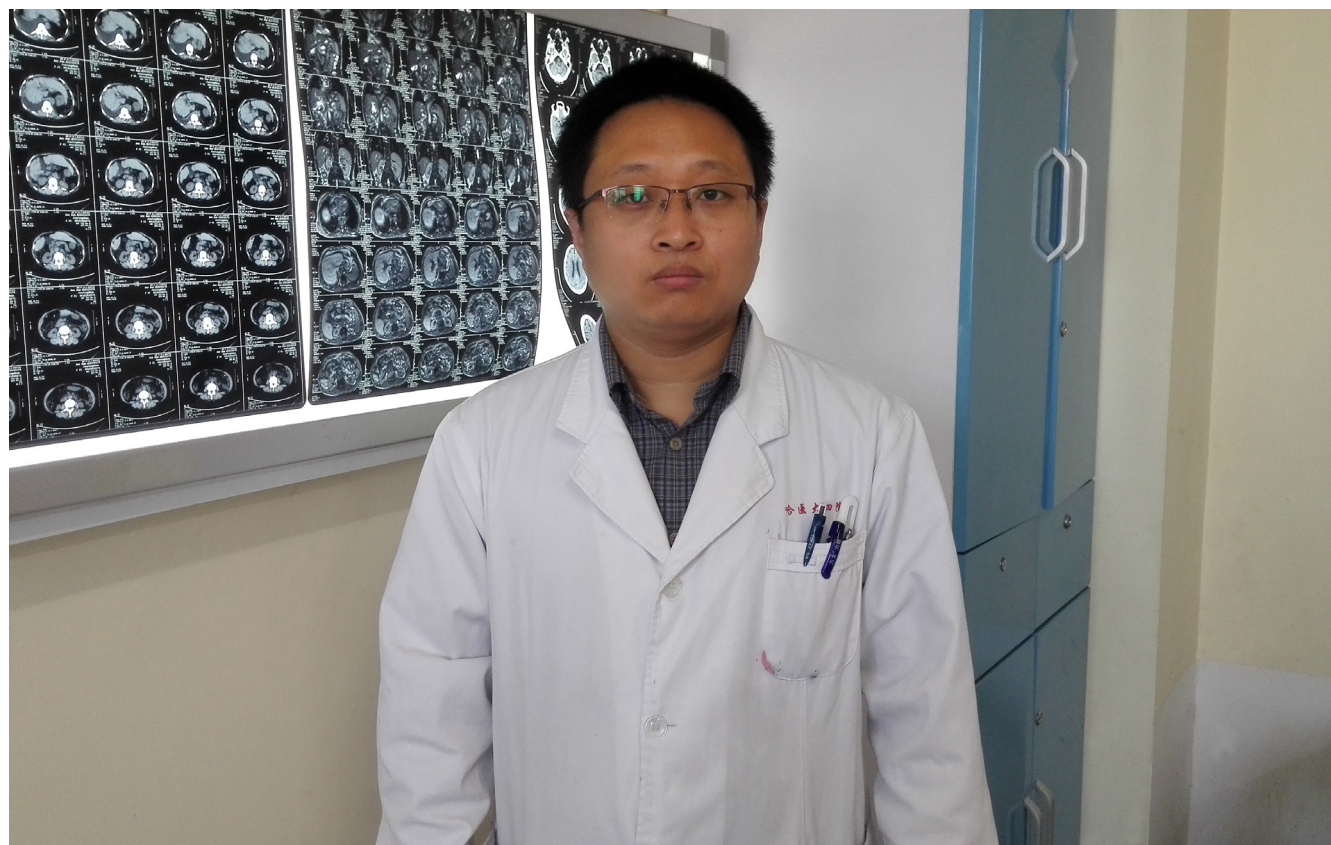


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 6 月 18 日 第 24 卷 第 17 期 (Volume 24 Number 17)



17/2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲副主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震副主任医师
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊主任医师
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰主任医师
傅春彬主任医师
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微主任医师
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授

黄志刚主任医师
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博主任医师
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
李兆申教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘亮明副教授
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
吕农华教授

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

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

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军主任医师
郑敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽主任医师

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民副教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈孝平教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅主任医师
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉教授
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌教授
黄成副主任医师
黄耿文 副主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博副主任医师
克力木·阿不都热
依木教授
孔静副教授
兰平教授
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华教授
李华山主任医师
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛副主任医师
李文岗副教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金主任医师
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副研究员
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师

孙星副教授
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬教授
汤朝晖副主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权主任医师
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王从俊副教授
王道荣主任医师
王德盛副主任医师
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明主任医师
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵主任医师
王悦华主任医师
王长森教授
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师

许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖主任医师
杨家和主任医师
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥副教授
张俊副研究员
张力为副教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川主任医师
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副主任医师
朱小朝副主任医师
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
药学工教授
冯金生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
郭国信主任医师
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮副主任医师
钱福初副主任技师
钱林学主任医师
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会副主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏主任医师
于建武教授
张明辉主任医师
张婷副主任技师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武教授
朱新宇教授
庄林主任医师

庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康副教授
李卫强副教授
李锐波教授
李勇副教授
刘成海研究员
刘绍能主任医师
鲁玉辉副教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫·艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞研究员
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰副研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授

胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新副主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副研究员
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰副主任医师
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春教授
张静姝研究员
张佃主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰副研究员
郑丽端副教授

周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春主任医师
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道健副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林主任医师
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜主任医师
张火俊副教授
张立玮教授
钟良主任医师
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

安增梅副主任医师
蔡文品副主任技师
曾涛副教授
曾柱教授
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邱阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李妹副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授

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

吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任医师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赓宏研究员
岳昌武副教授
张达矜副研究员
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山副主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副主任医师
刘丽江教授

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华副主任医师
齐晓薇主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师

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

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璠瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云主任护师
张洁副主任护师
张丽副主任护师
张丽燕主管护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞副教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

目次

2016年6月18日 第24卷 第17期 (总第529期)

述评

- 2601 术后消化道反流性疾病的现状和治疗
黄雷, 徐阿曼
- 2608 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考
陈刚, 焦作义
- 2617 Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键
刘端勇, 赵海梅
- 2625 消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状
黄颖秋
- 2637 谈精准微创外科时代的心理微创观
徐力善, 翟博

文献综述

- 2642 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展
陈杰, 丁维俊
- 2647 食管颗粒细胞瘤的研究进展
张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐
- 2654 胃食管反流病相关危险因素的研究进展
傅梦杰, 朱凌云
- 2661 重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展
徐汇, 曾悦
- 2667 雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用
张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰
- 2676 mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展
张惠锋, 王昆华
- 2682 糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展
王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚

研究快报

- 2688 CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制
吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜

- 2696 CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义

张新星, 陈俊冀, 陈和平

临床经验

- 2702 上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武

- 2708 血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊

- 2713 声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕

- 2720 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响

苏赛赛, 鲍丽莎

- 2726 某院学龄前儿童腹泻诊治368例

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍

- 2731 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效

王聪恋, 殷桂香

- 2737 克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义

王加加, 王巧民

- 2743 结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳

- 2748 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇

- 2755 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的效果

潘昌玲, 陈沂, 吴月红

病例报告

- 2762 先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习

朱晓雯, 潘光栋, 刘强, 卢五昌

附录

- I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知
-
- I 2016年国内国际会议预告

志谢

- I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2616 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2719 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2736 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2761 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2766 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 翟博, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 博士后, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科. 主要从事肝胆外科与腹腔镜外科临床、肝癌耐药机制及逆转策略的研究工作. 任黑龙江省医学会肝胆外科分会、腹腔镜外科分会肝胆胰外科学组、黑龙江省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会等学术组织委员. 担任《Clinics in Surgery》、《中国微创外科杂志》、《世界华人消化杂志》、《Translational cancer research》等杂志的编委. 承担国家自然科学基金青年科学基金项目等多项课题, 发表SCI收录论文15篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-06-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

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

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 24 Number 17 June 18, 2016

EDITORIAL

- 2601 Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment

Huang L, Xu AM

- 2608 Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer

Chen G, Jiao ZY

- 2617 Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease

Liu DY, Zhao HM

- 2625 Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system

Huang YQ

- 2637 Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery

Xu LS, Zhai B

REVIEW

- 2642 Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer

Chen J, Ding WJ

- 2647 Progress in research of esophageal granular cell tumors

Zhang F, Xu YH, Yan L, Zhang ZL

- 2654 Risk factors for gastroesophageal reflux disease

Fu MJ, Zhu LY

- 2661 Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis

Xu H, Zeng Y

- 2667 Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets

Zhang J, Fu JZ, Hong SF, Jiang H, Qi ZQ, Huang ZS, Xia JJ

- 2676 Relationship between mutations of mitochondrial DNA control region and tumors

Zhang HF, Wang KH

- 2682 Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction

Wang XQ, Hu MM, Wang W, Gao F, Zhang LM, Yan FY, Ju J

RAPID COMMUNICATION

- 2688 Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg
- ₁₈₋₂₇
- Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice

Wu SS, Tang YY, Wang JL, Chen XH, Zhang Y, Tang ZH, Zang GQ, Yu YS

2696 Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model

Zhang XX, Chen JJ, Chen HP

CLINICAL PRACTICE

2702 Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus

Zhou K, Liu JT, Hu L, Zhong W

2708 Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer

Zhang YL, Yao Q, Deng JL, Zhou Y, Tang YH, Jin J

2713 Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors

Qi XY, Ma L, Lu Q, Yang LL, Luo Y

2720 Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier

Su SS, Bao LS

2726 Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital

Ding HF, Xu YM, Wang YP

2731 Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis

Wang CL, Yin GX

2737 Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease

Wang JJ, Wang QM

2743 Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps

Liu N, Liu XS, Sun XG, Lu YY

2748 Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer

Qu YL, Saifuding•Keyoumu, Tang Y

2755 Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Pan CL, Chen Y, Wu YH

CASE REPORT

2762 Acquired hemophilia A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature

Zhu XW, Pan GD, Liu Q, Lu WC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 17 June 18, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bo Zhai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 18, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director
World Chinese Journal of Digestology
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-59080035 13901166126
Fax: +86-10-85381893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

PRODUCTION CENTER

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

PRINT SUBSCRIPTION

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

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

术后消化道反流性疾病的现状和治疗

黄雷, 徐阿曼

黄雷, 徐阿曼, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科 安徽省合肥市 230022

徐阿曼, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事消化系统疾病的临床、转化、基础和循证医学方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572350.

作者贡献分布: 本述评由黄雷完成; 徐阿曼审校。

通讯作者: 徐阿曼, 教授, 主任医师, 230022, 安徽省合肥市绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院胃肠外科。
amanxu@163.com
电话: 86-551-65334247

收稿日期: 2016-02-14
修回日期: 2016-03-30
接受日期: 2016-04-05
在线出版日期: 2016-06-18

Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment

Lei Huang, A-Man Xu

Lei Huang, A-Man Xu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572350.

Correspondence to: A-Man Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Hefei 230022, Anhui Province, China. amanxu@163.com

Received: 2016-02-14
Revised: 2016-03-30
Accepted: 2016-04-05
Published online: 2016-06-18

Abstract

Reflux is a common and tricky morbidity after

gastrointestinal surgery which is caused by the destruction of physiological anti-reflux barriers, greatly affecting patients' postoperative quality of life. Gastroenterologists are now actively trying very hard to explore feasible, effective, and safe anti-reflux approaches. Conservative medical treatment, typically with proton pump inhibitors, is easily accepted by patients, however, its long-term adverse events are noteworthy. In the surgical aspect, laparoscopic anti-reflux surgery is gaining more and more popularity, after the first case of fundoplication. Besides, other operations, such as bariatric surgery, pediatric surgery, and pulmonary transplantation, are also frequently complicated by post-operative digestive reflux. Herein we systematically review the status quo and treatment modalities for post-surgical reflux disease, with the hope to facilitate surgeons to cope with this challenging issue appropriately.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Post-operational gastrointestinal reflux; Status quo; Conservative medical treatment; Surgical treatment

Huang L, Xu AM. Post-surgical gastrointestinal reflux disease: Status quo and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2601-2607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2601>

摘要

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 由多种生理抗反流屏障被破坏所致。其严重地影响着患者的术后生活质量。目前,

■背景资料

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 严重地影响着患者的术后生活质量, 其是食管癌和食管胃结合部腺癌的高危因素。以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 邱云峰, 主任医师, 上海市宝山区大场医院普外科

■ 研究前沿

国内外学者均对术后反流发生机制进行了研究, 应积极加强相关多中心、大样本、严格纳入排除标本的前瞻性临床研究, 另外, 循证医学研究和相关基础机制研究亦不可忽视。关于不同组分反流液的具体致病作用及其影响因素尚存争议, 而其对术后是否应该抑酸等非手术治疗方案的选取具有重要意义, 故有必要进一步开展不同胃切除和重建术式前后反流液成分、酸碱度及其与炎症、症状严重程度间相关性分析等。此外, 应加强开放和腔镜抗反流手术的临床对照研究。

胃肠病学家正努力积极探索可行安全而有效的抗反流方法。以质子泵抑制剂为代表的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 自从第一例胃底折叠术的成功实施, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。此外, 其他手术如减重手术、小儿外科手术、肺移植术等术后亦常并发消化道反流。这里, 我们系统性回顾论述术后反流性疾病的现状和治疗措施, 希望能有助于外科医生正确处理这个挑战性的难题。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 术后消化道反流性疾病; 现状; 内科保守治疗; 手术治疗

核心提示: 消化道术后反流性疾病是外科界一常见而棘手的难题。对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议。其中, 质子泵抑制剂的使用受争议, 而腔镜外科备受重视。其他手术术后亦常并发消化道反流。

黄雷, 徐阿曼. 术后消化道反流性疾病的现状和治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2601-2607 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2601.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2601>

0 引言

反流是消化道手术后一种常见而棘手的并发症, 其严重地影响着患者的术后生活质量。术后消化道反流包括胃-食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)、十二指肠-胃反流等。反流液中胃酸、胆汁酸、胆红素和各种消化酶作用于残胃、食管黏膜可致局部炎症、化生、不典型增生甚至癌变^[1]。世界范围内胃癌(gastric cancer, GC)发病率有下降趋势, 然而食管胃结合部腺癌(adenocarcinoma of gastroesophageal junction, AEG)的发生率却持续上升^[2,3]。GERD是食管癌和AEG的高危因素。术后反流可显著增高Barrett食管的发生率进一步导致重度不典型增生和癌变^[4], 其中氧化应激可起重要作用^[5]。不同的手术方式术后发生反流的原因不同。总的来说, 术后发生反流的原因可能有: (1)上消化道连续性切断, 贲门括约肌丧失; (2)残胃排空延迟, 十二指肠逆蠕动; (3)胃腔部分切除或移位后缩小变形, 残胃变成管道, 胃的储存功能减弱或

消失; (4)术后幽门受牵拉而功能减弱, 幽门成形或切除后失去了其“关卡”作用; (5)食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)长度及压力均短于和低于正常, 且食管中远段干涩、蠕动振幅降低, 食管异常收缩增多; (6)迷走神经远端切断, 胃张力下降; (7)吻合口的贯通作用及胸腔腹腔压力差的存在; (8)膈肌角固有的解剖结构被破坏等。目前, 胃肠病学家正努力积极探索可行安全而有效的抗术后反流方法。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)于20世纪90年代应用于临床, 其他以抗酸为主的抗GERD药物有牛奶增稠剂, 酸缓冲剂, 促胃肠动力剂和海藻酸钠制剂等。以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视。在手术处理方面, 腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎。对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议。这里, 我们回顾综述术后反流性疾病的现状和治疗措施, 希望能有助于外科医生正确处理这个挑战性的难题。

1 胃手术后的反流

胃切除术后患者常发生反流, 严重影响生活质量^[6]。胃切除和消化道重建类型可影响术后胆汁反流。反流液中胆汁酸浓度和总细菌计数与食管胃黏膜的病理改变有关。胃切除患者是研究胆汁反流和胃酸抑制对食管胃黏膜改变影响的良好模型。在先前接受过上消化道或胆道手术的患者, 胃排空延迟与反流症状相关^[7]。Taha等^[8]研究显示, 反流和Barrett食管的发生率和严重程度在胃手术后尤其在迷走神经切断术后长时间内并未增高, 其与胆汁反流无关。Zhang等^[9]报道高选择性迷走神经切断(highly selected vagotomy, HSV)可有效地防治胃切除术后胆汁反流, 从而使食管胃生理功能保持稳定。GERD除了典型的反酸、烧心等症状外, 常伴有食管外的非特异性症状(如声音嘶哑、咳嗽、气喘等)。食管近端pH检测可鉴别此类症状的原因, 然而却不能有效区别抗反流手术的成功与否^[10]。食管和胃局部的pH值对远期症状没有良好的预测作用。

1.1 胃手术后反流的内科治疗 GC患者接受胃切除术后是否需要抑酸尚存争议。1994年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)/国际癌症研究机构(International Agency for

Research on Cancer, IARC)将幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)定为 I 类致癌原, 随后根除*H. pylori*的药物大量应用于临床, 尤其是以奥美拉唑为代表性药物的PPIs. PPIs是一种非常有效的药物, 其作用机制是阻断胃壁细胞分泌管上 H^+/K^+-ATP 酶的活性从而阻断任何刺激引起的胃酸分泌. 然而, 其会引起胃壁细胞增生、腺囊肿、高胃泌素血症及胃底腺息肉等不良反应. 长期使用PPIs还会增加沙门氏菌、弯曲杆菌和梭状芽孢杆菌等的感染风险^[11-15]. PPIs增加细菌感染的风险普遍认为是与其抑制胃酸的分泌导致胃中的pH值增加有关. 并且, 由于术中迷走神经干或其分支常被切断, PPIs的使用利弊就更难以确定. 目前临床医师对PPIs使用指征把握不准而大量不规范泛滥使用PPIs. 在澳大利亚、爱尔兰和英国使用PPIs的患者中, 分别有63%、33%和67%的患者没有按照标准使用该药^[16]. 对于需要长期使用PPIs的患者, 建议定期行胃镜检查避免胃和食管胃结合部(esophagogastric junction, EGJ)肿瘤的发生^[17]. 而我们的研究结果^[18]显示, 胃手术后胃内pH大部呈弱酸性, 且均高于术前水平. 术后反流普遍发生, 年老患者有更严重的反流, 反流症状与患者体质量指数, 胆红素和总胆汁酸水平相关, 而与pH值无关. 因而, 术后没有必要进一步碱化胃肠液. 我们并不推荐长期使用PPIs进行抗术后反流治疗.

1.2 胃手术后反流的外科和介入处理 有些术后GERD患者不愿终身服药. 一个12年的前瞻性研究^[19]表明, 抗反流手术(anti-reflux surgery, ARS)比奥美拉唑可更有效控制病情, 但胃底折叠术后仍有少部分患者症状复发或持续. 修复生理抗反流机制的ARS对防止反流复发非常有效. 术后患者嗝气功能虽可保留, 但往往有所减弱, 进而导致胃和直肠胀气^[20]. 即使对反流患者施行ARS, 术后食管和贲门部腺癌的发生率仍然升高^[21]. 大鼠模型表明GM-CSF全细胞肿瘤疫苗可有效诱发对抗皮下接种的肿瘤的强的免疫反应, 并保护动物使其不发生手术所致反流而进一步导致的食管癌^[22]. 食管癌患者中, 在EGJ放置金属支架常可导致反流性症状. 此时, 加用PPI和换用抗反流支架可取得类似的效果, 但由于后者较昂贵而不推荐使用^[23,24].

1.3 胃手术后反流的腔镜处理 随着腹腔镜手术

的普及, ARS种类越来越多. 对于GERD患者, 相比PPIs治疗, 腹腔镜抗反流手术(laparoscopic ARS, LARS)可在中长期更好地控制食管酸暴露^[25]. 在教学和社区医院, Nissen胃底折叠术因其可缩短住院和术后恢复时间且有较低的术后并发症和死亡率而被广泛应用. 其可显著减少术后酸和弱酸液体反流, 却不能很好控制气体反流. 三种机制可解释此现象: 双重高压区的废除(食管裂孔疝), 暂时性食管下括约肌松弛(transient lower oesophageal sphincter relaxations, TLOSRS)的频率减少, 以及TLOSRS与反流的相关性减小^[26]. 短期和长期内部分和完全腹腔镜胃底折叠术在反流控制效果方面没有明显区别^[27]. 一个国外三级甲等医院调查^[28]显示, 尽管大部分患者对腹腔镜下胃底折叠术后效果很满意, 他们术后仍持续使用抗反流药物. 然而, 部分患者施行此种手术后症状并未改善, 且此种术式的长期并发症不可忽视, 如气体膨胀综合征、吞咽困难、腹泻、GERD复发, 甚至死亡等^[29]. 这些可能导致再次手术. Yang等^[30]报道对行胃底折叠术后吞咽困难的患者施行内镜下扩张或者修复手术, 约2/3患者可获得满意效果. ARS后若反流长期持续存在则可诱发食管腺癌^[31]. 复发或难治性GERD的临床表现不一, 导致ARS失败的原因很难察觉且不易处理. Bais等^[32]报道再次ARS可增加LES压力和减少反流次数, 从而有着良好和持续的控制反流症状和反流性食管炎的效果, 甚至可取得和初次手术类似的疗效. ARS后复发性GERD有时很难处理, 尤其在药物治疗无效的患者. 对于此类患者, 大部分需行再次行手术治疗, McClusky等^[33]报道内镜下射频能量传递至食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)治疗手段(Stretta处理)可显著减轻症状, 提高患者生活质量. Chen等^[34]报道Belsey Mark IV胃底折叠术对难治性复发性反流是有效且可被耐受的. 对于射频消融术或腔内折叠术治疗失败的GERD患者, LARS可起到很好的作用. 然而, LARS对于行生物聚合物注入术的患者却不适用^[35]. 经口腔胃底折叠术(transoral incisionless fundoplication, TIF)通过透壁的紧固件制造全层的食管胃折襞而可有效地治疗GERD. 如果不成功, 则修正LARS(revision LARS, rLARS)是一种安全有效的补救方法^[36]. Shitrit等^[37]报道腔镜下可调节胃束带术(laparoscopic AGB, LAGB)

■ 相关报道

目前, 胃肠病学专家正努力积极探索可行安全而有效的抗术后反流方法. 质子泵抑制剂于20世纪90年代应用于临床, 其他以抗酸为主的抗反流药物有牛奶增稠剂, 酸缓冲剂, 促胃肠动力剂和海藻酸钠制剂等. 以抑酸为主的内科保守治疗容易被患者接受, 然而, 其远期不良反应不容忽视. 在手术处理方面, 腹腔镜抗反流手术越来越受到外科界欢迎. 对于此类患者, 内科保守治疗和外科处理各有优缺点, 其选择尚存争议.

