高^[16,17]。通过公布病原微生物分类和实验室生物安全等级规范, 进一步完善实验室生物安全管理标准化, 并规定实验室人员职业暴露以及生物危险因子泄露时的应急报告和控制时限^[17]。自此以后,

表 1 生物安全实验室适用范围和简要特征

实验室等级	适用范围	安全设备和个人防护	特殊要求
一级生物安全实验室 (BSL-1)	在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物	实验台面应防水, 并能耐受中等程度的热、有机溶剂、酸碱等化学剂; 操作中穿工作服	洗手池宜设置在靠近出口处; 若涉及使用有毒、刺激性、挥发性物质, 应配备适当的排风柜(罩), 30 m内设洗眼装置
二级生物安全实验室 (BSL-2)	能够引起人类或者动物疾病, 但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害, 传播风险有限, 具备有效治疗和预防措施的微生物	符合BSL-1的要求; 设置Ⅱ级生物安全柜; 安全柜外处理感染性材料必须使用面部保护装置(护目镜、面罩等)	主入口的门应有进入控制措施; 应包含缓冲间和核心工作间; 消毒、灭菌设备应以风险评估为依据; 核心工作间内送风口和排风口的布置应符合定向气流的原则; 核心工作间气压相对于相邻区域应为负压, 压差宜不低于10 Pa
三级生物安全实验室 (BSL-3)	能够引起人类或者动物严重疾病, 比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物	符合BSL-2的要求; 必须安装Ⅱ级或Ⅱ级以上生物安全柜; 所有操作应在生物安全柜中进行; 在缓冲间更换防护服; 实验室配备应急药品	应在建筑物中自成隔离区或为独立建筑物; 明确区分辅助工作区和防护区; 设置自控、监视与报警系统、通讯系统以及门禁管理系统; 送风应经过初效、中效过滤器和HEPA过滤器过滤, 在生物安全柜操作面或其他有气溶胶发生地点的上方不得设送风口; 安装独立送排风系统, 气流由低向高风险区流动, HEPA过滤后排出; 防护区下水系统, 应与建筑物的下水系统完全隔离
四级生物安全实验室 (BSL-4)	能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物, 我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物	符合BSL-3的要求; BSL-4分为正压服型实验室和安全柜型实验室; 所有操作均在Ⅲ级生物安全柜中进行; 进入实验室必须换上全套防护服, 离开前均须在更衣室脱下; 在正压服型实验室中, 工作人员必须穿着特殊的正压服式保护服装	应在建筑物中自成隔离区或为独立建筑物; 防护区应至少包括核心工作间、缓冲间、外防护服更换间; 辅助工作区应包括监控室、清洁衣物更换间等; 设置化学淋浴消毒装置; 防护区内所有区域的室内气压应为负压; 实验室的排风应经过两级HEPA过滤器处理后排放; 应具备与安全隔离装置配套的物品传递设备以及生物安全型压力蒸汽灭菌器

改编自《微生物和生物医学实验室的生物安全(第五版)》、《病原微生物实验室生物安全通用准则》和参考文献[12-15]。

我国实验室生物安全在管理规范化、队伍建设、人员培训、技术研发和应急管理等方面取得了阶段性的进步, 为新发传染病的防控提供了可靠的支持^[17]。

如今, 随着现代科技的发展, 生物安全管理中信息技术的应用日益增多, 提高了生物安全实验室信息化管理水平和备案时效, 使得实验室管理更加便捷、规范和高效, 一定程度上减少了由于管理者失误造成的实验室生物安全事故隐患^[18]。例如, 国内一些专家利用信息技术将电子芯片RFID技术与GPS、ZigBee等技术相结合, 研发出生物安全实验室实时监测管理系统, 实现菌(毒)种的安全保存、实时定位和防窃等功能, 使相关管理部门可以及时监测、准确掌握菌(毒)种的动态信息, 更高效地对实验室生物安全进行管理^[12]。

2.2 实验室管理不足之处 尽管生物安全管理在制定规范和监督检查等方面取得长足进步, 但实验室在相关规范具体落实和人员培训等诸多方面仍有欠缺^[19]。近几年, 多次爆发的新发传染病暴露出实验室生物安全管理的不足之处, 特别是广泛分布于医疗机构的BSL-2实验室。

2.2.1 管理体系、组织制度不完善, 生物安全自查工作不规范: 就国内而言, 生物安全实验室的各项管理规定大多属于纲领性的文件, 对操作规范只作宏观指导, 具体操作性的要求较少, 而且监督管理制度不完善^[20]。大多数医疗机构实验室的生物安全管理主要依赖于医院内的感染管理制度, 但后者难以有效预防、控制实验室感染, 总之, 医院院内感染管理制度不能代替实验室

生物安全管理制度^[21]。此外,部分医疗机构实验室没有设置生物安全实验室检查和生物安全柜等设施的检测记录^[21]。但近些年,这种情况在国内三甲医院得到一定程度的改善,现阶段更需要注意的是自查工作在不同医疗机构重视程度的差异。

2.2.2 实验室的硬件设施达不到管理要求:一些低资源地区的医疗卫生机构,由于经济落后,对实验室生物安全管理的重视程度不够,实验室硬件设施距离实际需求及国际标准还有一定差距,在一定程度上降低了实验室生物安全的保障系数^[22,23]。

2.2.3 实验室工作人员缺乏安全意识、应急处理能力不足:实验室工作人员的生物安全素质是实验室生物安全的基本保障,然而生物安全实验室中仍然存在漠视生物安全、不按照规范操作的问题,为生物安全事故埋下了隐患。有研究表明,若实验室工作人员不熟悉本实验室的意外事件应急处理程序,出现意外事件时就不能迅速准确应对,甚至发生因处理不及时或处理不当导致事件进一步恶化^[24]。这与实验室工作人员面对实验室生物安全防护主观意识不强、缺乏底线思维以及实验室管理者对工作人员意外事故应急培训与演练的不足有直接关系^[25]。

2.2.4 样本存储与处理、危险废弃物处置不当:调查发现,个别医疗机构的实验室存在样本、试剂混放现象,且未对冰箱设置防护^[2]。实验室生物废弃物往往含有致病性危险生物因子,有些实验室存在对其处置不当的现象,易造成环境污染,甚至导致实验室工作人员发生实验室获得性感染,进而造成致病性危险生物因子的传播^[26]。

2.2.5 实验室备案不足:经调查显示,实验室中的各项生物安全设施与《人间传染的病原微生物名录》中的相关规定存在一定差距,并且部分实验设施未符合《实验室生物安全通用要求》以及《生物实验室建筑技术》的要求^[21]。实验室因各种原因不能向卫生主管部门主动备案,导致相关部门不能及时对实验室实施审查和规范,为发生实验室感染等事件埋下隐患。

3 生物安全实验室出现危险暴露的后果及预防措施

忽视实验室生物安全管理,可能会造成实验人员或社会人群感染危险致病因子甚至死亡的严重后果。由于生物感染往往具有隐蔽性,感染后不易觉察等特点,因此易造成群体性感染事故^[26]。实验室感染存在多个途径,如图1所示,处理病原微生物和细胞培养占比超过六成^[26-28]。实验室处理病原体样本的现代诊断方法通常是从病人的血液、拭子或其他组织、体液中提取核酸或蛋白,进行核酸检测和血清抗体检测^[29]。在操作过程中,

如果不遵守实验室生物安全的严格规定,可能造成实验室获得性感染。调查分析显示,人为失误占实验室获得性感染的比例非常高^[13,28,30],图2列出了常见的实验室获得性感染事故类型,其中半数以上事故由感染性物质溅出或喷洒以及针头刺伤引起。研究人员未能规范使用个人防护设备是导致感染的关键因素^[31]。然而,并非所有接触病原体都必然导致感染和疾病。感染是否发生取决于以下几个因素:特定病原体、病原体暴露量、剂量-反应关系和传播途径等^[27,32]。因此,首先要确定所考虑的特定病原体是否可以在人与人之间传播;其次,对于可传播的病原体,评估可能导致的暴发规模和范围^[32]。值得注意的是,人类并不是生物危害的唯一潜在受害者。2007年,英国爆发了口蹄疫,后来怀疑是由于附近两个研究这种病毒的实验室管道破裂所致^[28]。

考虑到对人类的致病作用和对环境的潜在危害,应采取并遵循最大限度的遏制措施和程序,以减少这类风险的发生^[27]。实验室降低风险的常规预防措施包括:出入控制、防护装备、生物安全柜、定向气流、净化程序和设备、人员培训、紧急事故响应和报告系统、安全、密封的环境等^[32]。

4 实验室针对检测和研究新发传染病的措施

新型病原体的出现和流行病的演变对各级公共卫生系统提出了复杂的新挑战^[33]。对于新出现或重新出现的病毒,如SARS-CoV,实验室操作常常伴随着高病毒载量和高毒力^[31]。新发传染病流行的早期阶段,通常对这些病原体的传播动力学以及微生物特性知之甚少^[34]。实验室工作人员接触病原体的强度和深度、以及所遇到的病原体浓度和受侵袭概率比在常规环境中要高^[31]。经验表明,在识别和分离一种新的病原体时,往往会导致由该新分离物引起的实验室获得性感染^[13]。临床实验室处于检测新发传染病的前沿,这些实验室应对疫情的能力对于感染控制和预防至关重要^[27,33]。正因为如此,实验室需要制定适当的生物安全防护措施,以保护实验室工作人员免受感染,降低实验室获得性感染发生率^[27]。建议实验室内安装监控摄像头,实验室管理人员可以实时监控,并实现实验室工作人员安全便捷的交流^[35]。此外,有专家建议在常规基础上进行健康检测和实验性疫苗接种,以及做好疫苗接种后的不良反应和相关症状检查^[27]。BSL-4实验室处理的大多数病毒在亚洲、南美和非洲的发展中国家引起过暴发,这些国家利用流动实验室提供早期诊断,从而避免了样品在运输过程中发生生物危险因子泄露事件^[35]。2014-09,中国派出一个移动生物安全三级实验室(MBSL-3实验室)和一个训练有素的诊断小组前往塞拉利昂^[36]。新型冠状病毒肺炎时期,中国疾

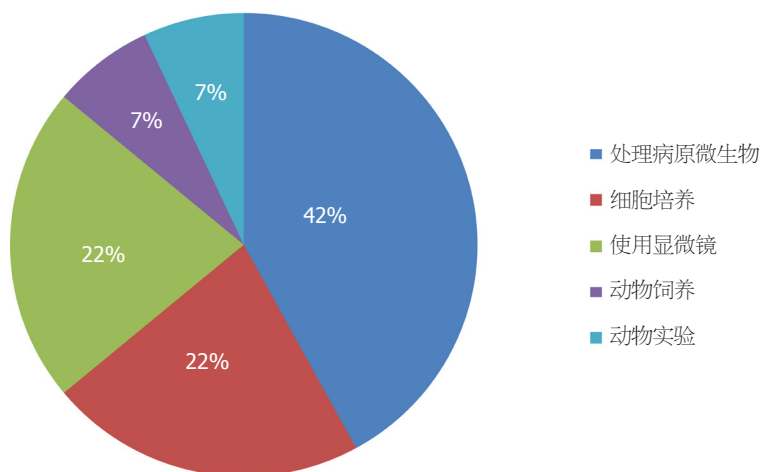


图 1 实验室感染的来源. 引自参考文献[27,28].

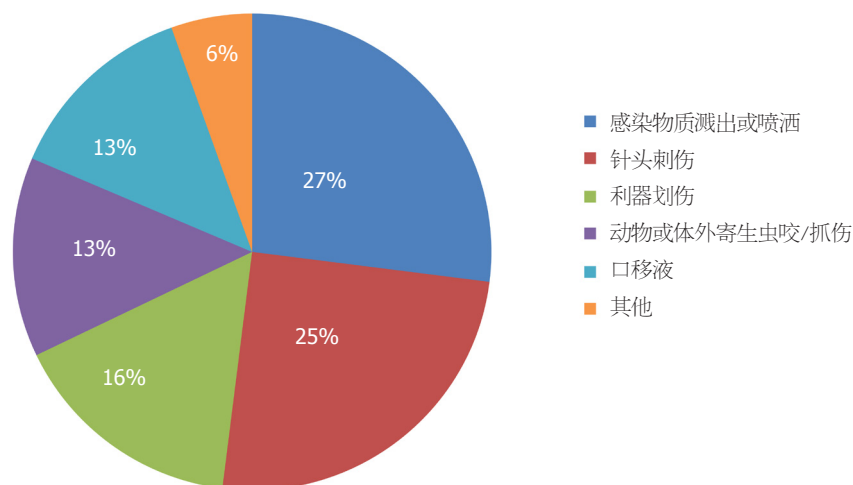


图 2 导致实验室获得性感染的实验室事故类型. 引自参考文献[13].

疾病预防控制中心也紧急出动MBSL-3实验室驰援湖北武汉。因此, 确定适宜的生物安全管理措施在应对紧急公共卫生事件时将会发挥重要作用。

4.1 SARS 2003年SARS的流行体现了核酸检测在数周内识别、分离和鉴定一种未知病毒病原体的能力^[37,38]。疫情初期, 鉴于该病毒有可能通过飞沫感染和污染物传播, 加上其较高的病死率(10%-20%), 专家建议, 针对该未知病毒的生物安全措施从SARS爆发初期就开始实施, 涉及SARS-CoV复制的任何程序都要在BSL-3实验室进行^[38,39]。在处理疑似或潜在的SARS-CoV标本时, 要确保最严格的防护措施^[38]。对于要保留的病原体样本, 根据样本类别, 储存在BSL-3实验室或带有门禁系统的BSL-2实验室^[39]。除此之外, 建立数据库, 维护和更新这些样本的信息, 只允许指定的工作人员访问数据库, 以确保数据库信息的安全^[39]。SARS爆发期间, 世界卫生组织SARS反应小组负责人表示: “每个

政府都应该充分了解其国家所有的生物安全实验室, 以确保他们有适当的设施; 要完全阻断动物与人之间的传播仍然很困难, 但我们应该遵循适当的程序, 避免SARS的实验室传播”^[40]。对于在BSL-3实验室工作的人来说, 要实施更为严格的生物安全培训^[39]。此次SARS的流行在一定程度上改善了生物安全实验室的管理防护措施^[38]。

4.2 MERS 2012年, 一种新型SARS样冠状病毒在中东的出现引起了国际社会对可能发生的传染病大流行的担忧^[3,41]。MERS的爆发比预期更严重, 医院和公众之间在感染控制和预防方面面临很多困难^[33]。2015年, 韩国疫情初期, 为了应对MERS爆发造成的实验室生物安全威胁, 尽管临床实验室配备了二级生物安全柜, 但是尚不具备诸如负压痰液收集和预处理室等高端设施^[33]。公共卫生机构要及时规范用于检测、研究MERS-CoV的生物安全实验室设施配备标准。临床实验室主要负责测试

样本以支持临床决策,通常拥有可快速检测的病原体样本,因此,面对新发传染病,临床实验室更要重视实验室生物安全相关事项^[33]。

4.3 EVD 2013-12/2016-03, 西非爆发了迄今为止最大规模的EVD^[42,43]。EVD是由埃博拉病毒引起的一种出血热,此种病毒具有高度传染性,可通过感染性体液或分泌物传播^[5,44-46]。风险评估是制定埃博拉病毒实验计划的关键要素^[47]。疫情爆发期间,没有针对人类的疫苗、有效的治疗方法和暴露后预防。因此,埃博拉病毒的培养和检测必须在BSL-4实验室进行^[44,45]。实验室始终是高度接触BSL-4病毒病原体的潜在场所,尽管保护标准很高,但实验室工作人员感染埃博拉病毒的风险依然很高^[45,48]。实验室人员在指定用于埃博拉病毒检测的空间内进行常规技能训练和相关系统运行的测试控制,以培养肌肉记忆^[47]。针对新型病原体实施新的诊断方法时,要进行专门培训^[49]。除此之外,还要在实验室设备方面进行相应的建设,并长期致力于有效监督和质量改进^[49]。在疫情结束时,欧洲实验室对埃博病毒疫情进行了评估,包括针对实验室的诊断、生物安全管理等方面,其回顾性评估有助于查明当前操作程序中的瓶颈,并改进生物安全实验室应对措施^[42]。

4.4 COVID-19 新型冠状病毒是一种人畜共患的病毒,主要通过呼吸道飞沫和接触传播,引起人发热、乏力、干咳,甚至急性呼吸窘迫等肺炎,该病于2019-12在中国武汉地区爆发,世界卫生组织将其命名为COVID-19^[50-52]。在COVID-19大流行期间,采用严格的实验室规范和准则对于建立和维持安全的工作环境至关重要^[9]。实验室严格遵守世界卫生组织的《实验室生物安全手册》和国家相关部门制定的实验室生物安全规范等^[53]。通过评估病原体毒力、感染后果、流行潜力、感染所需剂量、感染途径或传播方式、宿主谱和病原体在实验室环境中的生存能力,以采取适当的实验室安全管理措施^[13]。

报道显示,COVID-19患者的咽拭子、下呼吸道分泌物、肺泡灌洗液、血浆或粪便等标本携带病毒核酸,具有传染性,而疫情前期,实验室工作人员无法评估这些样本是否来源于SARS-CoV-2潜伏期或无症状感染者,故对工作人员自身安全具有潜在威胁^[51]。为了解决这些与病原体有关的重要问题,研究人员将新型冠状病毒的基因组序列与SARS-CoV和MERS-CoV进行了比较,以探索它们之间的关联性^[54]。在此期间,任何处理、加工和测试潜在SARS-CoV-2感染样本的实验室操作都需要由具备资质的技术人员在符合要求的BSL-2或BSL-3实验室进行^[53]。

在中国,样本采集人员为疑似或确诊COVID-19患者采集样本前,必须经过生物安全培训且具备相应的操作技能,个人防护标准按三级生物安全执行^[51]。在包装疑似或确诊为COVID-19患者样本时,将已贴好患者信息条码的样本装入密封袋,由专人运送^[51]。样本接收与处理采用与临床一体化的、无纸化办公信息系统^[51]。国家卫生健康委办公厅《新型冠状病毒实验室生物安全指南(第二版)》(<2020>70号)规定:病毒培养以及动物感染实验应当在生物安全三级实验室操作;未经培养的感染性材料的操作,在生物安全二级实验室进行,同时采用生物安全三级实验室的个人防护;灭活材料的操作可以在生物安全一级实验室进行。当生物安全柜的操作台面被SARS-CoV-2或其他潜在感染性材料污染时使用新鲜配制的有效氯含量为0.55%消毒液进行消毒。当含病毒的器皿碎裂或倾覆造成实验室污染时应保持实验室空间密闭,避免污染物扩散,使用0.55%有效氯消毒液的毛巾覆盖污染区;清理污染物严格遵循活病毒生物安全操作要求,采用压力蒸汽灭菌处理,并进行实验室换气等,防止次生危害,疫情期间的微生物平皿和样本均当日销毁^[51]。在疫情期间,做好实验室工作人员的安全防护培训,充分利用实验室现有的防护设备,保障实验室人员自身的安全。

在意大利,COVID-19患者的血液样本在BLS-2实验室处理,该实验室配备有二级生物安全柜(BSC),任何可能被污染的生物材料都会被丢弃^[53]。所有实验室工作人员必须穿戴个人防护装备,以防止液滴扩散引发的实验室获得性感染或无症状感染时的传播^[53]。在进行实验操作时,实验室的门都必须是关闭的,实验室内人员之间保持至少1 m的距离,避免让两个实验人员同时使用相同的仪器^[53]。此外,意大利研究机构为检测SARS-CoV-2感染患者的组织学和细胞学样本制定了一个内部方案,目的是确保经过培训的实验室人员安全,以确保生物安全实验室风险控制措施实施到位^[9]。

5 实验室生物安全管理的建议与展望

在经历了几次全球新发传染病以后,各国公共卫生机构都应该积极完善实验室生物安全管理体系,对此可将以下几个环节落实、监管到位:(1)借鉴先进的生物安全管理经验,根据生物安全实验室的实际工作情况,制定相应的实验室生物安全管理体系,强化防护综合措施^[12,26],可以保护实验室工作人员不受实验对象的伤害,保护样品不交叉传染及不污染周围环境;(2)实验室管理人员和技术人员必须定期接受生物安全知识培训,加强应急演练,一旦出现意外事件能快速准确地做出反

应^[12,26]. 实验室的管理负责人在员工培训和监督管理方面采取合理措施^[55]. 最直接接触危险生物因子的实验室人员所佩戴的防护用具, 可以利用新型材料研制, 降低防护成本, 有利于实验室生物安全防护用具的普及, 提高利用率; (3)安全措施的选择取决于感知到的风险, 风险分析基于病原体的危险等级和在特定实验室进行的详细操作^[56]. 执行风险评估时, 首先最重要的是, 必须确定与实验室及其活动相关的风险, 以及其可能造成的潜在的人类健康威胁或不利于环境的影响^[32]. 当风险已经被定义和评估时, 可以采取适当的措施将其最小化^[32]. 一个适当执行的风险评估是确保每个相关人员和公众得到充分保护的关键步骤, 实验室的工作才能以安全可靠的方式进行^[32,55]; (4)实验室网络在促进实验室科学交流、培训和信息资源共享方面体现着独有的价值. 实验室响应网络旨在确保实验室对公共卫生威胁作出高度优先的有效反应, 实验室响应网络参与新出现的传染病的反应程度取决于公共卫生威胁的规模和后果^[57]. 如今, 随着生物信息技术的发展和大数据时代的到来, 5G通讯工程、远程操控以及人工智能等为生物安全实验室安全防护措施的发展提供了新颖的途径, 可以大大降低实验室人员暴露在未知病原体下的风险; (5)前线医院以及生物安全实验室在疫情应对中发挥着关键作用, 应将实验室、临床和公共卫生相互结合起来^[58]. 《全球卫生安全议程》呼吁结束孤立思维, 鼓励采用综合卫生安全方法^[19]. 需要在全世界范围内, 特别是在低资源环境下, 建立创新的实验室能力, 并确保生物材料的安全处理^[19].

6 结论

面对新发传染病的检测和研究, 保护实验室工作人员的安全、避免危险生物因子泄漏导致的实验室获得性感染和环境污染、获得准确的研究结果是实验室生物安全管理的最重要目标. 随着人类活动对野生动物生存环境的破坏以及生物危险因子的不断变异, 未来也许依然会有新发传染病的爆发, 实验室生物安全仍然面临着诸多挑战, 各国政府和卫生行政部门应该高度重视生物安全问题, 不断更新和完善生物安全实验室标准化管理体系, 使生物安全管理更加规范化. 而对于病原体的泄露最重要的还是人为因素, 要增强实验人员的安全意识、规范实验人员的行为, 以逐步实现实验室生物安全防护水平的提升. 此外, 要充分利用新型科技手段, 不断创新实验室设施设备, 利用科学技术促进实验室生物安全防护的发展. 公共卫生机构应该积极开展管理指标体系的研究以及生物安全信息化管理的创新型设计, 应用新技术、新手段积极探索. 这些将在新发传染病爆发时, 为生物安全管理带来崭新的工作模式, 有效促进实验室生

物安全防护的发展.

7 参考文献

- Jernigan JA, Low DE, Hefland RF. Combining clinical and epidemiologic features for early recognition of SARS. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:327-333 [PMID: 15030706 DOI: 10.3201/eid1002.030741]
- De Serres G, Rouleau I, Hamelin ME, Quach C, Skowronski D, Flamand L, Boulianne N, Li Y, Carboneau J, Bourgault A, Couillard M, Charest H, Boivin G. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:783-788 [PMID: 20409367 DOI: 10.3201/eid1605.091894]
- Saeed AA, Abedi GR, Alzahrani AG, Salameh I, Abdirizak F, Alhakeem R, Algarni H, El Nil OA, Mohammed M, Assiri AM, Alabdely HM, Watson JT, Gerber SI. Surveillance and Testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, Saudi Arabia, April 2015-February 2016. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:682-685 [PMID: 28322710 DOI: 10.3201/eid2304.161793]
- Harvey R, Mattiuzzo G, Hassall M, Sieberg A, Müller MA, Drost C, Rigsby P, Oxenford CJ; study participants. Comparison of Serologic Assays for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2019; 25:1878-1883 [PMID: 31423969 DOI: 10.3201/eid2510.190497]
- Ka D, Fall G, Diallo VC, Faye O, Fortes LD, Faye O, Bah EI, Diallo KM, Balique F, Ndour CT, Seydi M, Sall AA. Ebola Virus Imported from Guinea to Senegal, 2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:1026-1028 [PMID: 28518019 DOI: 10.3201/eid2306.161092]
- Ayukekbong JA, Ntemgwia ML, Ayukekbong SA, Ashu EE, Agbor TA. COVID-19 compared to other epidemic coronavirus diseases and the flu. *World J Clin Infect Dis* 2020; 10: 1-13 [DOI: 10.5495/wjcid.v10.i1.1]
- 李翠翠, 王荣福. 2019新型冠状病毒肺炎的挑战和机遇——对新型冠状病毒肺炎的认识及防治思考. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 275-279 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i8.275]
- Osman EEA, Toogood PL, Neamati N. COVID-19: Living through Another Pandemic. *ACS Infect Dis* 2020 [PMID: 32388976 DOI: 10.1021/acsinfectdis.0c00224]
- Rossi ED, Fadda G, Mule A, Zannoni GF, Rindi G. Cytologic and histologic samples from patients infected by the novel coronavirus 2019 SARS-CoV-2: An Italian institutional experience focusing on biosafety procedures. *Cancer Cytopathol* 2020 [PMID: 32259373 DOI: 10.1002/cncy.22281]
- Lipsitch M. Why Do Exceptionally Dangerous Gain-of-Function Experiments in Influenza? *Methods Mol Biol* 2018; 1836: 589-608 [PMID: 30151594 DOI: 10.1007/978-1-4939-8678-1_29]
- Pastorino B, de Lamballerie X, Charrel R. Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French Recent Progress and Essential Requirements. *Front Public Health* 2017; 5: 121 [PMID: 28620600 DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121]
- 马雪娇, 卢耀勤, 刘涛. 实验室生物安全管理研究进展. *中国预防医学杂志* 2018; 19: 238-240 [DOI:10.16506/j.1009-6639.2018.03.012]
- Sewell DL. Laboratory-associated infections and biosafety. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 389-405 [PMID: 7553572]
- Ta L, Gosa L, Nathanson DA. Biosafety and Biohazards: Understanding Biosafety Levels and Meeting Safety Requirements of a Biobank. *Methods Mol Biol* 2019; 1897:213-225 [PMID: 30539447 DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_19]
- Byrum R, Keith L, Bartos C, St Claire M, Lackemeyer MG, Holbrook MR, Janosko K, Barr J, Pusch D, Bollinger L, Wada J, Coe L, Hensley LE, Jahrling PB, Kuhn JH, Lentz MR. Safety Precautions and Operating Procedures in an (A)BSL-