■ 创新盘点

消化道反流为内科一常见多发病。在外科系统中, 多种手术术后亦常并发消化道反流, 且由于生理抗反流屏障的结构常被破坏, 其治疗成为一棘手难题。内科外科处理手段对术后反流均有一定疗效, 但应权衡各治疗措施的利弊。

和腹腔镜下袖状胃大部切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)也是安全有效的, 而LSG比LAGB术后咳嗽发生率低。再次手术虽可在大部分患者中起到控制反流和症状的作用^[38], 但其并发症不可忽视^[39]。

2 非胃手术后的反流

2.1 减肥手术后的GERD及治疗 肥胖是GERD的易感因素。Roux-en-Y胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)是患有胃食管反流性疾病的病态肥胖人群的最佳手术治疗手段, 其与可调节胃束带术(adjustable gastric banding, AGB)相比具有更加术后胃肠动力, 更优酸反流控制等优点^[40]。而Korenkov等^[41]报道减肥手术并不能有效地减轻病态肥胖患者术后GERD症状。仍有一部分患者手术后患有顽固性或复发性的GERD。首次抗反流手术失败的肥胖患者(BMI>30 kg/cm²)是胃肠外科医生的一个难题。对于此类患者, 再次施行胃底折叠或胃旁路手术是安全的^[42]。残胃胃底折叠术或用射频处理LES可获得一定疗效, 然而较难实施; Pescarus等^[43]报道腹腔镜Hill手术是安全有效耐久的。Raftopoulos等^[44]报道修正的腹腔镜下Roux-en-Y胃旁路手术(laparoscopic RYGB, LRYGB)虽然可能具有更多的术后并发症且操作起来更困难, 但其对于复发GERD的肥胖患者的治疗却是可行且有效的, 且能使肥胖加重的患者体质量得到控制和减轻合并症。对于初次ARS失败的难治性GERD肥胖患者也可施行食管空肠吻合口附近Roux-en-Y吻合术(Roux-en-Y near esophagojejunostomy, RNYNEJ), 然而其并发症不可忽视。不过, 大部分患者可获得满意的症状控制和改善, 部分患者甚至可以得到体质量减轻、合并症改善等益处^[45]。

2.2 小儿外科术后的GERD及治疗 在小儿外科, 食管闭锁(esophageal atresia, EA)伴或不伴气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF)手术修复后常并发GERD, 并可进一步导致吻合口狭窄等并发症。然而, 此方面的处理尚未达成共识^[46]。在术后第1年, EA±TEF伴有症状GERD患者的GERD严重程度和发生率比无症状患者显著高。核素显像显示近端反流与有症状GERD有关^[47]。在儿童胃底折叠术可有效地降低术后GERD发生率而不影响食管动力^[48]。对神经功能缺损(neurological impairment, NI)的

患儿施行胃造口置饲喂管术可改善其因经口进食困难所致的营养不良发育缓慢等症状, 但其可导致或加重患儿的GERD^[49]。所致的GERD在施行胃底折叠术前均很难被动态24 h pH监测所甄别, 由于广泛的胃肠道无障碍, 非酸反流, 和通过鼻胃管进行肠内营养而导致的近端反流。对于此类患者, 多通道阻抗pH值测量(multichannel impedance-pH measurement, pH/MII)可有效诊断GERD且能鉴别其亚型^[50]。

2.3 终末期肺病患者肺移植术后的GERD及治疗 GERD在终末期肺病患者施行肺移植术前很常见, 并可在肺移植术后导致阻塞性细支气管炎。肺移植患者比一般GERD患者更容易发生近端反流, 尽管两者有相似的测压结果, 食管炎和Barrett食管发生率。在肺移植患者, 无症状反流导致中性粒细胞增多, 可进一步导致移植物功能障碍和死亡, 且可在术后早期发生。此类患者应在术后1 mo内常规性地进行反流/误吸评估^[51]。如果在支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中误吸标志物(如胆盐, 胃蛋白酶等)升高, 则可早期施行胃底折叠术。与一般GERD患者相比, LARS不增加合并GERD的肺移植患者的并发症率和死亡率^[52]。对患有GERD的肺移植患者施行LARS可影响免疫功能而避免阻塞性细支气管炎。LARS可恢复肺白细胞亚群的生理平衡, 并减少BALF中的促炎介质, 从而调节肺部的炎症微环境^[53], 进一步改善移植物功能并延长其寿命^[54]。

2.4 其他手术后反流 反流可导致胆道术后(如胆囊切除术, 胆总管十二指肠吻合术, 内镜下乳头括约肌切开术等)患者的消化不良症状。Fountos等^[55]报道红霉素可将此类反流降至正常水平。在脊柱外科中, 与后路椎管减压术相比, 经颈椎前路减压融合术在术后早期有更频繁且更严重的GERD样症状^[56]。

3 结论

消化道反流为手术后常见的并发症, 为消化外科界一大难题。我们不推荐长期内科使用抑酸剂以控制症状, 因其有远期致癌效应。我们团队的一项尚待接受研究表明长期使用以奥美拉唑为代表的PPIs可显著促进实验小鼠EGJ不典型增生乃至癌变的发生率。内镜和介入治疗创伤较小, 但其效果难以得到保证且应用受限,

其实施应严格把握指征. 外科治疗中, LARS因其微创的有点而得到普遍应用和研究. 然而, 我们不能忽视传统ARS的作用. 我们认为应加强开放和腔镜ARS的临床对照研究. 此外, 根据我们的临床实践, 让术后患者嚼口香糖和进餐后慢步行走亦为很好控制术后反流症状的方法.

国内外学者均对GERD发生机制进行了研究, 但其机制尚不完全清楚, 因此应当重视相关基础研究. 不同文章对不同手术方式报道详细程度不一、对同一方式亦存不同见解, 我们认为应积极加强相关多中心、大样本、严格纳入排除标本的前瞻性临床研究, 合理控制干扰因素, 使结果更具真实、可靠性, 另外, 循证医学研究亦不可忽视. 国内外学术界应加强交流. 关于不同组分反流液的具体致病作用及其影响因素尚存争议, 而其对术后是否应该抑酸等非手术方案的选取具有重要意义, 故有必要进一步开展不同胃切除和重建术式前后反流液成分、酸碱度及其与炎症、症状严重程度间相关性分析等.

4 参考文献

- 1 Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091 [PMID: 21376940 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
- 2 Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-673 [PMID: 19382179 DOI: 10.1002/ijc.24290]
- 3 Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015; 64: 1881-1888 [PMID: 25748648 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308915]
- 4 Zehetner J, DeMeester SR, Ayazi S, Costales JL, Augustin F, Oezcelik A, Lipham JC, Sohn HJ, Hagen JA, DeMeester TR. Long-term follow-up after anti-reflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1483-1491 [PMID: 20824377 DOI: 10.1007/s11605-010-1322-8]
- 5 Räsänen JV, Sihvo EI, Rantanen TK, Ahotupa MO, Färkkilä MA, Harjula A, Salo JA. Gastroesophageal reflux patients' defective antioxidative capacity in the proximal esophageal mucosa before antireflux surgery and also after 4-year follow-up. *Ann Med* 2008; 40: 74-80 [PMID: 17943478 DOI: 10.1080/07853890701668508]
- 6 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449 [PMID: 20409751 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X]
- 7 Stavraka A, Madan AK, Frantzides CT, Apostolopoulos D, Vlontzou E. Gastric emptying time, not enterogastric reflux, is related to symptoms after upper gastrointestinal/biliary surgery. *Am J Surg* 2002; 184: 596-599; discussion 596-599 [PMID: 12488182]
- 8 Taha AS, Angerson WJ, Morran CG. Reflux and Barrett's oesophagitis after gastric surgery--long-term follow-up and implications for the roles of gastric acid and bile in oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 547-552 [PMID: 12622763 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01430.x]
- 9 Zhang C, Liu ZK, Yu PW. Effects of bile reflux and intragastric microflora changes on lesions of remnant gastric mucosa after gastric operation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1537-1539 [PMID: 15133869 DOI: 10.3748/wjg.v10.i10.1537]
- 10 Worrell SG, DeMeester SR, Greene CL, Oh DS, Hagen JA. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 4113-4118 [PMID: 23836124 DOI: 10.1007/s00464-013-3076-3]
- 11 García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1418-1423 [PMID: 18054750 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.010]
- 12 Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, Van Der Horst F, Van Duynhoven YT, Hoebee B, Janssen R. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1225-1234 [PMID: 18062835 DOI: 10.1017/S095026880700996X]
- 13 Howell MD, Novack V, Grgurich P, Souliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784-790 [PMID: 20458086 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.89]
- 14 Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1794-1801 [PMID: 24060760 DOI: 10.1038/ajg.2013.333]
- 15 Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772-778 [PMID: 20458084 DOI: 10.1001/archinternmed.2010.73]
- 16 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2-3 [PMID: 18174564 DOI: 10.1136/bmj.39406.449456.BE]
- 17 Huang L, Xu AM. Adenocarcinoma of esophagogastric junction: controversial classification, surgical management, and clinicopathology. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 226-230 [PMID: 25035645]
- 18 Huang L, Xu AM, Li TJ, Han WX, Xu J. Should peri-gastrectomy gastric acidity be our focus among gastric cancer patients? *World J Gastroenterol*

■应用要点

消化道反流为手术后常见的并发症, 为消化外科界一大难题. 不推荐长期内科使用抑酸剂以控制症状, 因其远期致癌效应. 内镜和介入治疗创伤较小, 但其效果难以得到保证且应用受限, 其实应严格把握指征. 外科治疗中, 腔镜手术因其微创的优点而得到普遍应用和研究. 然而, 我们不能忽视传统抗反流手术的作用.

■名词解释

生理性抗反流屏障: 指在食管和胃交接的解剖结构, 包括食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角(His角)等, 上述各部分的结构和功能上的缺陷均可造成胃食管反流, 其中最主要的是LES的功能状态; 术后胃食管反流: 手术后胃食管腔因过度接触或暴露于胃液而引起的临床胃食管反流症和食管黏膜损伤的疾病。胃食管反流及其并发症的发生是多因素的, 其中包括食管本身抗反流机制的缺陷, 如食管下括约肌功能障碍和食管体部运动异常等; 也有食管外诸多机械因素的功能紊乱。

- 2014; 20: 6981-6988 [PMID: 24944492 DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6981]
- 19 Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Engström C, Julkunen R, Montgomery M, Malm A, Lind T, Walan A. Comparison of outcomes twelve years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1292-1298; quiz 1260 [PMID: 19490952]
- 20 Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 935-945 [PMID: 15494287 DOI: 10.1016/S1521-6918(04)00123-4]
- 21 Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293 [PMID: 11729107 DOI: 10.1053/gast.2001.29569]
- 22 Miyashita T, Shah FA, Marti GP, Armstrong TD, Wang J, Bonde P, Gibson MK, Yoshimura K, Montgomery EA, Duncan M, Jaffee EM, Harmon JW. Vaccine impedes the development of reflux-induced esophageal cancer in a surgical rat model: efficacy of the vaccine in a post-Barrett's esophagus setting. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2858-2867 [PMID: 18343998 DOI: 10.1007/s10620-008-0232-z]
- 23 Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N, Dourado R, Botha A, Mason R, Adam A. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 723-728 [PMID: 18410607 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05396.x]
- 24 Davies RP, Kew J, Byrne PD. Treatment of post-stent gastroesophageal reflux by anti-reflux Z-stent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 487-489 [PMID: 11232903]
- 25 Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, Attwood SE, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Eklund S, Långström G, Lind T, Lundell LR. Gastroesophageal acid reflux control 5 years after antireflux surgery, compared with long-term esomeprazole therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 678-685.e3 [PMID: 26226096]
- 26 Bredenoord AJ, Draaisma WA, Weusten BL, Gooszen HG, Smout AJ. Mechanisms of acid, weakly acidic and gas reflux after anti-reflux surgery. *Gut* 2008; 57: 161-166 [PMID: 17895353 DOI: 10.1136/gut.2007.133298]
- 27 Hafez J, Wrba F, Lenglinger J, Miholic J. Fundoplication for gastroesophageal reflux and factors associated with the outcome 6 to 10 years after the operation: multivariate analysis of prognostic factors using the propensity score. *Surg Endosc* 2008; 22: 1763-1768 [PMID: 18449599 DOI: 10.1007/s00464-008-9872-5]
- 28 Madan A, Minocha A. Despite high satisfaction, majority of gastro-oesophageal reflux disease patients continue to use proton pump inhibitors after antireflux surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 601-605 [PMID: 16480399 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02788.x]
- 29 Lin DC, Chun CL, Triadafilopoulos G. Evaluation and management of patients with symptoms after anti-reflux surgery. *Dis Esophagus* 2015; 28: 1-10 [PMID: 23826861 DOI: 10.1111/dote.12103]
- 30 Yang H, Meun C, Sun X, Watson DI. Outcome following management of dysphagia after laparoscopic anti-reflux surgery. *World J Surg* 2012; 36: 838-843 [PMID: 22302282 DOI: 10.1007/s00268-011-1416-9]
- 31 Lagergren J, Viklund P. Is esophageal adenocarcinoma occurring late after antireflux surgery due to persistent postoperative reflux? *World J Surg* 2007; 31: 465-469 [PMID: 17171490 DOI: 10.1007/s00268-006-0386-9]
- 32 Bais JE, Horbach TL, Masclee AA, Smout AJ, Terpstra JL, Gooszen HG. Surgical treatment for recurrent gastro-oesophageal reflux disease after failed antireflux surgery. *Br J Surg* 2000; 87: 243-249X [PMID: 10671935 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01299.x]
- 33 McClusky DA, Khaitan L, Swafford VA, Smith CD. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter (Stretta procedure) in patients with recurrent reflux after antireflux surgery: can surgery be avoided? *Surg Endosc* 2007; 21: 1207-1211 [PMID: 17308947 DOI: 10.1007/s00464-007-9195-y]
- 34 Chen RH, Lautz D, Gilbert RJ, Bueno R. Antireflux operation for gastroesophageal reflux after Roux-en-y gastric bypass for obesity. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1938-1940 [PMID: 16242496 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.06.019]
- 35 Toydemir T, Yerdel MA. Laparoscopic antireflux surgery after failed endoscopic treatments for gastroesophageal reflux disease. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: 17-19 [PMID: 21304382 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318206651b]
- 36 Bell RC, Kurian AA, Freeman KD. Laparoscopic anti-reflux revision surgery after transoral incisionless fundoplication is safe and effective. *Surg Endosc* 2015; 29: 1746-1752 [PMID: 25380707 DOI: 10.1007/s00464-014-3897-8]
- 37 Shitrit AB, Magen A, Swartzs E, Chen B, Matveychuk A, Talker O, Shitrit D. Long-term reflux-related symptoms after bariatric surgery: comparison of sleeve gastrectomy versus laparoscopic adjustable gastric banding. *Lung* 2013; 191: 289-293 [PMID: 23536164 DOI: 10.1007/s00408-013-9454-8]
- 38 Liu JY, Woloshin S, Laycock WS, Schwartz LM. Late outcomes after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 2002; 137: 397-401 [PMID: 11926941 DOI: 10.1001/archsurg.137.4.397]
- 39 Furnée EJ, Draaisma WA, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Surgical reintervention after antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: a prospective cohort study in 130 patients. *Arch Surg* 2008; 143: 267-274; discussion 274 [PMID: 18347274 DOI: 10.1001/archsurg.2007.50]
- 40 Merrouche M, Sabaté JM, Jouet P, Harnois F, Scaringi S, Coffin B, Msika S. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 17: 894-900 [PMID: 17894148 DOI: 10.1007/s11695-007-9166-3]
- 41 Korenkov M, Köhler L, Yücel N, Grass G,

- Sauerland S, Lempa M, Troidl H. Esophageal motility and reflux symptoms before and after bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 72-76 [PMID: 11868303 DOI: 10.1381/096089202321144621]
- 42 Wakeam E, Wee J, Lebenthal A, Ali SO, Gilbert RJ, Bueno R. Does BMI predict recurrence or complications after reoperative reflux surgery? Review of a single center's experience and a comparison of outcomes. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1965-1973 [PMID: 25227639]
- 43 Pescarus R, Sharata AM, Dunst CM, Shlomovitz E, Swanström LL, Reavis KM. Hill procedure for recurrent GERD post-Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2016; 30: 2141-2142 [PMID: 26335068]
- 44 Raftopoulos I, Awais O, Courcoulas AP, Luketich JD. Laparoscopic gastric bypass after antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux in morbidly obese patients: initial experience. *Obes Surg* 2004; 14: 1373-1380 [PMID: 15603654 DOI: 10.1381/0960892042583950]
- 45 Awais O, Luketich JD, Tam J, Irshad K, Schuchert MJ, Landreneau RJ, Pennathur A. Roux-en-Y near esophagojejunostomy for intractable gastroesophageal reflux after antireflux surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1954-1959; discussion 1959-1961 [PMID: 18498802]
- 46 Shawyer AC, Pemberton J, Flageole H. Post-operative management of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula and gastroesophageal reflux: a Canadian Association of Pediatric Surgeons annual meeting survey. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 716-719 [PMID: 24851754 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.052]
- 47 Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Chandrashekar N, Agarwala S, Tripathi M, Bal CS. Radionuclide scintigraphy in the evaluation of gastro-oesophageal reflux in post-operative oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula patients. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 317-320 [PMID: 12612473 DOI: 10.1097/00006231-200303000-00012]
- 48 Loots C, van Herwaarden MY, Benninga MA, VanderZee DC, van Wijk MP, Omari TI. Gastroesophageal reflux, esophageal function, gastric emptying, and the relationship to dysphagia before and after antireflux surgery in children. *J Pediatr* 2013; 162: 566-573.e2 [PMID: 23102795 DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.045]
- 49 Vernon-Roberts A, Sullivan PB. Fundoplication versus post-operative medication for gastro-oesophageal reflux in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD006151 [PMID: 17253583 DOI: 10.1002/14651858.cd006151.pub2]
- 50 Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S, Saikusa N, Koga Y, Yoshida M, Masui D, Komatsuzaki N, Seki Y, Yagi M. Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 545-551 [PMID: 23519548 DOI: 10.1007/s00383-013-3295-7]
- 51 Griffin SM, Robertson AG, Bredenoord AJ, Brownlee IA, Stovold R, Brodli M, Forrest I, Dark JH, Pearson JP, Ward C. Aspiration and allograft injury secondary to gastroesophageal reflux occur in the immediate post-lung transplantation period (prospective clinical trial). *Ann Surg* 2013; 258: 705-711; discussion 711-712 [PMID: 24121257 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6589b]
- 52 Fisichella PM, Davis CS, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG, Dorfmeister JA, Kovacs EJ, Love RB, Gamelli RL. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease after lung transplantation. *J Surg Res* 2011; 170: e279-e286 [PMID: 21816422 DOI: 10.1016/j.jss.2011.05.038]
- 53 Fisichella PM, Davis CS, Lowery E, Pittman M, Gagermeier J, Love RB, Kovacs EJ. Pulmonary immune changes early after laparoscopic antireflux surgery in lung transplant patients with gastroesophageal reflux disease. *J Surg Res* 2012; 177: e65-e73 [PMID: 22537841 DOI: 10.1016/j.jss.2012.03.066]
- 54 Hoppo T, Jarido V, Pennathur A, Morrell M, Crespo M, Shigemura N, Bermudez C, Hunter JG, Toyoda Y, Pilewski J, Luketich JD, Jobe BA. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch Surg* 2011; 146: 1041-1047 [PMID: 21931001 DOI: 10.1001/archsurg.2011.216]
- 55 Fountos A, Chrysos E, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Zoras OJ, Katsamouris A, Xynos E. Duodenogastric reflux after biliary surgery: scintigraphic quantification and improvement with erythromycin. *ANZ J Surg* 2003; 73: 400-403 [PMID: 12801337 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02654.x]
- 56 Rihn JA, Kane J, Joshi A, Albert TJ, Vaccaro AR, Harrop J, Anderson DG, Hilibrand AS. Gastroesophageal reflux after anterior cervical surgery: a controlled, prospective analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011; 36: 2039-2044 [PMID: 21415811 DOI: 10.1097/BRS.0b013e31821795f1]

同行评价

术后消化道反流性疾病是非常棘手的问题,选题对临床具有积极意义。此篇文章较新颖,参考了国内外的许多资料,对我国的大部分医院有指导意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



弥漫型胃癌治疗的挑战和思考

陈刚, 焦作义

■背景资料

弥漫型胃癌近年来在我国发病率呈上升趋势, 已有研究表明其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 较其他类型胃癌相比预后极差。多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。

陈刚, 焦作义, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科) 甘肃省消化肿瘤重点实验室 甘肃省兰州市 730030

焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤及肝胆胰系统疾病的基础与临床研究。

基金项目: 兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金资助项目, No. Lzujbky-2013-m04.

作者贡献分布: 焦作义进行课题设计、理论指导、资料分析、论文修改等; 陈刚进行资料收集和论文撰写、投稿等。

通讯作者: 焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科), 甘肃省消化肿瘤重点实验室。
jiaozuoyi@163.com
电话: 0931-8943707

收稿日期: 2016-03-07
修回日期: 2016-03-31
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-06-18

Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. Lzujbky-2013-m04.