- 4 Laboratory: 4. Medical Imaging Procedures. *J Vis Exp* 2016; 116: 53601 [PMID: 27768056 DOI: 10.3791/53601]
- 16 张建华, 熊林平. 病原微生物实验室生物安全管理现状. *解放军医院管理杂志* 2018; 25: 858-860 [DOI:10.16770/J.cnki.1008-9985.2018.09.019]
- 17 Zhang EM, Wang JQ, Gao LD, Zhan ZF, Zhang H, Hu YH, Wei JC, Liang XD, Wan KL, Wei Q. Emergency Response for a Laboratory Biosafety Incident. *Biomed Environ Sci* 2019; 32: 231-233 [PMID: 30987699 DOI: 10.3967/bes2019.032]
- 18 陈皎菁, 袁正宏. 实验室生物安全备案及管理系统模型的建立与应用研究. *微生物与感染* 2009; 4: 59-64 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6184.2009.01.013]
- 19 Dickmann P, Sheeley H, Lightfoot N. Biosafety and Biosecurity: A Relative Risk-Based Framework for Safer, More Secure, and Sustainable Laboratory Capacity Building. *Front Public Health* 2015; 3: 241 [PMID: 26539427 DOI: 10.3389/fpubh.2015.00241]
- 20 严冬丽. 浅谈病原微生物实验室生物安全. *中国地方病防治杂志* 2014; 9: 355
- 21 李慧. 病原微生物实验室生物安全管理分析. *医疗装备* 2019; 23: 203-204
- 22 徐丹, 梁明春, 陈玉凤. 医疗机构病原微生物实验室生物安全管理现状与对策. *疾病监测与控制* 2014; 8: 338-339
- 23 刘小丽, 梁建生, 许慧琼, 邓兵, 徐桂兰, 朱军生. 武汉市医疗卫生机构生物安全实验室管理现状调查. *中国消毒学杂志* 2016; 33: 141-143
- 24 刘晓宇, 李思思, 荣蓉, 赵赤鸿, 王子军. 全国生物安全三级实验室建设与管理现状调查及分析. *疾病监测* 2014; 29: 415-419 [DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2014.05.020]
- 25 Chamberlain AT, Burnett LC, King JP, Whitney ES, Kaufman SG, Berkelman RL. Biosafety Training and Incident-reporting Practices in the United States: A 2008 Survey of Biosafety Professionals. *Appl Biosaf* 2009; 14: 135-143 [PMID: 20890389 DOI: 10.1177/153567600901400305]
- 26 刘闯. 高校生物安全实验室管理现状与对策研究. *教育教学论坛* 2019; 33: 262-263
- 27 Peng H, Bilal M, Iqbal HMN. Improved Biosafety and Biosecurity Measures and/or Strategies to Tackle Laboratory-Acquired Infections and Related Risks. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 [PMID: 30501091 DOI: 10.3390/ijerph15122697]
- 28 Wurtz N, Papa A, Hukic M, Di Caro A, Leparç-Goffart, Leroy E, Landini MP, Sekeyova Z, Dumler JS, Bădescu D, Busquets N, Calistri A, Parolin C, Palù G, Christova I, Maurin M, La Scola B, Raoult D. Survey of laboratory-acquired infections around the world in biosafety level 3 and 4 laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1247-58 [PMID: 27234593 DOI: 10.1007/s10096-016-2657-1]
- 29 Weidmann M, Avsic-Zupanc T, Bino S, Bouloy M, Burt F, Chinikar S, Christova I, Dedushaj I, El-Sanousi A, Elaldi N, Hewson R, Hufert FT, Humolli I, Jansen van Vuren P, Koçak Tufan Z, Korukluoglu G, Lyssen P, Mirazimi A, Neyts J, Niedrig M, Ozkul A, Papa A, Paweska J, Sall AA, Schmaljohn CS, Swanepoel R, Uyar Y, Weber F, Zeller H. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Gen Virol* 2016; 97: 2799-2808 [PMID: 27667586 DOI: 10.1099/jgv.0.000610]
- 30 Muriithi B, Bundi M, Galata A, Miringu G, Wandera E, Kathiiko C, Odoyo E, Kamemba M, Amukoye E, Huqa S, Shah M, Inoue S, Ichinose Y. Biosafety and biosecurity capacity building: insights from implementation of the NUTM-KEMRI biosafety training model. *Trop Med Health* 2018; 46:30 [PMID: 30116141 DOI: 10.1186/s41182-018-0108-7]
- 31 Pedrosa PB, Cardoso TA. Viral infections in workers in hospital and research laboratory settings: a comparative review of infection modes and respective biosafety aspects. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e366-76 [PMID: 21497126 DOI: 10.1016/j.jiid.2011.03.005]
- 32 Patterson A, Fennington K, Bayha R, Wax D, Hirschberg R, Boyd N, Kurilla M. Biocontainment laboratory risk assessment: perspectives and considerations. *Pathog Dis* 2014; 71:102-108 [PMID: 24591404 DOI: 10.1111/2049-632X.12162]
- 33 Lee MK, Kim S, Kim MN, Kweon OJ, Lim YK, Ki CS4, Kim JS, Seong MW, Sung H4, Yong D, Lee H, Choi JR, Kim JH; MERS-CoV Laboratory Response Task Force of The Korean Society for Laboratory Medicine. Survey of Clinical Laboratory Practices for 2015 Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea. *Ann Lab Med* 2016; 36:154-161 [PMID: 26709263 DOI: 10.3343/alm.2016.36.2.154]
- 34 Yarbrough ML, Kwon JH, Wallace MA, Hink T, Shupe A, Fraser VJ, Dubberke ER, Burnham CA. Frequency of Instrument, Environment, and Laboratory Technologist Contamination during Routine Diagnostic Testing of Infectious Specimens. *J Clin Microbiol* 2018; 56 [PMID: 29563204 DOI: 10.1128/JCM.00225-18]
- 35 Nisii C, Castilletti C, Raoul H, Hewson R, Brown D, Gopal R, Eickmann M, Gunther S, Mirazimi A, Koivula T, Feldmann H, Di Caro A, Capobianchi MR, Ippolito G. Biosafety Level-4 laboratories in Europe: opportunities for public health, diagnostics, and research. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003105 [PMID: 23349630 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003105]
- 36 Zhang Y, Gong Y, Wang C, Liu W, Wang Z, Xia Z, Bu Z, Lu H, Sun Y, Zhang X, Cao Y, Yang F, Su H, Hu Y, Deng Y, Zhou B, Zhao Z, Fu Y, Kargbo D, Dafaie F, Kargbo B, Kanu A, Liu L, Qian J, Guo Z. Rapid deployment of a mobile biosafety level-3 laboratory in Sierra Leone during the 2014 Ebola virus epidemic. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11:e0005622 [PMID: 28505171 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005622]
- 37 Bell DM; World Health Organization Working Group on International and Community Transmission of SARS. Public health interventions and SARS spread, 2003. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1900-1906 [PMID: 15550198 DOI: 10.3201/eid1011.040729]
- 38 Richardson SE, Tellier R, Mahony J. The laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome: emerging laboratory tests for an emerging pathogen. *Clin Biochem Rev* 2004; 25:133-141 [PMID: 18458711]
- 39 Lim W, Ng KC, Tsang DN. Laboratory containment of SARS virus. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35:354-360 [PMID: 16830004]
- 40 Orellana C. Laboratory-acquired SARS raises worries on biosafety. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 64 [PMID: 14959754 DOI: 10.1016/s1473-3099(04)00911-9]
- 41 Kumar M, Mazur S, Ork BL, Postnikova E, Hensley LE, Jahrling PB, Johnson R, Holbrook MR. Inactivation and safety testing of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol Methods* 2015; 223: 13-18 [PMID: 26190637 DOI: 10.1016/j.jviromet.2015.07.002]
- 42 Reusken CB, Mögling R, Smit PW, Grunow R, Ippolito G, Di Caro A, Koopmans M. Status, quality and specific needs of Ebola virus diagnostic capacity and capability in laboratories of the two European preparedness laboratory networks EMERGE and EVD-LabNet. *Euro Surveill* 2018; 23 [PMID: 29766839 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.19.17-00404]
- 43 Rico A, Brody D, Coronado F, Rony M, Fiebig L, Carcelen A, Deyde VM, Mesfin S, Retzer KD, Bilivogui P, Keita S, Dahl BA. Epidemiology of Epidemic Ebola Virus Disease in Conakry and Surrounding Prefectures, Guinea, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 178-83 [PMID: 26812047 DOI: 10.3201/eid2202.151304]
- 44 Huang Q, Fu WL, You JP, Mao Q. Laboratory diagnosis

- of Ebola virus disease and corresponding biosafety considerations in the China Ebola Treatment Center. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53: 326-340 [PMID: 26952811 DOI: 10.3109/10408363.2016.1160866]
- 45 Günther S, Feldmann H, Geisbert TW, Hensley LE, Rollin PE, Nichol ST, Ströher U, Artsob H, Peters CJ, Ksiazek TG, Becker S, ter Meulen J, Olschläger S, Schmidt-Chanasit J, Sudeck H, Burchard GD, Schmiedel S. Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis* 2011; 204: S785-790 [PMID: 21987751 DOI: 10.1093/infdis/jir298]
 - 46 Alimonti J, Leung A, Jones S, Gren J, Qiu X, Fernando L, Balcewich B, Wong G, Ströher U, Grolla A, Strong J, Kobinger G. Evaluation of transmission risks associated with in vivo replication of several high containment pathogens in a biosafety level 4 laboratory. *Sci Rep* 2014; 4: 5824 [PMID: 25059478 DOI: 10.1038/srep05824]
 - 47 Beam EL, Schwedhelm MM, Boulter KC, Vasa AM, Larson L, Cieslak TJ, Lowe JJ, Herstein JJ, Kratochvil CJ, Hewlett AL. Ebola Virus Disease: Clinical Challenges, Recognition, and Management. *Nurs Clin North Am* 2019; 54: 169-180 [PMID: 31027659 DOI: 10.1016/j.cnur.2019.02.001]
 - 48 Kortepeter MG, Martin JW, Rusnak JM, Cieslak TJ, Warfield KL, Anderson EL, Ranadive MV. Managing potential laboratory exposure to ebola virus by using a patient biocontainment care unit. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 881-887 [PMID: 18507897 DOI: 10.3201/eid1406.071489]
 - 49 VanSteelandt A, Aho J, Franklin K, Likofata J, Kamgang JB, Keita S, Koivogui L, Magassouba N, Martel LD, Dahourou AG. Operational evaluation of rapid diagnostic testing for Ebola Virus Disease in Guinean laboratories. *PLoS One* 2017; 12: e0188047 [PMID: 29190713 DOI: 10.1371/journal.pone.0188047]
 - 50 Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect* 2020; 81: 1-9 [PMID: 32315723 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.011]
 - 51 龚雅利, 石云龙, 罗小强, 张成, 刘美希, 陈渝, 彭毅志. 新型冠状病毒肺炎疫情期间临床微生物实验室的工作流程. *中华烧伤杂志* 2020; 36 [PMID: 32268455 DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200303-00117]
 - 52 Tan SS, Yan B, Saw S, Lee CK, Chong AT, Jureen R, Sethi S. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. *J Clin Pathol* 2020 [PMID: 32198190 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206563]
 - 53 Cossarizza A, Gibellini L, De Biasi S, Lo Tartaro D, Mattioli M, Paolini A, Fidanza L, Bellinazzi C, Borella R, Castaniere I, Meschiari M, Sita M, Manco G, Clini E, Gelmini R, Girardis M, Guaraldi G, Mussini C. Handling and Processing of Blood Specimens from Patients with COVID-19 for Safe Studies on Cell Phenotype and Cytokine Storm. *Cytometry A* 2020 [PMID: 32275124 DOI: 10.1002/cyto.a.24009]
 - 54 Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457-460 [PMID: 32009228 DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5]
 - 55 Munson E, Bowles EJ, Dern R, Beck E, Podzorski RP, Bateman AC, Block TK, Kropp JL, Radke T, Siebers K, Simmons B, Smith MA, Spray-Larson F, Warshauer DM. Laboratory Focus on Improving the Culture of Biosafety: Statewide Risk Assessment of Clinical Laboratories That Process Specimens for Microbiologic Analysis. *J Clin Microbiol* 2017; 56 [PMID: 29118166 DOI: 10.1128/JCM.01569-17]
 - 56 Barkham TM. Laboratory safety aspects of SARS at Biosafety Level 2. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:252-256 [PMID: 15098644]
 - 57 Villanueva J, Schweitzer B, Odle M, Aden T. Detecting Emerging Infectious Diseases: An Overview of the Laboratory Response Network for Biological Threats. *Public Health Rep* 2019; 134:16S-21S [PMID: 31682559 DOI: 10.1177/0033354919874354]
 - 58 Bartolini B, Gruber CE, Koopmans M, Avšič T, Bino S, Christova I, Grunow R, Hewson R, Korukluoglu G, Lemos CM, Mirazimi A, Papa A, Sanchez-Seco MP, Sauer AV, Zeller H, Nisii C, Capobianchi MR, Ippolito G, Reusken CB, Di Caro A. Laboratory management of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infections: perspectives from two European networks. *Euro Surveill* 2019; 24 [PMID: 30722811 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.5.1800093]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

赵红波, 杨云, 葛志明, 王宏伟, 银川市中医医院肛肠科 宁夏回族自治区银川市 750001

吴晓晶, 银川市中医医院治未病科 宁夏回族自治区银川市 750001

赵红波, 副主任医师, 主要从事中西医结合肛肠病临床诊治。

基金项目: 宁夏医科大学校级科研项目, No. XM2018041; 银川市科技计划重大项目, No. 2019-ZD-002.

作者贡献分布: 赵红波负责课题设计、文章撰写, 临床资料整理、数据收集由葛志明与王宏伟完成; 数据统计分析由杨云与吴晓晶共同完成。

通讯作者: 赵红波, 研究生, 副主任医师, 750001, 宁夏回族自治区银川市兴庆区解放西街231号, 银川市中医医院肛肠科. zhaohb110@163.com

收稿日期: 2020-07-17

修回日期: 2020-08-15

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with traditional Chinese medicine syndrome types of colorectal polyps

Hong-Bo Zhao, Xiao-Jing Wu, Yun Yang, Zhi-Ming Ge, Hong-Wei Wang

Hong-Bo Zhao, Yun Yang, Zhi-Ming Ge, Hong-Wei Wang, Department of Anorectal Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Xiao-Jing Wu, Department of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China

Supported by: University Level Scientific Research Project of Ningxia Medical University, No. XM2018041; Major Projects of Yinchuan Science and Technology Plan, No. 2019-ZD-002.

Corresponding author: Hong-Bo Zhao, Postgraduate, Associate Chief Physician, Department of Anorectal Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yinchuan, No. 231 Jiefang Xijie, Xingqing District, Yinchuan 750001, Ningxia Hui Nationality Autonomous Region, China. zhaohb110@163.com

Received: 2020-07-17

Revised: 2020-08-15

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract BACKGROUND

Colorectal polyp (CRP) is a common clinical disease whose therapy relies on endoscopic resection. However, it is prone to relapse after surgery. There are few reports about the clinical application of conservative treatment for CRP, and the therapeutic effect is not satisfactory. This study investigated the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome types of CRP based on the four diagnostic methods of TCM and endoscopic polyp morphology characteristics, and explored the correlation of TCM syndrome types with pathological types and endoscopic polyp morphology characteristics, with the hope of preventing the recurrence of CRP and reducing their malignant transformation.

AIM

To explore the correlation of morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of CRP.

METHODS

Clinical data of 300 patients with CRP were collected for investigation. Information such as the size, shape, number, and lesion site under endoscopy was recorded. The four diagnostic methods of TCM were used to determine the TCM syndromes. The correlation of TCM syndromes with morphological characteristics and

pathological types of CRP was then analyzed.

RESULTS

The pathological classification of CRP in the 300 patients was dominated by adenomatous polyps, and the incidence of adenomatous polyps was significantly related to gender, occupation, age group, polyp size, number, location of disease, and Yamada classification ($P < 0.05$). In CRP associated with the TCM syndromes of dampness accumulation of spleen deficiency, dampness and heat of large intestine, and block syndrome of cold dampness, polyps were mostly less than 1 cm in diameter and smooth, without a pedicle or sub-pedicle. In CRP associated with the syndrome of qi stagnation and blood stasis, syndrome of blood deficiency and intestinal bath, and syndrome of liver stagnation and qi stagnation, polyps were mostly 1-2 cm in diameter, single, granular, and pedicled. There were statistically significant differences in the number and morphology of polyps among the TCM syndromes ($P < 0.05$). The pathological types of dampness accumulation syndrome of spleen deficiency, dampness heat syndrome of large intestine, block syndrome of cold dampness, and liver-qi stagnation syndrome were mostly tubular adenoma and hyperplastic polyp, while those of the other syndromes were mainly hyperplastic polyp. There was a statistically significant difference in the distribution of TCM syndromes between adenomatous polyps and non-adenomatous polyps ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Different TCM syndromes are related to the number and morphological changes of CRP, but do not affect the size and location of polyps. TCM syndromes and pathological types are correlated to a certain extent. In clinical practice, TCM constitution can be used to regulate the incidence and recurrence rate of CRP, thus providing a new idea for the prevention and treatment of CRP.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal polyps; Pathological type; TCM syndrome type; Morphological characteristics; Intervention

Citation: Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW. Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1068-1075
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1068.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1068>

摘要

背景

大肠息肉(colorectal polyps, CRP)是临床常见病,多

发病,治疗上主要依靠内镜下切除为主,但术后易复发,保守治疗CRP的药物临床应用及相关报道较少,且疗效不理想。本文通过探讨不同中医证型的大肠息肉与内镜下息肉形态学特点、病理分型之间的相关性,再结合中医四诊,从而精准辨证得出某一特定阶段CRP的中医证候类型并拟定出个体化的方药,进而调整患者体质类型从而有效预防CRP术后复发,以期减少腺瘤恶变,临床优势明显。

目的

探讨大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型之间的相关性,为中医药防治提供依据。

方法

收集300例大肠息肉患者临床资料进行调查研究,记录中医四诊及内镜下大肠息肉大小、形态、数目、病变部位等信息,确定中医证型,分析并总结内镜下息肉形态学特点、病理分型与中医证型的相互关系及分布规律。

结果

300例大肠息肉病理分型以腺瘤性息肉为主,且腺瘤性息肉发生率与性别、职业、各年龄层、息肉大小、山田分型、息肉数量、发病部位等因素相关,差异有显著性($P < 0.05$)。与CRP发生相关的中医证型中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中息肉直径多 < 1 cm,呈光滑形多发息肉为主,多无蒂或亚蒂。气滞血瘀证、血虚肠燥证、肝郁气滞证以1-2 cm息肉多见,多呈颗粒形单发息肉,多带蒂。各中医证型与息肉数目多少、形态之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证及肝郁气滞证中病理分型以管状腺瘤和增生性息肉多见,其它证型以增生性息肉为主。并发现腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

不同中医证型与大肠息肉数目多少、形态变化有关,但不会影响息肉的大小及发病部位,同时中医证型与病理类型之间存在一定相关性,临床中可通过中医体质调摄预防大肠息肉的发生率及复发率,为防治大肠息肉提供新思路。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大肠息肉; 病理分型; 中医证型; 形态特点; 干预

核心提要: 本文通过探讨大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型之间的相关性,总结其与中医证型的分布特征,对于部分不适合肠镜下切除或反复发作的

患者, 结合其辨证分型规律进行中医药干预, 治疗予以健脾理气、清热化湿、温阳散寒、养血润燥、行气活血等治则辨证施治, 将有效改变息肉的生长内环境, 提高机体免疫力, 阻断了腺瘤癌变的可能性, 也提出大肠息肉不同证型中医药防治策略, 提高患者生活质量。

文献来源: 赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟. 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1068-1075

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1068.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1068>

0 引言

大肠息肉(colorectal polyps, CRP)是指结直肠粘膜表面突起的赘生物, 伴有不同程度的组织学结构改变及形态学上的异型性, 是临床常见病, 易反复发作, 发病率有地域差异性. 大多数患者初期无症状, 少数伴有腹胀、腹部隐痛、腹泻、便血或大便秘结改变, 较大的息肉可引起肠套叠、肠梗阻. 临床病理类型将其分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉, 而腺瘤性息肉被公认为是癌前病变, 严重威胁患者的健康水平^[1]. 现代医学对CRP的诊断主要依靠结肠镜检查, 最终赖于病理组织学确诊, 治疗主要以内镜下切除为主. 多因保守治疗CRP的药物较少, 有相关研究报道^[2,3]应用非甾体类抗炎药和他汀类药物可有效降低大肠腺瘤和大肠癌的患病率, 但因其长期服用副作用明显, 临床中尚未统一达成使用此类药物预防CRP发生的共识.

中医学在治疗CRP优势明显, 尤其通过中医药调整患者体质进而有效预防和治疗CRP研究报道较多, 且临床疗效显著^[4,5]. 故而有必要探讨不同中医证型的大肠息肉与息肉形态学特点、病理分型之间的关系, 有助于规范辨证、辨病体系. 临床实际运用中是通过辨识中医四诊, 确定中医证型, 再结合内镜下息肉形态学特点和病理组织学分型, 全面建立揭示CRP某一特定发病阶段客观化、规范化的中医辨证理论体系, 进而精准辨证得出不同证候类型并拟定出个体化的理、法、方、药, 以期有效改善患者体质, 提升临床疗效, 积极预防术后复发, 减少腺瘤恶变可能, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2018-10月/2020-06间就诊于银川市中医医院肛肠科门诊(187例)和住院(113例)患者共300例, 经结肠镜检查确诊为CRP, 并行病理组织学检查以确定其病理分型. 其中男性166例(55.33%), 年龄20岁-80岁, 平均年龄46.19岁±12.51岁, 女性134例(44.67%), 年龄22-79

岁, 平均年龄44.36岁±11.87岁, 男女比例为: 1.24:1. 临床表现: 腹胀64例(21.33%), 腹痛49例(16.33%), 腹泻72例(24.00%), 便血52例(17.33%), 便秘33例(11.00%), 无症状30例(10.00%). 本研究已通过银川市中医医院中医药伦理审查委员会审查, 同意开展相关研究.

1.1.1 西医诊断标准: 参照^[6]《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南》(2014, 北京)结合电子结肠镜检查和病理组织学检查诊断为CRP.

1.1.2 大肠息肉病理诊断标准: 参照《中国消化内镜活检与病理学检查规范专家共识(草案)》^[7], 对照Morson组织学分类法: 将CRP分为腺瘤性息肉(管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合性腺瘤), 非腺瘤性息肉(炎性息肉、增生性息肉). 根据息肉形态分为无蒂型、亚蒂型和有蒂型; 根据息肉大小可分为: ≤1 cm, 1-2 cm, ≥2 cm; 根据息肉数目分为单发性和多发性; 根据息肉黏膜形态分为: 光滑形、分叶形、糜烂形、颗粒形、混合形; 根据息肉发生部位分为: 回盲部、左半结肠、右半结肠、直肠; 根据腺瘤性息肉上皮内瘤变程度分为: 低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变.

1.1.3 中医辨证标准: 参照2008中华中医药学会中医诊断学分会《中医常见证诊断标准》^[8]将CRP分为: 脾虚湿蕴证、气滞血瘀证、血虚肠燥证、寒湿阻滞证、大肠湿热证、肝郁气滞证. 证候确定: 主症必备, 加次症2项以上即可诊断.

1.1.4 纳入标准: (1)符合CRP的病理及中西医诊断标准; (2)年龄20-80周岁, 在我院行电子结肠镜检查; (3)能完整提取中医四诊资料, 配合内镜检查及行病理组织学分型; (4)自愿参与并签署知情同意书.

1.1.5 排除标准: (1)不符合纳入标准; (2)年龄<20岁, >80岁, 未在我院行电子结肠镜检查; (3)患有锯齿状腺瘤、家族性息肉病、Gardner综合征、Peutz-Jeghers综合征、恶性肿瘤及危重心脑血管、血液及内分泌等系统疾病, 精神心理障碍患者及妊娠期妇女; (4)不愿配合本次临床调查或隐瞒病史者.

1.2 方法

1.2.1 资料采集方法: 根据试验方法并参考相关文献设计《临床观察CRF表》^[9]和《中医证候评定量表》, 相关资料和数据由课题组统一培训的调查员填写并录入. 收集患者临床一般资料(性别、民族、职业、年龄), 记录中医四诊(证候、舌质、舌苔、脉象)、内镜下肠息肉形态(数量、大小、发病部位)、病理组织学(腺瘤性息肉、非腺瘤性息肉)等相关信息. 由课题组2名副主任医师进行审核, 辨证得出中医分型, 疑难者由课题组商讨确定.