Correspondence to: Zuo-Yi Jiao, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, 80 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. jiaozuoyi@163.com

■同行评议者

刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 沈志勇, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

Received: 2016-03-07

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-06-18

Abstract

Diffuse gastric cancer, which has a high degree of malignancy and is metastasis-prone, is a pathological type of Lauren classification. The incidence of diffuse gastric cancer shows an increasing trend in China, and it greatly threatens the human health. There have been many studies on diffuse gastric cancer, and its treatment and prognosis have been improved to some extent. In this paper, we systematically describe diffuse gastric cancer with regard to its epidemiology, diagnosis, biological behavior, and factors affecting the treatment and prognosis, and discuss problems and disputes in current diagnosis and treatment, with an aim to provide convenience for the further research and help for clinical work.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diffuse gastric cancer; Lauren type; Treatment

Chen G, Jiao ZY. Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2608>

摘要

弥漫型胃癌是胃癌Lauren病理分型的一种, 其恶性程度高, 易发生转移, 在我国发病率

呈逐年上升趋势, 成为严重威胁人类健康的重要疾病类型。目前, 该病治疗仍然非常困难, 很难获得满意疗效, 因此近年来国内外对弥漫型胃癌研究较多, 其治疗效果及预后等均有所改善。本文在阅读大量相关中外文献基础上从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面对弥漫型胃癌进行系统阐述, 在此基础上对目前该病诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 以方便对其开展进一步研究, 并对相关临床工作提供帮助。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 弥漫型胃癌; Lauren分型; 治疗

核心提示: 弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种, 其发病年龄低, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 多为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率上升且治疗效果差。目前放疗、免疫治疗等均是研究热点。本文对此做综述, 并分析、讨论。

陈刚, 焦作义. 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2608>

0 引言

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种病理类型。近年来在我国发病率呈上升趋势, 其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 明确诊断时多处于晚期, 较其他类型胃癌相比预后极差。该病多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。鉴于此, 本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 以期对未来的研究提供帮助。

1 概述及流行病学

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种。1965年Lauren根据胃癌的组织结构并结合其生物学行为, 将其分为肠型、弥漫型、混合型及未分类

型, 被称为Lauren分型^[1]。弥漫型胃癌起源于胃固有黏膜, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 对应的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率呈上升趋势^[2-4]。

Humar等^[4]研究表明癌细胞位置上靠近胃单元的增殖区, 表明增殖区是弥漫型胃癌的发生部位, 而该部位恰是胃干细胞定居部位, 提示弥漫型胃癌可能是一种干细胞疾病。与其他Lauren分型胃癌相比, 瘤体在胃内位置分布、浸润深度、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率等方面差异无统计学意义, 在平均发病年龄、淋巴结转移数上差异显著, 弥漫型胃癌的平均年龄小于肠型胃癌, 平均年龄为58.72岁±11.48岁, 无转移淋巴结数的弥漫型胃癌少于肠型胃癌^[5]。弥漫型胃癌多见于中青年女性^[6,7], 国内各民族间发病率无明显差异, 其侵袭度高, 预后较差, 易发生浆膜侵犯如腹膜转移, 早期出现淋巴结转移和远处脏器转移^[8,9], 但脉管侵犯少见, T3-4期患者明显多于T1-2期患者^[10]约占61.6%^[11]。结合国内外相关研究分析可得, 弥漫型胃癌约占国内胃癌患者的50%, 与日本比例相近^[12]。学术界认为弥漫型胃癌受遗传因素影响大, 而环境因素影响较小。弥漫型胃癌患者尚未发现已知的癌前病变, E-钙黏蛋白基因的变异^[13]和表观遗传的基因沉默可能是导致弥漫型胃癌发生的关键原因^[14], 也有人认为其女性多发的特点与女性激素相关^[15]。部分弥漫型胃癌患者表现出家族聚集性和遗传性, 称之为遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), 该类患者常伴有乳腺癌、前列腺癌。Koea等^[16]研究显示, 美国19%青年型胃癌患者具有家族遗传史, 研究^[17]显示青年型胃癌患者中78.6%为弥漫型胃癌。典型的HDGC大体标本外观多呈“革囊胃”, 这些患者应该定期进行内镜筛查。

2 弥漫型胃癌的诊断及治疗

2.1 诊断 与其他类型胃癌相同, 胃镜检查并活检是术前明确诊断的主要依据。胃镜活检对胃癌Lauren分型的术前诊断有重要的临床价值。有研究^[18,19]表明胃镜病理标本弥漫型胃癌为74%-75%, 胃镜活检对胃癌Lauren分型术前诊断的符合率为79.38%, 基本与术后病理标本保

■ 研发前沿

近年来兴起生物治疗如免疫治疗是研究的热点。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。对于弥漫型胃癌, 药物治疗是至关重要的。如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究。免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视。

■ 相关报道

Li等指出,在影响弥漫型胃癌预后的众多因素中,淋巴结转移和处于晚期起重要作用;Grigore等的研究表明弥漫型胃癌VEGF基因高表达使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。刘伟等说明虽然弥漫型胃癌的分化较低,预后较差,其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃,而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃。

持一致。

2.2 常用治疗 胃癌的治疗已从单一模式进入到多学科规范化、个体化的治疗模式。目前,手术仍是治疗胃癌最有效、治愈率最高的主要手段。但据报道^[20,21]根治性手术后仍有60%左右的局部复发率,因此化疗是胃癌极其重要的治疗手段,围手术期化疗、放疗、化放疗也是肿瘤全面治疗方案的重要组成部分。

Lauren分型对胃癌治疗等起着至关重要的作用。胃癌手术切除的合理范围取决于肿瘤大小、位置、浸润深度、淋巴结转移数目及其Lauren分型。术前明确Lauren分型对手术方案的选择有重要影响。弥漫型胃癌的浸润可超过肉眼癌灶边界数厘米,所以弥漫型胃癌所需切除的范围相对较大,切缘距癌灶边缘约8-10 cm^[20]。

吻合术式的选择取决于肿瘤部位、大小、浸润范围等因素,Vauhkonen等^[22]报道提示Lauren分型与肿瘤部位有关,肠型胃癌常见于胃窦部,弥漫型胃癌常见于全胃,提示Lauren分型可能用于指导吻合术式的选择。但目前少有报道关于Lauren分型与肿瘤部位及Lauren分型与吻合术式的关系,且有研究^[23]提示Lauren分型与肿瘤部位、肿瘤体积、肿瘤长径、浸润范围等因素均无显著性相关。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)是一线化疗方案中的经典和基础药物。随着一些新药的不断研发及广泛应用于临床,如紫杉醇类及伊立替康、铂类、赫赛汀等化疗药物、分子靶向药物的应用及肿瘤放射治疗学的快速发展,使胃癌缓解率得到了明显的提高,生存质量得到改善。弥漫型胃癌对FOLFOX化疗方案的敏感性有很多研究^[24-26]。Liu等^[25]和Macdonald等^[27]研究表明肠型胃癌中Bax表达率明显高于弥漫型胃癌及低分化胃癌。Bax基因高表达胃癌可能对含奥沙利铂方案更敏感。以奥沙利铂、5-Fu为基础的FOLFOX化疗方案可能对高表达Bax基因的肠型胃癌具有更好的疗效。Oblak等^[28]研究结果认为肠型胃癌与弥漫型胃癌的5年生存率和总生存率均无明显差别,造成这种差异的原因尚无合理解释。Ema等^[29]研究表明弥漫型胃癌患者的5年无复发生存率为78.3%,Takiuchi等^[30]研究结果表明总完全缓解率为46.7%。近年多项研究^[31-33]表明不同Lauren分型对于不同的化疗药物疗效

差异较大,同种药物对不同的分型疗效亦有差异。

免疫酶标Ki67和CDX2在不同Lauren分型中的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据^[31],更进一步说明Lauren分型的重要性,可指导治疗决策并预测疗效。VEGF阳性对化疗的疗效有明显的影响,Grigore等^[32]研究表明弥漫型胃癌可能由于其表达更多的VEGF基因,从而使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。

伊立替康对不同Lauren分型胃癌亦有不同的效果。Narahara等^[33]结果表明对于弥漫型胃癌伊立替康联合S-1更有效果,而对于肠型胃癌患者来说比单用进口替吉奥更有效果。弥漫型和混合型胃癌患者行根治术后接受“替吉奥+铂类”为术后辅助化疗方案有更多生存获益。

紫杉醇类药物对不同Lauren分型的胃癌呈现不同疗效。Yamaguchi等^[34]研究结果表明弥漫型胃癌无完全缓解患者,客观缓解率为36%。Emi等^[35]研究结果显示弥漫型胃癌患者的客观缓解率22.5%。上述结果表明以紫杉醇为基础的一线化疗方案似乎在弥漫型胃癌中疗效更好。

ToGA研究32显示曲妥珠单抗联合化学治疗将晚期胃癌患者的中位总生存期延长至1年以上,建立了HER-2阳性晚期胃癌的标准治疗。该研究还表明曲妥珠单抗联合化学治疗仅对肠型胃癌患者获益,提示弥漫型胃癌HER-2过表达者无法从卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗治疗获益。

采用腹腔热灌注化疗治疗弥漫型胃癌术后患者有较好的临床效果,分析其原因:(1)高浓度抗癌药物直接作用于癌细胞,同时腹膜的屏障作用延长了药物作用时间;(2)腹腔内的化疗药物主要经门静脉循环进入肝脏、腹膜后淋巴结,预防局部转移^[36];(3)癌细胞对热耐受性低,43℃就可以致癌细胞凝固坏死^[37];(4)高温可提高药物对癌细胞渗透性,增强对癌细胞的杀伤力^[38];(5)循环冲洗使腹腔内癌细胞随机机械循环液被冲刷脱落随引流液排出^[39]。

弥漫型胃癌的发病与遗传因素有关,且无明确的癌前病变,故一般预防措施对预防弥漫型胃癌似乎无明确意义。但有研究表明炎症形成的早期根除*H. pylori*可能是防止弥漫型胃癌

形成的有效措施之一^[40].

3 影响弥漫型胃癌疗效及预后的因素

3.1 影响疗效的因素 弥漫型胃癌患者的5年总生存率为41.8%^[41]. 有报道^[42]通过多因素COX回归分析法表明, 年龄、CA199是否正常、肿瘤大小及部位、分化程度、分期、浸润深度、淋巴结转移数、手术性质、手术切除范围及Lauren分型是胃癌复发和预后的独立预测因子. 一般来说, 弥漫型胃癌患者主要为印戒细胞癌、低分化腺癌和黏液腺癌^[43], 恶性程度很高, 即使早期治疗, 患者预后明显比肠型胃癌差, 与其浸润深度和淋巴结转移密切相关. 淋巴结转移和多处于晚期是弥漫型胃癌患者预后较差的原因, 这均已被大家所认可^[44].

3.2 预后的判断 有研究^[11]将两个因子结合起来并提出L-H状态的概念. 弥漫型胃癌中III+IV期、瘤体>4 cm、位于近端者所占比例明显较高, 因此预后较肠型胃癌差. L-H状态可以补充TNM分期的不足, 比Lauren分型预测预后较好. HER-2阳性的弥漫型胃癌患者生存期最短. 大多文献报道倾向于认为HER-2阳性是不好的预后因素. Kim等^[45]报道肠型胃癌中微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)高表达的患者预后较好. Kroepil等^[46]发现上皮细胞黏附分子在弥漫型胃癌中呈高表达, 提示预后欠佳.

4 生物学行为的变化

弥漫型胃癌癌细胞常呈小圆形, 单细胞索状、不完整腺状或网状结构, 散在于胃壁内, 无或只有少量腺体形成^[47-49]有时可见少量间质黏液, 有时可伴有明显间质纤维结缔组织增生.

E-cadherin由CDH1基因编码, 介导同种细胞间的相互连接. 其功能丧失和细胞间黏附功能破坏可能会导致细胞逃避生长控制, 从而使弥漫型胃癌患者发生淋巴结及远处转移. E-cadherin在胃癌中的异常表达率高达42.03%, 其异常表达率在弥漫型胃癌组显著高于肠型胃癌组, 在家族性弥漫型胃癌患者当中发生率更高^[50], 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型、浸润深度及淋巴结转移均不相关, 且E-cadherin的异常表达与胃

癌的Lauren分型相关, 分化低、侵袭转移能力强的弥漫型胃癌中的E-cadherin异常高表达. 检测CDH1基因及钙黏连蛋白的表达情况可能有助于家族遗传性弥漫型胃癌的早期诊断, 有报道^[51]建议对此类人群实施预防性胃切除术.

HER-2表达的蛋白具有酪氨酸激酶活性, 是表皮生长因子受体家族成员. HER-2蛋白在细胞生长、分化、增殖以及在肿瘤细胞侵袭转移的过程中具有重要的作用. HER-2的扩增在胃癌中有选择性^[52], 管状腺癌HER-2阳性率显著性高于其他类型, 中、高分化胃癌HER-2阳性率明显高于低分化胃癌. 对应于Lauren分型, 肠型胃癌HER-2阳性率高于混合型和弥漫型. HER-2过表达与浸润深度、淋巴结转移及预后均无关.

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、P53、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肠型与弥漫型中的阳性率没有统计学意义, 说明肠型与弥漫型癌细胞在增殖和基因突变方面没有明显区别. 高分化腺癌CA199水平较印戒细胞癌明显升高, 相对应于Lauren分型肠型胃癌血清CA199水平明显高于弥漫型胃癌.

CDX2表达与胃癌分化程度呈正相关^[53], 反应在Lauren分型中表现为肠型胃癌中的阳性率明显高于弥漫型胃癌和混合型胃癌^[54,55], 而与淋巴结转移和TNM分期呈负相关, 可作为肠型胃癌的标志物之一.

Ki67基因位于10号染色体, 编码产物分布于细胞核, 其表达活性可反映肿瘤增殖情况. 易伟等^[56]的研究发现, Ki67的阳性表达率与胃癌的组织类型无关, 而刘伟等^[57]则认为肠型胃癌的阳性表达率要高于弥漫型胃癌, 高、中分化胃癌高于低、未分化胃癌. 说明虽然弥漫型胃癌的分化较低, 预后较差, 其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃, 而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃.

MSI在不同病理类型中阳性率有明显差别. Sarbia等^[58]的研究发现微卫星不稳定在肠型胃癌中阳性率为13%-16%, 而在弥漫型胃癌中仅0-6%, 伴MSI的胃癌预后较好. FSP-1/S100A4在胃癌中的阳性表达率显著高于正常胃黏膜、肠上皮化生和异型增生, 且胃癌FSP-1/

■ 创新盘点

本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床实践经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 提出如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 因此需要对癌细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

应用要点

本文从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面进行系统阐述, 并对目前诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 为进一步研究提供理论基础, 并对相关临床工作中手术方案及药物治疗方案的选择提供帮助。

S100A4的阳性表达与胃癌的Lauren分型、浸润深度相关, 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型及淋巴结转移均无显著相关性^[59]。Hara等^[60]发现, 在弥漫型胃癌中*K-sam*基因扩增与肿瘤的进展和转移有一定关联。

Weaver等^[61]做了一个关于ZIP4的Meta分析, 发现ZIP4在胃癌中的表达存在明显降低, 徐志远等^[62]的研究结果显示, 弥漫型胃癌发生率高, 因此推测ZIP4表达下降可能影响患者生存率。CD44v6在肠型胃癌中的表达率显著高于弥漫型胃癌, 与国外研究结果相一致^[63,64], 其表达与胃癌浸润深度、TNM分期和淋巴结转移均有关。在淋巴结转移灶中均可检出CD44v6呈高表达。提示CD44v6高表达可能与胃黏膜上皮细胞的恶性转化及胃癌转移相关^[65,66]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9在肠型胃癌中的阳性表达率显著高于弥漫型胃癌^[67]。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在肠型胃癌组织中新生血管表达明显高于弥漫型胃癌, 在有血管侵犯的胃癌组织中新生血管表达高于无血管侵犯者, 而与浸润深度、淋巴结转移和淋巴管侵犯均无关。PSMA可能是一种比较特异的新生血管标志物, 将成为一种胃癌治疗的新靶点。

转录抑制因子Snail在弥漫型胃癌细胞系中高表达^[68]。PTEN蛋白在弥漫型胃癌组织中低表达, 其表达下调与肿瘤浸润深度、TNM分期和脉管浸润有关。p-AKT蛋白表达与Lauren分型无关, 但与淋巴结转移有关^[69]。

另有研究表明Lauren分型中肠型胃癌的平均血红蛋白水平低于弥漫型和混合型胃癌, 但无统计学差异^[70]。

5 讨论

Lauren分型是以组织形态结构和细胞生物学特性为基础的, 不同Lauren分型的胃癌其形态结构和生物学行为、流行病学、分子机制等均不相同。根据Lauren分型标准将胃癌分为肠型、弥漫型和混合型胃癌。Lauren分型标准简便明了, 可重复性高, 更能反映胃癌患者的性别比例及年龄分布。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为个体化治疗提供依据, 血清CA199水平差异对胃癌的早期诊断有重要意义。胃镜

活检对胃癌Lauren分型的术前、术后诊断符合率可达80%, 对手术治疗有重要的临床价值。因此Lauren分型在胃癌病理诊断中占有重要地位。

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一个主要类型, 有报道弥漫型胃癌占胃癌总数的近一半, 多发于青年女性, 细胞分化程度差, 呈弥漫性生长, 易发生腹膜转移和淋巴结转移, 预后差。其发病受遗传性因素影响大, 受环境因素影响较小, 呈现出一定的家族聚集性, 是青年胃癌的主要类型。结合弥漫型胃癌上述特点, 目前胃癌相关治疗方案疗效欠佳, 因其多见于青年人群, 因此对家庭、社会影响较大, 加重了社会负担。因此在胃癌相关研究中应加强这一方面的研究。

弥漫型胃癌的治疗方案同其他胃癌治疗相类似, 均包括手术治疗和放疗、化疗等方面, 近年来又兴起生物治疗如免疫治疗。因弥漫型胃癌多呈弥漫型生长, 且易发生腹膜和淋巴结转移, 故手术方式多以根治性全胃切除为主, 淋巴结清扫对获得手术的根治性效果是非常重要的。当有其他脏器转移且无明显手术禁忌时可考虑行联合脏器切除术, 但术前应充分评估转移病灶情况及患者对手术的耐受能力, 切忌开展不能提高患者生活质量、延长存活时间的手术。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 当病灶面积较大时切不可强求胃部分切除, 切缘距瘤体边缘应>10 cm, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。

对于弥漫型胃癌, 手术后化疗是至关重要的。不同类型胃癌对不同药物反应不同。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据。5-Fu是一线化疗方案中的基础药物, 伊立替康联合S-1对于弥漫型胃癌效果更可靠。卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗对弥漫型胃癌无明显优势。近年来新出现的胃癌免疫治疗对胃癌的预后产生了较大的影响, 其主要是通过增强免疫系统杀灭肿瘤的能力来治疗肿瘤, 即通过刺激肿瘤特异性免疫应答, 阻断免疫抑制信号通路, 进而增强抗肿瘤免疫来治疗肿瘤, 目前常用的细胞有树突状细胞(dendritic cells, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、自然杀伤细胞(nature

killer, NK)等. 该治疗操作简便、无需住院是其优势, 但治疗技术要求高、费用高, 还没有得到普遍应用.

如前所述, 术前Lauren分型对胃癌的手术治疗及化疗均有极为重要的指导意义. 因此在胃癌术前准备过程中应明确其Lauren分型. 胃癌常用诊断手段包括胃镜并活检、影像学检查、分子水平检查等, 目前结合相关资料在术前确定Lauren分型是完全可行的. 在明确分型基础上采取最有效的手术、化疗方案, 将最大程度上提高疗效, 改善预后, 延长存活时间, 提高生活质量.

尽管国内外对弥漫型胃癌有很多研究, 但由于弥漫型胃癌分化程度差、易于转移等自身特点导致了目前其治疗效果仍不满意, 在很多方面需要进一步加强研究. 肿瘤分期对治疗效果影响巨大, 而弥漫型胃癌诊断时多处于晚期, 故如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 弥漫型胃癌分子水平的研究对指导治疗尤其是化疗药物的选择有重要意义, 因此需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

6 参考文献

- Nardone G. Molecular basis of gastric carcinogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 17 Supple s2: 75-81 [DOI: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.10.x]
- Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 765-770 [PMID: 15214826]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A, Yang HK, Kim WH, Reeve AE, Martin I, Guilford P. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 2480-2489 [PMID: 17363565 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3021]
- 陈凇, 张勇, 卫勃, 赵向阳, 李涛. 2335例胃癌外科治疗的临床分析. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 421-424
- Pattison S, Mann GB, Crosthwaite G, Lade S, Mitchell C, Leong T, Busuttill RA, Boussioutas A. Predictors of outcome after surgery for gastric cancer in a Western cohort. *ANZ J Surg* 2016; 86: 469-474 [PMID: 25388659 DOI: 10.1111/ans.12915]
- Guo P, Li Y, Zhu Z, Sun Z, Lu C, Wang Z, Xu H. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol* 2013; 34: 1027-1035 [PMID: 23319074 DOI: 10.1007/s13277-012-0642-6]
- Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, Markmann HU, Nehls O, Denzlinger C. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. *Onkologie* 2011; 34: 682-686 [PMID: 22156447 DOI: 10.1159/000334545]
- Nam MJ, Oh SJ, Oh CA, Kim DH, Bae YS, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. Frequency and predictive factors of lymph node metastasis in mucosal cancer. *J Gastric Cancer* 2010; 10: 162-167 [PMID: 22076181 DOI: 10.5230/jgc.2010.10.4.162]
- Stiekema J, Cats A, Kuipers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 686-693 [PMID: 23498364 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.026]
- Qiu M, Zhou Y, Zhang X, Wang Z, Wang F, Shao J, Lu J, Jin Y, Wei X, Zhang D, Wang F, Li Y, Yang D, Xu R. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 823 [PMID: 25380654 DOI: 10.1186/1471-2407-14-823]
- 隋洛骅, 张良明. Lauren分型肠型和弥漫型胃癌的临床特点及预后的分析. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 1841-1843
- Yu J, Ebert MP, Miehle S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdörffer E, Malfertheiner P. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; 46: 639-644 [PMID: 10764706]
- Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 239-248 [PMID: 19271114 DOI: 10.1007/s00535-009-0014-1]
- Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 256-263 [PMID: 20066747 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.256]
- Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 346-351 [PMID: 10864341 DOI: 10.1007/s10434-000-0346-9]
- 燕速, 李斌, 马旭祥, 马颖才, 熊元治, 郭新建, 马玉滨, 于鹏杰, 吴俊麒, 谢大伟, 赵君慧, 吴慧贤. 河湟

同行评价

本文从弥漫性胃癌的流行病学、诊断及治疗、影响疗效及预后的因素、生物学行为的变化等数个方面进行了综述, 分析了弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 并作了较为全面、详尽的分析和阐述. 该文对弥漫性胃癌的基础研究及临床治疗均有一定的指导意义, 有较好的学术价值.