1.2.2 病理资料收集方法: 所有病例行电子肠镜检查前

需完善血常规、凝血常规、血糖测定、心电图等, 口服泻剂清洁肠道后, 用Olympus电子结肠镜(型号CV-150), 寻肠腔进镜至回盲部, 然后边退镜边观察并测量息肉数目、大小、形态及发病部位。依据息肉大小、生长形态合理选择术式, 如内镜下高频电切电凝术、内镜下黏膜切除术、黏膜剥离术等, 将切除标本送病理组织学检查以确定其病理分型。

统计学处理 应用Epidata 3.1软件建立数据库, 所得数据逻辑纠错后导入SPSS 19.0软件进行相关数据分析。计数资料用频率及百分比表示, 不同组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CRP病理分型与一般情况比较

300例CRP中腺瘤性息肉183例(61.00%)明显多于非腺瘤性息肉117例(39.00%), 腺瘤性息肉中低级别上皮内瘤变145例(79.23%)高于高级别上皮内瘤变38例(20.77%)。同时发现腺瘤性息肉发生率除与民族无统计学意义外, 与性别、职业、各年龄层、息肉大小、山田分型、息肉数量、发病部位等因素有关, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 中医证型与内镜下息肉形态特征分布关系 与CRP发生相关的各中医证型分布由多到少依次为: 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证、气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证。脾虚湿蕴证、大肠湿热证及寒湿阻滞证中无蒂、亚蒂较多, 以光滑形息肉为主, 也易形成分叶形和糜烂形, 各证型间差异有统计学意义($P < 0.05$)。气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证中有蒂息肉居多, 以颗粒形为主, 各证型间差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 中医证型与内镜下息肉大小、数目、部位特征关系 以下六个中医证型的息肉主要分布在左半结肠和直肠, 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中大部分息肉 < 1 cm, 而且以多发息肉多见($P < 0.05$)。气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证中以1-2 cm息肉居多, 以单发息肉为主($P < 0.05$)。各证型之间与息肉大小及发病部位经统计差异无统计学意义, 见表3。

2.4 中医证型与病理分型之间的关系 不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 其中脾虚湿蕴证、寒湿阻滞证、大肠湿热证、肝郁气滞证中病理分型以管状腺瘤最多, 其次为增生性息肉。气滞血瘀证、血虚肠燥证中以增生性息肉较多。腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有显著性($\chi^2 = 14.271$, $P = 0.014$), 见表4。

3 讨论

本研究收集的CRP患者共300例, 男女比为1.24:1, 男性患腺瘤性息肉的发病率高于女性, 差异具有统计学意义($P = 0.037$, $\chi^2 = 4.330$), 且已证实男女患病差异可能与男性喜食高脂饮食和不良的生活习惯(吸烟、饮酒、熬夜)有关, 长期导致肠黏膜上皮免疫功能失调, 防御和代偿功能下降, 诱导炎症反应发生, 致使肠黏膜和腺体过度增生, 从而形成息肉^[10,11]。但腺瘤性息肉的发生与患者的民族无相关性, 差异无统计学意义($P = 0.385$, $\chi^2 = 0.755$), 这与流行病学调查一致^[12]。CRP的发病有职业倾向性, 不同职业腺瘤发病人数差异有统计学意义($P = 0.010$, $\chi^2 = 9.203$)。参与调查的患者中, 脑力劳动者发生腺瘤发病率占比最高, 可能与工作时间、工作强度、活动量等危险因素有关^[13]。在3组年龄区间中, 年龄覆盖范围为20-80岁, 发现腺瘤发病率随年龄增加呈上升趋势, 高峰年龄区间为61-80岁, 不同年龄区间的腺瘤发病人数差异具有统计学意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 17.332$), 这可能随年龄增加, 身体机能渐退化, 肠道免疫机制逐渐退化或紊乱导致^[14]。建议40岁以上, 尤其老年男性人群, 每2-3年进行常规的结肠镜筛查, 提高CRP的检出率, 争取早发现早治疗。此外在日常生活中科学膳食, 如限制脂肪摄入, 增加纤维的摄入, 戒烟酒, 加强运动, 将有效预防CRP的发生和复发^[15,16]。

本研究显示3组直径大小不同的息肉转变为腺瘤性息肉数目分布差异具有统计学意义($P = 0.006$, $\chi^2 = 10.137$), 患者中腺瘤性息肉以直径为1.1-1.9 cm的息肉为主, 其次为 ≤ 1.0 cm的息肉, ≥ 2 cm的息肉相对较少, 但多项研究显示息肉的体积越大, 则癌变风险越高, 尤其 ≥ 2 cm的CRP约50%发生癌变^[17]。数据显示多发息肉中腺瘤性息肉较多, 多发息肉中腺瘤性息肉发生率高于单发息肉, 二者差异有统计学意义($P = 0.041$, $\chi^2 = 4.176$), 所以在临床肠镜检查中注重对多发性息肉患者仔细筛查, 避免小息肉的漏诊。本结果显示息肉的山田分型中发生腺瘤性息肉占比之间差异有显著性意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 40.342$), 其中以山田I型最为常见, 其次是山田IV型, II、III型相对少见, 而山田IV型腺瘤发生率明显高于其它3型, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。有学者发现^[18], 无蒂、广基的I、II型以及各种侧向发育型的腺瘤型息肉癌变倾向越高, 在治疗时特别注意要追加手术以期彻底治疗。研究结果显示, 在大肠不同部位发生腺瘤性息肉数之间差异有统计学意义($P = 0.000$, $\chi^2 = 43.297$), 腺瘤性息肉好发部位为左半结肠, 直肠次之, 与文献报道的一致^[19]。左半结肠腺瘤性息肉发生率明显高于其

表 1 大肠息肉病理分型与一般情况比较

项目	n	腺瘤性息肉			非腺瘤性息肉		腺瘤总数	腺瘤发生率(%)	P值	χ^2
		管状腺瘤	绒毛状腺瘤	混合状腺瘤	炎性息肉	增生性息肉				
性别									0.037 ¹	4.330 ¹
男	166	65	12	33	16	40	110	66.27		
女	134	46	8	19	15	46	73	54.48		
民族									0.385 ¹	0.755 ¹
回	119	40	7	22	12	38	69	57.98		
汉	181	71	13	30	19	48	114	62.98		
职业									0.010 ¹	9.203 ¹
体力	64	19	3	9	6	27	31	48.44		
半体力	106	35	8	18	11	34	61	57.55	0.248 ²	1.334 ²
脑力	130	57	9	25	14	25	91	70.00	0.004 ³	8.549 ³
年龄(岁)									0.000 ¹	17.332 ¹
20-40	55	19	1	1	14	20	21	38.18		
41-60	106	37	7	20	13	29	64	60.38	0.007 ²	7.158 ²
61-80	139	55	12	31	4	37	98	70.50	0.000 ³	17.360 ³
直径(cm)									0.006 ¹	10.137 ¹
1.0≤	136	53	5	12	11	55	70	51.47		
1.1-1.9	125	48	10	26	13	28	84	67.20	0.10 ²	6.662 ²
≥2.0	39	10	5	14	7	3	29	74.36	0.011 ³	6.463 ³
山田分型									0.000 ¹	40.342 ¹
I	111	37	1	7	21	45	45	40.54		
II	51	20	1	9	6	15	30	58.82	0.030 ²	4.698 ²
III	46	19	3	9	4	11	31	67.39	0.002 ³	9.388 ³
IV	92	35	15	27	—	15	77	83.70	0.000 ⁴	39.068 ⁴
息肉数量									0.041 ¹	4.176 ¹
单发	142	45	13	20	12	52	78	54.93		
多发	158	66	7	32	19	34	105	66.46		
发病部位									0.000 ¹	43.297 ¹
直肠	92	35	6	18	10	23	59	64.13		
左半结肠	124	61	11	24	11	17	96	77.42	0.032 ²	4.602 ²
右半结肠	48	10	3	6	5	24	19	39.58	0.006 ³	7.703 ³
回盲部	36	5	—	4	5	22	9	25.00	0.000 ⁴	15.910 ⁴
低级别内瘤变	145	99	6	40	—	—	183	61.00	—	—
高级别内瘤变	38	12	14	12	—	—	—	—	—	—

¹为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉之间比较。²为半体力与体力、41-60岁与20-40岁、1.1-1.9 cm与1.0 cm≤、山田Ⅱ型与Ⅰ型、左半结肠与直肠之间比较。³为脑力与体力、61-80岁与20-40岁、≥2.0 cm与1.0 cm≤、山田Ⅲ型与Ⅰ型、右半结肠与直肠之间比较。⁴为山田Ⅳ型与Ⅰ型、回盲部与直肠之间比较。

它部位, 差异有统计学意义($P<0.05$)。所以在肠镜的检查中, 应重点筛查左半结肠、直肠等好发部位, 但也不能忽视右半结肠及回盲部, 以防漏诊。同时发现管状腺瘤多伴有低级别上皮内瘤变, 混合状腺瘤多伴有高级别上皮内瘤变, 表明混合性息肉癌变率明显高于管状腺瘤。

在统计中医证型与内镜下息肉大小、数目、分布、形态情况时发现, 与CRP发生有关的各中医证型分布由多到少依次为: 脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证、气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证。息肉发生的部位主要在左半结肠($n=124$, 占41.33%), 其次

是直肠($n=92$, 占30.67%), 其中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证中 <1 cm CRP最常见, 以多发息肉多见, 息肉形态多为无蒂、亚蒂, 光滑形为主。也易形成分叶形和糜烂形。气滞血瘀证、血虚肠燥证、肝郁气滞证以1-2 cm息肉多见, 以单发息肉为主, 多带蒂, 大多形成颗粒形。且各证型与息肉数目、形态之间差异有统计学意义($P<0.05$), 与息肉大小及发病部位无相关性, 差异无统计学意义。同时也发现不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 除气滞血瘀证、血虚肠燥证中以增生性息肉较多外, 其它中医证型中病理分型以管状腺瘤

表 2 中医证型与内镜下息肉形态分布特征, n (%)

中医证型	n	内镜下息肉形态特征							
		是否带蒂			黏膜形态				
		无蒂	亚蒂	有蒂	光滑形	分叶形	糜烂形	颗粒形	混合形
脾虚湿蕴证	76	34 (44.74)	25 (32.89)	17 (22.37)	26 (34.21)	19 (25.00)	16 (21.05)	8 (10.53)	7 (9.21)
气滞血瘀证	43	10 (23.26)	14 (32.56)	19 (44.19)	6 (13.95)	14 (32.56)	4 (9.30)	17 (39.53)	2 (4.65)
血虚肠燥证	26	5 (19.23)	9 (34.62)	12 (46.15)	3 (11.54)	1 (3.85)	3 (11.54)	12 (46.15)	7 (26.92)
寒湿阻滞证	54	26 (48.15)	17 (31.48)	11 (20.37)	22 (40.74)	16 (29.63)	7 (12.96)	4 (7.41)	5 (9.26)
大肠湿热证	65	28 (43.08)	22 (33.85)	15 (23.08)	25 (38.46)	18 (27.69)	9 (13.85)	5 (7.69)	8 (12.31)
肝郁气滞证	36	8 (22.22)	10 (27.78)	18 (50.00)	7 (19.44)	12 (33.33)	—	15 (41.67)	2 (5.56)
合计	300	111	97	92	116	74	44	39	27
$\chi^2 = 24.349, P = 0.007$					$\chi^2 = 74.686, P = 0.000$				

表 3 中医证型与内镜下息肉大小、数目、部位分布特征, n (%)

中医证型	n	内镜下息肉大小、数目、部位特征								
		< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm	单发性	多发性	回盲部	右半结肠	左半结肠	直肠
脾虚湿蕴证	76	40 (52.63)	24 (31.58)	12 (15.79)	27 (35.53)	49 (64.47)	10 (13.16)	11 (14.47)	30 (39.47)	25 (32.89)
气滞血瘀证	43	14 (32.56)	23 (53.49)	6 (13.95)	28 (65.12)	15 (34.88)	5 (11.63)	9 (20.93)	16 (37.21)	13 (30.23)
血虚肠燥证	26	7 (26.92)	16 (61.54)	3 (11.54)	16 (61.54)	10 (38.46)	2 (7.69)	4 (15.38)	12 (46.15)	8 (30.77)
寒湿阻滞证	54	30 (55.56)	18 (33.33)	6 (11.11)	20 (37.04)	34 (62.96)	7 (12.96)	11 (20.37)	22 (40.74)	14 (25.92)
大肠湿热证	65	32 (49.23)	25 (38.46)	8 (12.31)	29 (44.62)	36 (55.38)	11 (16.92)	8 (12.31)	26 (40.00)	20 (30.77)
肝郁气滞证	36	13 (36.11)	19 (52.78)	4 (11.11)	22 (61.11)	14 (38.89)	1 (2.78)	5 (13.89)	18 (50.00)	12 (33.33)
总计	300	136 (45.33)	125 (41.67)	39 (13.00)	142 (47.33)	158 (52.67)	36 (12.00)	48 (16.00)	124 (41.33)	92 (30.67)
$\chi^2 = 15.211, P = 0.125$					$\chi^2 = 17.040, P = 0.004$		$\chi^2 = 8.145, P = 0.918$			

表 4 中医证型与病理分型分布特征, n (%)

中医证型	n	病理分型				
		腺瘤性息肉			非腺瘤性息肉	
		管状腺瘤	绒毛状腺瘤	混合状腺瘤	炎性息肉	增生性息肉
脾虚湿蕴证	76	30 (39.47)	5 (6.58)	10 (13.16)	7 (9.21)	24 (31.58)
气滞血瘀证	43	6 (13.95)	3 (6.98)	7 (16.28)	8 (18.60)	19 (44.19)
血虚肠燥证	26	4 (15.38)	—	5 (19.23)	3 (11.54)	14 (53.85)
寒湿阻滞证	54	23 (42.59)	5 (9.26)	6 (11.11)	4 (7.41)	16 (29.63)
大肠湿热证	65	26 (40.00)	6 (9.23)	7 (10.77)	7 (10.77)	19 (29.23)
肝郁气滞证	36	1 (30.56)	1 (2.78)	3 (8.33)	8 (22.22)	13 (36.11)
总计	300	100 (33.33)	20 (6.67)	38 (12.67)	41 (13.67)	101 (33.67)
$\chi^2 = 14.271, P = 0.014$						

居多, 其次为增生性息肉. 最终统计发现腺瘤性息肉与非腺瘤性息肉患者的中医证型分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示中医证型与病理类型之间存在关联性.

在300例CRP中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、寒湿阻滞证在腺瘤性息肉中占比较大, 且在息肉大小、数目、分布、形态分布也较气滞血瘀证、肝郁气滞证、血虚肠燥证占比多, 究其原因可知湿邪是导致CRP产生的最主要的病理因素, 这可能与宁夏地区生活环境及饮食习惯密切相关, 也与肝脾肾三脏生理功能有关. 脾居中焦,

与肝共同斡旋中焦气机, 又主运化水湿, 脾虚运化失调, 则水液停聚, 痰湿内生; 加之痰湿胶结化热, 下注大肠, 致肠道气机不畅, 经络不通; 肝气郁结, 脾胃气机升降失常, 气血运行乏力, 则肠道脉络失养; 加之素体虚弱, 贪凉饮冷, 易致脾肾阳虚, 寒邪侵袭入里, 血脉凝滞. 本病初期以脾虚为主, 在此基础上兼夹湿、热、寒、气滞、血瘀等病理产物, 随病程进展继而形成不同的证型及变证, 最终致本虚标实, 虚实夹杂, 气血同病, 导致该病反复发作.

临床中针对CRP治疗主要是依靠内镜下切除, 手术简便而高效, 但是西医在预防息肉的发生及术后的复发、癌变方面作用相对有限. 对于部分不适合肠镜下切除或反复发作的患者, 结合其辨证分型规律进行中医药干预, 治疗予以健脾理气、清热化湿、温阳散寒、养血润燥、行气活血等治则辨证施治, 将有效改变息肉的生长内环境, 提高机体免疫力, 阻断了腺瘤癌变的可能性. 但因条件有限, 研究中纳入样本量少, 且为单中心研究, 信息采集中对四诊信息、中医证候、内镜下息肉数目、形态等元素收集主观性高, 使得部分数据难免存在偏倚. 因此在今后还需进一步加强相关理论知识学习, 进行大样本、多中心临床研究, 使得中医辨证分型与内镜下息肉特点、病理分型之间相关性结论得到更多临床实践验证.

4 结论

本研究纳入的样本量有限, 信息采集欠充分, 中医证型也没有统一标准, 部分证型只能借鉴他人的研究结果制定, 影响研究的准确性与科学性. 中医药防治CRP前景广阔, 今后的研究中将基于“治未病”理念, 加强中医基础理论研究, 为中医药的防治CRP提供科学依据和理论指导.

文章亮点

实验背景

CRP早期临床症状不典型, 诊断主要依靠结肠镜检查及病理组织学确诊, 最终需要内镜下切除. 而保守治疗CRP的药物应用较少, 且临床疗效不确切, 服用周期长, 治愈率低, 副作用明显, 复发率高. 但是对于CRP反复发作的患者进行中医药干预, 将有效改变机体内环境, 提高机体免疫力, 阻断了息肉复发和癌变的可能性. 还提高患者健康水平, 减轻患者经济负担及精神心理压力.

实验动机

CRP临床病理类型分为腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉, 而腺瘤性息肉被公认为是癌前病变, 通过中医辨证施治调整患者体质进而减少CRP复发, 尽可能减少腺瘤癌变.

实验目标

以“中医基础理论”和“治未病思想”为指导, 通过归纳CRP中医证型与内镜下大肠息肉形态学特点和病理组织学分型, 分析大肠息肉形态学、组织学特点与中医证型分布规律, 从而提出不同证型的CRP中医药防治策略.

实验方法

通过采集患者中医四诊以确定中医证型, 观察内镜下CRP形态学特点, 收集内镜下切除的CRP组织并送病理组织学检查以确定病理分型, 总结出内镜下CRP形态学特点、病理分型与中医证型的相互关系及分布规律.

实验结果

中医证型与内镜下息肉形态特征及内镜下息肉大小、数目、部位等特征有相关性, 而且不同中医证型所对应的CRP病理分型也有所区别, 同时发现大肠息肉病理分型以腺瘤性息肉为主.

实验结论

通过300例CRP归纳分析后发现不同中医证型与大肠息肉数目、形态有关, 同时还与对应的病理类型之间存在一定相关性.

展望前景

由于临床人力、时间等因素限制, 本研究中部分采集的数据主观性强, 难免存在偏颇, 经后将加强相关理论知识和临床实践能力, 进行大样本、多中心研究, 使所得结论经得起临床验证.

5 参考文献

- 李伦, 李璘, 唐逸韵, 李琦, 杨燕青. 上海某社区结合体质辨识的大肠癌筛查危险因素分析. 中华全科医学 2019; 17: 101-103
- 谢双华, 陈茹, 赵德利, 刘玉琴, 郝长青, 张永贞, 宋国慧, 华召来, 王家林, 刘曙正, 张立伟, 邵丹彤, 秦宇, 李敏娟, 周家琛, 郑荣寿, 王贵齐, 魏文强. 中国上消化道癌高发区非甾体类抗炎药使用情况研究. 中华预防医学杂志 2019; 53: 1098-1103 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.11.005]
- 邓丽丽, 赵晓彤, 陈明卫, 季华, 张群慧, 万丽娟, 陈若菲, 王亚雷. 血浆脂联素、内脂素、瘦素、抵抗素水平与糖尿病前期人群结肠息肉发病的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志 2018; 34: 997-1002 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.12.003]
- 陈绮婷, 谢伟昌, 李京伟, 黄彬. 健脾理肠汤预防腺瘤性大肠息肉术后复发临床观察. 广州中医药大学学报 2020; 37: 30-35 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2020.01.006]
- 符娇文, 韩平, 高飞. 中医消毒汤防治结肠息肉术后复发及对血清肿瘤标记物的影响. 中华中医药学刊 2019; 37: 727-729
- 中华医学会消化内镜学分会; 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014, 北京). 中华医学杂志 2015; 95: 2235-2252
- 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活检与病理学检查规范专家共识(草案). 胃肠病学 2014; 19: 549-553
- 朱文锋. 中医常见证诊断标准(上). 湖南中医药大学学报, 2008; 5: 3-8
- 吴永梅, 张霁雯, 罗融, 李文娟, 沈伟忠, 王君, 曹福娟, 朱惠芳. 三罗地区医务人员的大肠腺瘤性息肉防治知识调查及其筛查模式研究. 海南医学 2019; 30: 625
- 陈良荣, 陈玉, 黄适, 张涛. 450例大肠息肉患者发病因素、发病特点及中医证型分布规律研究. 辽宁中医杂志 2018; 45: 9-12 [DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.01.003]
- 王菲, 李松湖, 金镇勋. 中老年结肠息肉癌变的危险因素及内镜

- 治疗效果. 中国老年学杂志 2018; 38: 4141-4143
- 12 李佳, 杨落落, 周长丽, 何平, 孙逊, 孟祥伟. 结直肠息肉患者发病相关危险因素分析. 吉林大学学报(医学版) 2018; 44: 646-650
 - 13 郑卫方, 胡晓栋, 殷子涵, 卢中华, 吴胜智, 沈忠, 贾梦涵, 魏琛, 张向阳. 兰溪市社区居民大肠息肉患病的影响因素研究. 预防医学 2019; 31: 341-345
 - 14 张婧, 刘颖, 张林, 赵正中. 2011~2015年某院1013例大肠息肉临床特征及变化趋势分析. 重庆医学 2017; 46: 1513-1515
 - 15 王强, 龙顺华, 胡薇潇, 舒徐, 廖旺娣, 朱莹, 吕农华, 陈幼祥. 内镜下治疗大肠息肉并发出血的危险因素以及腺瘤性息肉的癌变特征分析. 中国内镜杂志 2018; 24: 42-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.05.008]
 - 16 叶倩云, 刘凤斌. 大肠息肉发病相关风险因素及方法学研究. 中华中医药杂志 2018; 33: 1100-1103
 - 17 张艳, 张伟, 张莹. 超声内镜下上消化道黏膜下病变的临床特征及内镜下治疗效果观察. 世界华人消化杂志 2019; 27: 999-1006 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i16.999]
 - 18 李倩, 李楠杉, 劳月琼, 蔺武, 魏南, 姜国俊, 王沧海, 刘红, 吴静. 内镜下黏膜切除术治疗结直肠息肉437例分析. 中国内镜杂志 2017; 23: 34-39 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.06.008]
 - 19 杨雪, 刘培曦, 肖迅, 陈子洋. 左、右半大肠息肉样病变特点比较及临床意义. 广东医学 2018; 39: 691-695

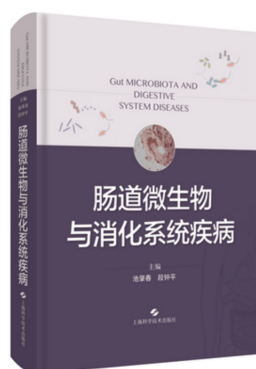
科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春与段钟平教授主编的《肠道微生物与消化系统疾病》已由上海科学技术出版社出版, 是国内首部有关肠道微生物与消化系统疾病的编著。

近几年, 国内外学者对肠道微生物与消化系统疾病的相关性开展了基础和临床的研究, 并取得了长足的进展。此书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍肠道微生物研究现状与进展、细菌学、细菌生理功能、肠道屏障生理功能和屏障功能障碍、肠道细菌生态平衡和生态失调、细菌诊断、肠道微生物与食物消化和营养吸收、肠道微生物与药物代谢、肠道微生物与免疫、肠道微生物与炎症; 下篇为肠道微生物与消化系统疾病和肿瘤各论, 分别详尽介绍肠道微生物与胃肠、肝胆胰疾病和消化系肿瘤的相关性的研究现状和诊治。

全书共分28章独立成段, 60余万字。可供消化科、肝病与传染病科、肿瘤科、腹部和肝胆外科、影像科等相关科室医师学习参用, 也可供从事微生物与临床医学的科研人员作参考。

在上海科学技术出版社天猫旗舰店可购买。定价198元, 折扣75折, ISBN 978-7-5478-4874-6。网址: <https://detail.tmall.com/item.htm?spm=a212k0.12153887.0.0.4e60687djKE0oO&id=622850895155>。

细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科 云南省昆明市 650032

赵寅洲, 硕士在读, 主要从事肝病基础与临床研究.

作者贡献分布: 赵寅洲进行文章的构思, 设计和文献的收集、整理以及撰写; 游晶与刘怀鄂负责修订、审校; 游晶负责文章的可行性分析、监督管理及质量控制.

基金项目: 国家自然科学基金项目, Nos. 81760111, 81760617; 云南省应用基础研究项目, No. 2017FE468(-033).

通讯作者: 游晶, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科, 国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室. jingyoukm@126.com

收稿日期: 2020-07-13

修回日期: 2020-08-04

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu

Yin-Zhou Zhao, Jing You, Huai-E Liu, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81760111 and Nos. 81760617; Applied Basic Research Project of Yunnan Province, No. 2017FE468(-033).

Corresponding author: Jing You, Professor, Chief Physician, The NHC Key Laboratory of Drug Addiction Medicine, Department of Infectious Diseases and Hepatology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, No. 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. jingyoukm@126.com

Received: 2020-07-13

Revised: 2020-08-04

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

Suppressor of cytokine signaling proteins (SOCS) are cytokine pathway inhibitors that play an important role in regulating the antiviral effect of interferon (IFN). Current studies have shown that SOCS1 and SOCS3 are closely related to hepatitis B virus (HBV) infection. Inhibition or stimulation of SOCS1 and SOCS3 expression may affect the antiviral effect by regulating the production of IFN, and may also affect the pathogenicity of HBV together with other cytokines or transcription regulators. This paper mainly discusses the possible mechanisms of SOCS1 and SOCS3 in HBV infection.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Suppressor of cytokine signaling proteins; SOCS1; SOCS3; Hepatitis B viruses; Interferon

Citation: Zhao YZ, You J, Liu HE. Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1076-1083

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1076>

摘要

细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)是一种细胞因子通路抑制蛋白, 在调节干扰素抗病毒作用中发挥着重要的作用. 目前的研究显示, SOCS1和SOCS3与乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染之间密切相关, 抑制或者刺激SOCS1和SOCS3的表达, 可能通过调节干扰素的产生影响其抗病毒效果, 也可能与其他细胞因子或转录调节因子共同作用影响HBV

的致病性. 该文主要讨论SOCS1和SOCS3在HBV感染过程中可能的作用机制.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 细胞因子信号转导蛋白抑制因子; SOCS1; SOCS3; 乙型肝炎病毒; 干扰素

核心提要: 本文主要讨论了细胞因子信号转导蛋白抑制因子1 (suppressor of cytokine signaling proteins 1, SOCS1) 和SOCS3在调节乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染中可能的作用机制. 目前有关于综合讨论SOCS与HBV感染相关的文献, 不管是在国内还是国外都比较少. 本文经国内以及国外相关数据检索库尽量查阅了SOCS与HBV相关的文献, 归纳总结了SOCS与HBV感染相关的机制, 特别是SOCS1和SOCS3调节干扰素抗HBV作用的可能机制.

文献来源: 赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂. 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1076-1083

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1076.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1076>

0 引言

在乙型肝炎病毒(hepatitis B viruses, HBV)感染过程中, 肝损伤的机制取决于宿主的免疫反应. 在HBV感染的早期阶段, 先天免疫反应在抑制病毒复制和炎症活动中起着重要作用. 这些反应包括干扰素(interferon, IFN)和细胞因子的分泌, 主要经过Janus激酶(Janus kinases, JAK)/信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路发挥效应, 并被细胞因子信号转导蛋白抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)的经典负反馈系统调节^[1]. 其中SOCS1和SOCS3与HBV感染相关疾病的发生发展密切相关, 通过调节HBV感染中相关因子的产生和功能来影响HBV的复制和致病性.

1 SOCS家族

SOCS和细胞因子诱导的含Src同源2(Src homology 2, SH2)的(cytokine-inducible SH2-containing, CIS)蛋白组成了一个胞内蛋白家族, 包括8个成员(CIS和SOCS1至SOCS7), 每个成员都有一个SH2结构域, 一个长度和序列可变的氨基末端, 以及一个由40个氨基酸组件构成的羧基末端(称为SOCS盒)^[2]. 其中SOCS1和SOCS3主要负反馈调节JAK/STAT信号通路.

1.1 SOCS1和SOCS3发挥作用的分子机制 SOCS1的SH2结构域直接结合到JAK的激活环上. CIS, SOCS2和

SOCS3的SH2结构域结合到激活的细胞因子受体上的磷酸化酪氨酸残基上. 对于SOCS3, 其主要结合到gp130相关的细胞因子受体, 这些受体包括gp130磷酸化酪氨酸757 (Tyrosine 757, Tyr757)残基, IL-12受体 β 2的Tyr800残基和瘦素受体的Tyr985残基^[3]. 其中, SOCS1和SOCS3均可直接通过它们特异含有的激酶抑制区(kinase inhibitory regions, KIR)抑制JAK酪氨酸激酶活性, KIR竞争性充当JAK的底物, 从而阻止了相应激活物对活性位点的访问^[4-6]. SOCS1和SOCS3能抑制JAK1、JAK2和酪氨酸激酶2 (tyrosine kinases 2, Tyk2)的催化活性, 但不抑制JAK3, 这可能因为JAK1、JAK2和Tyk2中存在进化保守的“GQM”序列, 而SH2-KIR结构域能与“GQM”序列相互作用, 但该序列不存在于JAK3中. KIR突变的SOCS1不仅对SOCS1而且对SOCS3都起着显性抑制的作用^[7]. 因此, KIR和“GQM”序列之间的相互作用对于SOCS1和SOCS3发挥其生理作用至关重要.

其中, SOCS3主要作用于STAT3. STAT3激活需要关键酪氨酸残基(Tyr705)的磷酸化, 介导其二聚化, 这是进入细胞核与DNA结合的先决条件. STAT3在Tyr705的磷酸化最常见的是由JAKs介导, 尤其是JAK2, 但它的活性还受到其他机制的微调, 包括丝氨酸(Ser727)磷酸化和乙酰化等. STAT3的激活还开启了涉及蛋白酪氨酸磷酸酶和SOCS3的强负反馈调节回路. 这些反馈机制会抑制STAT3的活性, 并确保细胞因子诱导的STAT3激活是正常细胞中的短暂事件^[8]. 在人肝细胞、HepG2-NTCP细胞和BALB/c小鼠中, 发现在早期HBV感染过程中, p38促分裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和STAT3被激活以促进HBV复制. 然而, 在HBV感染晚期, HBV激活的同源盒A1 (HBV activates homeobox A10, HoxA10)与p38 MAPK结合, 募集含有SH2的蛋白酪氨酸磷酸酶1(SH2-containing protein tyrosine phosphatase 1, SHP-1), 以促进SHP-1催化p38 MAPK/STAT3的去磷酸化, 从而减弱p38 MAPK/STAT3的激活和HBV复制. 此外, HoxA10与HBV增强子I (enhancer element I, EnhI) /X启动子结合, 与STAT3竞争该启动子的结合, 从而抑制HBV转录. 该项工作揭示了控制HBV复制的负面调节机制, 并为控制HBV感染的潜在药物的开发提供了新的见识^[9]. 也表明STAT3与HBV感染相关.

1.2 SOCS与CD4⁺T淋巴细胞 编码SOCS家族(SOCS1, SOCS3和CIS)的基因是转录因子ThPOK的关键靶标, ThPOK能够特异性地靶向SOCS1的启动子以增加其转录从而抑制胸腺细胞中转录因子Runx3表达, 从而促进胸腺CD4⁺T细胞的分化发育^[10].

在初始CD4⁺T细胞分化过程中, SOCS1和SOCS3

调节通路在其中扮演着重要的角色. SOCS3过表达抑制白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)介导的STAT4激活从而抑制Th1细胞的分化. 然而, SOCS3的缺失会促进IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)的产生也会抑制Th1细胞的产生. 对于Th17细胞^[11], IL-6/21/23、TGF- β 与相应受体结合, 刺激STAT3活化, 促进其分化发育, 其中SOCS1促进该过程的发生, 而SOCS3对T细胞调节有两面性. 因为SOCS3主要作用于STAT3, 而STAT3具有双重功能: 它既促进炎症性IL-17的产生, 又促进抗炎性IL-10和TGF- β 的产生^[12]. 另外, 研究显示SOCS1对肝反应性CD8⁺T细胞中细胞因子信号传导的调节可控制急性肝炎的动力学和严重程度, SOCS1在细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的二次激活中限制CTL细胞因子依赖性的增殖/存活及功能方面发挥了关键作用. 然而, 该研究发现SOCS1的这种作用是短暂的, SOCS1缺陷的T细胞功能最终会衰竭^[13].

Treg细胞中, IL-2, TGF- β 与受体结合, 刺激STAT5, 促进其分化发育, SOCS1在该过程中起抑制作用, 但是SOCS1对于Treg细胞的功能又是必不可少的^[3]. SOCS1通过保护Treg免受过度的炎症细胞因子的影响, 在Treg细胞的完整性和功能中发挥重要作用. 缺乏SOCS1的Treg会丢失转录叉头/翼状螺旋转录因子3 (forkhead or winged helix transcription factor3, Foxp3)的表达, 使其转换成Th1或Th17样细胞, 这可能是由于STAT1和STAT3过度激活所致. 并且SOCS1是Tregs中miR-155和miR-146a的靶标, 在胸腺分化过程中, Foxp3的上调与miR-155的高表达有关, 并通过诱导SOCS1的下调来促进Treg细胞的竞争适应性和增殖潜能. miR-155缺乏还通过上调SOCS1减轻肝脏缺血再灌注损伤, 这与促进M2巨噬细胞极化和抑制Th17分化有关^[12,14]. 另外有研究显示, 增强SOCS3的表达干扰了Foxp3⁺Treg细胞的产生^[15]. 所以, SOCS1和SOCS3对于维持Treg细胞的正常功能都是必不可少的, 它们可能参与HBV相关疾病中Th17细胞与Treg细胞平衡的调节.

1.3 IFN抗病毒作用机制 其中IFN- α 作用于其受体, 磷酸化Tyk2和JAK1, 诱导STAT1/STAT2异源二聚体, 并与干扰素调节转录因子9 (interferon regulatory transcription factor 9, IRF9)结合形成异源三聚体转录起始复合物进入细胞核, 识别DNA上的干扰素刺激应答元件 (interferon-stimulated response element, ISRE), 诱导黏液病毒抗性蛋白A (myxovirus resistance protein A, MX)、2'5'-寡腺苷酸合成酶(2'5'-oligoadenylate synthetase, 2'5'-OAS)和RNA激活的蛋白激酶(RNA-activated protein kinase, PKR)的多重表达, 在宿主细胞中产生一个抗病

毒、抗增殖和免疫调节的环境. IFN- γ 与受体结合激活STAT1同源二聚体, 进入胞核结合DNA上GAS组件发挥相应生理学反应^[1,16]. 在一项54位慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者参加的临床试验中, 核苷(酸)类似物(nucleoside (acid) analogues, NAs)经治CHB患者在IFN- α 抗病毒治疗过程中, 非应答组患者外周血单个核细胞以及肝组织中SOCS3的表达较应答组明显增强, 推测SOCS3可能通过负性调控JAK-STAT信号通路, 影响临床抗病毒疗效^[17,18]. 该结果表明SOCS对相应信号通路的负性调节可能与干扰素抵抗机制相关.

2 SOCS1和SOCS3调节HBV感染可能机制

2.1 SOCS1和SOCS3基因的多态性和甲基化与HBV感染 在HBV研究中, 发现SOCS的多态性和甲基化在调节SOCS的表达中起着重要作用, 并影响HBV相关肝病的进展.

2.1.1 *SOCS1*和*SOCS3*基因的多态性与HBV相关疾病: 有研究在基因水平发现SOCS3 *rs4969170 A/G*位点的变异可能影响了SOCS3基因的转录活性及其蛋白的表达^[19]. 也有研究显示SOCS3较小的等位基因*rs12953258A*与HBV感染的易感性增加相关; 与CHB患者相比, 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)患者中观察到次要等位基因*rs111033850C*和*rs12953258A*的频率增加; 具有*rs111033850CC*主要基因型的HBV患者病毒载量降低, 而*rs12953258AA*主要基因型导致病毒载量增加. 其中SOCS3启动子区域的DNA甲基化与SOCS3表达调节有关, 并经常发生在有HBV感染背景HCC肿瘤中^[20]. 另有研究显示, SOCS3 *rs4969168*可能是HBV感染的CHB患者发展成为LC和HCC的危险因素^[21].

而在一批未经治疗的CHB患者中进行了肝内宿主基因表达的检测分析, 发现与未感染的对照组相比, CHB患者的肝内基因表达谱显示干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和病原体识别受体(pathogen recognition receptor, PRR)通路的强烈下调, 但是发现这与HBV复制没有直接关系, 具体机制仍然不清. 相对于HBeAg(+)患者, HBeAg(-)中的基因亚群*SOCS1*, *SOCS3*, *CXCL10*, *GBP1*, *IFITM1*, *IFNB1*, *IL-10*, *IL-6*, *ISG15*, *TLR3*受抑制程度更高. 值得注意的是, 该实验中具有较低血清HBsAg量HBeAg(-)患者的多种信号途径相关基因表达被抑制的状态出现了缓解的现象^[22].

2.1.2 *SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化与HBV相关疾病: 多项研究显示*SOCS1*和*SOCS3*基因的甲基化可能与HBV相关疾病的预后显著相关, 特别是肿瘤的发生和

发展.

在乙型肝炎病毒X(HBx)基因转染的QSG7701细胞中^[23], HBx基因上调DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)3A/3B的mRNA和蛋白表达, 增加SOCS1基因启动子CpG岛(CpG Islands, CGI)的甲基化程度从而下调SOCS1的表达. 其他证据也表明^[24], HBV感染与肝癌中SOCS1启动子过度甲基化呈正相关. CHB和慢性乙型肝炎急性肝衰竭(acute-on-Chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者中SOCS1 mRNA的表达明显高于健康对照者, 并且ACHBLF患者的SOCS1启动子甲基化程度显著高于CHB患者, 表明SOCS1可能是ACHBLF中与免疫相关肝损伤的原因, 其异常甲基化可能是ACHBLF预后的关键事件^[25].

有研究显示有HBV感染背景的HCC肿瘤组织中, 对SOCS3启动子CGI的两个区域进行甲基化分析, 发现只有靠近SOCS3翻译起始位点的区域被高度甲基化, SOCS3的表达与甲基化程度呈负相关. 并且Kaplan-Meier曲线分析显示SOCS3高度甲基化与HCC患者不良的临床预后显著相关. 该研究也发现SOCS3高甲基化在非肿瘤组织中也存在, 并且在肿瘤组织中的频率和强度均增加, 说明SOCS3高度甲基化可能与肿瘤的发生发展有关. 而在相应的肿瘤研究中发现SOCS家族可以通过抑制JAK/STAT, 核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号传导和促进p53信号传导在抑制肿瘤发生发展中起到重要的作用^[26]. 另有研究显示, HBV诱导的线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累上调了转录因子*Snail*的表达, *Snail*与SOCS3启动子*E-box*结合, 并与DNA (胞嘧啶-5-)-甲基转移酶[DNA (Cytosine-5-)-Methyltransferase 1, DNMT1]和组蛋白脱乙酰基酶1 (Histone Deacetylase 1, HDAC1)介导了SOCS3的表观遗传沉默(超甲基化). ROS的过量产生也上调了IL-6的表达, 和SOCS3表达抑制共同导致了STAT3途径的持续激活^[27].

2.2 SOCS1和SOCS3与microRNA之间的相互作用影响IFN的抗病毒效果 相关实验发现, microRNA-122 (miR-122)可以通过抑制SOCS1和SOCS3基因表达来增强IFN的抗病毒效率. 而miR-155也有类似的作用.

有实验团队先期证明在miR-122丰富的Huh7细胞中miR-122能通过抑制SOCS1的表达来调节I型IFN的表达^[28]. 后期该团队在细胞实验中证明miR-122也可以通过靶向SOCS3 mRNA的1887-1910核苷酸区域3'-非翻译区来抑制SOCS3的表达. 并证明了, 在miR-122模仿物处理的Huh7细胞中, IFN水平的显著提高导致HBV表达下降, 而抑制内源性miR-122使IFN表达显著降低而导致病毒复制增强. 他们的结果表明, miR-122可下调SOCS3,

从而影响内源性I型IFN的抗HBV效率^[29].

临床研究发现, CHB患者外周单个核细胞中的miR-155和SOCS1的表达水平与肝损伤程度密切相关^[30]. 另外的研究表明miR-155可以通过下调SOCS1表达, 进而促进IFN- γ 的表达, 增强HBV转基因小鼠的抗HBV能力. 与此同时, miR-155可下调第十染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达, 有潜在的促进肝癌发生的可能^[31]. 经miR-155转染的HepG2.2.15细胞中, miR-155通过增强SOCS1触发的自噬来增强HBV复制及其抗原表达. 具体机制可能是miR-155削弱了SOCS1/Akt/mTOR轴的抑制作用从而增强了HepG2.2.15细胞的自噬, 其中自噬抑制剂(3-MA)可以消除miR-155触发的HBsAg分泌^[32]. 也有实验发现miR-155可以靶向SOCS1增强巨噬细胞对脂多糖的炎症反应^[33].

在与HBV相关的抗原(HBsAg, HBeAg和HBcAg)共培养的人类健康外周单个核细胞中, 只有HBeAg能稳定的刺激该细胞产生相应的炎症因子, 并发现HBeAg通过磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和NF- κ B信号通路刺激增加了miR-155的表达, 而增加的miR-155在巨噬细胞中又通过靶向抑制负性调节因子SOCS-1、B细胞淋巴瘤-6 (B-cell lymphoma 6, BCL-6)和含有SH2结构的肌醇5-磷酸酶1 (Src homology-2 domain-containing inositol 5-phosphatase 1, SHIP1)的表达促进了HBeAg诱导的炎症细胞因子的产生^[34]. 但另外的研究显示, HBeAg抑制IFN/JAK/STAT信号传导以促进HBV复制. 具体机制可能是HBeAg刺激SOCS2的表达, SOCS2通过降低Tyk2的稳定性, 下调I型和III型IFN受体的表达, 抑制STAT1的磷酸化和核易位来破坏IFN/JAK/STAT信号传导, 并最终抑制ISG的表达, 从而抑制IFN作用和促进病毒复制^[35]. HBeAg表现出来的不同的生物学效应, 可能与HBV感染的病程有关, 在不同时期有不同的信号通路被HBeAg刺激从而产生了不同的效应.

并且有荟萃分析证明循环miRNAs有助于CHB相关肝纤维化的无创检测^[36]. 这些发现可以为医学工作者提供灵感, 提高HBV相关疾病的监测以及治疗效率.

2.3 SOCS3与细胞因子之间的相互作用对HBV致病性的影响 在SOCS家族中, SOCS3是IL-6和IL-10的关键调节剂, 被TLR刺激激活. SOCS3可通过抑制STAT3活化抑制细胞增殖和细胞存活, STAT3相关的细胞因子的活化(例如IL-6和IL-22)通过JAK/STAT信号传导途径介导, 与早期诱导炎症和癌变密切相关, 其中癌基因*STAT3*在很大程度上与NF- κ B活化相关. 而SOCS3在功能上抑制*STAT3*激活并负面调节肿瘤的发展^[37].

体外研究发现, IL-6可以诱导SOCS3的表达, 而中和细胞中的IL-6则发现SOCS3的表达水平也降低^[38]. IL-6可通过激活STAT3途径参与HBV相关的肝癌发生. IL-6/STAT3途径的持续激活通常与SOCS3的抑制有关, SOCS3既是该途径中的目标基因又是STAT3的负调控子. NF- κ B诱导的抗氧化剂表达可防止ROS蓄积导致的STAT3的意外激活^[27]. 但是, 大多数STAT3阳性的HCC未显示NF- κ B激活, 大多数NF- κ B阳性的HCC也未显示出STAT3激活^[39]. 所以, 需要确定在人类肝癌发生过程中NF- κ B活性是否下调以允许STAT3激活. 研究也发现, 血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase-1, HO-1)的异常表达阻断了HepG2细胞中H₂O₂诱导的ROS, 并且肝癌细胞IL-6与HO-1之间可能存在反馈回路, IL-6可通过JAK/STAT3途径诱导HO-1的表达发挥抗肿瘤作用^[40]. 另外, 有研究发现HBV及其编码的蛋白HBxAg和HBcAg, 以及IFN- α 均可诱导肝细胞中IL-6的表达, 而HBcAg抑制肝细胞中IL-6的表达. HBV不会影响HepG2细胞中IL-6诱导的STAT3激活, IL-6通过上调SOCS3的表达抑制了三种IFN- α 下游效应子(MxA, OAS和PKR)的表达继而减弱了IFN- α 的抗病毒效应^[41].

SOCS3与JAK1和JAK2共表达时可以观察到SOCS3酪氨酸磷酸化, SOCS3与JAK1相关并抑制JAK1的磷酸化作用, 而IL-2受体链(IL-2R)的存在显著增强了这种抑制作用. 此外, 在IL-2刺激T细胞后, SOCS3能够与IL-2受体复合物相互作用. 最后, 在有SOCS3的情况下, IL-2和IL-3诱导的增殖均被显著抑制. 结果表明, 当IL-2在T细胞中迅速诱导SOCS3表达时, SOCS3也通过一个经典的负反馈回路抑制IL-2的反应^[42].

在 小 鼠 腹 膜 巨 噬 细 胞 实 验 中 发 现 脂 多 糖 (lipopolysaccharide, LPS)刺激的巨噬细胞中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)通过抑制SOCS3的酪氨酸磷酸化阻止SOCS3蛋白的降解, 但对SOCS3 mRNA表达量没有明显的影响^[43]. 而在HCV感染早期, 研究证明HCV蛋白p7, 通过JAK/STAT和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径刺激STAT3来诱导SOCS3的表达, 从而抑制TNF- α 介导的炎症反应^[44].

HBx蛋白可以刺激TGF- β 1的产生, 介导肝细胞炎症和肝纤维化的发生. 其中TGF- β 1可抑制SOCS3 mRNA的表达, 并且这种抑制与肝细胞脂肪变性有关, 而与HBV无关. 并且研究发现, TGF- β 1不影响HepG2.2.15细胞中HBV复制, 但可抑制HBsAg和HBcAg的表达^[45]. 也有证据表明, 在模仿人类肝细胞癌(HCC)部分肝切除(partial hepatectomy, PH)的HBx蛋白转基因小鼠中, SOCS家族蛋白(特别是SOCS1, SOCS3)表达在

PH后明显被抑制, 其中TGF- β /Smad、STAT3的表达也显示出明显的差异^[46], 这可能与上述结果相佐证. 并且在稳定表达HBx蛋白的HepG2细胞中, 发现SOCS3和蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)抑制因子的增多, 并发现SOCS3和PP2A的诱导物STAT3和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)的磷酸化现象增多, 导致干扰素刺激基因表达减少, 从而抑制IFN信号通路, 减弱IFN的抗病毒作用^[47].

2.4 可能通过调节SOCS1/SOCS3分子活性发挥抗HBV病毒活性的物质 一种小的化合物RO8191上, 起到IFN- α / β 受体2 (interferon alpha-beta receptor 2, IFNAR2)激动剂的作用. RO8191与IFNAR2结合, 并通过JAK/STAT信号传导途径诱导ISGs表达, RO8191可以口服给药, 并且成本低廉, 因此比必须注射的IFN- α 更具优势. 在研究中发现RO8191具有抗HBV活性, 将RO8191命名为cccDNA modulator(CDM), 编号为3008(CDM-3008). 与IFN- α 相比在CDM-3008处理的细胞中, CDM-3008通过激活JAK/STAT通路, 诱导ISGs表达, 表现出抗HBV活性, 并且在CDM-3008处理的细胞中, 抑制STAT激活的SOCS1, SOCS2, SOCS3和CIS的表达增强, 反馈抑制作用强于IFN- α ^[48]. 该药可能为慢性乙型肝炎的治疗提供一个新的选择. 另外有研究显示, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂(厄洛替尼和吉非替尼)具有抗HBV作用, 具体机制可能是通过上调SOCS3抑制STAT3磷酸化来增强IFN- α 的抗病毒活性^[49]. 细胞实验表明, 板蓝根多糖(radix isatidis polysaccharide, RIP)可能通过激活IFN- α 依赖性JAK/STAT信号通路和诱导抗HBV蛋白表达产生抗HBV的作用. 此外, 也测得细胞中SOCS1和SOCS3的过度表达被纠正^[50]. 已有研究证实SOCS1和SOCS3的模拟物或拮抗剂已经在某些具体的疾病模型实验中证实有效, 但是其中的副作用和局限性也不可忽视, 仍需要进一步的研究^[2].

3 结论

SOCS1和SOCS3在IFN抗病毒过程中主要通过负反馈调节JAK/STAT信号通路影响IFN的抗病毒效果. 在HBV感染过程中, *SOCS1*和*SOCS3*基因的多态性及其甲基化程度与HBV感染的肝病密切相关, 特别是在HBV感染相关的肝癌的发生发展中可能起着积极地推动作用. 另外miR-122和miR-155可能靶向作用于*SOCS1*和*SOCS3*基因并抑制其表达, 从而增强IFN的抗HBV的作用. 而IL-6、TNF- α 以及TGF- β 1等细胞因子可能被HBV编码的相关蛋白激活或抑制, 调节SOCS1和SOCS3的表达来影响IFN的抗病毒效果. 就目前的研究来看, SOCS1

和SOCS3与HBV的感染及其病程进展密切相关, 但是SOCS1和SOCS3基因水平上的改变如何影响HBV的致病性以及相关肝病的疾病进程, 具体机制仍然不清楚. HBV又通过哪些方式影响SOCS1和SOCS3的调节通路, 仍有待进一步的研究. 但是不可否认SOCS1和SOCS3在HBV感染中的调节作用, 对于靶向SOCS1和SOCS3分子的相关药物也在研究的路上, 希望在不久的将来能有突破性的进展, 为HBV相关疾病的治疗提供一种新的选择.

4 参考文献

- 侯敏, 刘新, 张文艳. SOCS家族蛋白在病毒感染中发挥的作用. 病毒学报 2017; 33: 284-292 [DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003136]
- Durham GA, Williams JLL, Nasim MT, Palmer TM. Targeting SOCS Proteins to Control JAK-STAT Signalling in Disease. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40: 298-308 [PMID: 30948191 DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.001]
- Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, Yasukawa H, Yoshimura A. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 980-985 [PMID: 21508344 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207464]
- Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, Sasaki M, Johnston JA, Yoshimura A. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-351 [PMID: 10421843 DOI: 10.1046/j.1365-2443.1999.00263.x]
- Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, Masuhara M, Sasaki A, Wakioka T, Ohtsuka S, Imaizumi T, Matsuda T, Ihle JN, Yoshimura A. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *EMBO J* 1999; 18: 1309-1320 [PMID: 10064597 DOI: 10.1093/emboj/18.5.1309]
- Zhao Y, Xiong X, Sun Y. Cullin-RING Ligase 5: Functional characterization and its role in human cancers. *Semin Cancer Biol* 2020 [PMID: 32334051 DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.04.003]
- Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, Varghese LN, Laktyushin A, Young SN, Lucet IS, Norton RS, Nicola NA. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity. *Immunity* 2012; 36: 239-250 [PMID: 22342841 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.015]
- Hösel M, Quasdorff M, Ringelhan M, Kashkar H, Debey-Pascher S, Sprinzl MF, Bockmann JH, Arzberger S, Webb D, von Olshausen G, Weber A, Schultze JL, Büning H, Heikenwalder M, Protzer U. Hepatitis B Virus Activates Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Supporting Hepatocyte Survival and Virus Replication. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 4: 339-363 [PMID: 28884137 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.07.003]
- Yang Q, Zhang Q, Zhang X, You L, Wang W, Liu W, Han Y, Ma C, Xu W, Chen J, Yang H, Wan P, Zhou Y, Liu Y, Wu K, Yang Z, Wu J. HoxA10 Facilitates SHP-1-Catalyzed Dephosphorylation of p38 MAPK/STAT3 To Repress Hepatitis B Virus Replication by a Feedback Regulatory Mechanism. *J Virol* 2019; 93 [PMID: 30674631 DOI: 10.1128/jvi.01607-18]
- Luckey MA, Kimura MY, Waickman AT, Feigenbaum L, Singer A, Park JH. The transcription factor ThPOK suppresses Runx3 and imposes CD4(+) lineage fate by inducing the SOCS suppressors of cytokine signaling. *Nat Immunol* 2014; 15: 638-645 [PMID: 24880459 DOI: 10.1038/ni.2917]
- Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, Hanada T, Yasukawa H. SOCS, Inflammation, and Autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 20 [PMID: 22566904 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00020]
- Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, Akanuma T, Nakatsukasa H. Negative Regulation of Cytokine Signaling in Immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10 [PMID: 28716890 DOI: 10.1101/cshperspect.a028571]
- Vo M, Holz LE, Wong YC, English K, Benseler V, McGuffog C, Azuma M, McCaughan GW, Bowen DG, Bertolino P. Effector T cell function rather than survival determines extent and duration of hepatitis in mice. *J Hepatol* 2016; 64: 1327-1338 [PMID: 26924452 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.040]
- Tang B, Wang Z, Qi G, Yuan S, Yu S, Li B, Wei Y, Huang Q, Zhai R, He S. MicroRNA-155 deficiency attenuates ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in mice. *Transpl Int* 2015; 28: 751-760 [PMID: 25611689 DOI: 10.1111/tri.12528]
- Luckey MA, Kim TH, Prakhara P, Keller HR, Crossman A, Choi S, Love PE, Walsh STR, Park JH. SOCS3 is a suppressor of γ c cytokine signaling and constrains generation of murine Foxp3⁺ regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2020; 50: 986-999 [PMID: 32144749 DOI: 10.1002/eji.201948307]
- Caraglia M, Vitale G, Marra M, Budillon A, Tagliaferri P, Abbruzzese A. Alpha-interferon and its effects on signalling pathways within cells. *Curr Protein Pept Sci* 2004; 5: 475-485 [PMID: 15581417 DOI: 10.2174/1389203043379378]
- Han M, Li Y, Wu W, Zhang Y, Yan W, Luo X, Ning Q. Altered expression of interferon-stimulated genes is strongly associated with therapeutic outcomes in hepatitis B virus infection. *Antiviral Res* 2017; 147: 75-85 [PMID: 28988797 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.003]
- Wang YL, Wu WY, You J, Yan WM, Luo XP, Ning Q, Han MF. [Relationship between the suppressor of cytokine signaling 3 expression and antiviral efficacy of nucleos(t)ide and interferon alpha therapy for chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2019; 27: 27-32 [PMID: 30685920 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.007]
- Li F, Zheng Y, Shao C, Fan X, Wang L, Huo N, Lu H, Wu C, Xu X. [Study of the mechanism underlying the effect of SOCS3 rs4969170 A/G polymorphism on the occurrence of insulin resistance in chronic hepatitis C patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015; 23: 171-174 [PMID: 25938827 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.003]
- Hoan NX, Van Tong H, Giang DP, Cuong BK, Toan NL, Wedemeyer H, Bock CT, Krensner PG, Song LH, Velavan TP. SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B. *Oncotarget* 2017; 8: 17127-17139 [PMID: 28179578 DOI: 10.18632/oncotarget.15083]
- Zhang YQ, Peng LJ, Cao YL, Zeng JP, Wu YJ, Shi H, Cheng SY, Wang JY, Friedman SL, Sninsky JJ, Guo JS. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis B. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016; 20: 535-543 [PMID: 27391584 DOI: 10.1089/gtmb.2016.0062]
- Lebossé F, Testoni B, Fresquet J, Facchetti F, Galmozzi E, Fournier M, Hervieu V, Berthillon P, Berby F, Bordes I, Durantel D, Levrero M, Lampertico P, Zoulim F. Intrahepatic innate immune response pathways are downregulated in untreated chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2017; 66: 897-909 [PMID: 28043874 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.024]
- Fu X, Song X, Li Y, Tan D, Liu G. Hepatitis B virus X protein upregulates DNA methyltransferase 3A/3B and enhances SOCS-1 CpG island methylation. *Mol Med Rep* 2016; 13: 301-308 [PMID: 26573490 DOI: 10.3892/mmr.2015.4545]
- Nomoto S, Kinoshita T, Kato K, Otani S, Kasuya H, Takeda S, Kanazumi N, Sugimoto H, Nakao A. Hypermethylation