- 谷地青年型胃癌临床病理特征分析. 肿瘤防治研究 2015; 42: 502-505
- 18 Jónasson L, Hallgrímsson J, Olafsdóttir G. Gastric carcinoma: correlation of diagnosis based on biopsies and resection specimens with reference to the Laurén classification. *APMIS* 1994; 102: 711-715 [PMID: 7946275 DOI: 10.1111/j.1699-0463.1994.tb05224.x]
- 19 Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26: 137-140 [PMID: 11865338 DOI: 10.1007/s00268-001-0195-0]
- 20 Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88: 921-932 [PMID: 10679663]
- 21 Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 153-165 [PMID: 15895448]
- 22 Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-674 [PMID: 16997151]
- 23 Yoon SN, Roh SA, Cho DH, Kim MB, Hyun YL, Ro S, Kim BS, Kim SY, Kim YS, Kim JC. In vitro chemosensitivity of gastric adenocarcinomas to histone deacetylase inhibitors, compared to established drugs. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 657-662 [PMID: 20698245]
- 24 Jeong SH, Han JH, Kim JH, Ahn MS, Hwang YH, Lee HW, Kang SY, Park JS, Choi JH, Lee KJ, Sheen SS, Lim HY. Bax predicts outcome in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin palliative chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 131-138 [PMID: 20503071]
- 25 Liu HF, Liu WW, Fang DC, Men RP. Expression and significance of proapoptotic gene Bax in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 15-17 [PMID: 11819375]
- 26 Gryko M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kamocki Z, Zaręba K, Kemona A, Kędra B. Immunohistochemical assessment of apoptosis-associated proteins: p53, Bcl-xL, Bax and Bak in gastric cancer cells in correlation with clinical and pathomorphological factors. *Adv Med Sci* 2012; 57: 77-83 [PMID: 22440942 DOI: 10.2478/v10039-012-0012-z]
- 27 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 28 Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. *Radiol Oncol* 2009; 43: 274-281 [DOI: 10.2478/v10019-009-0035-7]
- 29 Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, Wang G, Mieno H, Nemoto M, Shibata T, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 67-75 [PMID: 23801337 DOI: 10.1007/s10120-013-0253-y]
- 30 Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000; 7: 841-846 [PMID: 10854555]
- 31 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.012]
- 32 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăşoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105, α-SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015 DOI: 10.2307/492193]
- 33 Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80 [PMID: 21340666 DOI: 10.1007/s10120-011-0009-5]
- 34 Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W, Sakata Y, Taguchi T. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 90-95 [PMID: 12111584 DOI: 10.1007/s101200200015]
- 35 Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohnoe S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2008; 38: 1013-1020 [PMID: 18958560 DOI: 10.1007/s00595-008-3769-8]
- 36 Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 83-97 [PMID: 2669141]
- 37 魏志刚, 卿三华. 腹腔热灌注化疗治疗胃肠癌. 世界华人消化杂志 2006; 14: 134-137
- 38 Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]

- 39 胡增强, 杜昱雷, 赵琪, 窦静, 王新胜. 持续恒温循环热灌注化疗治疗腹腔恶性积液的临床研究. 白求恩军医学院学报 2007; 7: 366-367
- 40 Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, Niwa T, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Ushijima T, Ichinose M. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 488-497 [PMID: 23292007 DOI: 10.1007/s10120-012-0230-x]
- 41 白鸽, 初建虎, 郑超, 马乐, 包永兴. 胃癌Lauren分型临床特点及预后分析. 新医学 2015; 46: 682-684
- 42 Jeon CH, Kim IH, Chae HD. Prognostic value of genetic detection using CEA and MAGE in peritoneal washes with gastric carcinoma after curative resection: result of a 3-year follow-up. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e83 [PMID: 25192488 DOI: 10.1097/MD.0000000000000083]
- 43 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. 中华病理学杂志 2010; 39: 266-269
- 44 Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]
- 45 Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 585-592 [PMID: 21332554 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06487.x]
- 46 Kroepil F, Dulian A, Vallböhmer D, Gedderdt H, Krieg A, Vay C, Topp SA, am Esch JS, Baldus SE, Gires O, Knoefel WT, Stoecklein NH. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer. *BMC Res Notes* 2013; 6: 253 [PMID: 23830302 DOI: 10.1186/1756-0500-6-253]
- 47 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]
- 48 FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, 2010
- 49 何裕隆. 胃癌病理分型研究进展. 中国实用外科杂志 2005; 25: 438-440
- 50 Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, Machado JC, Pinto E, Seruca R, Halling K, MacLeod P, Powell SM, Jackson CE, Ponder BA, Caldas C. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-4089 [PMID: 9751616]
- 51 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Derryhouse S, Caldas C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436-444 [PMID: 20591882 DOI: 10.1136/jmg.2009.074237]
- 52 江慧, 宋纯, 张桂荣. HER2阳性胃癌临床病理特征分析. 中国肿瘤 2014; 23: 421-425
- 53 储婧, 秦蓉, 王娜娜, 王弦, 陈满丽, 张晖, 年建泽. 胃癌及癌旁组织中CDX2和claudin-3的表达及其意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 1280-1285
- 54 Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett* 2002; 176: 47-55 [PMID: 11790453 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00753-4]
- 55 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734 [PMID: 14557879 DOI: 10.1007/s00432-003-0499-6]
- 56 易伟, 胡志前, 龚振斌. Ki-67抗原和p53蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 664-667
- 57 刘伟, 余英豪, 欧阳学农, 王烈, 武一曼, 陈娟, 熊玺生. P53和Ki67在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 367-373
- 58 Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-475 [PMID: 15297939]
- 59 苏林, 辛彦. E-cadherin和FSP-1/S100A4在胃癌及其癌前病变中的表达与临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2903-2908
- 60 Hara T, Ooi A, Kobayashi M, Mai M, Yanagihara K, Nakanishi I. Amplification of c-myc, K-sam, and c-met in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998; 78: 1143-1153 [PMID: 9759658]
- 61 Weaver BP, Zhang Y, Hiscox S, Guo GL, Apte U, Taylor KM, Sheline CT, Wang L, Andrews GK. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration. *PLoS One* 2010; 5: e13158 [PMID: 20957146 DOI: 10.1371/journal.pone.0013158]
- 62 徐志远, 程向东, 杜义安, 黄灵. ZIP4蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 肿瘤学杂志 2013; 19: 476-479
- 63 Hong RL, Lee WJ, Shun CT, Chu JS, Chen YC. Expression of CD44 and its clinical implication in diffuse-type and intestinal-type gastric adenocarcinomas. *Oncology* 1995; 52: 334-339 [PMID: 7539903 DOI: 10.1159/000227485]
- 64 Dämmrich J, Vollmers HP, Heider KH, Müller-Hermelink HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med (Berl)* 1995; 73: 395-401 [PMID: 8528741 DOI: 10.1007/BF00240138]
- 65 徐胜军, 胡炳奎, 凌志强, 赵挺. CD44v6在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普外基础与临床 2006; 13: 42-44
- 66 Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, Hayase S, Kofunato Y, Sato Y, Miyamoto K, Nakamura I, Ohki S, Sekikawa K, Takenoshita S. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *Oncol Rep* 2009; 22: 745-755 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]

- 19724852]
- 67 李文会, 辛彦. KiSS-1和MMP-9在胃癌及其癌前病变中的表达和临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2464-2469
- 68 贺宏勇, 汪学非, 沈振斌, 陈伟东, 孙益红. 转录抑制因子Snail表达与胃癌Lauren分型的关系研究. 中华
- 69 薛鹏, 周翥, 李宁, 李敏, 王理伟. 胃癌中PTEN和p-AKT蛋白的表达及其临床意义与预后分析. 肿瘤 2012; 32: 281-285
- 70 赵俞玲, 王秀丽. 647例胃癌Lauren分型临床与病理特点研究. 长春: 吉林大学, 2014: 23-24

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

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

Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键

刘端勇, 赵海梅

刘端勇, 赵海梅, 江西中医药大学生命科学院方剂教研室
江西省南昌市 330004

赵海梅, 副教授, 主要从事溃疡性结肠炎与中药免疫药理方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81460679, 81260595; 2014年度国家留学基金委地方合作基金资助项目, Nos. 201408360106, 201408360110.

作者贡献分布: 刘端勇与赵海梅共同完成本文.

通讯作者: 赵海梅, 副教授, 330004, 江西省南昌市兴湾大道818号, 江西中医药大学生命科学院方剂教研室.
haimei79@163.com
电话: 0791-79118923

收稿日期: 2016-02-11
修回日期: 2016-02-27
接受日期: 2016-03-08
在线出版日期: 2016-06-18

Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease

Duan-Yong Liu, Hai-Mei Zhao

Duan-Yong Liu, Hai-Mei Zhao, Department of Prescription, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81460679 and 81260595; Fund for Visiting Scholars of Chinese Scholarship Council and Jiangxi Province, Nos. 201408360106 and 201408360110.

Correspondence to: Hai-Mei Zhao, Associate Professor,

Department of Prescription, School of Life Sciences, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 818 Xingwan Road, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China. haimei79@163.com

Received: 2016-02-11
Revised: 2016-02-27
Accepted: 2016-03-08
Published online: 2016-06-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a kind of worldwide refractory disease with a high recurrence rate. However, traditional Chinese medicine for IBD is associated with a better therapeutic effect and a lower recurrence rate, although the mechanism is still unclear. It is known that the Notch signaling pathway interacts with mTOR and regulates the body's immune level and cell energy, which is closely related with morbidity of IBD. These hint that axis of immune response and energy metabolism mediated by the Notch/mTOR signaling pathway is possibly a pivotal mechanism for traditional Chinese medicine to prevent IBD.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Notch; Mammalian target of rapamycin; Inflammatory bowel disease; Immune; Energy metabolism; Traditional Chinese medicine

Liu DY, Zhao HM. Axis of immune response and energy metabolism mediated by Notch/mTOR signaling pathway: Pivotal mechanism of traditional Chinese medicine for preventing inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2617-2624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2617.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2617>

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)是世界性难治疾病, 现代医学多采用氨基水杨酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂类等治疗, 存在复发率较高的困境, 中医药治疗效果好, 复发率低但发病机制不明.

■同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科

■ 研究前沿

Notch-mTOR信号对免疫细胞的生存、发育、发展、成熟、分化、转输、功能及能量代谢的调节是该领域亟待研究的问题。

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是世界性难治性疾病, 其难治在于高复发率。中医药治疗IBD疗效高且复发率低, 但作用机制不明, 然Notch与mTOR信号间相互关联, 且通过各种途径调控机体免疫水平和细胞能量代谢变化, 并与IBD的发作密切相关, 提示调控Notch-mTOR信号介导免疫与能量轴变化可能是探索中医药预防和防止IBD复发的可能突破口和有效策略。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Notch; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 炎症性肠病; 免疫; 能量代谢; 中医药

核心提示: 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是慢性非特异性结肠炎症, 高复发率是其难治点之一, 中医药治疗疗效较高且复发率低, 但机制不明。Notch/mTOR信号关乎与IBD发病密切相关的免疫水平和能量代谢, 表明Notch-mTOR信号是探索中医药预防IBD复发的可能突破点和机会。

刘端勇, 赵海梅. Notch-mTOR信号介导的免疫反应与能量代谢轴: 中医药预防IBD复发的可能关键. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2617-2624 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2617.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2617>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)为世界性难治病之一, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), 临床多表现为腹泻、黏液脓血便、腹痛、呈反复发作的慢性病程。治疗过程中溃疡愈合并不难, 难于在溃疡愈合之后, 极易复发, 因此高复发率是现代医学治疗UC的主要困境之一, 而传统中医学通过辨证论治不仅明显提高疗效, 而且复发率明显降低, 但其预防机制不明。

1 IBD治疗的难点与中医药优势

随着分子生物学和免疫学的研究进展, IBD的治疗方法不断更新, 其内科治疗药物主要有氨基水杨酸类、糖皮质激素类、免疫抑制剂类、抗菌药物类、微生态制剂、生物免疫制剂等等。作为IBD治疗的经典药物氨基水杨酸

类药物如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、4-氨基水杨酸等都是轻中度IBD和重症患者使用激素后缓解期的首选药物, 疗效也相对较好, 但据不完全统计IBD患者首次缓解后1-5年内仍然有30.6%-85.0%的复发率^[1]。也有研究表明, 即使联合给药同样存在较高的复发率, 如奥替溴安联合美沙拉嗪缓释片给药半年内复发率为34.4%^[2,3], 甚至包括生物免疫制剂也不例外^[4]。尽管治疗UC药物种类繁多, 总有效率较高, 但其复发率随着时间的推移不断提高、并且与剂量成反比, 使得现代医学治疗陷入了困境, 可谓举步维艰。而中医药则不同, 同等情况下比较发现, 复发率明显下降。如陆珏琳等^[5]采用多中心随机对照方法观察204例活动期UC患者, 经规范治疗后155例进入缓解期, 给予中医序贯疗法或美沙拉嗪维持治疗, 发现单纯中药治疗组半年内复发率为8.1%, 而美沙拉嗪对照组则高达23.3%; 同时付东亮^[6]用通过辨证论治采用中药内服联合灌肠治疗UC187例, 其复发率仅为10.6%, 明显低于柳氮磺吡啶治疗术20.4%的复发率, 且干丽红^[7]通过辨证论治采用中医序贯法治疗UC患者80例, 其复发率仅为5%, 同等采用柳氮磺吡啶治疗的复发率高达37.5%, 而齐相芬等^[8]采用自拟愈溃方治疗UC患者发现其复发率仅为10.0%明显低于美沙拉嗪治疗时的复发率28.6%, 从而提示中医药治疗UC可明显降低其复发率。

2 IBD发病的免疫学与能量代谢之间的关系

结肠上皮结构被破坏是IBD的共同病理特征之一。细胞间连接是结肠上皮屏障结构的重要组成部分, 上皮细胞的完整和充盈, 以及细胞间连接都是由actin细胞骨架支撑^[9], 而actin网络则由足够的ATP支持保持张力^[10,11]。ATP的耗竭将引起actin细胞骨架的萎缩、断裂、减少, 进而导致细胞萎缩或细胞间连接破坏, 最终导致细胞间隙加大, 结肠黏膜上皮间通透性增加, 细菌和抗原等致炎因素进入黏膜下层, 诱导炎症损伤^[12,13]。作为ATP的生产车间, 线粒体异常和ATP合成酶5B、抑制素PHB、磷酸冰糖异构酶等相关蛋白低表达, 都可导致ATP合成下降, 能量水平下降、actin解聚、紧密连接断裂、结肠上皮细胞凋亡加速, 进而破坏结肠上皮的完整性, 这一机制提示改善线粒体

功能, 补充能量成为治疗IBD的重要思路, 且Dashdorj等^[14]通过补充能量或使用线粒体靶向抗氧化剂, 保护或降低线粒体消耗, 提高ATP水平, 并明显抑制结肠黏膜损伤所证明^[15,16]。

同样, 能量代谢与机体免疫功能状态密切相关。ATP是最重要的代谢产物之一, 也是一种重要的信号分子, 一般情况下是在胞内由线粒体合成, 具有参与包括免疫细胞在内所有细胞的生存、黏附、增殖、分化及迁移等功能。而由细胞凋亡释放的ATP可诱导树突状细胞细胞表面的CD40、CD80、CD83及CD86分子表达上调, 从而促进树突状细胞的成熟^[17], 且不同浓度的胞外ATP可双向调节CD4⁺ T细胞和Treg细胞的功能, 浓度为250 nmol/L时刺激细胞增殖、细胞因子释放和黏附分子表达, 从而增强免疫效应, 但浓度在1 mmol/L时则诱导细胞凋亡并抑制CD4⁺ T细胞的活性, 也可显著活化Treg细胞, 从而产生免疫抑制作用^[18]。由此可见, ATP生成、释放和调控免疫系统形成一个复杂网络, 胞内的ATP有助于维持正常免疫细胞的功能, 胞外的ATP则可多角度兴奋或抑制免疫状态。

免疫因素在IBD发病过程扮演了重要角色, 虽纷繁复杂, 却也已为世人所公认^[19,20]。引起IBD发病的免疫学机制异常复杂, 但概而言之, 多为免疫系统内环境平衡被打破, 比如几种相互制约的免疫细胞水平或细胞因子水平平衡被打破, 或某些免疫细胞过度增殖或水平低下, 或某些致炎因素过度兴奋或抑炎因素过度抑制, 产生异常免疫反应, 免疫复合物在外周或局部聚集, 诱导炎症反应发生, 从而诱发黏膜损伤。常见有Th1/Th2细胞水平^[21,22]、Treg/Th17细胞^[23,24]、或DC^[25,26]、或自然杀伤细胞^[27]、或巨噬细胞^[28]等, 也有上皮细胞^[29]、M细胞^[30]等。无论凋亡或坏死细胞释放出的ATP, 还是线粒体合成ATP的途径及其作用是当前癌症和癌前疾病的免疫学治疗和研究的热点^[31]。而干预ATP水平和信号表达在IBD发病和治疗中的作用研究相对较少。

3 Notch-mTOR信号介导对免疫学与能量代谢轴之间的调控

3.1 Notch-mTOR通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 属于磷脂酰肌

醇激酶相关激酶(PIKK)家族, 包括mTOR复合体1(mTOR complex 1, mTORC1)和mTORC2, 现代研究^[32,33]表明, 其不仅是细胞生长和营养的调节中心, 也是细胞能量感受调节分子。其通过感知能量状态, 调控下游信号通路, 影响能量水平, 从而调节细胞新陈代谢及细胞周期, 或促进代谢相关基因表达, 重组细胞骨架等, 进而调节细胞形态、生长、运动和功能发挥^[34]。

Notch基因是1917年Morgan等从果蝇体内发现, Notch信号广泛参与细胞增殖、分化和凋亡、免疫细胞的发育和部分组织器官的稳定运行等一系列生理病理过程, 是一条相对保守的信号通路^[35-37]。在哺乳动物Notch信号由4个Notch受体(Notch1-4)、5个配体(Delta-like1, 3, 4和Jagged1, 2)和细胞内效应器3部分组成。其与mTOR信号之间的调控关系十分复杂且不甚清楚, 但其网路结构中, 有人认为Notch信号位于PI3K/AKT/mTOR的上游可上调mTOR通路, 其下游靶基因Hes/可以抑制PTEN的表达, 或抑制MAPK, 从而正性调节PI3K/AKT/mTOR信号活化^[38,39]。

3.2 Notch-mTOR通路与能量代谢 mTOR信号调节细胞能量代谢涉及4个方面: (1)调节线粒体功能。mTORC1通过磷酸化其下游两个信号分子(4E-BPs和S6Ks), 能刺激mRNA的翻译, 促进脂质合成等代谢过程^[40-42], 或调控PGC-1 α 和HIF-1 α 等线粒体转录因子, 控制能量代谢^[43], 或直接磷酸化Bcl-xl等线粒体蛋白^[44], 或参与糖酵解通量和线粒体呼吸平衡^[45,46], 从而调控线粒体的活性, 提高ATP产量; (2)调节能量平衡, 主要通过mTORC2促进胰岛素分解脂质和葡萄糖转运^[47], 或通过内涵体/溶酶体蛋白复合体根据能量水平高低要求与AMPK交互作用调节能量平衡^[48,49]; (3)整合氨基酸和能量感应通路来实现, 亮氨酸等氨基酸可通过RagGTPase活化mTORC1, 或促进mTORC1转移到溶酶体并活化, 进而调节能量代谢^[50-52]。

Notch直接调节ATP的研究尚且鲜见, 但2014年*Nature medicine*杂志根据Bi等^[53]论文发表专门评述, 指出抑制Notch信号可诱导脂肪褐色变, 提高全身葡萄糖耐受和胰岛素敏感性, 进而抑制体质量增加, 提示调控Notch信号可以调节能量代谢^[54]。当然Notch信号调控能量代谢的确切机制和水平尚不清楚, 还有待于从

■ 相关报道

Bhonde等表明mTOR信号活化与IBD病密切相关, 同时Zheng等也表明通过Notch信号途径有效抑制Hatch1表达可致结肠杯状细胞损伤, 均提示mTOR-Notch信号是治疗炎症性肠病的有效途径。

■创新盘点

本文系统阐述了Notch-mTOR信号间的相互关系, 以及Notch-mTOR信号与免疫水平、细胞能量代谢以及分别与炎症性肠病IBD发病之间的相关性。调控Notch-mTOR信号介导免疫与能量轴变化可能是探索中医药预防和防止IBD复发的可能突破口和有效策略。

线粒体调控机制和胞内外ATP产生及信号等途径开展研究。

由此可见, 无论是单独mTOR信号还是Notch信号都可以从不同角度调节能量代谢, 鉴于Notch与mTOR信号之间的关系, Notch与mTOR形成信号转导通路关联已经被证实, 因此Notch-mTOR通路能量代谢之间, 极有可能形成Notch-mTOR-能量轴, 共同调节能量代谢, 进而影响细胞生长发育和组织稳定性。

3.3 Notch-mTOR通路免疫 Notch-mTOR通路对免疫系统的发育、成熟、功能分化和转运分布是十分复杂而灵活多变的, 其自身调节和外界干扰相互影响, 共同干预调节机体免疫状态。关键之处简述如下, mTOR能调节T细胞、B细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等等免疫细胞, 是一种重要的免疫功能调节因子。淋巴细胞的活化需要大量的蛋白质、核苷酸和脂质等物质, 通过糖酵解氧化方式等方式完成, 而这一过程中需要大量的调节转录因子(KLF2和FOXOs)维持, 而这些转录因子都可以被mTOR信号所抑制, 从而调控淋巴细胞的新陈代谢, 影响淋巴细胞的分化、成熟和功能的实现^[55,56]。在T细胞运输方面, 趋化因子CD62L和CCR7的表达因子mTOR以及Akt的活化作用而减少, 究其原因主要在于mTORC2激活Akt导致FOXOs失活和KLF2的低表达, 进而使得在淋巴结中被活化的效应细胞转移到组织中^[57]。这一过程也受鞘氨醇1-磷酸盐受体1(sphingosine-1-phosphate, S1P1)调节, S1P1信号活化并激活mTOR, 促使Th1生成以及中和Treg分化^[58,59]。而B细胞的存活增殖、分化成熟也都与mTOR信号相关, mTOR信号可通过调节白介素(interleukin, IL)-7信号和PI3K/Akt信号干预, IL-7信号活化则促进前体B细胞的存活^[60], 而PI3K/Akt信号则通过活化B细胞信号受体, 促进B细胞活化, 或通过mTOR信号灭活FOXO1, 进而减少B细胞活化^[61]。当然mTOR信号更为熟悉的是通过其下游S6Ks以及4EBPs调节细胞周期蛋白, 调节免疫细胞分化和成熟^[62]。

而Notch对固有性和适应性免疫细胞的发育和功能均有调节作用, 其免疫调节多由其配体及其靶基因激活Notch信号参与完成, 如通过Deltalike1和Deltalike4诱导巨噬细胞产生和分泌IL-1 β 、IL-6等细胞因子^[63]; 通过活化其靶基因Hes1和Deltex激活巨噬细胞^[64,65], 通过

Jagged1激活Notch信号促进树突状细胞分化, 而Deltalike1激活Notch信号反而抑制树突状细胞分化^[66]。Notch信号也可通过Notch/RBP-J κ 信号促进CD4⁺ T细胞向Th1/Th2细胞的分化, 调节 $\gamma\delta^+$ T细胞的发生和迁移, 调节 $\alpha\beta^+$ T细胞和B细胞的成熟^[67,68], 并通过上调TGF- β 水平增强Treg细胞的抑制功能^[69]。尽管各自调控免疫系统的机制尚未完全明确, 但Notch-mTOR可从不同角度调控免疫细胞的生理状态和功能发挥是不争事实, 其激活与否、及激活程度可重塑免疫系统, 因而其与多种免疫性疾病如IBD、肿瘤、炎症感染等发病密切相关。

4 IBD发病与Notch-mTOR信号之间关联

Notch-mTOR信号调控免疫细胞发育成熟与分化转输的机制尚不明确, 其能否从能量转换角度干预免疫系统功能状态是当前研究热点, 其在IBD的发病机制研究中尚且不多。研究^[70]表明mTOR抑制剂可显著抑制葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导性结肠炎小鼠体质量下降, 出血指数和疾病指数升高, 结肠长度延长, 缓解病理性水肿、降低炎症细胞浸润程度, 同时显著降低和干扰素- γ 产量, 抑制mTOR蛋白及其下游p70S6K1和4E-BP1表达, 提示mTOR信号与实验性结肠炎发病密切相关, 且抑制mTOR信号有效治疗结肠炎。同时在DSS小鼠模型, 结肠黏膜Notch信号受体Jagged1 mRNA、Deltalike 1 mRNA和Deltalike 4 mRNA表达显著升高^[71]。Notch信号调节细胞命运, 其主要肠干细胞表达, 可上调转录抑制因子Hes-1表达、抑制Match-1表达, 研究^[72]表明在CD患者结肠黏膜表面Math-1、KLF4表达升高, 而Hes-1表达则下降, 表明通过Notch信号抑制Match-1的表达, Hes-1的升高是关键, 且是结肠杯状细胞损伤减少的关键因素所在。在UC的不同阶段, Hes1异常升高, 伴CDX2水平下降, 并通过Notch信号途径有效抑制Hatch1表达, 导致结肠杯状细胞损伤^[73]。尽管目前研究不多, 但也表明mTOR和Notch信号在以各自不同的方式参与IBD的发病, 并在其发病过程中发挥重要作用。

5 中医药调控Notch-mTOR信号关联免疫和能量轴的潜在价值

我们的前期基础已经发现, 在三硝基苯磺酸

(trinitro-benzenesulfonic acid, TNBS)/乙醇复合法诱导的结肠炎大鼠结肠黏膜中, ATP浓度显著下降、而ADP/ATP和AMP/ATP比值显著升高, 同时ATP5D蛋白和p-MAPK表达明显下降, 且F-actin分布明显减少, 细胞缝隙连接蛋白occludin表达下降, 伴结肠微循环障碍, 提示在TNBS诱导的结肠炎大鼠结肠上皮细胞中ATP水平显著下降, 导致F-actin细胞骨架支撑作用减弱, 细胞间缝隙加大, 结肠通透性增加, 致炎因子等进入黏膜上皮下层, 炎细胞渗出造成结肠黏膜炎性损伤。同时经黄芪建中丸给药治疗后, 上述变化趋势均造逆转, 同时结肠黏膜病理损伤明显缓解, 病理损伤分数、结肠上皮微循环障碍改善, 提示黄芪建中丸有效治疗TNBS诱导的结肠炎的可能途径是通过改善调节结肠上皮细胞能量代谢状态, 促进结肠上皮细胞修复、再生, 提高结肠上皮的屏障功能实现的^[74]。也有研究者采用该模型并用乌梅丸干预治疗发现, 结肠上皮杯状细胞大量丢失的同时, 结肠上皮细胞Notch-1、Hes-1 mRNA表达显著增强, Math-1 mRNA表达明显降低, 而经不同剂量的乌梅丸治疗后, 结肠上皮细胞Notch-1、Hes-1 mRNA表达明显降低, Math-1 mRNA表达显著增高, 提示乌梅丸可通过抑制Notch-1信号的过度活化, 调节Hath-1和Math-1基因之间的平衡, 促进结肠黏膜屏障的修复和肠上皮的再生而治疗IBD^[75]。