- of multiple genes as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1260-1265 [PMID: 17968429 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604016]
- 25 Zhang JJ, Fan YC, Zhang ZH, Han J, Wang LY, Li T, Zhang F, Yin YP, Hu LH, Yang Y, Sun FK, Wang K. Methylation of suppressor of cytokine signalling 1 gene promoter is associated with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat* 2015; 22: 307-317 [PMID: 25045829 DOI: 10.1111/jvh.12286]
- 26 Zhang X, You Q, Zhang X, Chen X. SOCS3 Methylation Predicts a Poor Prognosis in HBV Infection-Related Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 22662-22675 [PMID: 26393582 DOI: 10.3390/ijms160922662]
- 27 Yuan K, Lei Y, Chen HN, Chen Y, Zhang T, Li K, Xie N, Wang K, Feng X, Pu Q, Yang W, Wu M, Xiang R, Nice EC, Wei Y, Huang C. HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3. *Cell Death Differ* 2016; 23: 616-627 [PMID: 26794444 DOI: 10.1038/cdd.2015.129]
- 28 Li A, Song W, Qian J, Li Y, He J, Zhang Q, Li W, Zhai A, Kao W, Hu Y, Li H, Wu J, Ling H, Zhong Z, Zhang F. MiR-122 modulates type I interferon expression through blocking suppressor of cytokine signaling 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 858-865 [PMID: 23348614 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.01.008]
- 29 Gao D, Zhai A, Qian J, Li A, Li Y, Song W, Zhao H, Yu X, Wu J, Zhang Q, Kao W, Wei L, Zhang F, Zhong Z. Down-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 by miR-122 enhances interferon-mediated suppression of hepatitis B virus. *Antiviral Res* 2015; 118: 20-28 [PMID: 25766860 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.001]
- 30 汪增秀, 吴卫锋. 慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞中miR-155和细胞因子信号转导抑制因子1相对表达量与肝功能损伤程度的相关性. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2019; 11: 14-20 [DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.003]
- 31 Xie C, Ren GL, Xu MC, Zhang WY, Zhang SL, Cai QY, Lin YM, Zhou DL. [The effect of miR-155 on HBV replication and PTEN expression in vivo]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2018; 26: 489-494 [PMID: 30317769 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.002]
- 32 Chen L, Ming X, Li W, Bi M, Yan B, Wang X, Yang P, Yang B. The microRNA-155 mediates hepatitis B virus replication by reinforcing SOCS1 signalling-induced autophagy. *Cell Biochem Funct* 2020; 38: 436-442 [PMID: 31930529 DOI: 10.1002/cbf.3488]
- 33 Du F, Yu F, Wang Y, Hui Y, Carnevale K, Fu M, Lu H, Fan D. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 759-767 [PMID: 24504735 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302701]
- 34 Wang W, Bian H, Li F, Li X, Zhang D, Sun S, Song S, Zhu Q, Ren W, Qin C, Qi J. HBeAg induces the expression of macrophage miR-155 to accelerate liver injury via promoting production of inflammatory cytokines. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 2627-2641 [PMID: 29349567 DOI: 10.1007/s00018-018-2753-8]
- 35 Yu Y, Wan P, Cao Y, Zhang W, Chen J, Tan L, Wang Y, Sun Z, Zhang Q, Wan Y, Zhu Y, Liu F, Wu K, Liu Y, Wu J. Hepatitis B Virus e Antigen Activates the Suppressor of Cytokine Signaling 2 to Repress Interferon Action. *Sci Rep* 2017; 7: 1729 [PMID: 28496097 DOI: 10.1038/s41598-017-01773-6]
- 36 路晴晴, 陈敏, 王晓林, 曹仕琼. 循环mi RNAs对乙肝患者肝纤维化诊断价值的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27: 1365-1374 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i22.1365]
- 37 Carow B, Rottenberg ME. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 58 [PMID: 24600449 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00058]
- 38 Martinez D, Palmer C, Simar D, Cameron BA, Nguyen N, Aggarwal V, Lloyd AR, Zekry A. Characterisation of the cytokine milieu associated with the up-regulation of IL-6 and suppressor of cytokine 3 in chronic hepatitis C treatment non-responders. *Liver Int* 2015; 35: 463-472 [PMID: 24461080 DOI: 10.1111/liv.12473]
- 39 He G, Yu GY, Temkin V, Ogata H, Kuntzen C, Sakurai T, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Leffert HL, Karin M. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell* 2010; 17: 286-297 [PMID: 20227042 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.048]
- 40 Chiang KC, Chang KS, Hsu SY, Sung HC, Feng TH, Chao M, Juang HH. Human Heme Oxygenase-1 Induced by Interleukin-6 via JAK/STAT3 Pathways Is a Tumor Suppressor Gene in Hepatoma Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 [PMID: 32204510 DOI: 10.3390/antiox9030251]
- 41 Yang K, Guan S, Zhang H, Chen Z. Induction of interleukin 6 impairs the anti-HBV efficiency of IFN- α in human hepatocytes through upregulation of SOCS3. *J Med Virol* 2019; 91: 803-812 [PMID: 30570770 DOI: 10.1002/jmv.25382]
- 42 Cohnen SJ, Sanden D, Cacalano NA, Yoshimura A, Mui A, Migone TS, Johnston JA. SOCS-3 is tyrosine phosphorylated in response to interleukin-2 and suppresses STAT5 phosphorylation and lymphocyte proliferation. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4980-4988 [PMID: 10373548 DOI: 10.1128/mcb.19.7.4980]
- 43 Dagvadorj J, Naiki Y, Tumurkhuu G, Noman AS, Iftakhar-E-Khuda I, Komatsu T, Koide N, Yoshida T, Takashi Yokochi. Tumor necrosis factor- α augments lipopolysaccharide-induced suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) protein expression by preventing the degradation. *Immunology* 2010; 129: 97-104 [PMID: 20050332 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2009.03154.x]
- 44 Convery O, Gargan S, Kickham M, Schroder M, O'Farrelly C, Stevenson NJ. The hepatitis C virus (HCV) protein, p7, suppresses inflammatory responses to tumor necrosis factor (TNF)- α via signal transducer and activator of transcription (STAT)3 and extracellular signal-regulated kinase (ERK)-mediated induction of suppressor of cytokine signaling (SOCS)3. *FASEB J* 2019; 33: 8732-8744 [PMID: 31163989 DOI: 10.1096/fj.201800629RR]
- 45 Wang Y, Zhao LF, Wang RR, Zhi SW. [Effect of transforming growth factor- β 1 on HBV replication and antigen synthesis in HepG2.2.15 cells with steatosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2017; 25: 732-737 [PMID: 29108200 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.10.003]
- 46 Teng CF, Chang HY, Tsai HW, Hsieh WC, Kuo YH, Su IJ, Lin YJ. Liver regeneration accelerates hepatitis B virus-related tumorigenesis of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol* 2018; 12: 1175-1187 [PMID: 29729074 DOI: 10.1002/1878-0261.12318]
- 47 Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Izumi T, Umemura M, Ito J, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Tanaka Y, Watashi K, Wakita T, Sakamoto N. Hepatitis B virus X protein impairs α -interferon signaling via up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 and protein phosphatase 2A. *J Med Virol* 2017; 89: 267-275 [PMID: 27459003 DOI: 10.1002/jmv.24643]
- 48 Furutani Y, Toguchi M, Shiozaki-Sato Y, Qin XY, Ebisui E, Higuchi S, Sudoh M, Suzuki H, Takahashi N, Watashi K, Wakita T, Takeya H, Kojima S. An interferon-like small chemical compound CDM-3008 suppresses hepatitis B virus through induction of interferon-stimulated genes. *PLoS One* 2019; 14: e0216139 [PMID: 31188831 DOI: 10.1371/journal.

- 49 pone.0216139]
- 49 Gan CJ, Li WF, Li CN, Li LL, Zhou WY, Peng XM. EGF receptor inhibitors comprehensively suppress hepatitis B virus by downregulation of STAT3 phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 22: 100763 [PMID: 32322693 DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100763]
- 50 Wang T, Wang X, Zhuo Y, Si C, Yang L, Meng L, Zhu B. Antiviral activity of a polysaccharide from *Radix Isatidis* (*Isatis indigotica* Fortune) against hepatitis B virus (HBV) in vitro via activation of JAK/STAT signal pathway. *J Ethnopharmacol* 2020; 257: 112782 [PMID: 32217096 DOI: 10.1016/j.jep.2020.112782]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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。

cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国, 武汉大学人民医院
消化内科 湖北省武汉市 430060

王斯炜, 博士, 主要从事炎症性肠病和消化道肿瘤相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由王斯炜、苏文豪、贾雪梅、蒋昊天及黄冰露
完成; 董卫国审校.

通讯作者: 董卫国, 博士, 教授, 主任医师, 430020, 湖北省武汉市武昌紫阳
路99号, 武汉大学人民医院消化内科. dwg@whu.edu.cn

收稿日期: 2020-07-30

修回日期: 2020-08-30

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer

Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong

Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong, Department of
Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan
430020, Hubei Province, China

Corresponding author: Wei-Guo Dong, PhD, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of
Wuhan University, No. 99 Zhangzhidong Street, Wuchang District,
Wuhan 430020, Hubei Province, China. dwg@whu.edu.cn

Received: 2020-07-30

Revised: 2020-08-30

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway is an important immune response pathway in the cytoplasm, and it is an important mechanism that regulates innate immune and adaptive immune responses. As an

important mechanism that detects and responds to pathogens, the cGAS-STING signaling pathway plays a key role in mediating immunity against DNA pathogens and the body's internal immunity against tumors. Clinically, STING activators are often used for tumor treatment. Also, cGAS can act as a tumor prognostic marker. At present, related agonists of cGAS and STING have been used in clinical treatment of colon cancer, but their effects in tumors from other tissues are not clear yet. Thus, their effectiveness and safety are still needed to be further studied.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: cGAS-STING; Colorectal cancer; Tumor microenvironment; Tumor immunology

Citation: Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG. Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1084-1089

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1084>

摘要

环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)信号通路是细胞质内重要的免疫应答通路, 通过识别胞质 DNA 调节天然免疫和适应性免疫应答, 是一种免疫系统检测应答病原体的重要机制; 在介导含DNA病原体的免疫及机体对肿瘤的内在免疫方面起关键作用, 近年来逐渐受到肿瘤干预的重视, 临床上有应用STING激活剂行肿瘤治疗的实例; cGAS作为肿瘤预后标志物的价值也受到重视. 目前cGAS及STING的相关激动剂在临床治疗结肠癌中已有使用, 但对于不同组织来源的肿瘤效果暂不明确, 其有效性与安全性有待进一步研究.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: cGAS-STING; 结直肠癌; 树突状细胞; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境

核心提要: 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激基因信号通路是一种免疫系统检测应答病原体的重要通路, 目前发现其对机体的肿瘤免疫起重要作用, 应用该通路激活剂行肿瘤治疗、作为肿瘤预后标志物成为现实. 本文将对其主要用途及应用进展、局限性等作一综述.

文献来源: 王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国. cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1084-1089

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1084>

0 引言

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 好发于直肠和乙状结肠交界处. 目前其临床主要治疗原则是早期内镜下治疗, 中期和晚期主要行手术治疗, 佐以放化疗、免疫治疗等其余辅助治疗以缩小肿瘤体积, 获得手术机会, 减少复发可能, 提高生存率. 作为一种免疫源性肿瘤, 近年来人们开始关注对结直肠癌的免疫治疗. 除了已有的免疫检查点抑制剂、细胞因子、疫苗佐剂等, 一种具有辅助免疫治疗潜能的信号通路 - 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)通路近年来进入人们视野. 该通路由于具有调控下游产生 I 类干扰素^[1]、通过其他通路交互作用、胞内自噬^[2]调控炎症等方式干预结肠肿瘤周围炎症及结肠癌发生进展; 因此可通过特异性激动剂或抑制剂调控cGAS-STING通路改善肿瘤微环境, 完善机体肿瘤免疫, 以期抑制结肠癌的发生发展, 达到治疗目的. 本文将对cGAS-STING通路在结肠癌中的相关研究加以综述, 并分析该通路在临床中的应用及其利弊.

1 cGAS-STING理化及生化, 发展概述

cGAS(环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶, cyclic GMP-AMP synthase) 又称 C6ORF150 或 MB21D1, 是一种分子质量在 60 kDa 的蛋白质, 作为一种存在于胞浆中 DNA 感受器, 通过带正电荷的氨基酸残基与带负电荷的 DNA 磷酸主链相互作用. cGAS 与异常出现在胞质的 DNA 直接结合后, cGAS二聚体化并改变构象, 经过一系列的理化变化, 最终产生 2'3'-cGAMP^[3].

STING 又称 ERIS/MYPS/MITA, 是一个由

TMEM173 基因编码的多功能接头蛋白^[4,5], 包含 4 个跨膜结构域, 分别为二聚化结构域、环二核苷酸相互作用域, 以及与 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 相互作用结构域. 在静息状态下, STING 呈现出自抑制失活状态. 在与 2'3'-cGAMP 结合后, STING 发生二聚化反应改变构象, 从内质网通过高尔基体转运至核周微粒体. STING 可激活 TBK1 并磷酸化下游转录因子 IRF-3 (诱导 I 型 IFN 反应)、信号传导和转录激活因子 6 (signal transduction and activator of transcription 6, STAT-6), 诱导趋化因子如 CCL2, CCL6, CCL20 等^[6]; 还可通过 IκB 激酶 (IKK) 的活性激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)^[6] 等转录因子产生多种下游生物学效应.

人们对 cGAS-STING 的研究逐渐深刻. cGAS-STING 通路最早通过对病毒的固有免疫引起重视, 近年来, 针对 STING 泛素化、磷酸化, 调节自噬预防过度免疫反应方面的作用也逐渐在多种病理生理事件中进行考量. DNA 病毒感染宿主细胞后和模式识别受体及 MDA5 产生相互作用, 激活下游的 cGAS 生成 cGAMP, 后 cGAMP 与 STING 的二聚体结合, 激活 TBK1-IRF3, NF-κB 等信号通路, 最终产生 I 型干扰素. 该机制被证明可通过多种病毒如 HSV-1、KSHV、HIV-1 中的 DNA 成分激活并作用于病毒免疫, 是构成固有免疫的重要组成部分. 针对这一点临床上已有使用 KSHV 及 HSV-1 行瘤内注射方式引入肿瘤组织, 引起肿瘤微环境中 CD8 阳性 T 细胞募集及 I 型干扰素的产生, 减少宿主肿瘤负荷, 改善预后的实例, 如图 1^[7].

2 cGAS-STING 与其他信号通路相互作用参与结直肠肿瘤免疫

cGAS 和 STING 对于抗肿瘤免疫 (自然免疫或自发免疫), 对放疗^[8]、CD47 阻断剂^[1] 及免疫检查点治疗^[9] 改变肿瘤组织的免疫原性起重要作用, 是一些肿瘤的临床干预靶点, 也可作为某些肿瘤的预后的标志物. 其下游产生的 I 型 IFN 是连接固有免疫和适应性免疫发挥抗肿瘤免疫的重要桥梁, 因为肿瘤微环境中抗原提呈树突状细胞产生的 I 型 IFN, 不仅可以激活固有免疫, 同时促进 T 细胞的交叉浸润渗透, 且 cGAMP 并不受限于固有的细胞信号转导方式, 可以通过其他形式介导的信号转导产生更广泛的区域免疫应答, 因此 IFN-I 作为宿主对癌症的免疫应答的重要组成部分, 具有保护作用. 缺乏 IFN-I 信号传导的宿主表现出更高的肿瘤形成敏感度^[10], 而 IFN-I 信号传导对于 NK 细胞抗肿瘤活性的强化^[1] 及引发肿瘤细胞的抗原交叉过程极其重要.

除了肿瘤本身, 肿瘤微环境^[11]、相关调控因子^[12] 及

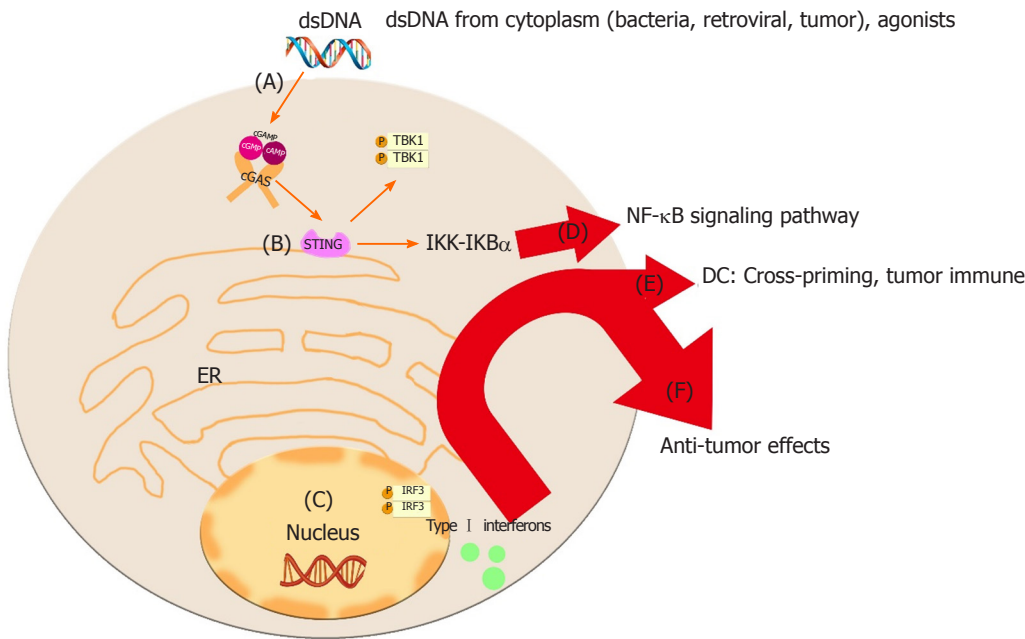


图 1 以树突状细胞局部为例, 说明cGAS-STING/TBK1/IRF3-nucleus DNA生成 I 型干扰素的经典通路. A: 外源DNA(可来源于破损的自体细胞、肿瘤细胞、逆转录病毒、细菌等); B: 感测DNA后, cGAS产生cGAMP和CDNs; 2'3'-cGAMP结合cGAS,使cGAS二聚体改变构象, 后促STING二聚化. STING在高尔基体上与TBK1聚集; C: STING-TBK1/IKK磷酸化IRF3和IκBa, 二聚化的磷酸化IRF3入核, 产生 I 型干扰素; D: 经典的NF-κB通路活化, 促进 I 型干扰素产生; E: 该过程可于树突状细胞中发生, 是抗原交叉呈递的重要环节; F: 产生的 I 型干扰素可作用于肿瘤免疫. DC: 树突状细胞.

机体特殊事件也是与肿瘤侵袭及扩散相关的重要环节. 在本文中主要说明肿瘤的相关调控因子及特殊事件. 近年有研究提示结肠癌中, 肿瘤微环境中存在的慢性炎症效应募集炎症细胞释放至肿瘤微环境中. 其中起重要作用的是巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T细胞等^[13]. 它们通过释放趋化因子、血管生长因子及基质降解酶等, 对肿瘤生长侵袭起到有利作用. 其中NF-κB, MMP(matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶)较为重要. NF-κB在炎症、天然免疫、后天免疫过程中发挥枢纽作用. 另外, 肿瘤微环境中的免疫细胞通过产生活性氧和活性氮类化合物, 导致周围组织细胞DNA损伤, 诱发癌症.

结直肠癌是胃肠道中常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率高, 本病发病原因至今未明, 相关因素包括结肠息肉、结肠慢性炎症刺激、饮食及遗传等. 结直肠癌可发生于结肠或直肠的任何部位, 但以直肠、乙状结肠最为多见, 可通过淋巴、血液循环及直接蔓延等途径, 播散至体内其他组织脏器.

结直肠癌是一系列高度异质化的疾病, 患者个人的遗传因素及表观遗传存在差异. 众所周知, 肿瘤的发生发展与异常的细胞内和细胞间信号传导有关. 目前主要关注的结直肠癌相关信号通路包括Wnt/β-catenin、Notch、IL-6/JAK-STAT3、PI3K-Akt-mTOR、TGFβ-Smads等信号通路^[14], 对cGAS-STING通路及下游效应

参与结肠癌发展及介导肿瘤免疫方面报道甚少.

近年来人们对cGAS-STING通路的认识不断深刻. 关于其对肿瘤的作用也从最初的促进 I 型干扰素产生作用于肿瘤免疫深化到了增加癌细胞衰老表型的表达及促进其老化、凋亡. 其中最经典为cGAS-STING-TBK1-IRF3- I 型干扰素通路. STING可能诱导 I 型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8+T细胞. CRC组织中CD8+T细胞浸润的增加与更好的预后相关, CD8+T细胞启动需要肿瘤细胞本身^[15,16], 例如CRC细胞; 也可能通过树突状细胞诱导I型IFN的产生^[17]. 肿瘤微环境中, 树突状细胞(dendritic cell, DC)中的cGAS-STING通路十分重要, 其能够促进交叉呈递启动并启动肿瘤特异性CD8阳性T细胞, CD8阳性T细胞针对免疫原性肿瘤的启动涉及DC^[16,18]产生 I 型干扰素. 研究表明, 在结肠肿瘤微环境中, DC中的IFN-β表达是STING依赖性的.

在促进癌细胞衰老表型方面, cGAS-STING途径还可以通过响应氧化应激、辐射和癌基因表达等机制促癌细胞衰老. 有文献报道缺乏cGAS和STING的小鼠胚胎成纤维细胞^[19,20]增殖加速, 衰老表型减弱. cGAS-STING途径通过介导 I 型干扰素的产生和衰老相关的分泌表型因子促进衰老^[20].

在cGAS-STING与STAT3中, 有文献报道^[21]以斑马鱼为实验对象, 发现cGAMP介导的STING/STAT3轴的激活能够抑制肿瘤生长及侵袭, 这可能是通过cGAMP

上调IL-2, TNF- α 和IFN- γ 及STING/STAT3轴介导I型IFN和肿瘤浸润的NKT细胞的诱导来实现的. 这证实了cGAMP依赖的STING/STAT3轴激活在抑制肿瘤进展中起的关键作用. 有文献报道^[22]在Sting-/-小鼠的结肠组织中, STAT3及IL-6的水平升高, 而STAT3是促成结肠肿瘤发生的IL-6R的下游效应子. 这些结果表明, STING通过减少结肠中的炎症来限制结肠肿瘤发生, STING可以抑制CRC的敏感性.

cGAS-STING与TGF- β 通路多在放疗(radiotherapy, RT)与PD-L1抑制剂共同作用, 提高恶性肿瘤的客观应答率. 有文献报道^[23]DNA损伤依赖性PD-L1表达通过ATM/ATR/Chk1激酶活性和cGAS/STING依赖性途径上调, 证明了DNA损伤信号在诱导PD-L1表达中的作用. 同样的, 该思路在临床上治疗结直肠癌中也有应用^[24], 在放疗的同时通过放疗激活NBTR3(一种氧化纳米颗粒), 诱导局部的细胞破坏和DNA损伤, 使cGAS-STING途径激活, 增强放疗效果.

STING激活炎性小体: 据相关文献报道, Sting-/-小鼠的结肠组织中观察到前胱天蛋白酶1成熟减少和IL-18表达^[22], 表明STING上调了炎性体NLRP3及NLRP6的激活. 由此可见, STING可通过活化炎性小体抑制结肠肿瘤发生.

近年来, 调节STING活性的化合物开发已引起癌症治疗及疫苗佐剂筛选的重视^[25]. 关于癌症治疗, 目前已完成的工作为模拟内源性STING配体cGAMP的修饰环二核苷酸的开发, 该成果已进入肿瘤患者的临床试验, 作为与免疫检查点抑制剂共同作用消退肿瘤的策略^[26]. 有文献报道^[27]一种小分子STING激动剂, 通过一种协同作用两个对称的酰胺基苯并咪唑(ABZI)基化合物的链接策略修饰, 创建了增强的STING结合和细胞功能的链接的ABZI(diABZIs). 向患结肠肿瘤的免疫功能正常的小鼠静脉内给予diABZI STING激动剂会引起强烈的抗肿瘤活性, 并使肿瘤消退.

值得注意的是, 该途径呈现出对多种组织来源肿瘤的抑制效果. 有文献^[28]报道, 瘤内注射STING激动剂(包括黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等)可产生积极的治疗效果. 基于在肿瘤微环境下激活该途径行肿瘤治疗的药理学方法逐渐进入临床转化治疗的重要领域.

与之相应的, 缺失STING的宿主表现出结直肠组织的慢性炎症和异型增生概率增加. 有文献表明在Sting敲除小鼠大肠组织炎症细胞浸润增加, 异型增生增加^[22]. 该文献还表明在CRC发育的不同阶段, 结肠组织和Sting-/-小鼠血清中的促炎因子(如IL-6和KC)水平升高. 此外, p-STAT3的水平在Sting-/-小鼠的结肠组织中上调, 后者是IL-6R的下游效应子, 有助于结肠肿瘤

的发生^[29], 表明STING可能通过减少结肠炎症来抑制结肠肿瘤发生.

3 cGAS/STING作为结直肠癌评估预后的标志物

如前文所介绍, cGAS-STING通路能够产生多种生物学效应, 不仅有通过产生干扰素抗肿瘤的作用, 还有提示肿瘤预后及进展的作用. 有文献报道^[30]cGAS等胞质DNA感应和核酸酶相关基因在结肠肿瘤组织中高表达. 此外, 发现cGAS上调与早期结直肠癌有关. 对于非整倍体结肠癌细胞的研究指出了染色体不稳定能激活cGAS/STING信号传导, 抑制癌细胞侵袭^[31].

结肠癌与模式识别受体引起的慢性炎症有关. cGAS为多种核酸感应模式识别受体中的一种^[32]. 其基因相关变体, 如cGAS rs72960018, cGAS rs9352000, 和TMEM173突变累积使具有更多突变的等位基因携带者CRC风险成倍增加, 其与下游的相关干扰素基因及干扰素调节因子存在复杂的相互作用^[33], 该相互作用的抑制可能导致相关细胞因子: 如最主要的I型干扰素、IL-1 β 、IL-18^[34]、IL-22^[35]表达下调或缺失, 最终导致宿主患结肠癌风险增加. 在后续探究IL-18、IL-22及IL-22BP(IL-22结合蛋白)关系的实验中, 报道^[36]STING诱导IL-18上调, 进一步上调IL-22BP的表达, IL-22BP负调节IL-22; 而IL-22被证明是促进结肠癌发生的启动子^[35].

STING可以通过多种机制抑制结肠肿瘤的发生, 包括(但不限于)抑制炎症, 激活炎性小体和/或诱导I型IFN. STING可能通过诱导I型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8+T细胞. CRC组织中CD8+T细胞浸润的增加与更好的预后相关^[15,16]. 此外, 有文献指出^[37]在结肠癌发生时, STING信号会被多种机制抑制, 包括cGAS/STING启动子表观遗传沉默, STING错义突变等, 导致STING表达水平无法响应宿主DNA损伤相关事件, 不能产生相关细胞因子, 从而导致宿主免疫受损及癌细胞免疫逃逸. 这体现了cGAS及STING的水平对结肠癌的不同阶段及预后提示的独特作用.

4 cGAS-STING通路的常见激动剂及应用前景

cGAS-STING通路本质上是构成固有免疫的重要部分, 该通路的激动剂在应用于肿瘤治疗方面体现出普适性. 二甲基氧杂蒽基乙酸(DMXAA), 作为第一个靶向cGAS-STING途径的药物^[38]虽能够在多个品系小鼠体内特异性增强IFN产生, 但在人体内DMXAA与STING作用微弱, 不能产生STING激动效应. 因此, 找到特异性人cGAS-STING激动剂成为临床上癌症治疗的重要策略.

关于高效特异性的STING激动剂, 有文献报道一

种化合物^[39]: 双螺二酮哌嗪(DSDP)能够以依赖功能性人STING而非小鼠STING的表达的方式诱导细胞因子应答, 其表现出了强大的抗病毒抗肿瘤作用。除了cGAMP^[40], ADU-S100^[41]等小分子激动剂外, 前文中提到的^[27]免疫修饰构建具有增强的STING结合力和细胞功能的链接的ABZI(酰胺基苯并咪唑)(diABZIs)。该化合物能够高效激活STING, 具有强烈的抗肿瘤活性。这标志着通过特异性影响免疫过程的免疫修饰构建化合物介导肿瘤免疫取得新进展。CDNs是一种非常有效的STING激动剂, 其中值得注意的是将环状双鸟苷酸(c-di-GMP)与单核细胞增生性李斯特菌联合治疗表达肿瘤相关抗原MAGE-b^[42], 它能够增强模型动物的抗癌能力, 且与5-氟尿嘧啶联用时减少其毒性。CDNs对体内多种肿瘤具有强大的抗肿瘤作用。然而其临床安全性和可靠性还有待商榷。

5 结论

cGAS-STING信号通路作为细胞质内重要的免疫应答通路, 是构成固有免疫的重要部分。cGAS作为一种模式识别受体, 识别胞质内出现肿瘤细胞DNA, 可通过cGAS-STING-TBK1-IRF3-IFN轴或STAT信号通路产生I型IFN、产生炎性小体等方式参与肿瘤免疫, 减小肿瘤体积。然而, cGAS引起的慢性炎症与结肠癌相关, 且在结肠癌中cGAS通路被多种机制抑制, 导致STING信号及后续干扰素、白介素等细胞因子分泌水平不足, 癌细胞免疫逃逸; 因此cGAS具有作为早期结肠癌发病的标志物的潜力。STING可通过激活炎性体和/或诱导I型IFN等途径抑制结肠肿瘤的发生, 且能够在肿瘤微环境进一步募集CD8⁺T细胞, 明显改善结肠癌患者预后。正因如此, 在结肠肿瘤治疗方面, cGAS-STING通路的激动剂逐渐进入人们视野, 目前已经筛选出一些具有种属特异性的cGAS/STING激动剂, 甚至通过免疫修饰构建特异性影响免疫过程的化合物, 并且在不限于结肠癌的多类型肿瘤中具有抑制肿瘤发展的作用, 然而其安全性、可靠性, 以及对不同肿瘤的效果差异仍待研究。

6 参考文献

- Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, Sheehan KC, Scott B, Schreiber RD, Hertzog P, Smyth MJ. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function. *J Immunol* 2007; 178: 7540-7549 [PMID: 17548588 DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7540]
- Yang J, Tang X, Nandakumar KS, Cheng K. Autophagy induced by STING, an unnoticed and primordial function of cGAS. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 683-684 [PMID: 31142798 DOI: 10.1038/s41423-019-0240-2]
- Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, Iwig JS, Eckert B, Hyodo M, Hayakawa Y, Vance RE. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature* 2011; 478: 515-518 [PMID: 21947006 DOI: 10.1038/nature10429]

- Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29: 538-550 [PMID: 18818105 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.09.003]
- Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature* 2008; 455: 674-678 [PMID: 18724357 DOI: 10.1038/nature07317]
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10 [PMID: 23890059 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012]
- Li A, Yi M, Qin S, Song Y, Chu Q, Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 35 [PMID: 30935414 DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x]
- Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, Li XD, Mauceri H, Beckett M, Darga T, Huang X, Gajewski TF, Chen ZJ, Fu YX, Weichselbaum RR. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-852 [PMID: 25517616 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019]
- Wang H, Hu S, Chen X, Shi H, Chen C, Sun L, Chen ZJ. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1637-1642 [PMID: 28137885 DOI: 10.1073/pnas.1621363114]
- Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, Diamond MS, Koebel CM, Arthur C, White JM, Schreiber RD. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol* 2005; 6: 722-729 [PMID: 15951814 DOI: 10.1038/ni1213]
- Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, Bailey K, Balagurunathan Y, Rothberg JM, Sloane BF, Johnson J, Gatenby RA, Gillies RJ. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res* 2013; 73: 1524-1535 [PMID: 23288510 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796]
- Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2015; 36: 250-256 [PMID: 25758021 DOI: 10.1016/j.it.2015.02.003]
- Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8509-8521 [PMID: 30520029 DOI: 10.1002/jcp.27782]
- Bertrand FE, Angus CW, Partis WJ, Sigounas G. Developmental pathways in colon cancer: crosstalk between WNT, BMP, Hedgehog and Notch. *Cell Cycle* 2012; 11: 4344-4351 [PMID: 23032367 DOI: 10.4161/cc.22134]
- Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8⁺ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-3494 [PMID: 9721846]
- Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, Gajewski TF. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8⁺ T cell responses through CD8 α ⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2005-2016 [PMID: 21930765 DOI: 10.1084/jem.20101159]
- Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells. *Int J Cancer* 2016; 139: 1350-1357 [PMID: 27116225 DOI: 10.1002/ijc.30159]
- Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med* 2011; 208: 1989-2003 [PMID: 21930769 DOI: 10.1084/jem.20101158]

- 19 Yang H, Wang H, Ren J, Chen Q, Chen ZJ. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E4612-E4620 [PMID: 28533362 DOI: 10.1073/pnas.1705499114]
- 20 Glück S, Guey B, Gulen MF, Wolter K, Kang TW, Schmacke NA, Bridgeman A, Rehwinkel J, Zender L, Ablasser A. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1061-1070 [PMID: 28759028 DOI: 10.1038/ncb3586]
- 21 Jiang X, Liu G, Hu Z, Chen G, Chen J, Lv Z. cGAMP inhibits tumor growth in colorectal cancer metastasis through the STING/STAT3 axis in a zebrafish xenograft model. *Fish Shellfish Immunol* 2019; 95: 220-226 [PMID: 31586458 DOI: 10.1016/j.fsi.2019.09.075]
- 22 Zhu Q, Man SM, Gurung P, Liu Z, Vogel P, Lamkanfi M, Kanneganti TD. Cutting edge: STING mediates protection against colorectal tumorigenesis by governing the magnitude of intestinal inflammation. *J Immunol* 2014; 193: 4779-4782 [PMID: 25320273 DOI: 10.4049/jimmunol.1402051]
- 23 Shevtsov M, Sato H, Multhoff G, Shibata A. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. *Front Oncol* 2019; 9: 156 [PMID: 30941308 DOI: 10.3389/fonc.2019.00156]
- 24 Marill J, Mohamed Anesary N, Paris S. DNA damage enhancement by radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles improves cGAS-STING pathway activation in human colorectal cancer cells. *Radiother Oncol* 2019; 141: 262-266 [PMID: 31439450 DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.029]
- 25 Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J Exp Med* 2018; 215: 1287-1299 [PMID: 29622565 DOI: 10.1084/jem.20180139]
- 26 Mullard A. Can innate immune system targets turn up the heat on 'cold' tumours? *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 3-5 [PMID: 29282375 DOI: 10.1038/nrd.2017.264]
- 27 Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang J, Concha N, Singhaus R, Zhang SY, Tran JL, Moore P, Lehmann S, Eberl HC, Muelbauer M, Schneck JL, Clemens J, Adam M, Mehlmann J, Romano J, Morales A, Kang J, Leister L, Graybill TL, Charnley AK, Ye G, Nevins N, Behnia K, Wolf AI, Kasparova V, Nurse K, Wang L, Puhl AC, Li Y, Klein M, Hopson CB, Guss J, Bantscheff M, Bergamini G, Reilly MA, Lian Y, Duffy KJ, Adams J, Foley KP, Gough PJ, Marquis RW, Smothers J, Hoos A, Bertin J. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity. *Nature* 2018; 564: 439-443 [PMID: 30405246 DOI: 10.1038/s41586-018-0705-y]
- 28 Corrales L, Gajewski TF. Molecular Pathways: Targeting the Stimulator of Interferon Genes (STING) in the Immunotherapy of Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4774-4779 [PMID: 26373573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1362]
- 29 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschlager P, Schütz A, Halbhauer KJ, Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 2005; 7: 545-555 [PMID: 16036105 DOI: 10.1593/neo.04571]
- 30 Yang CA, Huang HY, Chang YS, Lin CL, Lai IL, Chang JG. DNA-Sensing and Nuclease Gene Expressions as Markers for Colorectal Cancer Progression. *Oncology* 2017; 92: 115-124 [PMID: 27988520 DOI: 10.1159/000452281]
- 31 Vasudevan A, Baruah PS, Smith JC, Wang Z, Sayles NM, Andrews P, Kendall J, Leu J, Chunduri NK, Levy D, Wigler M, Storchová Z, Sheltzer JM. Single-Chromosomal Gains Can Function as Metastasis Suppressors and Promoters in Colon Cancer. *Dev Cell* 2020; 52: 413-428.e6 [PMID: 32097652 DOI: 10.1016/j.devcel.2020.01.034]
- 32 He L, Chen Y, Wu Y, Xu Y, Zhang Z, Liu Z. Nucleic acid sensing pattern recognition receptors in the development of colorectal cancer and colitis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2395-2411 [PMID: 28224203 DOI: 10.1007/s00018-017-2477-1]
- 33 Catalano C, da Silva Filho MI, Frank C, Lu S, Jiraskova K, Vymetalkova V, Levy M, Liska V, Vycital O, Naccarati A, Vodickova L, Hemminki K, Vodicka P, Weber ANR, Försti A. Epistatic effect of TLR3 and cGAS-STING-IKKe-TBK1-IFN signaling variants on colorectal cancer risk. *Cancer Med* 2020; 9: 1473-1484 [PMID: 31869529 DOI: 10.1002/cam4.2804]
- 34 Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 759-771 [PMID: 24154716 DOI: 10.1038/nrc3611]
- 35 Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, Huber FJ, Bosurgi L, Hu B, Hedl M, Zhang W, O'Connor W Jr, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Booth CJ, Cho JH, Ouyang W, Abraham C, Flavell RA. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature* 2012; 491: 259-263 [PMID: 23075849 DOI: 10.1038/nature11535]
- 36 Ahn J, Konno H, Barber GN. Diverse roles of STING-dependent signaling on the development of cancer. *Oncogene* 2015; 34: 5302-5308 [PMID: 25639870 DOI: 10.1038/ncr.2014.457]
- 37 Konno H, Yamauchi S, Berglund A, Putney RM, Mulé JJ, Barber GN. Suppression of STING signaling through epigenetic silencing and missense mutation impedes DNA damage mediated cytokine production. *Oncogene* 2018; 37: 2037-2051 [PMID: 29367762 DOI: 10.1038/s41388-017-0120-0]
- 38 Conlon J, Burdette DL, Sharma S, Bhat N, Thompson M, Jiang Z, Rathinam VA, Monks B, Jin T, Xiao TS, Vogel SN, Vance RE, Fitzgerald KA. Mouse, but not human STING, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthine-4-acetic acid. *J Immunol* 2013; 190: 5216-5225 [PMID: 23585680 DOI: 10.4049/jimmunol.1300097]
- 39 Liu B, Tang L, Zhang X, Ma J, Sehgal M, Cheng J, Zhang X, Zhou Y, Du Y, Kulp J, Guo JT, Chang J. A cell-based high throughput screening assay for the discovery of cGAS-STING pathway agonists. *Antiviral Res* 2017; 147: 37-46 [PMID: 28982551 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.001]
- 40 Eaglesham JB, Kranzusch PJ. Conserved strategies for pathogen evasion of cGAS-STING immunity. *Curr Opin Immunol* 2020; 66: 27-34 [PMID: 32339908 DOI: 10.1016/j.coi.2020.04.002]
- 41 Sivick KE, Desbrien AL, Glickman LH, Reiner GL, Corrales L, Surh NH, Hudson TE, Vu UT, Francica BJ, Banda T, Katibah GE, Kanne DB, Leong JJ, Metchette K, Brumfiel JR, Ndubaku CO, McKenna JM, Feng Y, Zheng TW, Bender SL, Cho CY, Leong ML, van Elsas A, Dubensky TW Jr, McWhirter SM. Magnitude of Therapeutic STING Activation Determines CD8⁺ T Cell-Mediated Anti-tumor Immunity. *Cell Rep* 2018; 25: 3074-3085.e5 [PMID: 30540940 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.047]
- 42 Chandra D, Quispe-Tintaya W, Jahangir A, Asafu-Adjei D, Ramos I, Sintim HO, Zhou J, Hayakawa Y, Karaolis DK, Gravekamp C. STING ligand c-di-GMP improves cancer vaccination against metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24913717 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0123]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

李玉丽, 博士研究生, 主要从事方剂配方的微生物学机理探究.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, NO. 81874460

作者贡献分布: 本文综述由李玉丽与吴仪完成; 袁振仪与谭周进审核.

通讯作者: 谭周进, 博士, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com

收稿日期: 2020-08-07

修回日期: 2020-09-16

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Analysis of “treating the same disease with different therapies” in patients with diarrhea

Yu-Li Li, Yi Wu, Zhen-Yi Yuan, Zhou-Jin Tan

Yu-Li Li, Yi Wu, Zhen-Yi Yuan, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, PhD, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xiangzui Road, Hanpu Kejiao Zone, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2020-08-07

Revised: 2020-09-16

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

“Treating the same disease with different therapies” is the specific embodiment of traditional Chinese medicine

dialectical treatment. Diarrhea, as a common disease of traditional Chinese medicine, has complex etiology and different pathogeneses in terms of exterior and interior, chills and fever, and deficiency and excess. There are different syndrome types of diarrhea, and the principle “treating the same disease with different therapies” applies to diarrhea clinically. This paper will analyze the “disease” and “therapies” in the principle “treating the same disease with different therapies”, and then discuss its specific application in diarrhea with regard to etiology, pathogenesis, season, and constitution, with an aim to help understand the essence of “treating the same disease with different therapies” and guide its clinical prescription.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Treating the same disease with different therapies; Treating different diseases with the same therapy; Syndrome differentiation and treatment

Citation: Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ. Analysis of “treating the same disease with different therapies” in patients with diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1090-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1090.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1090>

摘要

“同病异治”是中医辨证论治思想的具体体现,古今医家广泛临证应用.泄泻作为一种中医常见病,病因复杂多样,在病机上又有表里寒热虚实的差异,虽同为泄泻之病,却存在不同的证型,在临床上形成了“同病异治”.本文将从分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延切入,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的具体应用,以期了解“同病异治”的实质,指导泄泻的临证施方.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 泄泻; 同病异治; 异病同治; 辨证论治

核心提要: 本文首先比较论述了“同病异治”、“异病同治”两个相对的概念,再切入分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的应用思路,进一步具体分析“同病异治”理论,同时指导泄泻临证施治的实践。

文献来源: 李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进. 析述泄泻的“同病异治”. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1090-1095

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1090.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1090>

0 引言

宋代张杲在《医说·卷六》^[1]首次提及了“泄泻”病名:“有人久患泄泻,以暖药补脾及分利小水,百种不愈。”自后,历代医家始在著作中列泄泻专篇,详析泄泻的中医病因病机和治法方药,逐渐形成了一套泄泻独特的辨证论治网络。“同病异治”是古今医家临证极为重视的治疗原则,泄泻的“同病异治”充分体现了中医辨证论治的思想^[2]。现代研究者对泄泻不同证型的论治进行了深入的临床疗效分析^[3-5]和作用机制探究^[6-8],但对泄泻的“同病异治”理论网络鲜有详细的析述。本文首先比较论述了“同病异治”、“异病同治”两个相对的概念,再切入分析泄泻的“同病异治”之“病”、“治”的内涵外延,从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来论述“同病异治”在泄泻中的应用思路,进一步具体分析“同病异治”理论,同时指导泄泻临证施治的实践。

1 “同病异治”与“异病同治”概述

“同病异治”理论源远流长,首见于《黄帝内经》。《素问·五常政大论》^[9]言:“西北之气,散而寒之;东南之气,收而温之。所谓同病异治也。”又《素问·病能论》^[9]曰:“有病颈痛者……夫痛气之息者,宜以针开除去之;夫气盛血聚者,宜石而写之。此所谓同病异治也。”明确了患同一病者因所处的地理环境不同、病势不同,治法有差异。“同病异治”指同一种疾病由于发病时间、地点、气候、季节、体质的不同,或病变所处的发展阶段不同,形成不同的证,故而采用不同的治疗方法^[10]。如张仲景在《金匮要略》和《伤寒论》中就充分体现了同病异治的特点,其所论的下利有湿热下利、热结下利、寒热错杂下利、肝脾不和下利、脾胃虚寒

下利、脾肾虚寒下利等,治法亦各有异^[11]。如同为“胃脘痛”一病,若因肝气失调,横逆犯胃而致者,治用疏肝理气的柴胡疏肝散;若因脾胃损伤,中气虚寒所致者,治用温中散寒的黄芪建中汤^[12]。

“异病同治”则来源于后世医家对“同病异治”思想的发展,故其仍根源于《黄帝内经》而发展于仲景之学,是中医治疗法则的又一大特色。“异病同治”是指不同的疾病,若发病的病机相同,形成了相同的证,便可采用相同的治疗方法^[13]。例如久泻、脱肛、崩漏等为不同的疾病,但若病机俱属中气下陷,都可用补中益气的方法来治疗。再如《金匮要略》所载的小半夏汤可治疗支饮呕吐、黄疸误治变哕恶,亦可治疗寒饮呕吐。三者虽病不同,但其病机都因胃失和降,胃气上逆,故可皆用小半夏汤治之^[14]。

“同病异治”、“异病同治”是在“同病异证”、“异病同证”理论指导下的一种临床治疗原则,深刻反映了中医的辨证思维。“同病异治”就是从一种疾病中分析其矛盾的特殊性,即不同“证”,从而针对异“证”采取不同的治法。“异病同治”是在多种疾病中找出其矛盾的共性,即相同“证”,再针对同“证”采取相同的治法^[15]。因此,“同病异治”和“异病同治”是辨证论治的具体体现和必然结果。

2 泄泻“同病异治”的内涵外延

2.1 泄泻“同病”的内涵外延 “同病”的“病”是以中医对疾病的认识为依据的^[16,17],故当明确界定为中医病名,其反映为若干特定的症状、体征和各阶段相应证候的邪正交争的病理过程^[15]。每种中医病名都体现了特定的临床症状,“同病”即为有相同的特定临床症状。泄泻作为一个中医病名,从纵向来看,其体现了特定的临床主症一大便次数增多、粪便稀溏等,以及发展过程中可能会出现具体的寒湿证、湿热证、食积证、脾肾阳虚证等证型;从横向来看,“泄泻”病又当与同样具有大便次数增多、粪便稀溏等临床表现的中医病名“痢疾”、“霍乱”等区分清楚。因为如果划不清这种横向联系,就会出现“泄泻之外再无痢疾、霍乱”的绝对认识。

“病”是致病邪气作用于人体,人体正气与之抗争而引起的机体阴阳失调、脏腑组织损伤或生理功能障碍的一个完整生命过程^[18]。“同病”的内涵为疾病全过程的基本病机相同,这种基本病机通过疾病主症反映出来,并且贯穿于疾病全过程。泄泻的主症体现了“脾虚湿盛”的基本病机,并且“脾虚湿盛”的总体特征贯穿泄于泄泻寒湿证、湿热证、食积证、肝脾不和证等具体证型中,只不过因个体或疾病各阶段的不同而略

有差别.因此,辨析“同病”是辨证“异治”的前提,掌握了病,才可以抓住辨证的纲领,即所谓“先辨病,再辨证”,因此,不能脱离“病”去辨“证”,没有“病”也就无所谓“证”了.

2.2 泄泻“异治”的内涵外延 “同病异治”中的“病”与“治”之间只是表面的联系,而其内在联系的根本原因在于“证”,这也是其本质的方面^[16].中医的病是建立在症状学基础上的,是一种宏观上的病,它仅仅描述了疾病特定的临床主症,而中医论治需要通过对疾病现象的认识来甄别疾病的本质,故中医学在“辨病”的前提下提出了“辨证”的理论体系,“辨证”的关键是了解分析病机,找出病因^[19].清代徐灵胎云:“病之总者为病,而一病总有数证.”^[20]证能够揭示病变的机理和发展趋势,可将其作为确定治法、处方遣药的依据,故“异治”的根本原因在于“异证”,简而言之即为“同病—异证—异治”.泄泻的基本病机为“脾虚湿盛”,其基本治疗原则为运脾化湿止泻.但在泄泻发展过程中,根据个体或疾病阶段性病理机制的差异又有不同的治法.如泄泻外感寒湿证治宜散寒化湿以止泻;泄泻内生湿热证治宜清热利湿以止泻;泄泻外感暑湿证治宜清暑利湿以止泻;泄泻食滞胃肠证治宜消食化滞以止泻;脾胃虚弱证治宜健脾渗湿以止泻;脾肾阳虚证治宜温肾暖脾止泻;肝脾不和证治宜疏肝理脾以止泻等等.因此,“证”明确了,“治”也就随之而产生了.

“异治”之治,是指治疗原则在“病证”的指导下制定出的具体治法^[16].具体治法又指导中医方剂的运用,临证常见一法而异方者,体现了中医“重法不重方”的特点.如泄泻食滞胃肠证,治法为消食化滞,可选保和丸,亦可选枳实导滞丸,两方配伍均体现了该治法.因此,“异治”不能简单等同于“异方”.

3 “同病异治”在泄泻的具体应用

中医治病强调要以整体观为指导,深入分析病位、病者体质,并结合气候、环境因素等,权衡轻重,寻求主次,依此确定治法^[21].“同病异治”的特点主要包括:一是症状同,病因病机不同,治疗不同.二是症状、病因病机、病人体质年龄性别相同,发病季节、地域不同,治疗不同.三是症状、病因病机相同,病人体质年龄性别不同,治疗不同^[22].故本文将从辨病因、辨病机、辨发病季节、辨病者体质四个方面来分析“同病异治”在泄泻中的具体应用.

3.1 辨泄泻之病因不同则治法有异

3.1.1 寒湿泄泻:寒湿俱为阴邪,杂合易伤脾阳.寒湿之邪有外感,有内生.

《素问·六元正纪大论》^[9]曰:“民病寒湿,发肌肉

痿……濡泻,血溢.”提出人体外感寒湿,除了机体四肢的变化,还会引起泄泻.寒湿外袭,乘虚内入,浸渍肠胃,致使脾失健运,清浊不分,升降失调,食滞不化,并走大肠,故泻下清稀,甚如水样.外感之寒湿,治宜解表散寒,芳香化湿,宜选藿香正气散,方中重用辛温芳香的藿香,可外散风寒兼内化湿滞^[23].若外感寒湿邪偏重,伴随的寒热身痛突出,可加荆防败毒散以加强散寒化湿止痛之力,方中羌活、独活并用,通治一身上下之风寒湿邪.

过食生冷,寒湿之气内容于脾,困阻脾阳,脾失运化,水入肠间则洞泄如水.《景岳全书·泄泻》^[24]曰:“泄泻之病,多见小水不利,水谷分则泻自止,故曰:治泻不利小水,非其治也.”若湿邪偏重,泄泻肠鸣,小便不利者,治宜健脾利水,温阳化气,取“利小便以实大便”之意,宜选胃苓汤,方中配伍了大量甘淡渗湿之品一泽泻、猪苓、茯苓;又伍以白术、苍术健脾燥湿.若寒重于湿,伴腹胀冷痛者,宜加用理中丸或附子理中丸.

3.1.2 湿热泄泻:素体胃热恒多,脾湿常盛,或恣食肥甘厚味,滋生湿热,如《明医杂著·卷之二》^[25]曰:“泄本属湿,然多因饮食不节,致伤脾胃而作.”湿热之邪伤及肠胃,阻滞气机,肠腑传化失常,则发生泄泻.热蕴肠中则便黄糜;热迫气陷,下迫大肠则肛门灼热.

若湿热泄泻热大于湿,以热为主,没有明显的湿,选葛根芩连汤,方中重用辛凉的葛根,清热解表,升发脾胃清阳而止泻;配伍的黄芩、黄连苦寒,以清热厚肠止利^[26].若湿重于热,要在葛根芩连汤的基础上加平胃散或五苓散.若湿热并重蕴结中焦,宜选清热、利湿、解毒并行的甘露消毒丹,方中重用滑石、茵陈、黄芩为君药,正合湿热并重之病机.

若湿热泄泻热重于湿且伴有浊阴上逆引起的恶心呕吐,宜选连朴饮,方中配伍了半夏、芦根降逆止呕.若湿热泄泻伴气滞腹痛甚者,治宜清热燥湿,行气止痛,宜选香连丸,方中配伍的木香气芳香而性行散,善行大肠之滞气,突出了行气止痛之功^[27].

3.1.3 食积泄泻:《素问·太阴阳明论》^[9]曰:“饮食不节,起居不时者,阴受之……下为飧泄.”《素问·痹论》^[9]曰:“饮食自倍,肠胃乃伤.”饮食过饱或恣食生冷油腻、不洁食物等,宿食内停,阻滞肠胃,传化失常而为泄泻,宜消食化滞为先,宜选保和丸.若食滞内阻,生湿蕴热,腹痛而胀,可因势利导,据“通因通用”的原则,选用枳实导滞丸,方以大黄、枳实为主推荡积滞,佐以黄芩、黄连清热燥湿止泻^[26].若食积停滞兼脾虚胃弱者,宜选健脾丸以健脾和胃,消食止泻,方中着重配伍了四君子汤和山药一组补气健脾之品.