Notch-mTOR信号通路调控免疫状态和介导细胞能量代谢, 尽管干预Notch-mTOR信号治疗IBD鲜见报道, 但其与IBD发病密切相关性, 提示调控Notch-mTOR信号途径是预防和阻止IBD反复发作及其新药研发的有效策略和思路。但Notch-mTOR信号与IBD发病间的暗箱机制还有于进一步揭示, 因此从Notch-mTOR信号调控免疫-能量轴探索IBD发病机制, 势必成为将来IBD机制研究和新药开发的研究热点。尤其是中医药对IBD复发具有良好地预防临床效果, 但其作用机制不明, 因此, Notch-mTOR信号是探索中医药预防IBD复发的可能突破点和机会。

6 参考文献

- 1 Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, Cho YK, Yu CS, Choi KS, Chung JW, Kim B, Choi KD, Kim JH. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm*

- 2 *Bowel Dis* 2007; 13: 278-283 [PMID: 17206722 DOI: 10.1002/ibd.20015]
- 3 戴禄寿, 谢军培, 江拥军. 奥替溴安联合美沙拉秦缓释片治疗溃疡性结肠炎临床研究. *临床军医杂志* 2012; 40: 791-792
- 4 苏伟明. 奥硝唑联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床合理用药* 2011; 5: 20-21
- 5 纪桂贤. 溃疡性结肠炎治疗进展. *中国误诊学杂志* 2011; 5: 3048-3050
- 6 陆珮琳, 沈洪, 张声生, 王垂杰, 赵文霞. 中医序贯疗法对溃疡性结肠炎维持缓解的疗效观察. *南京中医药大学学报* 2011; 27: 118-120
- 7 付东亮. 中药内服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎187例临床研究. *中国实用医药* 2012; 7: 27-28
- 8 干丽红. 中医序贯疗法维持治疗溃疡性结肠炎效果观察. *辽宁中医药大学学报* 2014; 16: 202-204
- 9 齐相芬, 张仁诚, 胡文平, 刘俊丽, 高文艳, 王长洪, 林一帆, 吴卓霖. 自拟愈溃方维持缓解脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 885-887
- 10 Lie PP, Cheng CY, Mruk DD. The biology of interleukin-1: emerging concepts in the regulation of the actin cytoskeleton and cell junction dynamics. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 487-500 [PMID: 21744066 DOI: 10.1007/s00018-011-0760-0]
- 11 Buelto D, Duncan MC. Cellular energetics: actin and myosin abstain from ATP during starvation. *Curr Biol* 2014; 24: R1004-R1006 [PMID: 25442847 DOI: 10.1016/j.cub.2014.09.004]
- 12 McCullagh M, Saunders MG, Voth GA. Unraveling the mystery of ATP hydrolysis in actin filaments. *J Am Chem Soc* 2014; 136: 13053-13058 [PMID: 25181471 DOI: 10.1021/ja507169f]
- 13 Rodgers LS, Fanning AS. Regulation of epithelial permeability by the actin cytoskeleton. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2011; 68: 653-660 [PMID: 22083950 DOI: 10.1002/cm.20547]
- 14 姜旭光, 姜明霞, 王枫. 干扰上皮细胞能量代谢对炎症性肠病发病的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 4393-4398
- 15 Dashdorj A, Jyothi KR, Lim S, Jo A, Nguyen MN, Ha J, Yoon KS, Kim HJ, Park JH, Murphy MP, Kim SS. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines. *BMC Med* 2013; 11: 178 [PMID: 23915129 DOI: 10.1186/17]
- 16 Wang A, Keita ÅV, Phan V, McKay CM, Schoultz I, Lee J, Murphy MP, Fernando M, Ronaghan N, Balce D, Yates R, Dicay M, Beck PL, MacNaughton WK, Söderholm JD, McKay DM. Targeting mitochondria-derived reactive oxygen species to reduce epithelial barrier dysfunction and colitis. *Am J Pathol* 2014; 184: 2516-2527 [PMID: 25034594 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.019]
- 17 Guo W, Liu W, Jin B, Geng J, Li J, Ding H, Wu X, Xu Q, Sun Y, Gao J. Asiatic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via suppressing mitochondria-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol* 2015; 24: 232-238 [PMID: 25523461 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.12.009]
- 18 Ma Y, Adjemian S, Yang H, Catani JP, Hannani D, Martins I, Michaud M, Kepp O, Sukkurwala AQ, Vacchelli E, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer

■名词解释

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白: 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 其不仅是细胞生长和营养的调节中心, 也是细胞能量感受调节分子。

■同行评价

本文可能为中医药治疗IBD机制阐明了方向。本文的科学性、创新性和可读性能较好地反映国内外胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- G. ATP-dependent recruitment, survival and differentiation of dendritic cell precursors in the tumor bed after anticancer chemotherapy. *Oncoimmunology* 2013; 2: e24568 [PMID: 23894718 DOI: 10.4161/onci.24568]
- 18 Trabanelli S, Ocadlíková D, Gulinelli S, Curti A, Salvestrini V, Vieira RP, Idzko M, Di Virgilio F, Ferrari D, Lemoli RM. Extracellular ATP exerts opposite effects on activated and regulatory CD4+ T cells via purinergic P2 receptor activation. *J Immunol* 2012; 189: 1303-1310 [PMID: 22753942 DOI: 10.4049/jimmunol.1103800]
- 19 姜雨薇, 金丹. 炎症性肠病免疫学发病机制研究进展. *延边大学医学学报* 2014; 37: 76-78
- 20 章丽雅, 杨芬, 刘伟, 许春娣, 夏振炜, 周同. 炎症性肠病与固有免疫调节. *现代免疫学* 2013; 33: 157-163
- 21 Heilmann RM, Suchodolski JS. Is inflammatory bowel disease in dogs and cats associated with a Th1 or Th2 polarization? *Vet Immunol Immunopathol* 2015; 168: 131-134 [PMID: 26672910 DOI: 10.1016/j.vetimm.2015.10.008]
- 22 Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567-577 [PMID: 23468464]
- 23 Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, Cho ML. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. *PLoS One* 2015; 10: e0135858 [PMID: 26360050 DOI: 10.1371/journal.pone.0135858]
- 24 Shin JY, Yoon IH, Lim JH, Shin JS, Nam HY, Kim YH, Cho HS, Hong SH, Kim JS, Lee WW, Park CG. CD4+VEGFR1(HIGH) T cell as a novel Treg subset regulates inflammatory bowel disease in lymphopenic mice. *Cell Mol Immunol* 2015; 12: 592-603 [PMID: 26211666 DOI: 10.1038/cmi.2015.71]
- 25 Wu W, He C, Liu C, Cao AT, Xue X, Evans-Marin HL, Sun M, Fang L, Yao S, Pinchuk IV, Powell DW, Liu Z, Cong Y. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut* 2015; 64: 1755-1764 [PMID: 25281418 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307980]
- 26 Zeng JQ, Xu CD, Zhou T, Wu J, Lin K, Liu W, Wang XQ. Enterocyte dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin expression in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 187-195 [PMID: 25574091 DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.187]
- 27 Yadav PK, Chen C, Liu Z. Potential role of NK cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 348530 [PMID: 21687547 DOI: 10.1155/2011/348530]
- 28 Spaeth GL. Eastern European tumult: lessons for physicians. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 845 [PMID: 2630962]
- 29 Luo K, Cao SS. Endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cell function and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 328791 [PMID: 25755668 DOI: 10.1155/2015/328791]
- 30 Hamilton MJ, Frei SM, Stevens RL. The multifaceted mast cell in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2364-2378 [PMID: 25401721 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000142]
- 31 吴红艳, 王艳林. 细胞外ATP与肿瘤免疫. *生命的化学* 2013; 33: 644-647
- 32 Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103: 253-262 [PMID: 11057898 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00117-3]
- 33 Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 596-603 [PMID: 16226444 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.09.009]
- 34 肖昊, 谭碧娥, 吴苗苗, 邵方元, 印遇龙. mTOR信号通路调节细胞能量代谢的机制. *中国科学: 生命科学* 2015; 45: 1124-1131
- 35 Radtke F, Fasnacht N, Macdonald HR. Notch signaling in the immune system. *Immunity* 2010; 32: 14-27 [PMID: 20152168 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.01.004]
- 36 Bassil R, Orent W, Elyaman W. Notch signaling and T-helper cells in EAE/MS. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 570731 [PMID: 24324509 DOI: 10.1155/2013/570731]
- 37 Espinoza I, Pochampally R, Xing F, Watabe K, Miele L. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1249-1259 [PMID: 24043949 DOI: 10.2147/OTT.S36162]
- 38 Mungamuri SK, Yang X, Thor AD, Somasundaram K. Survival signaling by Notch1: mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent inhibition of p53. *Cancer Res* 2006; 66: 4715-4724 [PMID: 16651424 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 39 Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, Ciofani M, Caparros E, Buteau J, Brown K, Perkins SL, Bhagat G, Agarwal AM, Basso G, Castillo M, Nagase S, Cordon-Cardo C, Parsons R, Zúñiga-Pflücker JC, Dominguez M, Ferrando AA. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 2007; 13: 1203-1210 [PMID: 17873882 DOI: 10.1038/nm1636]
- 40 Morita M, Gravel SP, Chénard V, Sikström K, Zheng L, Alain T, Gandin V, Avizonis D, Arguello M, Zakaria C, McLaughlan S, Nouet Y, Pause A, Pollak M, Gottlieb E, Larsson O, St-Pierre J, Topisirovic I, Sonenberg N. mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation. *Cell Metab* 2013; 18: 698-711 [PMID: 24206664 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.10.001]
- 41 Roux PP, Topisirovic I. Regulation of mRNA translation by signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a012252 [PMID: 22888049 DOI: 10.1101/cshperspect.a012252]
- 42 Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, Triantafellow E, Ma Q, Gorski R, Cleaver S, Vander Heiden MG, MacKeigan JP, Finan PM, Clish CB, Murphy LO, Manning BD.

- Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Mol Cell* 2010; 39: 171-183 [PMID: 20670887 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.06.022]
- 43 Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leevers S, Griffiths JR, Chung YL, Schulze A. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8: 224-236 [PMID: 18762023 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.07.007]
 - 44 Ramanathan A, Schreiber SL. Direct control of mitochondrial function by mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 22229-22232 [PMID: 20080789 DOI: 10.1073/pnas.0912074106]
 - 45 Durán RV, Oppliger W, Robitaille AM, Heiserich L, Skendaj R, Gottlieb E, Hall MN. Glutaminolysis activates Rag-mTORC1 signaling. *Mol Cell* 2012; 47: 349-358 [PMID: 22749528 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.05.043]
 - 46 Lorin S, Tol MJ, Bauvy C, Strijland A, Poüs C, Verhoeven AJ, Codogno P, Meijer AJ. Glutamate dehydrogenase contributes to leucine sensing in the regulation of autophagy. *Autophagy* 2013; 9: 850-860 [PMID: 23575388 DOI: 10.4161/auto.24083]
 - 47 Kocalis HE, Hagan SL, George L, Turney MK, Siuta MA, Laryea GN, Morris LC, Muglia LJ, Printz RL, Stanwood GD, Niswender KD. Rictor/mTORC2 facilitates central regulation of energy and glucose homeostasis. *Mol Metab* 2014; 3: 394-407 [PMID: 24944899 DOI: 10.1016/j.molmet.2014.01.014]
 - 48 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13: 132-141 [PMID: 21258367 DOI: 10.1038/ncb2152]
 - 49 Dunlop EA, Tee AR. The kinase triad, AMPK, mTORC1 and ULK1, maintains energy and nutrient homeostasis. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 939-943 [PMID: 23863160 DOI: 10.1042/BST20130030]
 - 50 Jewell JL, Kim YC, Russell RC, Yu FX, Park HW, Plouffe SW, Tagliabracchi VS, Guan KL. Metabolism. Differential regulation of mTORC1 by leucine and glutamine. *Science* 2015; 347: 194-198 [PMID: 25567907 DOI: 10.1126/science.1259472]
 - 51 Rebsamen M, Pochini L, Stasyk T, de Araújo ME, Galluccio M, Kandasamy RK, Snijder B, Fauster A, Rudashevskaya EL, Bruckner M, Scorzoni S, Filipek PA, Huber KV, Bigenzahn JW, Heinz LX, Kraft C, Bennett KL, Indiveri C, Huber LA, Superti-Furga G. SLC38A9 is a component of the lysosomal amino acid sensing machinery that controls mTORC1. *Nature* 2015; 519: 477-481 [PMID: 25561175 DOI: 10.1038/nature14107]
 - 52 Wang S, Tsun ZY, Wolfson RL, Shen K, Wyant GA, Plovnick ME, Yuan ED, Jones TD, Chanturanpong L, Comb W, Wang T, Bar-Peled L, Zoncu R, Straub C, Kim C, Park J, Sabatini BL, Sabatini DM. Metabolism. Lysosomal amino acid transporter SLC38A9 signals arginine sufficiency to mTORC1. *Science* 2015; 347: 188-194 [PMID: 25567906 DOI: 10.1126/science.1257132]
 - 53 Bi P, Shan T, Liu W, Yue F, Yang X, Liang XR, Wang J, Li J, Carlesso N, Liu X, Kuang S. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nat Med* 2014; 20: 911-918 [PMID: 25038826 DOI: 10.1038/nm.3615]
 - 54 Gridley T, Kajimura S. Lightening up a notch: Notch regulation of energy metabolism. *Nat Med* 2014; 20: 811-812 [PMID: 25100522 DOI: 10.1038/nm.3650]
 - 55 Reinitz DM, Mansfield JM. Independent regulation of B cell responses to surface and subsurface epitopes of African trypanosome variable surface glycoproteins. *J Immunol* 1988; 141: 620-626 [PMID: 2454998 DOI: 10.1002/eji.201343920]
 - 56 Buckley AF, Kuo CT, Leiden JM. Transcription factor LKLF is sufficient to program T cell quiescence via a c-Myc-dependent pathway. *Nat Immunol* 2001; 2: 698-704 [PMID: 11477405 DOI: 10.1038/90633]
 - 57 Kerdiles YM, Beisner DR, Tinoco R, Dejean AS, Castrillon DH, DePinho RA, Hedrick SM. Foxo1 links homing and survival of naive T cells by regulating L-selectin, CCR7 and interleukin 7 receptor. *Nat Immunol* 2009; 10: 176-184 [PMID: 19136962 DOI: 10.1038/ni.1689]
 - 58 Carlson CM, Endrizzi BT, Wu J, Ding X, Weinreich MA, Walsh ER, Wani MA, Lingrel JB, Hogquist KA, Jameson SC. Kruppel-like factor 2 regulates thymocyte and T-cell migration. *Nature* 2006; 442: 299-302 [PMID: 16855590 DOI: 10.1038/nature04882]
 - 59 Liu G, Yang K, Burns S, Shrestha S, Chi H. The S1P(1)-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of T(H)1 and T(reg) cells. *Nat Immunol* 2010; 11: 1047-1056 [PMID: 20852647 DOI: 10.1038/ni.1939]
 - 60 Lazorchak AS, Liu D, Facchinetti V, Di Lorenzo A, Sessa WC, Schatz DG, Su B. Sin1-mTORC2 suppresses rag and il7r gene expression through Akt2 in B cells. *Mol Cell* 2010; 39: 433-443 [PMID: 20705244 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.031]
 - 61 Limon JJ, Fruman DA. Akt and mTOR in B Cell Activation and Differentiation. *Front Immunol* 2012; 3: 228 [PMID: 22888331 DOI: 10.3389/fimmu.2012.00228]
 - 62 Benhamron S, Tirosh B. Direct activation of mTOR in B lymphocytes confers impairment in B-cell maturation and loss of marginal zone B cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2390-2396 [PMID: 21674478 DOI: 10.1002/eji.201041336]
 - 63 Tsao PN, Wei SC, Huang MT, Lee MC, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Lipopolysaccharide-induced Notch signaling activation through JNK-dependent pathway regulates inflammatory response. *J Biomed Sci* 2011; 18: 56 [PMID: 21843347 DOI: 10.1186/1423-0127-18-56]
 - 64 Camelo S, Raoul W, Lavalette S, Calippe B, Cristofaro B, Levy O, Houssier M, Sulpice E, Jonet L, Klein C, Devedre E, Thuret G, Duarte A, Eichmann A, Leconte L, Guillonneau X, Sennlaub F. Delta-like 4 inhibits choroidal neovascularization despite opposing effects on vascular endothelium and macrophages. *Angiogenesis* 2012; 15: 609-622 [PMID: 22869002 DOI: 10.1007/s10456-012-9290-0]
 - 65 Wang YC, He F, Feng F, Liu XW, Dong GY, Qin HY, Hu XB, Zheng MH, Liang L, Feng L, Liang YM, Han H. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses. *Cancer Res* 2010; 70: 4840-4849 [PMID: 20501839 DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-09-4000]

- 10.1158/0008-5472.CAN-10-0269]
- 66 Lewis KL, Caton ML, Bogunovic M, Greter M, Grajkowska LT, Ng D, Klinakis A, Charo IF, Jung S, Gommerman JL, Ivanov II, Liu K, Merad M, Reizis B. Notch2 receptor signaling controls functional differentiation of dendritic cells in the spleen and intestine. *Immunity* 2011; 35: 780-791 [PMID: 22018469 DOI: 10.1016/j.immuni.2011.08.013]
- 67 Caton ML, Smith-Raska MR, Reizis B. Notch-RBP-J signaling controls the homeostasis of CD8-dendritic cells in the spleen. *J Exp Med* 2007; 204: 1653-1664 [PMID: 17591855 DOI: 10.1084/jem.20062648]
- 68 Iwahashi S, Maekawa Y, Nishida J, Ishifune C, Kitamura A, Arimochi H, Kataoka K, Chiba S, Shimada M, Yasutomo K. Notch2 regulates the development of marginal zone B cells through Fos. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 418: 701-707 [PMID: 22293205 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.01.082]
- 69 Hue S, Kared H, Mehwish Y, Mouhamad S, Balbo M, Levy Y. Notch activation on effector T cells increases their sensitivity to Treg cell-mediated suppression through upregulation of TGF- β RII expression. *Eur J Immunol* 2012; 42: 1796-1803 [PMID: 22585622 DOI: 10.1002/eji.201142330]
- 70 Bhonde MR, Gupte RD, Dadarkar SD, Jadhav MG, Tannu AA, Bhatt P, Bhatia DR, Desai NK, Deore V, Yewalkar N, Vishwakarma RA, Sharma S, Kumar S, Dagia NM. A novel mTOR inhibitor is efficacious in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1237-G1245 [PMID: 18927209 DOI: 10.1152/ajpgi.90537]
- 71 Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Uchiyama K, Bamba S, Tsujikawa T, Naito Y, Fujiyama Y. Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2011; 28: 573-578 [PMID: 21667014 DOI: 10.3892/ijmm.2011.718]
- 72 Laitman LE, Dahan S. Taking inflammatory bowel disease up a Notch. *Immunol Res* 2012; 54: 69-74 [PMID: 22427015 DOI: 10.1007/s12026-012-8314-6]
- 73 Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2251-2260 [PMID: 21987298 DOI: 10.1002/ibd.2161]
- 74 Liu DY, Pan CS, Liu YY, Wei XH, Zhou CM, Sun K, He K, Li C, Yan L, Fan JY, Wang CS, Hibi T, Liu HN, Han JY. Huang Qi Jian Zhong Pellet Attenuates TNBS-Induced Colitis in Rats via Mechanisms Involving Improvement of Energy Metabolism. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 574629 [PMID: 23840258 DOI: 10.1155/2013/574629]
- 75 闫曙光, 惠毅. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞Notch信号通路的影响. *时珍国医国药* 2015; 26: 320-322

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 教授, 主任医师, 研究生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 024-42215137

收稿日期: 2016-01-22

修回日期: 2016-02-04

接受日期: 2016-02-18

在线出版日期: 2016-06-18

Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, the Fifth Clinical College of China Medical University; Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel & Iron (Group), 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2016-01-22

Revised: 2016-02-04

Accepted: 2016-02-18

Published online: 2016-06-18

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NENs) are

a group of heterogeneous, biologically diverse, rare malignancies originated from the peptidergic neurons and neuroendocrine cells. In recent years, the incidence of NENs has been increasing gradually. They typically arise in the pancreas and gastrointestinal tract. Chromogranin A (CgA) has long been used as an important broad-spectrum marker for the identification of NENs. The diagnosis is based on histopathology demonstrating neuroendocrine features such as positive staining for chromogranin A and specific hormones such as gastrin, proinsulin, vasoactive intestinal peptide (VIP) and glucagon. In addition, radiological modalities including computed tomography (CT), positron emission tomography and computed tomography (PET/CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (US), endoscopic ultrasound (EUS), and somatostatin receptor scintigraphy (SRS) can help establish a diagnosis. Surgery is still one of the cornerstones in the management of NENs. This article reviews the current progress in the diagnosis and therapy of NENs of the digestive system, including the pathological features and clinical diagnostic modalities for primary esophageal, gastric, duodenal, small intestinal, appendiceal, colonic, rectal, hepatic, gallbladder, extrahepatic bile duct, and pancreatic NENs, according to a revised system of classification, nomenclature and grading of NENs proposed by the fourth edition of "World Health Organization (WHO) classification of tumours of the digestive system" in 2010, and consensus of diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic NENs (GEP-NENs) proposed by the Chinese Society

背景资料

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类来源于弥散神经内分泌系统的罕见肿瘤, 占所有恶性肿瘤的1%-2%。近30年内NEN的发病率增长了5倍, 2004年美国NEN的发病率约为5.25/100000, 其中来源于消化系统的NEN约占70%。长期以来, NEN在命名和分类上存在不少混乱, 早期诊断十分困难, 进展期NEN的死亡率一直居高不下, 2010年第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统肿瘤分类系统对NEN的命名和分类作了修订, 为消化系统NEN的规范化诊治提供了依据。

同行评议者

时永全, 教授, 主任医师, 第四军医大学西京医院消化内科

■ 研发前沿

寻找在NEN中发生表观遗传学改变的重要驱动基因是当前的研究难点, 这些驱动基因有望成为NEN药物研发的新靶点基因, 为NEN的精准治疗提供思路。

of Clinical Oncology (CSCO) in 2013.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal neuroendocrine neoplasms; Hepatic neuroendocrine neoplasms; Gallbladder neuroendocrine neoplasms; Bile duct neuroendocrine neoplasms; Pancreatic neuroendocrine neoplasms; Diagnosis; Therapy

Huang YQ. Current progress in diagnosis and therapy of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2625-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2625.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2625>

摘要

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一组起源于肽能神经元和神经内分泌细胞、生物学行为呈多样性表现的少见异质性肿瘤。近年来, NEN的发病率呈上升趋势, 其主要来源于胰腺和胃肠道。嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)已作为NEN重要的肿瘤标志物。CgA的组织病理学阳性结果以及胃泌素、胰岛素原、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胰高糖素等特异性激素检测可作为NEN的病理和定性诊断依据。此外, 计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、超声(ultrasound, US)、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、生长抑素受体闪烁成像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)等技术也用于NEN的定位诊断。外科手术仍是NEN的首选治疗。本文结合2010年第4版《世界卫生组织(WHO)消化系统肿瘤分类》对NEN的命名、分类和分级修订标准以及2013年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)对胃肠胰NEN(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)的诊治共识意见, 对近年来消化系统NEN的诊断和治疗进展, 包括原发性食管NEN、胃NEN、十二指肠NEN、小肠NEN、阑尾NEN、结肠NEN、直肠NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、肝外胆管NEN、胰腺NEN进行了详尽阐述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠神经内分泌肿瘤; 肝脏神经内分泌肿瘤; 胆囊神经内分泌肿瘤; 胆管神经内分泌肿瘤; 胰腺神经内分泌肿瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于弥散性神经内分泌细胞的一组少见异质性肿瘤, 本文结合2010年世界卫生组织关于NEN新的分类标准以及2013年中国临床肿瘤学会对胃肠胰NEN的诊治共识, 重点阐述了原发于胃肠道、胰腺、肝脏、胆囊以及肝外胆管NEN的诊断和治疗现状。

黄颖秋. 消化系统神经内分泌肿瘤的诊断和治疗现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2625-2636 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2625.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2625>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)起源于弥散性神经内分泌系统(diffuse neuroendocrine system, DNS)具有胺前体摄取和脱羧基功能(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)的神经内分泌细胞, 即APUD细胞, 是一组异质性显著的肿瘤, 具有从缓慢生长、惰性、低度恶性、显著恶性、高侵袭性和转移性的一系列生物学行为^[1,2]。部分NEN具有家族遗传性倾向, 诸如多发性内分泌瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)、MEN-2、家族性副神经节瘤(paranglioma, PGL)综合征、希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau syndrome)、Carney-Stratakis综合征等, 他们可能与基因突变有关^[3]。根据有无临床症状及激素分泌水平, NEN又被分为功能性和无功能性两大类^[1]。NEN以往相对少见, 过去15年间, NEN的年发病率从2.48/100000上升至5.86/100000, 呈逐年增加趋势, 这可能与诊断技术进步, 确诊率增加有关^[4]。NEN可发生于人体多个器官和组织, 包括胃肠道、胰腺、肝脏、胆囊、胆管、支气管、肺、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺髓质、副神经节以及其他部位的神经内分泌细胞, 其中胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)最为常见, 约占所有NEN的55%-70%^[2,5]。肝脏为GEP-NEN最常见的转移部位, 应根据原发灶部位、分期和分级标准采取相应的治疗方式或联合

治疗手段. 本文结合2010年第4版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)消化系统神经内分泌肿瘤命名和分类方法^[6]以及2013年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)的GEP-NEN专家诊治共识^[7], 就近年来消化系统NEN的诊断和治疗现状概述如下.