3.1.4 热结旁流:热结旁流可归为一种特殊类型的泄泻,

多因燥屎坚结于里,胃肠欲排不能,逼迫津液从燥屎旁流下而表现为自利清水,泻下物纯为稀水,不夹渣滓,臭秽难闻,伴脐腹疼痛,按之坚硬有块,口舌干燥,脉滑实^[26]。泻下的臭秽清水仅为现象,内结的燥屎才为其本质,治以峻下热结则泄泻自止,即所谓“通因通用”,而断不可按泄泻治疗常法以止泻,宜选峻下行气,通导大便的大承气汤,方中大黄、芒硝合用,泻热推荡积滞之力颇峻。

3.2 辨泄泻之病机相殊则治法有异

3.2.1 脾胃虚弱:《景岳全书·卷二十四》^[24]明确指出:“泄泻之本,无不由于脾胃。”脾主运化,胃主受纳,脾胃亏虚则其受纳与运化水谷无力,聚水成湿,积谷为滞,清气不升,浊气不降,两者混杂而下,遂成泄泻。如《素问·脉要精微论》^[9]曰:“胃脉虚则病泄泻。”《素问·脏气法时论》^[9]曰:“脾病者……虚则腹满肠鸣,飧泄食不化。”

脾胃虚弱,运化水湿无力常兼湿滞,若是脾虚湿不盛,脾气虚症状突出者,宜选重在补益脾胃之虚的四君子汤,方中配伍了补气的第一要药人参和健脾的第一要药白术以补益脾胃之气,脾胃健旺则泄泻自除。脾虚水湿下注大肠的脾虚湿盛证,宜选补气健脾与祛湿止泻并重的参苓白术散,其仍以四君子汤为主,但又配伍了山药、莲子、白扁豆、薏苡仁以加强健脾化湿之功。

泄泻日久,脾气虚甚,清阳不升,中气下陷,甚则伴有脱肛者,宜选补气与升提并用的补中益气汤,方中以升麻、柴胡为佐,升阳举陷,与补气的人参、黄芪配伍,可升提下陷之中气。

3.2.2 脾胃阳虚:脾虚进一步发展,或过食生冷,则终致脾胃阳虚。中阳不足,寒自内生,阳气不能温化水谷,故泻下清稀;脾阳不能温行四肢,则伴畏寒四肢欠温,治宜温中健脾止泻,方选理中丸,方中以大辛大热的干姜为君药来温脾暖胃,助阳祛寒;脾阳虚是由脾气虚进一步发展而来,故阳虚必兼气弱,配伍甘温的人参来益气健脾,补虚助阳。

3.2.3 脾胃阴虚:素体阴虚,或久泻伤阴,或过服辛辣香燥之品损及脾阴则可致脾胃阴虚的泄泻。如清末唐容川在《血证论·男女异同论》^[28]中指出:“脾阳不足,水谷固不化;脾阴不足,水谷仍不化也。譬如釜中煮饭,釜底无火固不熟,釜中无水亦不熟也。”脾阴不足,胃失所养,肠道不能分清别浊,并趋大肠而为泄泻。脾阴匮乏,津精不得上承,故伴口干舌燥,舌红少津。手足为脾之外候,掌心属阴,脾阴不足,虚火内扰,又可见手足心热。治宜健脾养阴生津,方选七味白术散,方中以四君子汤甘淡滋脾益气;木香行气导滞,使补而不滞;藿香叶芳香化浊;葛根升提清阳;人参既可益脾气,又可

养脾阴生津,此合脾阴虚之甘淡滋脾之法^[29]。

3.2.4 脾肾阳虚:肾阳虚则气化不行,关门不固;肾阳虚不能够温煦脾土,脾阳虚则水湿难运,湿浊内生,流走肠间而出现泄泻,治宜温肾暖脾,涩肠止泻。《灵枢·邪气脏腑病形》^[30]曰:“肾脉……小甚为洞泄。”又赵献可《医贯·泻利并大便不通》^[31]曰:“肾既主大小便而司开阖,故大小便不禁者责之肾。”《医方集解·祛寒之剂第十》^[32]曰:“盖久泻皆由肾命火衰,不能专责脾胃。”

若脾肾阳虚侧重于肾命火衰,火不生土,脾失健运,肠失固涩所致之五更泻,宜选温肾为主,兼以暖脾涩肠的四神丸,方中以补骨脂为君,重在温补命门之火,以温肾为主,兼以暖脾涩肠^[26]。若脾肾虚寒以脾虚为主的泄泻日久,滑脱不禁,纯虚无邪者,宜选固涩为主,兼以温补脾肾的真人养脏汤,或桃花汤,两方中均重用了涩肠固脱止泻之品为君药。

若脾肾阳虚的五更泄泻兼有腰膝酸软等症,可选金匱肾气丸阴中求阳来温补肾阳,以暖脾胃之阳^[33]。若泄泻日久伴腹痛仍作,痛处固定不移,舌色暗淡或有瘀斑,可从病久入络论治,方用膈下逐瘀汤^[34],方中配伍王氏活血的四大主药一桃仁、红花、赤芍、川芎。

3.2.5 肝脾不和:肝主疏泄,与情志活动密切相关。在正常情况下,肝木对脾土行使疏泄条达之能,使脾土不致壅滞,脾胃之气升降畅通。肝木克制脾土的关系失调主要表现为两个方面:第一,脾虚导致肝气相对过亢,即脾虚肝郁,土虚木乘而作痛泻。第二,脾本身不虚,但剧烈的情志变化使肝气过亢,横逆克脾,木亢乘土,脾失健运即发泄泻,正如《素问·举痛论》^[9]云:“怒则气逆,甚则呕血及飧泄”。又清代《知医必辨·论肝气》^[35]曰:“肝气一动,即乘脾土,作痛作胀,甚则作泻。”

脾虚日久,除了运化水液功能失常,另一方面还会导致化生气血功能障碍,引起血液生成乏源,血虚则影响肝的疏泄之职而引起肝气郁滞,从而形成脾虚肝郁证,宜选补脾燥湿为主,柔肝止痛为辅的痛泻要方,方中以补脾的第一要药白术为君药,补脾燥湿以培土;仅臣以芍药来柔肝缓急止痛。

脾胃本身不虚,而肝郁气机不畅,疏泄失常,肝木克伐脾土,致使脾失健运,运化不及而泄泻,宜用疏肝理脾的基础方四逆散合痛泻要方,方中升降配伍的药对一柴胡、枳实升清降浊,使疏肝之力更为突出。

3.2.6 寒热错杂:泄泻日久则脾胃衰弱,运化水液功能失常,内蕴肠腑,久则变生湿邪,湿久化热致使脾胃不和,升降失常而形成泄泻的寒热错杂之证,多症见大便溏薄,心下痞满,脘腹隐痛,口干苦等。治以辛开苦降,寒热并调之法。寒热错杂证形成之初,脾胃气机升降失常,宜用半夏泻心汤,方中半夏和胃降逆,干姜辛开散

结,黄芩、黄连等苦寒降泄,寒温并用,苦辛通降。若泄泻日久不止,进一步发展至中脏虚寒尤甚,而郁热程度较轻的寒热错杂证,宜用乌梅丸来温脾暖肾,散寒止泻^[36]。方中重用酸温的乌梅涩肠止泻;配伍蜀椒、细辛、炮姜祛脏寒温中,又佐以温热之附子、肉桂暖下焦之寒;黄连、黄柏苦寒坚阴止泻;之党参、当归,补脾土缓中,调和脾胃气血。

3.3 辨泄泻之发病季节不同而治法有异 明代秦景明《症因脉治·泄泻论》^[37]曰:“中暑泻之因,火令当权,天之热气下降,地之湿气上升,暑湿之气,充塞宇内,人感热淫之邪,伤于肠胃,暑泻作矣。”指出暑湿之气,伤及肠胃而发泄泻。暑湿泄泻仅见于夏季盛暑之时,感受暑湿秽浊之气,困遏脾胃中焦,暑湿交相为病,二者一为阳邪、一为阴邪,故导致暴泻如注,暴急量多,粪色黄褐。暑湿泄泻本属于湿热泄泻,但因其发病具有明显的季节性,故另立分析,治宜祛暑化湿。若暑湿泄泻轻证,宜选六一散,方中重用甘淡性寒的滑石,其善清解暑热,通利水道,令暑热从小便而去,如《明医杂著·卷之三》^[25]言:“治暑之法,清心利小便最好。”本方仅滑石、甘草两味药组成,药性平和,为治疗暑湿泄泻的基础方。若暑湿俱盛者,宜选桂苓甘露散,本方由六一散和五苓散、甘露饮而成,清暑利湿之力较大。若暑湿泄泻热重于湿,宜选黄连香薷饮。

3.4 辨泄泻之病者体质不同而治法有异 中医认为疾病是致病因素与机体正气相互作用的结果,而机体正气的强弱和内在的倾向性是个体体质所决定的^[38]。倪氏从“体病相关”的角度提出了“同病异体”论,认为同一种疾病的发生存在个体体质的差异性,并且这种差异对病邪的从化、病情的变化等具有主导性、倾向性,从而形成同一疾病不同证候的基础,此即“同病异治”的物质基础^[39]。研究者基于以上理论从临床需要出发提出了泄泻的“辨质论治”^[40-42]。经临床统计发现泄泻患者多见的体质有气郁质、气虚质、阳虚质、湿热质、痰湿质^[43,44],这种特质决定着人体对某种病因的易感性及其病变类型的倾向性,还影响泄泻病的预防和预后。

3.4.1 气郁质: 气郁质多由精神刺激,暴受惊恐,所欲不遂,忧郁思虑;或由先天气血不足,主情志的肝脏得不到肝血的正常濡养,轻微情绪波动则郁郁不畅,日久则形成气郁质。素为气郁之体,肝木疏泄不利,肝气郁结,木旺克脾土,脾失健运易致泄泻的发生。叶天士云:“肝病必犯土,是侮其所胜也,克脾则腹胀,便或溏或不爽。”^[45]气郁质泄泻患者多形成肝脾不和证,临床常应配伍疏肝理气之药,如柴胡、香附、陈皮等^[46]。气郁质患者愈后或平素可服用逍遥丸以疏肝健脾,或玫瑰花、合欢花药茶^[47]来调理体质偏颇。

3.4.2 气虚质: 气虚者多因先天本弱,后天失养或病后气亏。如家族成员多数较弱、孕育时父母体弱、早产、人工喂养不当、偏食、厌食,或因年老气衰等^[48]。气虚体质是气虚证的温床,脾为气之源,肺为气之主,肾为气之根,而脾肺肾三脏又是依次相生关系。因此,气虚多责之于脾气虚。脾虚失于健运,清浊混杂而泄泻。《素问·脏气法时论》^[9]云:“脾病者,虚者腹满肠鸣,飧泄食不化。”故气虚质者易形成泄泻的脾胃虚弱证,常配伍补气之药,如黄芪、党参等。气虚质患者平素可服用四君子汤^[49],或黄芪、白术、大枣药茶^[47]调理体质偏颇以减少泄泻的发生。《素问·评热病论》^[9]中云:“邪之所凑,其气必虚。”气虚质者体表薄弱,易致寒湿之邪乘虚而入,寒湿之邪侵及肠胃则形成的寒湿泄泻。

3.4.3 阳虚质: 阳虚质多由母体孕期多服寒凉之品,致胎儿先天阳气不足,或后天长期过服寒食,或久病伤阳,或老年阳亏等形成该体质。中医学认为气有温煦、推动的作用,故阳虚质多兼气虚。脾阳不足,水谷不能正常腐熟,清浊混杂而下则发为泄泻。现代研究亦表明阳虚质机体多存在肠道菌群失衡^[50,51]而致泄泻发生。阳虚质者发病多为寒证,或易从寒化,易形成泄泻的脾阳虚证、脾肾阳虚证,常配伍温阳之品,如附子、干姜等。平素可服用理中丸、附子理中丸^[52],或桂枝、干姜、炙甘草药茶^[47]来调理泄泻患者的阳虚体质偏颇。

3.4.4 湿热质: 湿热质多由母体遗传,或嗜食肥甘厚味、煎炸烧烤、嗜好烟酒使湿热蕴藏体内而形成该体质。如《素问·奇病论》^[9]曰:“肥者令人内热,甘者令人中满。”湿热质者易因病邪从化而促成泄泻湿热证的形成^[53],常可配伍清热利湿之品,如泽泻、茯苓、猪苓、车前草等。平素可选用三仁汤^[54],或菊花、赤小豆、决明子药茶^[47]来调理湿热体质。

3.4.5 痰湿质: 痰湿质多因嗜食烟酒及肥甘厚腻,安逸过度,运动不足等形成该体质。膏粱厚味过多影响了脾的运化功能,水谷精微物质不能转化成精血,膏脂痰浊蓄积体内,则聚而为痰湿,塞于组织和皮下,日久则形成痰湿体质。如《素问·通评虚实论》^[9]云:“肥贵人,则高粱之疾也。”湿热体质即痰湿易从火化热或见诸热象者,寒湿即痰湿较易从寒化者。常配伍调理痰湿体质的药,如苍术、白扁豆、茯苓、山药、白芥子等^[55]。平素可服用平胃散、二陈汤,或陈皮、茯苓、薏苡仁药茶^[47]来调理体质的偏颇。

4 结论

综上所述,泄泻的“同病异治”整体上体现了“同中求异”的辨证思想,反映了中医治病原则性和灵活性统一的特点,其思维过程可具体阐述为:对以“大便次数增

加, 粪质稀溏”为主症的疾病, 分析其在发展过程中具体病因病机的差异, 总结归纳为不同证型, 从而采用不同的具体治法, 选用体现对应治法的方剂。泄泻的“同病异治”提示医者不能以“泄泻”病的概念作为立法处方的基本点, 也不可“见泻医泻”, 而应审症求因, 析因辨证, 依证遣方, 治病求本, 注重泄泻“病的人”, 而不是“人的病”。

5 参考文献

- (宋)张杲撰. 医说(下册). 上海: 上海科学技术出版社, 1984
- 黄婉文. 浅谈同病异治. 新中医 2020; 52: 194-197
- 李彤辉. 补脾止泻汤治疗小儿泄泻(脾虚泻)的临床疗效观察. 黑龙江省: 黑龙江中医药大学 2019
- 麦炜彬. 温运调脾汤治疗小儿泄泻脾虚寒湿型的临床疗效观察. 山西省: 山西中医药大学 2020
- 成玉峰. 从肝脾不调探讨四逆散加减治疗泄泻经验. 中医研究 2020; 33: 40-42 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-6910.2020.06.15]
- 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 痛泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. 中国微生态学杂志 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]
- 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型泄泻肠道菌群的影响. 北京市: 北京中医药大学 2019
- 杨利桃, 李悦山, 周毅, 谢红艳, 施圆圆, 李秋利, 黄俊. 加味四君子汤对脾虚泄泻大鼠肠道菌群及sIgA的影响. 上海中医药杂志 2011; 45: 85-87 [DOI: 10.16305/j.1007-1334.2011.12.031]
- 何文彬, 谭一松主编. 素问. 北京: 中国医药科技出版社 1998
- 余靖. 浅谈同病异治与异病同治. 北京中医 1993; 8-10
- 杨婵, 杨婧妃, 谢春光. 从下利谈仲景同病异治法. 亚太传统医药 2016; 12: 65-66 [DOI: 10.11954/ytctyy.201612026]
- 哈虹, 张吉金. “同病异治”与“异病同治”浅议. 国医论坛 2012; 27: 44-45
- 丁涛, 张阳, 纵横. 从《伤寒论》太阳篇浅探张仲景“同病异治”与“异病同治”思想. 中医药临床杂志 2016; 28: 1415-1417 [DOI: 10.16448/j.cjctcm.2016.0498]
- 李秀月, 代民涛, 柴可夫. 《金匱要略》同病异治和异病同治运用析述. 中华中医药杂志 2017; 32: 4351-4354
- 谢美雪, MEI-HSUEH. 异病同治及同病异治的理论研究. 山东省: 山东中医药大学 2014
- 王新华. 略论“同病异治”和“异病同治”. 江苏中医 1962; 2
- 焦一鸣, 王放. 同病异治, 异病同治之“病”谈. 中医药学报 1990; 21
- 孙广仁主编. 中医基础理论. 北京: 中国中医药出版社 2002
- 一鸣. 讀略论同病異治、異病同治后. 江苏中医 1963; 30-32
- 洪儒, 郭少全主编. 中医学. 北京: 人民卫生出版社 1997
- 王明辉. 从“病”、“证”、“治”谈到“同病异治”和“异病同治”. 江西医药 1962; 18-19
- 高耀, 吴丹, 田俊生, 周玉枝, 高晓霞, 秦雪梅. 逍遥散和开心散“同病异治”抑郁症的网络药理学作用机制研究. 中草药 2018; 49: 3483-3492
- 陆敏, 田耀洲, 夏军权, 魏兰福, 吴肇宏, 滑永志. 藿香正气散中药配方颗粒治疗寒湿泄泻的临床研究. 中医药导报 2008; 7-9+13
- (明)张介宾著. 景岳全书. 北京: 中国中医药出版社, 1994
- (明)王纶撰, 沈凤阁点校. 明医杂著. 北京: 人民卫生出版社, 1995
- 邓中甲主编. 方剂学. 北京: 中国中医药出版社, 2003
- 张雪燕. 香连丸治疗溃疡性结肠炎的实验研究及其组方配伍探讨. 山东省: 山东中医药大学, 2004
- (清)唐宗海著. 血证论. 太原: 山西科学技术出版社, 1996
- 赵兴, 赵琼, 任士庞, 黄晶晶, 张玉, 周莉丽. 小儿脾阴虚腹泻初探. 湖南中医杂志 2016; 32: 127-128 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.12.062]
- (宋)史崧编校. 灵枢经. 太原: 山西科学技术出版社, 1992
- (明)赵献可著. 医贯6卷. 北京: 人民卫生出版社, 1959
- (清)汪切庵著辑, 叶显纯点校. 医方集解. 上海: 上海科学技术出版社, 1991
- 杨勇, 赵开学. 肾气丸的临床运用. 中国医药指南 2014; 12: 257+9
- 任昌伟. 膈下逐瘀汤治疗五更泄泻1例. 江西中医药 1993; 57
- (清)马培之, 李文荣, 邵同珍著. 马氏医论·知医必辨·医易一理·和缓遗风合集(珍藏版). 太原: 山西科学技术出版社, 2013
- 花海兵, 翟金海, 袁保. 资生丸、半夏泻心汤、柴胡桂枝干姜汤、乌梅丸在慢性腹泻寒热错杂证中的区别运用. 四川中医 2017; 35: 47-48
- 明·秦景明. 症因脉治. 上海: 上海卫生出版社, 1958
- 葛国艳. 肠易激综合征与体质的相关性研究. 江苏省: 南京中医药大学, 2010
- 倪诚. 同病异体论. 天津中医药 2020; 37: 385-387 [DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2020.04.08]
- 张慧静, 张翼宙. 运用“治未病”思想探讨中医体质在慢性泄泻中的应用. 辽宁中医药大学学报 2015; 17: 134-136 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2015.03.048]
- 李玉兰. 从诊治泄泻看体质学说临床意义. 内蒙古中医药 1986; 1: 14-15
- 颜芸. 从中医体质学说辨析腹泄型肠易激综合征研究. 江苏省: 南京中医药大学, 2010
- 戴家超, 李富, 刘英锋. 中医体质学说的临床应用. 中医药通报 2016; 15: 36-38
- 龚军. 腹泄型肠易激综合征影响因素与中医体质分型研究. 中医学报 2014; 29: 1501-1503
- 周福生, 廖荣鑫主编. 肠易激综合征中西医诊断与治疗. 北京: 中国医药科技出版社, 2007
- 赵蔚波, 王琦, 申荣昱, 张妍, 郑燕飞, 王济. 基于中医体质学探讨腹泄型肠易激综合征的防治. 中医杂志 2018; 59: 1611-1612+1617 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.18.018]
- 吴梦玮, 袁尚华, 富斌. 中医体质学和药茶调理. 中国临床医生杂志 2014; 42: 85-86
- 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据. 北京中医药大学学报 2005; 1-8
- 杨阳, 马月香. 从气虚体质论治痤疮. 北京中医药大学学报 2020; 43: 436-440
- 王均衡, 李英帅, 骆斌, 岳子敬. 阳虚体质者粪便的代谢组学研究. 北京中医药大学学报 2017; 40: 65-69
- 黄腾杰. 阳虚质肠道菌群结构特征研究. 北京市: 北京中医药大学, 2015
- 李竹青, 秦静波, 孟翔鹤, 李倩茹, 王艳秋, 江泽强, 王济. 国医大师王琦阳虚体质辨治思路. 上海中医药杂志 2020; 54: 26-28+25
- 蒋燕. 湿热体质与疾病的关系探讨. 中华中医药杂志 2006; 293-294
- 徐伟聪, 王建荣, 汤毅. 湿热质研究进展. 河南中医 2017; 37: 174-177 [DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.01.0061]
- 黄忠杰. 痰湿体质的养生方案研究与探讨. 江苏省: 南京中医药大学, 2012 [DOI: 10.7666/d.y2124600]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

沈伟芬, 徐洪高, 杭州市余杭区第一人民医院放射科 浙江省杭州市 311100

张心荣, 浙江省湖州市德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

沈伟芬, 副主任技师, 主要从事放射技术专业工作.

作者贡献分布: 此课题由沈伟芬设计; 研究过程由沈伟芬、徐洪高及张心荣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张心荣提供; 数据分析及论文写作由沈伟芬完成.

通讯作者: 张心荣, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省湖州市德清县人民医院B超室. zhangxinrong2018@163.com

收稿日期: 2020-07-07

修回日期: 2020-08-07

接受日期: 2020-09-21

在线出版日期: 2020-11-08

Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis

Wei-Fen Shen, Hong-Gao Xu, Xin-Rong Zhang

Wei-Fen Shen, Hong-Gao Xu, Department of Radiology, the first people's Hospital of Yuhang, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

Xin-Rong Zhang, Department of Ultrasonography, Deqing people's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, physician, Department of Ultrasonography, Deqing people's Hospital, No. 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2020-07-07

Revised: 2020-08-07

Accepted: 2020-09-21

Published online: 2020-11-08

Abstract

BACKGROUND

Conventional ultrasound is important in the diagnosis of acute pancreatitis (AP), but it is difficult to judge pancreatic necrosis. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) can sensitively display the microcirculation state of pancreatic tissue and reflect the pancreatic necrosis in real time, which is helpful to improve the accuracy of ultrasonography in the diagnosis of severe AP.

AIM

To evaluate the severity of AP by CEUS, and to explore the correlation of contrast-enhanced ultrasound severity index (USSI) with CT severity index (CTSI) and Ranson's score.

METHODS

Sixty-seven patients with AP treated at our hospital were selected as the research subjects. All patients underwent enhanced CT and CEUS within 3 d after admission. CTSI, USSI, and Ranson's score were recorded. The correlation of USSI with CTSI and Ranson's score was analyzed.

RESULTS

The detection rate of pancreatic necrosis by CEUS was 93.81%. The sensitivity, specificity, and accuracy of CEUS in the diagnosis of severe AP were 88.46%, 95.12%, and 92.54%, respectively. The USSI, CTSI, and Ranson's score of severe AP patients were significantly higher than those of mild AP patients ($P < 0.05$). USSI was positively correlated with CTSI ($r = 0.95$, $P < 0.05$) and Ranson's score ($r = 0.75$, $P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can effectively detect AP necrosis and accurately assess the severity of AP. USSI has a good correlation

with CTSI and Ranson's score, which can provide reference for clinical evaluation of disease condition and prognosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast enhanced ultrasound; Severity indices; Acute pancreatitis; Computed tomography; Ranson's score

Citation: Shen WF, Xu HG, Zhang XR. Contrast-enhanced ultrasound severity index *vs* CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1096.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1096>

摘要

背景

常规超声在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情判断中较为重要,但对胰腺坏死病灶的判断较为困难。超声造影能敏感显示胰腺组织的微循环灌注状态,实时反映胰腺组织的缺血坏死区域,有助于提高超声诊断重症AP的准确率。

目的

运用超声造影评估AP病情,探讨超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性。

方法

选取我院收治的67例AP患者作为研究对象。所有患者入院3 d内行胰腺增强CT和超声造影检查,记录CTSI、USSI,并行Ransons评分,分析USSI与CTSI、Ransons评分的相关性。

结果

超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%;超声造影判定重型AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%;重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者,差异有统计学意义($P < 0.05$); USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95, P < 0.05$); USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75, P < 0.05$)。

结论

超声造影能有效发现AP坏死灶,准确评估AP严重程度,其USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好,可为临床评估病情及预后提供参考。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 严重指数; 急性胰腺炎; 计算机断层扫描术; Ransons评分

核心提要: 超声造影能敏感反映胰腺组织血流灌注,动态显示胰腺病变组织,尤其是坏死病灶的增强过程,可为临床判定重症急性胰腺炎提供血流动力学信息。

文献来源: 沈伟芬, 徐洪高, 张心荣. CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情. *世界华人消化杂志* 2020; 28(21): 1096-1101

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1096.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1096>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种常见急腹症,具有起病急、进展快等特点,若治疗不及时,可继发感染、休克,甚至死亡^[1]。轻型AP易于治疗,而重型AP病情凶险,病死率高。早期准确评估AP严重程度有着重要临床意义。超声造影能实时动态反映组织微循环血流灌注状态,目前已广泛应用于临床^[2]。本研究运用超声造影评估AP病情,探讨超声造影严重指数(contrast-enhanced ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性,以期临床无创性评估AP病情及预后提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2018-09/2020-05期间,我院收治的67例AP患者作为研究对象。所有患者均符合中国胰腺炎诊治指南的诊断标准^[3],其中男38例,女29例,年龄25-67岁,平均年龄45.36岁±8.5岁。轻型AP共计41例,重型AP共计26例。临床主要表现为上腹持续疼痛,伴恶心、发热、呕吐症状,严重者伴腹膜炎、低血压及休克等。实验室检查主要表现为血尿淀粉酶、白细胞异常升高。患者入院3 d内行增强CT检查、超声造影检查及Ransons评分。本研究经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 超声造影检查:采用西门子Acuson Sequoia 512超声诊断仪,配有4C1-S探头,频率1-4 MHz,具有超声造影功能。以声诺维作为超声造影剂,按说明书制备成混悬液备用。首先行常规超声检查,观察胰腺形态、大小、实质回声、血供以及胰周积液等情况。适当加压,使胰腺及周围组织清晰显像,行超声造影检查。经肘部浅静脉以团注法推注超声造影剂2.4 mL,尾随5 mL生理盐水冲管,同步计时,实时动态观察胰腺及周围组织增强全程并存储影像资料作后续分析。超声造影结果由两名高年资且经验丰富超声科医生作双盲诊断,结果不一致时,共同分析讨论解决。

增强CT检查: 使用西门子64排螺旋CT行胰腺增强扫描, 采用Ultravist作为造影剂. 首先行常规上腹部平扫, 再行增强扫描. 扫描结果均由两名高年资且经验丰富的放射科医生作双盲诊断, 结果不一致时, 共同分析讨论解决(图1).

1.3 诊断标准 重症AP诊断标准^[4]: AP伴有器官功能障碍, 或出现假性囊肿或坏死、脓肿等局部并发症. 可伴有一个或多个器官功能障碍, 可伴有严重代谢性功能障碍, 包括低钙血症(血钙 <1.87 mmol/L). Balthazar评分 $\geq$ II级.

按照Balthazar分级标准^[5]行AP分级: A, 胰腺正常, 0分; B, 胰腺肿大, 1分; C, 胰腺、胰周具有炎性改变, 2分; D, 1个胰周积液, 3分; E, 2个或以上胰周积液、积气, 4分. 胰腺坏死程度评分: 坏死范围 $<30\%$, 2分; 坏死范围 $30\%-50\%$, 4分; 坏死范围 $>50\%$, 6分. USSI或CTSI = AP分级得分+坏死程度得分. 分值越高预后越差.

Ransons评分^[6]: 参照入院时和发病48 h内情况, 观测患者外周血白细胞计数、血清钙、体液丢失量、血糖等11项临床指标. 其中1-2项指标阳性判定为轻型AP; 3-5项指标阳性判定为中型AP; 6项以上指标阳性判定为重型AP. 每一项指标阳性计1分, 分值越高病情越重.

超声造影诊断重型AP标准: 胰腺实质的低灌注或无灌注区为坏死灶, 坏死灶 ≥ 1 处.

以增强CT结果作为诊断AP坏死灶“金标准”; 以增强CT结果和临床综合结果作为诊断重型AP“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验. 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验. 相关性采用Spearman等级相关分析. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 超声造影诊断AP坏死灶效能 增强CT检出坏死灶97个, 超声造影检出坏死灶91个, 超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81% (91/97). 超声造影下胰腺坏死灶主要表现为胰腺实质局部低增强区或无增强区, 与邻近正常胰腺实质增强差异明显.

2.2 超声造影判定重型AP效能 AP患者中, 轻型AP共计41例, 重型AP共计26例. 超声造影中, 轻症AP主要表现为胰腺肿大, 实质显示对比度增强; 重型AP主要表现为胰腺不规则肿大, 实质内出现呈低增强或无增强的坏死灶. 超声造影判定重型AP的敏感度 = 88.46% (23/26)、特异度 = 95.12% (39/41)、准确度 = 92.54% (62/67)(表1).

2.3 USSI与CTSI、Ransons评分相关性 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者, 差

异有统计学意义($P<0.05$)(表2); USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95$, $P<0.05$); USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75$, $P<0.05$)(图2).

3 讨论

AP是由于致病因素激活胰酶, 引起胰腺实质发生局部炎症反应, 可伴有其它器官功能改变^[7]. 大多数AP患者临床症状及体征较轻, 病程呈自限性, 部分AP患者临床经过凶险, 甚至危及生命. 因此, 早期准确评估患者病情严重程度对于临床治疗以及预后评估有着重要意义.

常规超声因无法显示胰腺微循环血流灌注情况, 难以早期发现胰腺坏死灶. 而超声造影可实时显示胰腺微循环血流灌注情况^[8], 大大提高胰腺坏死灶与邻近正常组织的对比差异以及边界识别度, 表现为胰腺内低灌注或无灌注区. 本研究结果中, 超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%. 说明超声造影能敏感地发现胰腺坏死灶, 其胰腺坏死灶诊断能力不亚于增强CT. 超声造影下胰腺坏死灶主要表现为胰腺实质局部低增强区或无增强区, 检查医生可直观、敏感地发现增强异常区域, 从而发现胰腺坏死灶. 本研究结果中, 超声造影判定重型AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%. 提示超声造影能客观反映AP的病情轻重程度. 超声造影通过显示胰腺微循环血流灌注状态、坏死范围, 及时发现并发症, 实现形态学量化分析AP病情, 有利于轻型和重型AP的鉴别诊断并指导临床治疗.