1 消化系统NEN的命名

2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》^[6]采用“neuroendocrine neoplasm, NEN”泛指所有源自神经内分泌细胞的肿瘤, 中文译名为“神经内分泌肿瘤”. 根据其分化程度不同, 将高分化NEN命名为“neuroendocrine tumor, NET”, 中文译名为“神经内分泌瘤”, 将低分化NEN命名为“neuroendocrine carcinoma, NEC”, 中文译名为“神经内分泌癌”.

2 消化系统NEN的分类和分级

2010年第4版《WHO消化系统肿瘤分类》^[6]采纳了欧洲神经内分泌肿瘤学会(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)的补充分类方法, 将病理分级和临床分期分开, 而特殊部位神经内分泌肿瘤有其不同的分期系统(表1). 胃肠胰神经内分泌肿瘤按组织学和肿瘤细胞的增殖活性分级, 采用核分裂象和/或Ki-67指数两项指标(表2).

3 中国胃肠胰NEN专家诊治共识

2013年, CSCO结合WHO 2010年版消化系统肿瘤病理分类、ENETS共识、北美神经内分泌肿瘤学会(North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS)共识、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南以及中国版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识, 出台了我国GEP-NEN诊治共识^[7]. 本共识中的NEN是指所有高、中、低分化的神经内分泌瘤; NET(neuroendocrine tumor)是指高、中分化的神经内分泌瘤; NEC(neuroendocrine carcinoma)是指低分化的神经内分泌癌. 本共识将GEP-NEN分为胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, P-NEN)和胃肠道神经内分泌肿瘤(gastrointestinal neuroendocrine neoplasm, GI-NEN)两大部分^[7].

4 消化系统NEN的肿瘤标志物检测

多数GEP-NEN分泌突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬粒素A(chromogranin A, CgA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等神经内分泌标志物, Syn、CgA、NSE的联合血清学检测及免疫组织化学分析常作为NEN的必检项目, 而Ki-67指数的免疫组织化学染色则是NEN不可或缺的诊断步骤^[8]. 其中, CgA是目前公认最有价值的GEP-NEN通用肿瘤标志物, 血浆CgA诊断GEP-NEN的敏感性在51.2%-53.6%之间^[9,10], 特异性在78.6%-87.5%之间^[9,10]. 此外, CgA还可用于GEP-NEN的疗效监测及预后评估^[9,11]. 血浆CgA联合胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)检测可以使P-NEN诊断的敏感性从74%提高至90%^[7]. 然而, 最近Modlin等^[12]研究发现, 采用一种基于血液的新型多基因转录组分析对GEP-NEN诊断的敏感性及其特异性均显著优于血浆CgA检测(分别 $P<0.0001$). 对于功能性P-NEN, 血清相关特异性激素, 如胃泌素、血管活性肠肽、胰高糖素、生长抑素、胰多肽等可作为相应P-NEN的特异性肿瘤标志物^[13]. GI-NEN通常不被分成功能性及非功能性NEN, 但部分GI-NEN可分泌胃泌素及5-羟色胺, 可以有卓-艾氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)及类癌综合征的临床表现, 对此类患者应进行相应的激素检测^[7].

5 消化系统NEN的内镜及影像学检查

消化系统NEN的定位诊断有赖于内镜及影像学检查, 包括内镜、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)、超声内镜引导下细针穿刺吸取术(endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration, EUS-FNA)、超声(ultrasound, US)、腹腔镜超声(laparoscopic ultrasound, LUS)、术中超声(intraoperative ultrasonography, IOUS)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、钙剂动脉激发试验(arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling, ASVS)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、生长抑素受体闪烁成像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)等^[13-15]. 微泡造影剂的应用,

■ 相关报道

阻断程序性死亡蛋白1(PD-1)与其配体(PD-L1)结合可以打破肿瘤细胞对T细胞的免疫逃逸, Grabowski等研究发现, 低分化NEN、高分化NEN的PD-L1表达率分别为100%、50%, 提示抗PD-L1免疫治疗有可能为NEN开辟新的治疗途径.

■ 创新盘点

本文结合2010年第4版《WHO消化系统NEN肿瘤分类标准》以及2013年CSCO关于GEP-NEN的诊治共识,对原发性胃肠道NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、胆管NEN、胰腺NEN的临床特征及治疗现状进行了阐述,提供了大量有价值的信息。

表 1 神经内分泌肿瘤分类

项目	种类
NET	NET 1级(NET G1) NET 2级(NET G2)
NEC	NEC 3级(NEC G3) 小细胞NEC(small cell NEC) 大细胞NEC(large cell NEC) 混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)
部位特异性和功能性NET	EC细胞,分泌5-羟色胺NET(EC cells, 5-HT-secreting NET) 分泌胃泌素NET(gastrin-secreting NET) 节细胞副神经节瘤(ganglion cell paraganglionma) L细胞,分泌高血糖素样肽和PP/PYY NET(L cell, secreting glucagon-like peptide and PP/PYY NET) 分泌生长抑素NET(somatostatin-secreting NET) 杯状细胞类癌(goblet-cell carcinoid) 小管状类癌(tubular carcinoid) 胃泌素瘤(gastrinoma) 高血糖素瘤(glucagonoma) 胰岛素瘤(insulinoma) 生长抑素瘤(somatostatinoma) 血管活性肠肽瘤(vasoactive intestinal peptide tumor, VIPoma)

NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌。

表 2 胃肠胰神经内分泌肿瘤的分级标准

分级	核分裂象数/10 HPF ¹	Ki-67指数(%)
G1(低级别)	<2	≤2
G2(中级别)	≥2且≤20	>2且≤20
G3(高级别)	>20	>20

¹10 HPF = 2 mm²(视野直径0.50 mm, 单个视野面积0.196 mm²)。

使US对NEN肝转移的敏感性从68%提升至99%^[14]。CT对于原发性NEN的敏感性为73%^[14]。MRI、CT、SRS对于NEN肝转移的敏感性分别为95.2%、78.5%、49.3%^[14]。¹⁸F-FDG PET/CT对于高级别NEN更具诊断价值^[14]。将常规钼111(¹¹¹InDT-PA-Octreotide)标记的奥曲肽受体闪烁成像(omatostatin receptor scintigraphy, SRS)与单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT/CT)融合可显著提高NEN的确诊率^[14]。最新的SRS模式采用正电子发射体⁶⁸Ga标记各种生长抑素类似物,包括⁶⁸Ga-DOTATOC、⁶⁸Ga-DOTANOC、⁶⁸Ga-DOTATATE,这些⁶⁸Ga-PET/CT对NEN的敏感性和特异性更高,有助于发现较为隐匿的病灶^[14]。最近, Pfeifer等^[16]在一项前瞻性研究

中发现,⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT对NEN的敏感性和准确率均为97%,而传统的¹¹¹InDT-PA-Octreotide SPECT/CT则分别为87%和88%,因此,⁶⁴Cu-DOTATATE有望成为新一代的PET/CT示踪剂^[16]。EUS及EUS-FNA对P-NEN均有确切的诊断价值^[17,18]。Krishna等^[18]研究显示,EUS-FNA对P-NEN的敏感性、特异性、准确性分别为98.9%、100.0%、99.9%。近年来,随着影像技术的不断进步,越来越多的无功能NEN得以早期发现,治愈率及生存期均显著提高。

6 胃肠道NEN(GI-NEN)

6.1 食管神经内分泌肿瘤 食管神经内分泌肿瘤(esophageal neuroendocrine neoplasm, E-NEN)主要包括典型类癌(typical carcinoid, TC)^[19]、非典型类癌(atypical carcinoid, AC)^[20]、小细胞神经内分泌癌(small cell neuroendocrine carcinoma, SCNEC)^[21,22]、大细胞神经内分泌癌(large cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC)^[23]等。Yagi等^[19]报道1例罕见的食管TC病例,内镜示食管黏膜下肿瘤,直径约3 mm,表面光泽红润,无溃疡或糜烂,放大窄带成像内镜(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)示黏膜下微血管呈网状结构,

EUS示固有肌层内低回声肿瘤, CT未见肿瘤以及其他器官转移征象, 采用内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)切除肿瘤, 放大内镜显示, 切除瘤体网状血管丰富, 免疫病理学示食管TC(NET, 1级), 无淋巴、血管浸润. Shah等^[20]报道1例罕见的食管中段AC病例, 临床特征为进行性吞咽障碍、体质量减轻, 无类癌综合征表现, CT扫描示食管中段侧壁软组织密度肿物致管腔狭窄, 行食管内翻拔脱术(transhiatal esophagectomy)治疗, 组织病理学显示, 瘤细胞呈多形性, 排列成富含血管基质的巢状和梁状, 核分裂象数5-6/10 HPF, 病理诊断为食管AC(NET, 2级). 食管SCNEC十分罕见, 约占全部胃肠道NEN的0.04%-4.60%及食管癌的1.0%-2.8%^[21], 发生转移者预后不佳^[22]. Nayal等^[22]研究发现, SCNEC的常见症状为吞咽困难和体质量减轻, 形态学示小细胞癌特征, 免疫组织化学染色示NEN标志物阳性, 多数患者发生远隔器官转移, 肝脏为最常见部位, 化疗和放疗为主要措施. 最近, Kuriry等^[23]报道1例罕见的食管LCNEC病例, 主要症状为吞咽困难和体质量减轻, 胃镜距门齿23-27 cm处食管见一约4 cm溃疡性肿物, EUS示黏膜下层低回声团, 无淋巴结及血管浸润, CT扫描示食管下段3.2 cm×2.0 cm异常密度肿块, PET/CT显示食管高代谢肿瘤病灶, 左颈部淋巴结、骶骨中部及右髋骨转移, 组织病理学示大细胞癌特征, 瘤细胞呈大多边形, 不规则梁状排列, 免疫组织化学染色示Syn、CgA阳性, Ki-67指数75%, 病理诊断为食管LCNEC(NEC, 3级).

6.2 胃神经内分泌肿瘤 胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasm, G-NEN)是一组具有不同临床病理特征和生物学行为的异质性肿瘤^[24]. G-NEN的主要临床表现为胃息肉、胃溃疡, 也可表现为萎缩性胃炎或卓-艾氏综合征^[7]. G-NEN的内镜检出率近年来逐渐增加, 其发生率约占所有胃息肉的0.6%-2.0%, 占全部NEN的6%^[25]. 根据血浆胃泌素水平及胃pH值, G-NEN主要被分为3种类型, 1型、2型与高胃泌素血症有关, 3型与胃泌素无关^[25]. 1型约占70%-80%, 常伴发慢性萎缩性胃炎、恶性贫血, 肿瘤多发, 瘤体<1 cm, 转移率<5%, Ki-67指数≤2, 核分裂象数<2, 血管受侵罕见, 血浆胃泌素显著升高, 胃pH显著升高, 血浆CgA升高, 预后佳^[25]. 2型约占5%-10%, 常伴发MEN-1

和卓-艾氏综合征, 肿瘤多发, 瘤体<1 cm, 转移率<10%, Ki-67指数≤2, 核分裂象数<2, 血管受侵<10%, 血浆胃泌素显著升高, 胃pH显著下降, 血浆CgA升高, 预后良^[25]. 3型<20%, 肿瘤孤立, 瘤体2-5 cm, 转移率>50%, Ki-67指数>2%, 核分裂象数>2, 血管受侵>50%, 血浆胃泌素正常, 胃pH正常, 血浆CgA正常, 预后差^[25]. 此外, G-NEN还有低分化胃神经内分泌癌^[24]、混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)^[24]、恶性胃饥饿素瘤(malignant gastric ghrelinoma)^[26]、胃神经内分泌癌/鳞状上皮癌碰撞癌^[27]、胃神经内分泌癌/腺癌碰撞癌^[28]、胃大细胞神经内分泌癌/腺癌碰撞癌^[29]等罕见类型. G-NEN组织学形态呈显著多样性, 其组织学分类可能并无直接临床意义^[30]. 1型、2型局部缓慢生长的小病灶(<15-20 mm, Ki-67<2%)通常采用内镜监测^[31], 2型伴有潜在胃泌素瘤者应手术切除以减轻高胃泌素血症, 特异性胃泌素受体拮抗剂YF476或胃泌素抗体也用于1型和2型的治疗^[31], 3型或肿瘤浸润并发转移者应行手术切除, 并联合生长抑素类似物^[31]、细胞毒类抗肿瘤药物^[31]、肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[31,32]. 总之, 内镜监测、内镜切除、生长抑素类似物治疗是1型G-NEN(0-2A期)患者的有效选择^[33], 内镜切除不仅安全有效, 且复发率较低^[34], 对于3型G-NEN无淋巴结浸润, 直径<2 cm的黏膜下肿物, 内镜切除可作为初始治疗^[35].

6.3 十二指肠神经内分泌肿瘤 十二指肠神经内分泌肿瘤(duodenal neuroendocrine neoplasm, D-NEN)的年发病率已从1983年的0.27/100000上升至2010年的1.1/100000($P<0.001$), 术前诊断十分困难, 难与其他十二指肠肿瘤区别, 确诊有赖于组织病理学检查^[36]. D-NEN包括十二指肠类癌瘤(duodenal carcinoid tumors, DCT)^[37,38]、十二指肠神经内分泌癌(duodenal neuroendocrine carcinoma, D-NEC)^[39-41]、十二指肠副神经节瘤(duodenal gangliocytic paraganglioma, DGP)^[42]、分泌生长抑素的十二指肠内分泌肿瘤(somatostatin immunoreactive duodenal neuroendocrine neoplasm, dSOMs)^[43]、分泌胃泌素的十二指肠内分泌肿瘤^[44]、壶腹部类癌瘤(ampullary carcinoid tumors, ACT)^[45]、壶腹部神经内分泌癌(ampullary neuroendocrine carcinoma, ANEC)^[45]、壶腹混合性腺神经内

应用要点

本文结合大量最新文献资料, 对原发性食管NEN、胃NEN、十二指肠NEN、小肠NEN、阑尾NEN、结肠NEN、直肠NEN、肝脏NEN、胆囊NEN、胆管NEN、胰腺NEN的临床病理特征及治疗现状进行了阐述, 内容详实丰富, 对临床工作有指导意义.

名词解释

多发性内分泌肿瘤1型: 是一种以累及甲状腺、胰岛细胞和垂体前叶的家族性常染色体显性遗传性肿瘤疾病, 临床表现复杂, 两个或两个以上的内分泌腺体发生功能性NEN, 而引起相应激素过剩的临床症候群。

分泌癌(ampullary mixed adenoneuroendocrine carcinoma, AMANEC)^[46]等类型。对于直径<20 mm无转移的黏膜下D-NEN, 可行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)治疗^[47], 而对直径≤10 mm的D-NEN, 可采用套扎器法内镜下黏膜切除术(endoscopic submucosal resection with a ligation device, ESMRL)治疗^[48]。动脉期或静脉期的DCT病灶均可强化, 若增强CT扫描未见十二指肠原发病灶, 临近淋巴结的增强扫描有助于提供DCT的线索^[38], 对于直径≤10 mm的表浅DCT, 可在EUS引导下内镜下尼龙绳结扎法治疗^[49], 而对于生长缓慢, 无血管浸润, 直径<10 mm的黏膜下DCT可采用EMR或ESD治疗, 其5年生存率可达98.9%-100.0%^[37]。低分化D-NEC恶性度高, 常发生肺转移, 少数以肝脏多发转移及骨转移为首发症状^[39], 对于发生远隔器官转移的D-NEC患者, 氨柔比星可作为补救性化疗的有效选择^[40]。手术仍是治疗D-NEC的首选方法, 也是唯一可治愈的治疗方式, 行胰十二指肠切除术的D-NEC患者均长期存活, 而姑息性治疗者均已死亡^[41]。DGP罕见, 最常发生于十二指肠降段, 其典型组织学特征由3种细胞构成: 上皮样神经内分泌细胞、梭形的许旺细胞、神经节细胞, 多数DGP为良性, 可行ESD局灶切除, 少数发生淋巴结和肝脏转移者, 应行化疗^[42]。dSOMs罕见, 多数无生长抑素瘤综合征, 预后与肿瘤分级、浸润程度、Ki-67>5%相关^[43]。ACT相对罕见, 瘤体较小, 淋巴结转移率为28.5%, 5年和10年生存率分别为82%、71%^[45]。高级别ANEC罕见, 瘤体较大, 淋巴结转移率为62%, 5年生存率为15.7%^[45]。小细胞、大细胞ANEC十分罕见, 分别占57例高分化ANEC中的9例和6例^[45]。AMANEC非常罕见, 其形态学呈腺癌和神经内分泌癌表型^[46]。14例AMANEC中, 腺癌类型依次为肠型腺癌(6/14)、杯状细胞型类癌(3/14)、印戒细胞癌(2/14)、胰胆管型腺癌(2/14)、胰腺腺泡细胞癌(1/14)^[46]。肠型、杯状细胞型AMANEC无远隔转移及死亡, 而印戒细胞型、胰胆管型、胰腺腺泡型AMANEC的远隔转移率及病死率均为80%^[46]。总之, 壶腹部NEN的生存率低于十二指肠NEN, 但对于局部切除的NEN, 二者的生存率相似^[50]。

6.4 小肠神经内分泌肿瘤

小肠神经内分泌肿瘤(small intestine neuroendocrine neoplasm, SI-NEN)的发病率近几十年来显著增加^[51,52], 每年

的新发病率为0.86/100000^[52]。SI-NEN可能有遗传或家族性特征^[53], 常发生淋巴结或远隔器官转移^[51], 进展期不可切除的肿瘤生存期很短^[52]。绝大多数的SI-NEN为低级别肿瘤(Ki-67<2%), 88.1%的患者有淋巴结转移, 57.1%有肝转移, 2.4%有腹膜转移, 1.2%有骨转移^[51]。SI-NEN最易出现类癌综合征的症状^[7]。研究^[52]显示, 血液循环肿瘤细胞(circulating tumor cells)和肿瘤源性RNA(tumor-derived RNA)有望成为SI-NEN新的标志物。Salaria等^[54]发现, 95%的回肠NEN患者CD24(干细胞标志物)表达阳性, 而十二指肠NEN、胰腺NEN的CD24表达仅为15%和5%(分别 $P<0.01$), 此外, 回肠NEN的转移灶也呈CD24阳性表达, 提示CD24表达对回肠NEN可能有诊断和治疗价值^[54]。尽管US、CT、胶囊内镜等检查有助于发现SI-NEN病灶, 但术前的影像诊断率仅为70%, 细致的术中探查优于任何影像检查技术^[51]。SI-NEN对细胞毒化疗药物耐药^[52], 多种治疗模式联合应用有助于延长生存期^[51]。家族性SI-NEN通常无症状, 可通过积极筛查确诊, 早期发现可增加手术切除机会, 改变其自然史, 甚至可以治愈^[53]。TNM分期和分级有助于SI-NEN的预后评估, 空回肠NEN在瘤体很小时即发生淋巴结、腹腔及肝脏的多发转移, 生存期约为2年^[55]。术前的肠系膜淋巴结转移分级可能有助于SI-NEN的标准化规范手术治疗^[56]。II期临床试验证实了长效生长抑素类似物兰瑞肽(lanreotide)对进展期SI-NEN的抗肿瘤活性, 哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂依维莫司(everolimus, RAD001)是治疗SI-NEN的另一种选择, 但RAD001的确切疗效仍在验证中^[52]。全基因组外显子测序发现了在SI-NEN发生表观遗传学改变的一系列重要驱动基因, 如*SRC*、*SMAD*基因、极光激酶、表皮生长因子受体、热休克蛋白90、血小板衍生生长因子受体、RAC α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1或AKT2)相互排斥放大以及其他mTOR/PI3K/Akt信号基因, 从药物研发的角度选择影响上述基因的突变, 有望为SI-NEN提供新的靶向基因治疗^[52]。通过小部分基因插入或删除可致8%的SI-NEN患者*CDKN1B*基因失活, 提示细胞周期抑制剂可作为SI-NEN新的候选药物^[52]。此外, Sabet等^[57]研究显示, ¹⁷⁷Lu标记的生长抑素类似物肽受体放射性核素(PRRT)治