增强CT被认为是影像学评估AP轻重程度方面的“金标准”, 尤其是对胰腺坏死灶和周围积液的显示能力及炎症分级诊断上^[9]. 然而在实际应用中, 增强CT存在一定局限性: (1)CT检查具有放射性; (2)CT检查难以实现床旁检查; (3)注射造影剂可导致部分极度衰弱的AP患者发生急性肾衰; (4)AP的动物实验显示含碘造影剂存在破坏胰腺微血管循环风险. 超声造影作为一种全新的无创性微循环血流示踪手段, 具有操作简便、重复性强及可床旁进行等优点, 能有效弥补增强CT上述不足. 本研究结果中, 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者($P<0.05$), 提示USSI能有效反映重型AP患者的病情状态, AP患者病情越重, 可能伴随的胰腺实质坏死范围越大, 病灶越多, 胰腺功能受损越严重. 随AP病情变化, 其变化趋势与CTSI、Ransons评分相一致. 本研究相关性分析结果显示, USSI与CTSI呈正相关($r = 0.95$, $P<0.05$), 提示超声造影具有良好的AP炎症分级以及病情评估能力, 其判定结果与增强CT之间具有良好相关性. 因此, USSI可作为一项评估AP严重程度的局部评分系统. Ransons评分能客观地

表 1 超声造影判断重型急性胰腺炎情况(n)

超声	造影	金标准	总计
	阳性	阴性	
阳性	23	2	25
阴性	3	39	42
总计	26	41	67

表 2 两组间急性胰腺炎各指标比较(分)

组别	USSI	CTSI	Ransons评分
轻型AP	2.10 ± 1.02	2.20 ± 1.05	3.51 ± 1.33
重型AP	7.23 ± 1.39	7.54 ± 1.30	8.31 ± 1.52
t/P值	-17.379/0.000	-18.433/0.000	-13.643/0.000

USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数; AP: 急性胰腺炎.

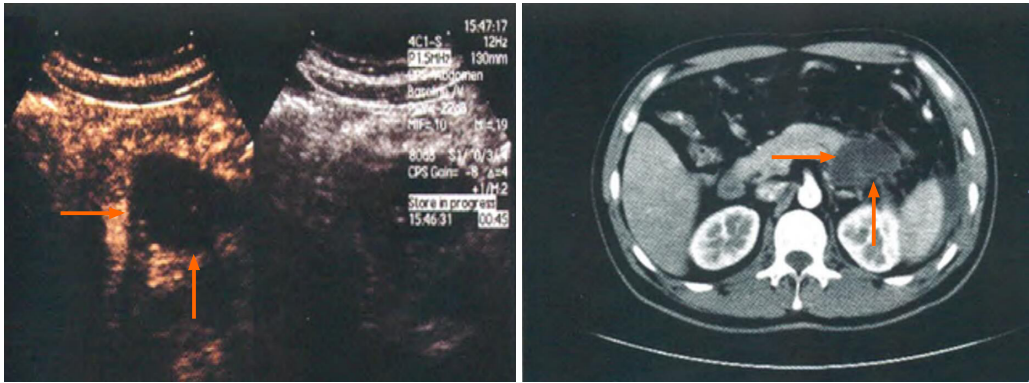


图 1 急性胰腺炎胰腺坏死灶. 超声造影显示胰腺尾部低回声区, 无明显增强; 增强CT显示胰腺尾部低密度灶, 无明显强化.

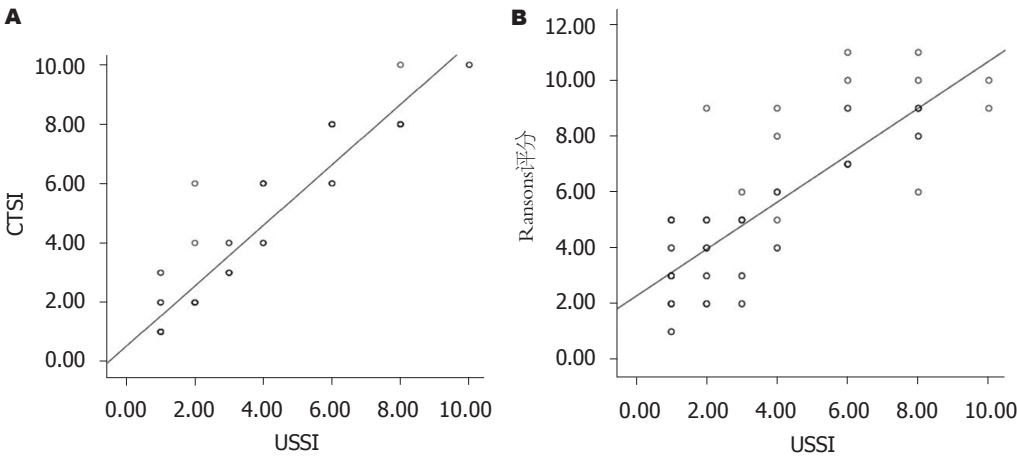


图 2 超声造影严重指数与CT严重指数相关性分析(A) 与超声造影严重指数与Ransons评分相关性分析(B). USSI: 超声造影严重指数; CTSI: CT严重指数.

反映AP累及全身主要器官系统的情况以及机体对炎症的反应, 在评价AP严重程度中起着重要作用^[10]. 本研究结果中, USSI与Ransons评分呈正相关($r = 0.75, P < 0.05$),

提示超声造影在预测AP严重程度、评估全身并发症及器官衰竭、预测预后中同样具有较高临床应用价值. 因此, USSI可作为评估AP严重程度全身评分系统的有效

补充. 超声造影能充分发挥其在断面影像学中的优势, 很好地弥补Ransons评分不能反映胰腺局部病变状态(如胰腺坏死、胰周积液及腹膜后炎症范围等)的不足. 但值得指出的是: 胰腺位于后腹膜区, 位置较深, 超声造影时容易受到周围胃肠道气体干扰, 尤其在AP早期, 胃肠道积气严重, 加重了对超声造影的影响, 故在实际操作检查时, 应对检查区域适当加压或改变患者体位以减少气体影响.

4 结论

总之, 超声造影能有效发现AP坏死灶, 准确评估AP严重程度, 其USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好, 可为临床评估病情及预后提供有价值的参考. 超声造影可作为CT检查AP存在禁忌时的良好替代方法.

文章亮点

实验背景

彩色多普勒难以精确显示胰腺实质的微循环血流, 而超声造影能实时显示胰腺实质的微循环血流状态, 及时发现胰腺实质的缺血坏死区, 有助于临床准确判定病情.

实验动机

运用超声造影实时分析胰腺实质的微循环灌注, 从而评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情, 以期临床无创性判定重症AP提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用超声造影评估AP病情, 探讨超声造影严重指数(ultrasound severity indices, USSI)与CT严重指数(CT severity indices, CTSI)、Ransons评分的相关性. 结果显示超声造影能有效发现AP坏死灶, 评估AP病情, 且USSI与CTSI、Ransons评分相关性良好.

实验方法

本篇论文运用超声造影观察AP时胰腺实质的微循环灌注状态, 从而判定AP病情. 超声造影剂是一种可靠的血池显示剂, 能有效反映胰腺实质的缺血坏死区域.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示超声造影对胰腺坏死灶的检出率为93.81%, 判定重型AP的敏感度 = 88.46%、特异度 = 95.12%、准确度 = 92.54%; 重型AP患者的USSI、CTSI、Ransons评分明显高于轻型AP患者($P < 0.05$); USSI分别与CTSI、Ransons评分呈正相关. 本研究结果说明超声造影可用于临床评估AP病

情, 及时发现重症AP.

实验结论

USSI分别与CTSI、Ransons评分呈正相关, 且相关性良好. 超声造影观察胰腺实质的血流灌注, 判定AP病情, 从而指导临床治疗. 超声造影观察胰腺实质的血流灌注, 发现其缺血坏死区域, 从而评估其病情变化. USSI与CTSI、Ransons评分的相关性良好, 能有效评估AP病情状态. 超声造影能有效判定重型AP, 反映AP病情变化. 运用超声造影无创性评估AP病情状态, 指导临床治疗. 超声造影能清晰显示AP的缺血坏死病灶, USSI与CTSI、Ransons评分的相关性良好, 能有效评估AP病情状态. 超声造影能准确反映AP病情, 及时判定重症AP. 超声造影可作为CT检查AP存在禁忌时的良好替代方法.

展望前景

胰腺位于后腹膜区, 超声造影时容易受到周围胃肠道气体干扰, 故检查时应适当加压或改变患者体位以减少气体干扰. 超声造影定量分析AP时胰腺实质的整体血流灌注量变化. 超声造影联合血清炎症指标评估AP病情状态.

5 参考文献

- 1 张声生, 李乾构, 李慧臻, 王红, 唐艳萍. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见. 中华中医药杂志 2013; 28: 1826-1831
- 2 Lee SM, Kim JH, Yang HK, Kang HJ, Han JK. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane-containing microbubbles as a planning for percutaneous biopsies of focal hepatic lesions: a prospective feasibility study. *Med Ultrason* 2019; 21: 109-116 [PMID: 31063512 DOI: 10.11152/mu-1744]
- 3 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 656-660 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2013.09.006]
- 4 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)(一). 全科医学临床与教育 2015; 2: 123-124 [DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2015.02.002]
- 5 Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613 [PMID: 12034923 DOI: 10.1148/radiol.2233010680]
- 6 Kaur S, Key B, Stock J, McNeish JD, Akeson R, Potter SS. Targeted ablation of alpha-crystallin-synthesizing cells produces lens-deficient eyes in transgenic mice. *Development* 1989; 105: 613-619 [PMID: 2612368 DOI: 10.14309/00000434-201010001-00155]
- 7 Wereszczynska-Siemiatkowska U, Mroczko B, Siemiatkowski A. Serum profiles of interleukin-18 in different severity forms of human acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1097-1102 [PMID: 12374236 DOI: 10.1080/00365520230378310]
- 8 Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1369-1375 [PMID: 16965977 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031]
- 9 薛亮, 韩福刚, 解云川. CT与MRI评估急性胰腺炎严重程度的现状与进展. 实用放射学杂志 2016; 23: 461 [DOI: 10.3969/



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

马海文, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林, 西北民族大学医学部 甘肃省兰州市 730030

张锦华, 丁向萍, 西北民族大学附属医院暨甘肃省第二人民医院消化内科 甘肃省兰州市 730000

马海文, 住院医师, 研究方向为消化内科.

作者贡献分布: 马海文、丁向萍、于国伟、马万军、杨杰及马伟林负责病例的收集, 文献的查阅及手稿的写作; 张锦华负责最终的审校.

通讯作者: 张锦华, 教授, 730000, 甘肃省兰州市城关区和政西街1号, 西北民族大学附属医院暨甘肃省第二人民医院消化内科. zjh13909496971@sina.com

收稿日期: 2020-08-24

修回日期: 2020-09-22

接受日期: 2020-09-28

在线出版日期: 2020-11-08

Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases

Hai-Wen Ma, Jin-Hua Zhang, Xiang-Ping Ding, Guo-Wei Yu, Wan-Jun Ma, Jie Yang, Wei-Lin Ma

Hai-Wen Ma, Guo-Wei Yu, Wan-Jun Ma, Jie Yang, Wei-Lin Ma, Medical Department of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Jin-Hua Zhang, Xiang-Ping Ding, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Northwest Minzu University and the second people's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Jin-Hua Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Northwest Minzu University and the second people's Hospital of Gansu Province, No. 1 Hezheng Xijie, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zjh13909496971@sina.com

Received: 2020-08-24

Revised: 2020-09-22

Accepted: 2020-09-28

Published online: 2020-11-08

Abstract

BACKGROUND

Esophagogastric variceal bleeding is one of the most common and serious complications of portal hypertension in patients with decompensated cirrhosis. However, esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding is clinically rare. If not treated timely or properly, it will cause fatal consequences.

CASE SUMMARY

This paper reports two cases of esophagogastric variceal bleeding complicated with rectal varices bleeding. The bleeding was stopped successfully using endoscopic sclerotherapy and ligation method on the basis of drug treatment.

CONCLUSION

Clinicians should broaden their thinking and consider the occurrence of such a situation during the treatment of gastrointestinal bleeding.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophagogastric vein ligation and sclerotherapy; Hemorrhoid vein ligation; Decompensated cirrhosis; Portal hypertension

Citation: Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1102-1106

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1102>

摘要

背景

食管胃底静脉曲张破裂是肝硬化失代偿期门静脉高压最常见、最严重的并发症之一, 但合并直肠静脉曲张破裂大出血的情况在临床上较少见, 若处理不及时或方法不当会造成致命性的后果。

病例简介

本文报道的2例患者都是食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血, 在内科药物治疗同时, 在内镜下行硬化套扎治疗后成功止血。

结论

临床医师在治疗消化道出血时, 应拓宽思路, 考虑此类情况的发生。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管胃底静脉曲张套扎硬化; 直肠静脉曲张套扎; 肝硬化失代偿期; 门静脉高压

核心提要: 肝硬化门脉高压时, 常引起侧支循环开放, 一般食管胃底静脉曲张破裂出血多见, 然而合并直肠静脉曲张破裂大出血很少见, 若处理不及时或方法不当会造成致命性的后果, 现报道我院利用消化内镜行食管胃底静脉曲张套扎硬化联合直肠静脉曲张套扎治疗后, 成功止血的2例案例, 以供临床医师参考。

文献来源: 马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林. 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1102-1106

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1102.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1102>

0 引言

肝硬化失代偿期门静脉高压的患者, 胃底食管静脉曲张破裂出血是常见的, 但合并直肠静脉曲张破裂大出血很少见. 现将我院2例利用内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血的案例报道如下。

1 病历简介

1.1 病例1 患者刘某, 女, 51岁, 因呕血、头晕2 h就诊, 呕吐物呈鲜红色血液伴有暗红色血凝块, 呕吐2次, 约800 mL左右, 伴头晕、乏力、恶心、腹胀等. 入院查红细胞数: $3.51 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度: 75.0 g/L, 血小板数: $73.0 \times 10^9/L$. 丙型肝炎抗体测定阳性. 腹部CT: 肝脏轻度肿大, 脾大, 肝实质密度不均匀减低, 门静脉增宽. 考虑患者因丙型肝炎后肝硬化失代偿期, 引起消化道大出

血, 给予止血、抑酸及补液等治疗后行胃镜检查, 进镜20-40 cm见4条曲张静脉, 直径约1.5 cm, 可见红色征及蓝色征. 胃底见多发曲张静脉, 与食管曲张静脉相交通, 似见破裂口(图1A). 术后患者再无呕血. 后患者出现便血, 量约500 mL, 色暗红有血凝块, 怀疑食管胃底静脉曲张再次破裂出血, 行胃镜检查, 胃底粘液清, 可见前次硬化、栓塞术后改变, 无出血. 内科保守治疗后, 患者再解数次血便, 每次量约300 mL, 血压: 80/43 mmHg, 血红蛋白: 56 g/L, 血小板数: $31.0 \times 10^9/L$. 紧急输血、补液并行肠镜检查, 肛门口见明显静脉曲张, 红色征阳性(图2A).

1.2 病例2 患者严某, 男, 55岁, 因呕血2 h就诊, 呕吐物为暗红色液体, 总量约800 mL, 该患者曾因丙型肝炎后肝硬化失代偿期食管胃底静脉曲张, 而在本院行内镜下胃底曲张静脉硬化、栓塞治疗. 本次入院查红细胞数: $2.99 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白浓度: 64.0 g/L, 血小板数: $76.0 \times 10^9/L$; 全腹CT: 肝硬化, 门静脉高压, 侧支循环开放, 脾大, 腹盆腔积液. 患者入院时出现便血, 量约800 mL, 色暗红, 伴头晕心慌, 上腹部隐痛, 紧急输血、补液、止血及抑酸等治疗并急行胃镜检查: 在地西洋注射液镇静、心电监测及吸氧下进镜. 距门齿20 cm开始见4条曲张蓝色静脉, 呈结节状, 直径约1.2 cm, 红色征明显. 胃底粘膜充血、新鲜渗血, 近小弯侧可见一蓝色静脉曲张, 与食管静脉相连, 直径约1.5 cm, 红色征阳性(图3A). 术后再无呕血. 后患者多次便血, 约1500 mL左右, 有少量血凝块, 急行肠镜检查示: 进镜6 cm可见明显静脉曲张, 红色征阳性(图4A).

2 最终诊断

病例1最终诊断: 丙型肝炎后肝硬化失代偿期(Child-Pugh分级B级)、门静脉高压、胃底静脉曲张破裂出血、食管静脉曲张(重度)、直肠静脉曲张破裂出血、脾大; 病例2最终诊断: 丙型肝炎后肝硬化失代偿期(Child-Pugh分级B级)、门静脉高压、食管静脉曲张破裂出血、胃底静脉曲张(重度)、直肠静脉曲张破裂出血、脾大、腹盆腔积液。

3 治疗

病例1给予止血、抑酸及补液等治疗后行胃镜下治疗, 选择4处明显的胃底曲张静脉, 在选择的曲张静脉内行新三明治法分别注射聚桂醇+美兰及组织粘合剂(图1B), 共用聚桂醇6 mL, 组织粘合剂3.5 mL, 术后患者再无呕血. 之后数次解大量血便, 遂紧急输血、补液并行肠镜检查, 于肛门口见明显静脉曲张, 红色征阳性, 用波克的七环套扎器套扎, 分4点套扎4条曲张静脉, 术后再无便血(图2B).

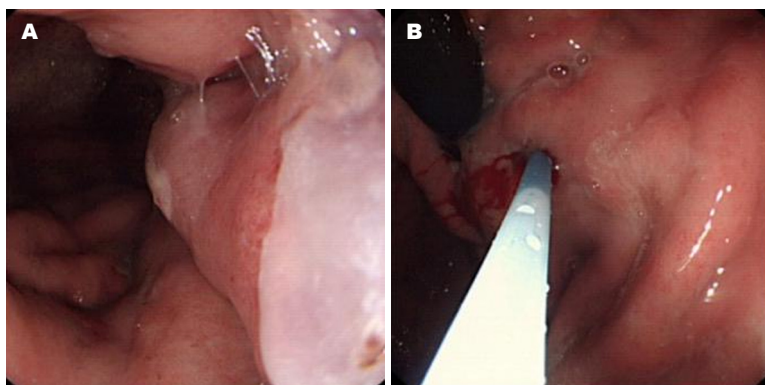


图 1 胃底静脉曲张重度曲张并硬化栓塞治疗. A: 进镜20-40 cm时镜下可见明显的胃底曲张静脉, 可见红色征及蓝色征; B: 进一步在胃镜下行胃底曲张静脉硬化栓塞治疗.

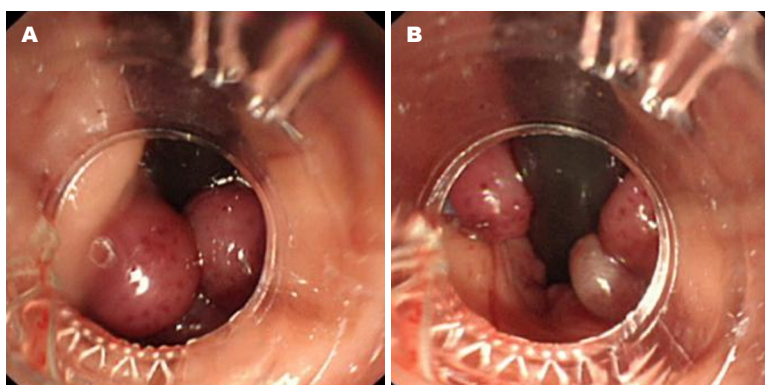


图 2 电子结肠镜下直肠静脉曲张套扎治疗. A和B是在电子结肠镜下行直肠静脉曲张套扎治疗, 在曲张静脉表面可见猩红热疹样淤点或疱疹样红点.

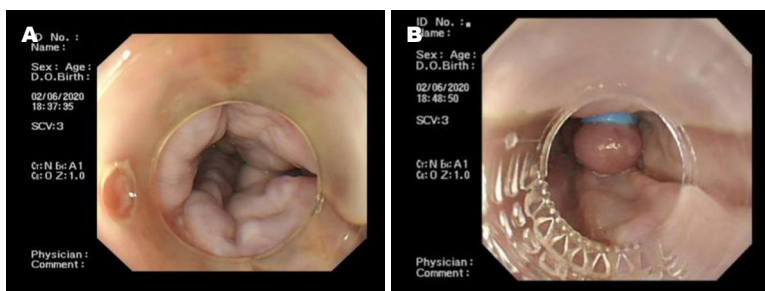


图 3 电子胃镜下见食管静脉曲张破裂并套扎治疗. A: 距门齿20 cm左右可在胃镜下见4条曲张的食管静脉, 红色征阳性; B: 在胃镜下进一步行曲张静脉套扎治疗.

病例2紧急输血、补液、止血及抑酸等治疗并急行胃镜检查, 在曲张的食管静脉处, 用波克7连发套扎器从贲门部开始螺旋形向上套扎四条静脉, 过程顺利, 术后再无呕血(图3B). 术后患者多次便血, 约1500 mL左右, 遂急行肠镜检查示: 进镜6 cm可见明显静脉曲张, 红色征阳性, 用波克的七环套扎器套扎, 套扎4条曲张静脉, 术后再无便血(图4B).

4 结果和随访

病例1术后再无呕血、便血, 经内科保守治疗后恢复良

好出院. 随访5 mo, 未再呕血、便血; 病例2术后再无呕血、便血, 经内科保守治疗后恢复良好出院. 随访2 mo, 未再呕血、便血.

5 讨论

肝硬化失代偿期的患者, 因门脉系统内血流受阻且血流量增多, 使门静脉及其属支静脉内压力升高, 侧支循环开放, 其中食管胃底静脉曲张是最常见的, 发生率约50%, 其破裂出血的年发生率约5%-15%, 6 wk的病死亡率可达20%^[1]. 目前食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗方

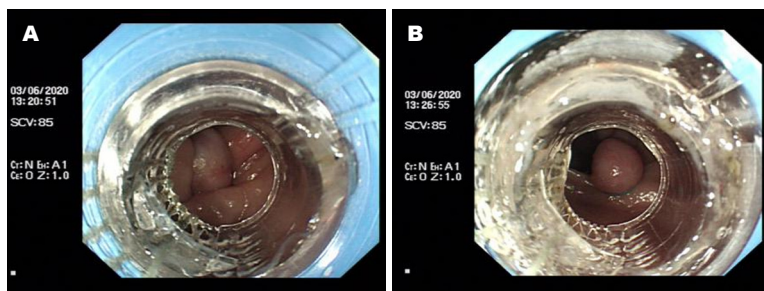


图 4 电子结肠镜下见直肠静脉曲张并行套扎治疗. A: 在电子结肠镜下可见明显曲张的直肠静脉, 黏膜表面呈兰灰色, 环列于肛直肠四周; B: 进一步在肠镜下行直肠静脉套扎治疗.

式较多,但在各种治疗方法中药物联合内镜治疗的效果和安全性最佳^[2]. 直肠静脉是除食管胃底静脉曲张外最常见异位曲张静脉,约占异位曲张静脉的44.5%^[3],其破裂出血在国内鲜有报道,在国外有研究报道约占门静脉高压的0.5%-14.6%^[4]. 直肠静脉曲张可见于晚期门脉高压伴上消化道出血的患者,然而在我国直肠静脉曲张的检出率较低,一方面因其发生率低,大出血的情况极少见. 另一方面,直肠静脉破裂出血往往伴随着胃底食管静脉曲张破裂出血,医师的关注点多在食管胃底静脉曲张破裂出血上,容易忽略直肠静脉情况,除非直肠静脉有明显的大出血. 目前随着各种检查技术的不断发展,直肠静脉曲张的检出率也在不断提高^[5]. 常见的检查方法有内窥镜检查、血管造影、磁共振成像、计算机断层扫描和内窥镜超声检查等. 但值得注意的是直肠静脉破裂出血应与痔疮出血区分开来,因为不准确的诊断及治疗会导致严重的出血. 二者的区别在于,痔是由小静脉和小动脉吻合而成的血管垫,主要由肛垫肥大和Treitz肌退化变性脱垂而引起,在健康人群中常见,一般出血量少,常在便后滴出. 其仅见于肛管齿线上下,不发生于直肠. 痔由多因素引起,如饮食、排便、久坐久立等习惯及妊娠分娩都是其诱因,与肝硬化、门静脉高压及其病史长短没有联系. 其在内镜下可见曲张血管黏膜常呈紫色或紫灰色. 而直肠静脉是指门静脉系统肠系膜下静脉的上痔静脉在直肠下段与中、下痔静脉相吻合而形成的静脉^[6],主要因门静脉高压、侧支血管内压力升高而导致曲张,其发生率低,然而随着门脉高压病情发展而有所升高,是门静脉高压少见的并发症,其在直肠、肛管和(或)肛缘以外的肛周部位均可发生,形似“葡萄串样”环列肛管、直肠,内镜下可观察到直肠静脉曲张的黏膜表面常兰灰色、猩红热疹样淤点或疱疹样红点等形态,与痔的表现非常不同. 其破裂后的出血量与门静脉高压的程度、病史长短以及凝血障碍有关,严重时可引发致命的大出血. 若依然无法区别时,可进一步行钡灌肠、直肠静脉造影帮助其诊断. 当然二者也有可能共存. 目前对直肠静脉曲张破裂出血的治疗尚缺乏统一的共识,

有报道药物治疗、三腔二囊管压迫止血、冷冻疗法、内窥镜套扎或硬化治疗、肠系膜下静脉结扎、TIPS手术和血管栓塞等方式都具有一定疗效^[7]. 然而也有研究^[8]认为直肠静脉套扎治疗不应该用于晚期肝硬化患者,因为手术后有发生严重继发性出血的风险,但在难治性出血病例中,还是建议在出血点行套扎治疗. 同时对曲张静脉直径>1.5 cm的患者也不建议套扎治疗.

本文报道的2例案例是由门脉高压而引起胃底食管静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血,在药物治疗后行内镜下积极治疗,最终成功止血. 因此建议该类患者在药物治疗的同时,应根据疾病本身严重程度、曲张静脉的直径、出血部位及出血量的多少而选择内镜下套扎或硬化治疗. 其优势在于可在镜下直接观察出血位置,手术操作简单,止血快,效果好. 该方法是局部治疗,对机体创伤小,术后不良反应少,且可多次进行治疗. 也可进一步在结肠镜下完成对全结肠及直肠的检查,若有其他病变(如其他部位出血、息肉等),在镜下一并处理. 当然内镜下的硬化套扎治疗只缓解患者消化道出血问题,但对原发病的治疗没有明显改善作用,若对原发病不进行治疗,会有反复出血的可能. 同时治疗前医师应全面评估患者病情,避免因错误的诊断和治疗方式而造成严重的后果. 当然医师高超的水平及手术时视野的清晰有助于手术的成功.

6 结论

在肝硬化失代偿期门脉高压的患者,若食管胃底静脉曲张合并直肠静脉共同发生破裂出血时,在药物治疗的同时可在内镜下进一步止血治疗,而食管胃底静脉曲张套扎硬化联合直肠静脉套扎治疗是一种很好的治疗方式,其止血效果好,安全性高,操作较简单,患者术后恢复快,值得推荐.

7 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志 2016; 55: 57-72 [DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.0578-1426.2016.01.015]
- 2 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南. 中华肝脏病杂志 2019; 27: 846-865 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008]
 - 3 Watanabe N, Toyonaga A, Kojima S, Takashimizu S, Oho K, Kokubu S, Nakamura K, Hasumi A, Murashima N, Tajiri T. Current status of ectopic varices in Japan: Results of a survey by the Japan Society for Portal Hypertension. *Hepatol Res* 2010; 40: 763-776 [PMID: 20649816 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00690.x]
 - 4 张东铭. 痔与门脉高压. 中国肛肠病杂志 2004; 10: 75-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-0491.2004.01.037]
 - 5 聂山茂, 涂兵. 门脉高压症异位静脉曲张的现状分析. 局解手术学杂 2016; 25: 300-304 [DOI: 10.11659/jjssx.11E015126]
 - 6 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 人民卫生出版社, 2013
 - 7 Wu X, Xuan W, Song L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt placement and embolization for hemorrhage associated with rupture of anorectal varices. *J Int Med Res* 2018; 46: 1666-1671 [PMID: 29338471 DOI: 10.1177/0300060517730720]
 - 8 Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9245-9252 [PMID: 26309351 DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9245]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.

1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展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: +1-925-3991568

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

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

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**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