疗对进展期SI-NEN耐受性良好,且效果显著。

6.5 阑尾神经内分泌肿瘤 阑尾神经内分泌肿瘤(appendiceal neuroendocrine neoplasm, A-NEN)的术前诊断仍面临挑战,除非患者有典型的类癌综合征表现或肿瘤转移征象^[58]。大多数病例是在术后对阑尾切除标本的组织病理学检查时被偶然发现,因此对阑尾切除标本的常规精确检查至关重要^[58]。A-NEN的年发病率约为0.15/100000,约占阑尾切除病例的(3-5)/1000,5年生存率依次为局限性病变者95%-100%,局部病变者85%-100%,远隔器官转移者约25%^[59]。CgA可作为替代指标,但尚未确定其对A-NEN有特定的诊断和随访价值^[59]。单独行腹部CT或MRI检查有助于排除淋巴结或远隔转移,对直径>2 cm伴阑尾系膜深部或血管浸润的肿瘤,腹部CT、MRI、SRS与SPECT/CT联合或生长抑素受体PET/CT与三相增强CT联合可能有助于确定或排除潜在的远隔浸润病灶^[59]。对于边缘清晰直径≤1 cm伴浆膜或阑尾系膜浸润3 mm的A-NEN,阑尾切除术后一般无再发风险^[59]。对于直径<1 cm且边界清晰的原发性肿瘤,单独的阑尾切除术已足够,而对于更大的肿瘤建议行右半结肠切除术治疗^[58]。但Nussbaum等^[60]对916例A-NEN研究发现,对于直径1-2 cm的肿瘤,正规的右半结肠切除术即便对高级别的肿瘤似乎也并未改善生存期,提示单独的阑尾切除术可用于全部<2 cm的肿瘤。此外,生长抑素类似物是目前唯一证实对A-NEN有效的药物^[7]。

6.6 结肠神经内分泌肿瘤 结肠神经内分泌肿瘤(colon neuroendocrine neoplasm, C-NEN)发病率非常低,约占全部消化道NEN的4%-8%^[61]。C-NEN的临床表现多无特异性,其原发灶的症状与结肠癌类似^[7]。Shafqat等^[62]对1367例C-NEN(小细胞型和非小细胞型)研究发现,全部C-NEN的5年生存率为16.3%,而I期、II期、III期、IV期C-NEN则分别为57.4%、56.4%、26.3%、3.0%,小细胞型C-NEN的生存率低于非小细胞型(10% vs 19%)。高级别C-NEN(低分化NEN)罕见,发病率不足结肠恶性肿瘤的1%,预后很差^[63]。Smith等^[63]研究显示,高级别C-NEN的平均生存期为13.2 mo,67%发生转移,转移和非转移性病例的3年总生存期(overall survival, OS)分别为5%和18%,对化疗应答是转移性病例与生存期相关的唯

一因素,而非转移性病例与生存期相关的唯一因素是肿瘤中的腺癌成分,肿瘤切除与转移和非转移性病例的生存期均不相关。此研究^[63]表明,高级别C-NEN是预后极差的恶性肿瘤。

6.7 直肠神经内分泌肿瘤 直肠神经内分泌肿瘤(rectal neuroendocrine neoplasm, R-NEN)在GEP-NEN中的发病率最高,约占全部NEN的17.7%和GEP-NEN的29.0%^[64]。R-NEN原发灶的症状与直肠癌相似^[7]。Weinstock等^[64]采用ENETS和NANETS的肿瘤分期、分级系统对141例R-NEN患者回顾性研究发现,肿瘤平均直径为0.88 cm,直径<1 cm的肿瘤占75.6%,I期、II期、III期、IV期肿瘤分别为79.4%、2.8%、5.0%、12.8%,而G1、G2、G3肿瘤分别为88.1%、3.6%、8.3%,G1肿瘤中,94.6%为I期,5.4%为IV期,所有141例患者的中位生存期为6.8年(0.8-34.7年),G1、G2、G3肿瘤患者的5年生存率分别为87.7%、47.6%、33.3%。Li等^[65]对156例R-NEN的回顾性分析显示,全部患者的总体5年生存率为95.7%,浸润深度是独立的预后因素($P<0.001$),淋巴结转移率为7.7%,淋巴结转移与浸润深度和肿瘤大小密切相关(分别 $P=0.003$, $P=0.006$),提示R-NEN的手术方法应根据肿瘤大小、浸润深度及淋巴结转移等因素综合考虑^[65]。对于直径<15 mm局限于黏膜下层且无转移的R-NEN,采用EMR、ESD等内镜治疗技术可取得非常满意的疗效^[66]。除此之外,对R-NEN还可应用生长抑素类似物治疗^[7]。

同行评价

本文系统地回顾了消化系统神经内分泌肿瘤的诊治情况,对于临床工作有重要的指导意义。

7 肝脏神经内分泌肿瘤

原发性肝脏神经内分泌肿瘤(primary hepatic neuroendocrine neoplasm, PH-NEN)远比GI-NEN罕见,临床上见到的肝脏NEN大多为GEP-NEN转移所致,因此确诊PH-NEN十分困难,治疗也面临诸多挑战^[67]。Wang等^[68]对29例PH-NEN的CT、MRI特征与病理分级对比发现,G1肿瘤在增强CT、MRI扫描的动脉期呈孤立性强化结节,动态增强曲线示动脉期迅速强化,G2肿瘤呈单一或多个分布,结节或边缘环形强化,G3肿瘤呈多个病灶,瘤内坏死、出血,提示CT和MRI能反映PH-NEN的肿瘤分级和病理特征,有助于PH-NEN的确定诊断^[68]。Wang等^[67]对10例PH-NEN的回顾性研究发现,7例患者的US、CT和/或MRI显示肝脏有囊实性肿块,1、2、

3、6年的无病生存期分别为80.0%、46.2%、46.2%、0.0%，总体生存率分别为100.0%、67.1%、67.1%、33.6%，早期(I期、II期)患者的无病生存期和总体生存率与进展期(III期、IV期)患者相似，单一治疗的无病生存期和总体生存率显著低于联合治疗者。此研究表明，PH-NEN的发生发展过程有其独特性，原发性肝癌的分期标准可能不适合PH-NEN，更方便有效的影像学特征及实验室检查仍有待确定，积极联合采取手术切除、肝动脉化疗栓塞、化疗和射频消融术等治疗措施，有助于PH-NEN或复发者取得更好疗效，并有望延长无病生存期和总体生存率^[67]。

8 胆囊神经内分泌肿瘤

原发性胆囊神经内分泌肿瘤(gallbladder neuroendocrine neoplasm, GB-NEN)十分罕见，约占全部NEN的0.5%，对其生物学行为知之甚少，其临床症状及影像学特征均无明显特异性，个别病例有类癌综合征，其诊断主要依赖于病理学检查，普遍恶性程度较高，预后差，目前尚无确切的治疗方案^[69]。GB-NEN包括NET(G1、G2)、小细胞型NEC(SCNEC)、大细胞型NEC(LCNEC)、混合性腺NEC(MANEC)^[70]。Eltawil等^[69]研究显示，278例GB-NEN的平均生存期为9.8 mo，NET、SCNEC的5年生存率分别为36.9%、0.0%。Kamboj等^[70]对19例GB-NEC研究发现，SCNEC 16例，LCNEC 2例，MANEC 1例，肿瘤分期均为III期或IV期并远隔转移，5例Ki-67指数介于20%-50%之间，8例>50%，14例患者平均生存期为3 mo，5例患者失访。根治性切除术后积极辅助放化疗可能有助于缓解症状，延长生存期^[70]。

9 胆管神经内分泌肿瘤

原发性肝外胆管神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm of the extrahepatic bile duct, EB-NEN)非常罕见，无特殊临床表现，很少伴有类癌综合征，术前诊断十分困难^[71]。Michalopoulos等^[71]的一项回顾性研究发现，60.3%的患者有黄疸，9.2%有瘙痒，19.2%合并胆管结石，9.0%有血管活性肠肽相关症状，19.2%位于肝总管和近端胆总管，手术是治疗EB-NEN的主要手段。Hong等^[72]对11例EB-NEN回顾性分析显示，7例为NEC(64%)，3例为MANEC(27%)，1例为NET(9%)。CT扫描显

示，7例位于胆总管(64%)，2例位于肝总管(18%)，2例位于胆囊管(18%)，5例肿瘤为结节型(45%)，5例为胆管腔内生长型(45%)，1例为胆管周围浸润型(9%)^[72]。PET/CT扫描显示，8例NEC的FDG活性增加^[72]。提示，EB-NEN的最常见部位为胆总管，绝大多数肿瘤为结节型和胆管腔内生长型^[72]。

10 胰腺神经内分泌肿瘤

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasm, P-NEN)较罕见，年发病率约为0.43/100000，约占全部胰腺肿瘤的1%-2%，占全部NEN的7%，仅次于GI-NEN^[73]。大多数的P-NEN零星发病，但大约10%的P-NEN与潜在的遗传综合征，如MEN-1、MEN-4、希佩尔-林道综合征、神经纤维瘤病I型(neurofibromatosis type I, NF-1)、结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)等疾病相关^[3,73]。P-NEN分功能性和非功能性2种，国外资料显示，大约90%P-NEN为非功能性^[73]。但国内资料却大相径庭，功能性P-NEN占89.6%^[7]。非功能性P-NEN可能没有任何症状，多为体检发现，或因肿块压迫引起黄疸、疼痛、消化道梗阻等症状^[7]。最常见的功能性P-NEN为胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、VIP瘤、生长抑素瘤^[13,73]。胰岛素瘤约占功能性P-NEN的35%-40%，胃泌素瘤约占16%-30%，胰高血糖素瘤和VIP瘤则均不足10%，生长抑素瘤则不足5%^[73]。CgA对P-NEN的敏感性和特异性分别为72%-100%和50%-80%，并用于治疗监测和预后评估，而NSE的敏感性和特异性则分别为30%-40%和100%，CgA和NSE的联合检测可改善单独检测的敏感性^[73]。CT、MRI、SRS、PET/CT、EUS等有助于P-NEN的定位诊断^[73]。EUS-FNA的敏感性、特异性、准确性分别为84.5%、99.4%、97.3%^[74]。EUS引导下射频消融术(EUS-radiofrequency ablation, EUS-RA)对P-NEN的治疗也安全有效^[75]。手术切除仍是P-NEN的唯一有效治疗方法^[13,76]。对于局部浸润或转移者，应行扩大根治术，有时甚至需要切除多个器官，对于肝转移者，若技术可行，>90%的瘤体可行减瘤术，有望延长总体生存期^[76]。Gratian等^[77]对1854例非功能性P-NEN的回顾性研究发现，直径≤0.5 cm的肿瘤中，33%区域淋巴结转移，11%远隔转移，5年总体生存期未手术者为27.6%，而与之比较，部分

胰腺切除术者为83.0%, 胰十二指肠切除术者为 72.3%, 全胰腺切除术者为86.0%($P<0.01$)。此研究表明, 术式与总体生存期无关^[77]。对于不可切除的P-NEN, 应首选化疗, 舒尼替尼的适应症也仅限于P-NEN^[7]。此外, 生长抑素类似物、细胞毒性化疗药物、靶向或生物制剂等也用于P-NEN的治疗, 依维莫司单独或联合长效帕瑞肽(signifor)治疗进展期P-NEN的II期临床试验效果仍有待于进一步验证^[78]。

11 结论

NEN是一组异质性非常显著的肿瘤, 消化系统NEN在其组织形态学、免疫表型以及生物学行为等方面均有各自特征, 临床罕见, 表现复杂, 诊断困难。2010年第4版《WHO消化系统肿瘤》分类标准的颁布实施以及2013年CSCO中国GEP-NEN专家诊治共识的出台, 对于规范NEN的诊治流程有重要意义。随着基础与转化医学研究的日渐深入和备受重视, NEN的分子生物学研究已取得一些进展, 寻找NEN诊治的新靶点和新方法已成为当今的研究热点和未来的努力方向。目前我国尚无消化系统NEN的相关数据库, 也缺乏多中心的合作研究, 期望在不久的将来能得以实现。

12 参考文献

- 1 Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 21-48 [PMID: 26614367 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.08.006]
- 2 Fraenkel M, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 1-23 [PMID: 26303701 DOI: 10.1159/000381970]
- 3 PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Genetics of endocrine and neuroendocrine neoplasias (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), 2002-2015 Nov 12. [PMID: 26389271]
- 4 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-597 [PMID: 25312765 DOI: 10.1002/cncr.29099]
- 5 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 6 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010
- 7 CSCO神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识. *临床肿瘤学杂志* 2013; 18: 815-832
- 8 Guadagno E, Caro Mdel B, Insabato L. An update on the pathology of neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed)* 2016; 8: 1-12 [PMID: 26709892]
- 9 Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e247 [PMID: 25501094 DOI: 10.1097/MD.0000000000000247]
- 10 Hijioka M, Ito T, Igarashi H, Fujimori N, Lee L, Nakamura T, Jensen RT, Takayanagi R. Serum chromogranin A is a useful marker for Japanese patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Sci* 2014; 105: 1464-1471 [PMID: 25220535 DOI: 10.1111/cas.12533]
- 11 Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciafardini C, Galeazzi M, Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 240-249 [PMID: 25428270 DOI: 10.1159/000369818]
- 12 Modlin IM, Kidd M, Bodei L, Drozdov I, Aslanian H. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1223-1232 [PMID: 26032155 DOI: 10.1038/ajg.2015.160]
- 13 黄颖秋. 胰腺内分泌肿瘤的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1541-1549
- 14 Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159-168 [PMID: 26257863 DOI: 10.2217/ije.1440]
- 15 Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 73-87 [PMID: 26303705 DOI: 10.1159/000382059]
- 16 Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, Berthelsen AK, Langer SW, Rasmussen P, Elema D, von Benzon E, Højgaard L, Kjaer A. 64Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with 111In-DTPA-Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med* 2015; 56: 847-854 [PMID: 25952736 DOI: 10.2967/jnumed.115.156539]
- 17 Unno J, Kanno A, Masamune A, Kasajima A, Fujishima F, Ishida K, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. The usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors based on the World Health Organization classification. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1367-1374 [PMID: 25180490 DOI: 10.3109/00365521.2014.934909]
- 18 Krishna SG, Bhattacharya A, Li F, Ross WA, Ladha H, Porter K, Atiq M, Bhutani MS, Lee JH. Diagnostic Differentiation of Pancreatic Neuroendocrine Tumor From Other Neoplastic Solid Pancreatic Lesions During Endoscopic

- Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Pancreas* 2016; 45: 394-400 [PMID: 26418912 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000488]
- 19 Yagi M, Abe Y, Sasaki Y, Nomura E, Sato T, Iwano D, Yoshizawa K, Sakuta K, Kanno N, Nishise S, Ueno Y. Esophageal carcinoid tumor treated by endoscopic resection. *Dig Endosc* 2015; 27: 527-530 [PMID: 25283957 DOI: 10.1111/den.12385]
 - 20 Shah MJ, Birwa SB, Samanta ST, Patel MA. Atypical carcinoid of the esophagus. *Indian J Pathol Microbiol* 2015; 58: 223-225 [PMID: 25885140 DOI: 10.4103/0377-4929.155322]
 - 21 Huang YL, Chou SH, Chai CY, Hsu JS. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 108-109 [PMID: 25645990 DOI: 10.1016/j.kjms.2014.11.007]
 - 22 Nayal B, Vasudevan G, Rao AC, Kudva R, Valliathan M, Mathew M, Rao L. Primary small cell carcinoma of the esophagus - An eight year retrospective study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: EC04-EC06 [PMID: 26155481 DOI: 10.7860/JCDR/2015/12464.5927]
 - 23 Kuriry H, Swied AM. Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Esophagus: A Case from Saudi Arabia. *Case Rep Gastroenterol* 2015; 9: 327-334 [PMID: 26600769 DOI: 10.1159/000441381]
 - 24 La Rosa S, Vanoli A. Republished: gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *Postgrad Med J* 2015; 91: 163-173 [PMID: 25740317 DOI: 10.1136/postgradmedj-2014-202515rep]
 - 25 Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1071-1084 [PMID: 24628514 DOI: 10.1111/apt.12698]
 - 26 Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Sundin A, Eriksson BK, Oberg KE, Janson ET. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3739-3744 [PMID: 15292299 DOI: 10.1210/jc.2003-032118]
 - 27 Erkol B, Tilki M, Comunoğlu N, Öven Ustaahoğlu BB, Aker F, Sürmelioglu A, Telli F, Gemici C, Kılıçoğlu ZG, Yeşil A. Neuroendocrine/squamous gastric collision tumor: A rare entity. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25 Suppl 1: 282-283 [PMID: 25910342 DOI: 10.5152/tjg.2014.5425]
 - 28 Kadowaki Y, Nishimura T, Komoto S, Yuasa T, Tamura R, Okamoto T, Ishido N. Gastroduodenal intussusception caused by a gastric collision tumor consisting of adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8: 89-94 [PMID: 24803892 DOI: 10.1159/000356818]
 - 29 Jang KY, Moon WS, Lee H, Kim CY, Park HS. Gastric collision tumor of large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma--a case report. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 387-390 [PMID: 19945227 DOI: 10.1016/j.prp.2009.09.003]
 - 30 Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, Ohashi M, Morita S, Taniguchi H, Katai H, Tsuda H, Kushima R. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 949-959 [PMID: 23759931 DOI: 10.1097/PAS.0b013e31828ff59d]
 - 31 Kidd M, Gustafsson BI. Management of gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms). *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 467-472 [PMID: 22976575 DOI: 10.1007/s11894-012-0289-x]
 - 32 van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R1-R8 [PMID: 25117465 DOI: 10.1530/EJE-14-0488]
 - 33 Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Berretti D, Castellani D, Cacciari G, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. *Endocrine* 2016; 51: 131-139 [PMID: 25814125 DOI: 10.1007/s12020-015-0584-z]
 - 34 Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 71-74 [PMID: 24165913 DOI: 10.1002/jso.23477]
 - 35 Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8703-8708 [PMID: 24379589 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8703]
 - 36 Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, Vohra NA, Zervos EE. Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease? *Surgery* 2015; 158: 466-471 [PMID: 26013986 DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.042]
 - 37 Harada H, Suehiro S, Shimizu T, Katsuyama Y, Hayasaka K, Ito H. Ligation-assisted endoscopic submucosal resection with circumferential mucosal incision for duodenal carcinoid tumor. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10041-10044 [PMID: 26379409 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.10041]
 - 38 Tsai SD, Kawamoto S, Wolfgang CL, Hruban RH, Fishman EK. Duodenal neuroendocrine tumors: retrospective evaluation of CT imaging features and pattern of metastatic disease on dual-phase MDCT with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 2015; 40: 1121-1130 [PMID: 25504375 DOI: 10.1007/s00261-014-0322-7]
 - 39 Guo T, Ng KK, Chiang HW, Ma MF, Lin Y, Qian JM. Duodenal Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Disseminated Liver and Bone Metastases as the Primary Manifestation: Case Report and Literature Review. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 305-309 [PMID: 25564359 DOI: 10.1007/s12013-014-0430-6]
 - 40 Inoue T, Sano H, Mizushima T, Nishie H, Iwasaki H, Okumura F. A Case of Duodenal Neuroendocrine Carcinoma Treated with Amrubicin as Second-line Chemotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 379-382 [PMID: 26405711 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.243.ino]
 - 41 李成刚, 刘荣, 赵之明, 胡明根. 十二指肠神经内分泌癌8例临床分析. *解放军医学院学报* 2013; 34: 140-147
 - 42 Park HK, Han HS. Duodenal Gangliocytic Paraganglioma With Lymph Node Metastasis. *Arch*

- Pathol Lab Med* 2016; 140: 94-98 [PMID: 26717062 DOI: 10.5858/arpa.2014-0456-RS]
- 43 Engelund Luna I, Monrad N, Binderup T, Boisen Thøgersen C, Hilsted L, Jensen C, Federspiel B, Knigge U. Somatostatin Immunoreactive Pancreatic-Duodenal Neuroendocrine Neoplasms Twenty-three cases evaluated according to the WHO 2010 Classification. *Neuroendocrinology* 2015 Oct 28. [Epub ahead of print] [PMID: 26505735 DOI: 10.1159/000441605]
- 44 Rosentraeger MJ, Garbrecht N, Anlauf M, Raffel A, Knoefel WT, Wiedenmann B, Klöppel G. Syndromic versus non-syndromic sporadic gastrin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum: comparison of pathological features and biological behavior. *Virchows Arch* 2016; 468: 277-287 [PMID: 26649731 DOI: 10.1007/s00428-015-1890-9]
- 45 Albores-Saavedra J, Hart A, Chablé-Montero F, Henson DE. Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of Vater: a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program-a population based study. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1692-1696 [PMID: 21043824 DOI: 10.1043/2009-0697-OAR.1]
- 46 Zhang L, DeMay RM. Cytological features of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla: two case reports with review of literature. *Diagn Cytopathol* 2014; 42: 1075-1084 [PMID: 24554593 DOI: 10.1002/dc.23107]
- 47 Shroff SR, Kushnir VM, Wani SB, Gupta N, Jonnalagadda SS, Murad F, Early DS, Mullady DK, Edmundowicz SA, Azar RR. Efficacy of Endoscopic Mucosal Resection for Management of Small Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015; 25: e134-e139 [PMID: 26271024 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000192]
- 48 Osera S, Oono Y, Ikematsu H, Yano T, Kaneko K. Endoscopic submucosal resection with a ligation device for the treatment of duodenal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2015 Dec 16. [Epub ahead of print] [PMID: 26675937 DOI: 10.1007/s00464-015-4703-y]
- 49 Scherer JR, Holinga J, Sanders M, Chennat J, Khalid A, Fasanella K, Singhi AD, McGrath K. Small duodenal carcinoids: a case series comparing endoscopic resection and autoamputation with band ligation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 289-292 [PMID: 24518797 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000085]
- 50 Randle RW, Ahmed S, Newman NA, Clark CJ. Clinical outcomes for neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a population-based study. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 354-362 [PMID: 24114680 DOI: 10.1007/s11605-013-2365-4]
- 51 Clift AK, Faiz O, Al-Nahhas A, Bockisch A, Liedtke MO, Schloerick E, Wasan H, Martin J, Ziprin P, Moorthy K, Frilling A. Role of staging in patients with small intestinal neuroendocrine tumours. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 180-188; discussion 188 [PMID: 26394880 DOI: 10.1007/s11605-015-2953-6]
- 52 Banck MS, Beutler AS. Advances in small bowel neuroendocrine neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 163-167 [PMID: 24441281 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000043]
- 53 Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, Straughan DM, Trivedi AN, Lim RM, Joy G, Voellinger MT, Tang DM, Venkatesan AM, Chen CC, Louie A, Quezado MM, Forbes J, Wank SA. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery* 2016; 159: 350-356 [PMID: 26454678 DOI: 10.1016/j.surg.2015.05.041]
- 54 Salaria S, Means A, Revetta F, Idrees K, Liu E, Shi C. Expression of CD24, a Stem Cell Marker, in Pancreatic and Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 642-648 [PMID: 26386086 DOI: 10.1309/AJCPMZY5P9TWNJJV]
- 55 Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, Srinivasan P, Heaton N, Jervis N, Quaglia A, Vivian G, Ramage JK. ENETS TNM staging predicts prognosis in small bowel neuroendocrine tumours. *ISRN Oncol* 2013; 2013: 420795 [PMID: 23533809 DOI: 10.1155/2013/420795]
- 56 Lardièrre-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme MP, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brix H, Hentic O, Ruszniewski P, Cadiot G, Panis Y, Kianmanesh R. Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology* 2015 Oct 8. [Epub ahead of print] [PMID: 26445315 DOI: 10.1159/000441423]
- 57 Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, Aouf A, Sabet A, Simon B, Mayer K, Biersack HJ, Ezziddin S. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1238-1246 [PMID: 25808630 DOI: 10.1007/s00259-015-3041]
- 58 Amr B, Froghi F, Edmond M, Haq K, Thengungal Kochupapay R. Management and outcomes of appendicular neuroendocrine tumours: Retrospective review with 5-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1243-1246 [PMID: 26188371 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.06.010]
- 59 Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156 [PMID: 22262080 DOI: 10.1159/000335629]
- 60 Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, Tyler DS, Blazer DG. Management of 1- to 2-cm carcinoid tumors of the appendix: Using the national cancer data base to address controversies in general surgery. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 894-903 [PMID: 25840530 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.005]
- 61 Lin HH, Lin JK, Jiang JK, Lin CC, Lan YT, Yang SH, Wang HS, Chen WS, Lin TC, Liang WY, Chang SC. Clinicopathological analysis of colorectal carcinoid tumors and patient outcomes. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 366 [PMID: 25433951 DOI: 10.1186/1477-7819-12-366]
- 62 Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of patients with neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 294-303 [PMID: 25664707]

- DOI: 10.1097/DCR.000000000000298]
- 63 Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2956-2962 [PMID: 24763982 DOI: 10.1245/s10434-014-3725-3]
 - 64 Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, Warner RR, Itzkowitz S, Kim MK. Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 180-187 [PMID: 24080744 DOI: 10.1159/000355612]
 - 65 Li P, Wu F, Zhao H, Dou L, Wang Y, Guo C, Wang G, Zhao D. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 13331-13338 [PMID: 26722537]
 - 66 Sung HY, Kim SW, Kang WK, Kim SY, Jung CK, Cho YK, Park JM, Lee IS, Choi MG, Chung IS. Long-term prognosis of an endoscopically treated rectal neuroendocrine tumor: 10-year experience in a single institution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 978-983 [PMID: 22647741 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283551e0b]
 - 67 Wang LM, An SL, Wu JX. Diagnosis and therapy of primary hepatic neuroendocrine carcinoma: clinical analysis of 10 cases. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2541-2546 [PMID: 24761861]
 - 68 Wang LX, Liu K, Lin GW, Jiang T. Primary hepatic neuroendocrine tumors: comparing CT and MRI features with pathology. *Cancer Imaging* 2015; 15: 13 [PMID: 26272674 DOI: 10.1186/s40644-015-0046-0]
 - 69 Eltawil KM, Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: an evaluation and reassessment of management strategy. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 687-695 [PMID: 20375728 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d7a6d4]
 - 70 Kamboj M, Gandhi JS, Gupta G, Sharma A, Pasricha S, Mehta A, Chandragouda D, Sinha R. Neuroendocrine carcinoma of gall bladder: A series of 19 cases with review of literature. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 356-364 [PMID: 26208508 DOI: 10.1007/s12029-015-9745-9]
 - 71 Michalopoulos N, Papavramidis TS, Karayannopoulou G, Pliakos I, Papavramidis ST, Kanellos I. Neuroendocrine tumors of extrahepatic biliary tract. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 765-775 [PMID: 24917351 DOI: 10.1007/s12253-014-9808-4]
 - 72 Hong N, Kim HJ, Byun JH, Kim SY, Kim KW, Kim JH, Hong SM. Neuroendocrine neoplasms of the extrahepatic bile duct: radiologic and clinical characteristics. *Abdom Imaging* 2015; 40: 181-191 [PMID: 25008023 DOI: 10.1007/s00261-014-0191-0]
 - 73 McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg* 2014; 3: 258-275 [PMID: 25493258 DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.06.03]
 - 74 Hijioka S, Hara K, Mizuno N, Imaoka H, Bhatia V, Mekky MA, Yoshimura K, Yoshida T, Okuno N, Hieda N, Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Yatabe Y, Shimizu Y, Niwa Y, Yamao K. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS-FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol* 2016 Jan 14. [Epub ahead of print] [PMID: 26768605 DOI: 10.1007/s00535-016-1164-6]
 - 75 Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, Kaba I, Beckebaum S, Drymoussis P, Kahaleh M, Brugge W. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 52-59 [PMID: 25914783 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52]
 - 76 D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, Kleeff J. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13893-13898 [PMID: 25320524 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13893]
 - 77 Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3515-3521 [PMID: 24841347 DOI: 10.1245/s10434-014-3769-4]
 - 78 Raj N, Reidy-Lagunes D. Systemic therapies for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30: 119-133 [PMID: 26614372 DOI: 10.1016/j.hoc.2015.09.005]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



谈精准微创外科时代的心理微创观

徐力善, 翟博

徐力善, 翟博, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科, 黑龙江省哈尔滨市 150001

翟博, 副主任医师, 主要从事肝胆外科、微创外科基础与临床的研究工作。

作者贡献分布: 本文由徐力善撰写; 翟博构思修改。

通讯作者: 翟博, 副主任医师, 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区颐园街37号, 哈尔滨医科大学附属第四医院肝胆外科。
zaibo1999@126.com
电话: 0451-82576683

收稿日期: 2016-01-23
修回日期: 2016-03-14
接受日期: 2016-03-22
在线出版日期: 2016-06-18

Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery

Li-Shan Xu, Bo Zhai

Li-Shan Xu, Bo Zhai, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Bo Zhai, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 37 Yiyuan Street, Nangang District, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zaibo1999@126.com

Received: 2016-01-23
Revised: 2016-03-14
Accepted: 2016-03-22
Published online: 2016-06-18

Abstract

Today, we have entered an era of precise minimally invasive surgery. Psychological trauma has not attracted enough attention

compared with the physiological trauma. The medical procedure will have positive or negative psychological effects on patients. The concept of minimal psychological trauma is proposed to change the negative psychological effect to a positive psychological effect. Patient-doctor communication, incision dressing and suture, psychological counseling, postoperative analgesia and so on are all involved in the concept of minimal psychological trauma. This concept allows us to enlarge the field of vision to the entire perioperative period, and contributes to the achievement of comprehensive and seamless minimally invasive services. The principle of benefiting patients remains the cornerstone of the concept of minimal psychological trauma and should be obeyed in clinical practice to avoid adverse effects.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Minimally invasive surgery; Psychological trauma; Laparoscopy

Xu LS, Zhai B. Psychological trauma in the era of precise minimally invasive surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2637-2641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2637>

摘要

当今, 我们已身处精准微创外科时代, 但与生理创伤相比, 心理微创尚未受到足够重视。医疗过程中的一言一行都会对患者产生一定的心理影响与心理创伤, 这种心理影响有些是积极地, 有些是消极的, 心理微创即

背景资料

微创外科被誉为21世纪三大突出外科成就之一。当今微创外科的理念与方法已深入几乎每一外科领域。但无疑任何一项操作无不面临创伤的问题。微创与巨创是量的积累到质的突变的过程。因此, 无论何时, 无论何地, 无论开展何种手术与操作, 探讨如何更好减少创伤的微创问题都不为过。

同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

■ 研究前沿

微创外科涉猎领域与范围正在不断扩展, 技术手段亦愈加多样化, 但一直都在探讨的是如何减少生理创伤的问题。事实上, 心理创伤与生理创伤是同样不可忽视的等同议题。可见心理微创是微创外科领域应予重视的新议题。

是将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。医患沟通、切口处理、心理疏导、术后镇痛等诸多问题都是心理微创需要关注的问题。心理微创观念的提出使得我们将视野放大至围手术期全程, 有助于实现微创全程化与无缝化。但患者有益原则仍是心理微创的基石, 应避免以心理微创为托词, 盲目、不加选择的一味追求微创技术, 造成巨创。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微创外科; 心理微创; 腹腔镜

核心提示: 心理微创问题是微创外科领域尚未被足够重视的议题。考虑外科治疗过程中的心理微创因素, 采用心理微创的理念与方法, 强化将消极心理创伤转变为积极心理影响, 将有助于实现微创全程化与微创无缝化。

徐力善, 翟博. 谈精准微创外科时代的心理微创观. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2637-2641 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2637.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2637>

0 引言

微创外科是在现代外科发展之初即已有之的外科理念, 但直至1987年, 伴随科技的进步, 法国外科医生Mouret完成世界首例腹腔镜胆囊切除术, 破解了“小切口”与“大显露”的对立矛盾, 方宣告了微创外科时代的到来^[1-3]。时至今日, 微创外科理念与技术层出不穷, 特别是在几代专家的支持与努力下, 我国已形成完整的微创外科理论体系, 微创外科实践亦达到国际先进水平。我们在此以心理微创观为题绝非意在创新理论或改良技术, 仅是旨在将从事微创外科工作中的些许思索与感悟进行归纳、总结, 希望可以得到广大同道的共鸣。

1 心理微创是微创外科领域应予重视的新议题

微创外科技术的进步得益于现代科技日新月异的发展。也正是在相继解决了镜头清晰度、冷光源、显示器等一系列问题后, 腔镜外科技术才得以成熟完善。腔镜技术克服了胸腹壁的组织障碍, “大切口, 大医生”之论断亦不再是永恒的真理^[4,5]。根植于传统外科中的“保护每一寸组织, 确切止血”等微创外科观念, 至此方

得以广泛实践, 以腔镜技术为代表的微创外科技术从此蓬勃发展^[6]。

回顾当今的微创外科技术可谓层出不穷、无所不及: (1) 内镜技术应用愈加广泛。除了腹腔镜技术外, 诸如关节镜、胸腔镜、输尿管镜、气管镜、颅内镜等多种内镜技术已被广泛应用, 发挥着突破组织屏障, 减少“入路损伤”或清楚放大狭小腔隙, 实现操作“精准化”的多重作用^[7-10]; (2) 外科操作愈加微创化。诸如原来需要外科手术的冠心病、先天性心脏病、胸腹主动脉的动脉瘤如今都可通过介入的办法来解决。原来不能耐受手术的急性化脓性胆囊炎, 如今仅通过经皮经肝胆囊穿刺引流(percutaneous transhepatic gallbladder drainage, PTGBD)就可达到挽救生命与降低风险的双重目的^[11]。而原来仅能内科治疗的疾病, 诸如脑梗死、肺感染, 如今可通过局部介入溶栓、气管镜灌洗收到更佳的治疗效果^[12,13]; (3) 涉猎领域愈加广泛。微创外科治疗领域已经由普通外科扩展到心胸外科、妇产科、骨科、脑外科等几乎每一专科领域; 普通外科领域的治疗范围也已从最初简单的胆囊切除术, 发展到胰十二指肠切除、肝中叶切除乃至活体肝移植的供体获取; 治疗空间亦从自然腔隙手术发展到无自然腔隙手术, 如甲状腺、乳腺手术、腔镜大隐静脉手术^[14-19]; (4) 伴随数字医学的发展, 先进、高分辨率的影像设备, 特别是近年的分子影像、功能成像、三维可视化成像的助力, 我们可以更加精准的进行术前诊断、术前评估、术中导航, 例如对胰周感染我们可以在精准的影像引导下, 在胰周满布的血管与脏器间寻到数毫米的间隙进行置管引流^[20,21]。而对于累及多个肝门的巨大复杂肝肿瘤, 经三维可视化重建, 实现模拟肝切除, 甚至可以采用3D打印技术, 进行模型打印, 用于术中比对, 无疑我们已经身处精准微创外科时代^[22-25]。

纵然如上所述, 微创外科涉猎领域与范围正在不断扩展, 技术手段亦愈加多样化, 但一直都在探讨的是如何减少生理创伤的问题。事实上, 心理创伤与生理创伤是同样不可忽视的等同议题。正如在护理专业早已引入心理护理这一概念, 而在多中心临床试验中亦要加入安慰剂作为对照组以消除心理暗示作用^[26-29]。最近, 有报道^[30]单孔腹腔镜技术较传统腹腔镜具有更佳的美容效果与心理微创优势。可见心理微创

■ 相关报道

朱江帆在论述内镜甲状腺切除术时曾提及内镜甲状腺切除术兼具美容与心理微创效应, 但回顾国内外文献尚无对心理微创观念的系统阐述。

是微创外科领域应予重视的新议题。

2 心理微创观念丰富了微创外科的内涵

谈及微创就要涉及创伤与巨创的问题。“不积跬步, 无以至千里. 不积小流, 无以成江海”, 微创与巨创之间往往又涉及量变与质变的问题。“外科是一把双刃剑”, 任何一项操作无不面临创伤的问题^[31,32]。微创与巨创是量的积累到质的突变的过程^[33,34]。因此, 微创问题即是达到同等疗效的前提下, 我们总希望创伤无限接近于零, 因为创伤同样要考验患者的承受力, 一项技术与操作只要创伤小于传统技术, 我们就可以认为他是微创技术。但对于患者而言可能仍旧是致命的, 是巨创的。诸如我们常见的不能适于麻醉的急性胆囊炎患者, 合并了感染中毒性休克, 此时腹腔镜胆囊切除术是不适合的, 是巨创的。而局麻下就可完成的PTGBD显然对该患者才更具有微创优势。不然“手术成功了, 治疗失败了”、“切除成功了, 患者死掉了”又有何意义可言呢^[35,36]。足见, 无论何时, 无论何地, 无论开展何种手术与操作, 我们探讨如何更好减少创伤的微创问题都不为过。

我们在此提及心理微创观念也正是欲言之: 创伤与微创是外科永恒的主题^[37]。心理微创亦是微创外科的重要组成部分。应用了微创技术也并不代表就达到了微创目的。从这一意义上说, 微创外科是技术, 但更是理念。我们从事微创外科真正关心的不是采用了哪些技术, 而是哪些技术在达到同样目的前提下, 可使整体损伤低于患者的可承受创伤^[19]。此时提及心理微创问题亦是自醒, 我们应重视这一被有所忽略的微创问题。21世纪的医学模式已由生物医学模式转变为生物-心理-社会医学模式, 提示应愈加重视对疾病与患者的系统观、整体观^[38,39]。我们在医疗过程中的一言一行都会对患者产生一定的心理影响与心理创伤, 这种心理影响有些是积极地, 有些是消极的, 心理微创即是探讨将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。

当今的微创外科已愈加精细化与精准化。心理微创观念的提出无疑丰富了微创外科的内涵, 使得我们在治疗过程中同样关注生理与心理微创化的问题。记得我们所在团队在十年前开展腹腔镜胰十二指肠切除术时曾提出“阶段性转换”操作方式, 意即在临床治疗过

程中采不采用、采用哪种微创技术要因时而异, 旨在对外科操作过程予以细化, 对思维过程予以全局化, 实现从局部微创(微创技术)到整体微创(手术过程)的转换^[19,40]。此时, 我们探讨心理微创的议题恰恰进一步丰富了微创外科理念的内涵与外延, 使得我们在微创实践中不仅要关注外科操作本身, 更要将视野放大至围手术期全程, 开始考虑术前、术后的心理微创问题, 真正意义上实现微创全程化与微创无缝化。

3 心理微创观的基石仍是患者有益原则

历史上任何一次微创观念的更新无不对微创外科实践起着重要的推动作用, 诸如腹腔镜从检查手段到治疗手段的演变^[41-43]。NOTES从理念到实践^[44-47]。这些过程都催生了大量外科新技术与新设备。至于心理微创观念的提出是否会同样有如此大的作用。我们在此确实不敢妄下断言, 甚至说我们凭着有限的想象力还很难有洞穿未来的想象空间。这将有待于广大外科同仁不断用实践予以证明。但至少就现阶段而言, 我们在临床实践中在诸多方面, 确应重视心理微创问题。记得我做住院医师时, 曾接诊1例CA199升高, 考虑胆总管结石导致梗阻性黄疸的患者, 因说了句“CA199升高要查一下, 以除外有没有肿瘤”, 患者本人坚决拒绝手术, 原因是认为得了癌症, 而医生和家属都在隐瞒他。无论医生与家属如何解释都无济于事, 最终放弃了治疗。也正因此, 我们现在都对此类患者说“要查一下, 放心吧, 能治好。”虽然这仅是个例, 但足以说明心理微创多么重要。也许不经意间的一言一行产生的心理暗示作用就可以影响整个治疗决策, 甚至发生质的改变。如今注重医患沟通也亦有此意, 我们必须坦陈我们身边时常有因沟通不细致造成的医患矛盾乃至纠纷的发生。每当此时我们是否都在懊悔欠缺的心理疏导对患者乃至医生造成的心理创伤呢。

问题是心理微创问题同样存在于临床实践之中。我们查房时就曾看到过, 在给常规的“三孔法”腹腔镜胆囊切除术患者换药时, 有的住院医师为了省事, 将剑突下与脐部切口以一块长长的纱布一起覆盖, 在我打开纱布前无论如何也未想到二十几厘米长的敷料下仅覆盖了共计1.5 cm长的切口。更为重要的是当患

■创新盘点

国内虽有少数专家曾提及心理微创问题, 但诸如心理微创的概念、内涵、与微创外科理念的相关性, 及其对微创外科实践的指导作用都未形成体系。本文从微创外科的高度与视角, 全面阐述了心理微创观念的内涵, 丰富了微创外科的内涵。以此观念为指导, 对诸多心理微创观念指导下的外科技术选择与决策进行了详细阐述, 将心理微创观念从理念延伸至实践, 具有重要的现实意义。

■应用要点

本文心理微创观念的提出, 丰富了微创外科内涵, 对于心理微创观念指导下的外科实践具有重要的指导意义。相信随着心理微创观念的推广普及, 将有助于实现微创全程化与微创无缝化。

名词解释

心理微创: 是微创外科的重要组成部分。心理微创即是探讨将消极心理创伤转变为积极心理影响的理念与方法。

者看到此种情况时会作何想呢? 他还会以为这是一个微创手术吗? 至少这对部分患者会产生负性的心理影响, 也就有悖于心理微创观念了。对于一些复杂的腹腔镜胆囊切除术, 我们时常会进行“四孔法”操作, 甚至会留置腹腔引流管, 当他与身旁“三孔法”完成的患者对视时, 又会有何心理活动呢? 我们是否也有必要进行一定的心理干预呢。不仅小的操作如此, 恐怕大的手术心理微创问题亦同样不应忽视。我们都知道爱美之心, 人皆有之。1例肝切除患者当看到缝合“参差不齐”的切口时, 还会认为“错落有致”是一种美感吗。而此类患者当遭遇不时袭来的切口疼痛, 又会对病情有何感想呢。显然疼痛治疗的现代理念与措施此时亦应成为心理微创的重要内容。

谈及此处, 必须重申心理微创观念作为微创外科崭新内涵, 贯穿于临床实践的始终, 理应得到全新的认识并予以重视。但并不是说其重要到可以忽视外科基本原则。其恰恰与传统外科理念与技术一脉相承。虽在有些特殊情况下, 心理微创问题可以导致质变的效果, 但绝大多数情况其对减少创伤都是仅起到量的积累的作用。患者有益原则仍是心理微创观的基石。诸如前述的腹腔镜胆囊切除的“三孔法”、“四孔法”甚至“单孔”的选择问题^[48,49], 诚然更少的切口有更积极的心理影响, 可一味追求更少的戳孔造成医源性胆道损伤时, 我们还能这么认为吗。而如今诸如较为复杂的腹腔镜下肝切除、胰十二指肠切除、肝门部胆管癌根治术在较多大的中心已常规开展, 发挥着微创优势, 显然也有较好的心理微创效果。但并不意味着其适于所有患者并由全部医生来操作^[19]。近年, 单孔腹腔镜与NOTES技术被越来越多的开展, 甚至有的中心已由此演化出多种术式, 独立命名并自成体系, 足见外科医生对追逐腹部无创口手术的热情程度^[50]。当然新事物出现时同样都会争论不休, 因此有支持者甚至提出这些术式具有心理微创优势, 以此作为积极开展的理由。另外, 如胆总管结石当今就有十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)、腹腔镜或开腹手术等多种主体治疗手段, EST由于腹部无切口, 显然更具心理微创优势, 可我们真的该做如此选择吗? 殊不知EST废弃了重要的Oddi括约肌功能, 而亿万年进化所形成的Oddi括约肌精妙“枢

纽”结构及功能时至今日尚未被完全阐释, 此时我们更多采取保留Oddi括约肌功能的术式是否更为明智? 不然是否有悖于进化论思维呢^[51]。诚然, 我们对积极开展心理微创实践持有肯定的态度, 但不得不提及我们应避免以心理微创作为托词, 盲目、不加选择的一味追求“更加微创”的技术。不可否认, 时至今日因此造成的不良后果仍时有发生。而事实上, 采用了微创技术并不一定就是微创的。我们考量是否开展微创技术的唯一标准是否仍应是患者有益原则呢。

4 结论

当今, 我们无疑已身处精准微创外科时代, 但与生理创伤相比, 心理微创尚未受到足够重视。心理微创观念的提出使得我们将视野放大至围手术期全程, 有助于实现微创全程化与微创无缝化。但患者有益原则仍是心理微创观的基石, 应避免以心理微创作为托词, 盲目、不加选择的一味追求微创技术, 造成巨创。

5 参考文献

- Dubois F, Berthelot G, Levard H. [Cholecystectomy by coelioscopy]. *Presse Med* 1989; 18: 980-982 [PMID: 2525724 DOI: 10.1016/j.surg.2009.05.022]
- 周总光. 微创消化外科的发展与21世纪的医学进步. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 869-872
- 许红兵. 腹腔镜外科发展中的难题与对策. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 1059-1060
- 吕平, 刘芳, 戚昭恩. 腹腔镜外科百年发展史. *中华医史杂志* 2001; 31: 217-220
- 黄志强. 微创外科—不断发展的技术与理念. *中国实用外科杂志* 2010; 30: 161-163
- 姜洪池, 陆朝阳. 从Halsted谈外科基本原则. *中国实用外科杂志* 2008; 28: 10-11
- 张西峰, 张琳. 脊柱内镜技术的历史、现状与发展. *中国疼痛医学杂志* 2015; 21: 81-85
- 王晓骏, 张铸, 孙清超. 胸腹腔镜联合下食管癌切除术与开放手术疗效对比的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 375-382
- 万旭辉, 赖建平, 陈善勤, 付光华, 李兴斌, 甘道举, 李健. 输尿管镜气压弹道碎石术治疗输尿管结石(附2620例报告). *中国内镜杂志* 2012; 18: 180-183
- 陈伟招, 徐如祥, 聂永庚, 赛力克, 王向宇, 段发亮, 罗成义, 柯以铨. 高血压性小脑出血神经内镜微创手术治疗. *中国微侵袭神经外科杂志* 2011; 16: 104-106
- 项灿宏, 周雷, 马仁, 花瞻, 姚力, 王文跃. 经皮肝胆囊穿刺引流术和延期的腹腔镜胆囊切除术治疗老年急性胆囊炎. *中国微创外科杂志* 2007; 7: 452-453
- 陈本阳, 齐浩波, 卜桂文, 贝玉章, 邵雪华, 陈建煌. 急性前循环脑梗死介入溶栓治疗临床观察. *中国实用神经疾病杂志* 2012; 15: 28-30
- 尚茜, 商伟娜, 翟琳, 刘淑娟, 李娟. 重症肺部感染患者盐酸氨溴索气管镜灌洗对肺功能水平的影响研究. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 3470-3472
- 裴国献, 任高宏. 21世纪骨科领域新技术—微创外科.

- 中华创伤骨科杂志 2002; 4: 89-95
- 15 朱江帆. 我国微创外科技术在普通外科领域中发展现状与展望. 中国微创外科杂志 2006; 6: 87-90
 - 16 李世健, 邢万红. 微创外科在心脏外科领域的应用及其研究进展. 2015 9: 3431-3436
 - 17 黄志强. 外科微创化: 21世纪外科的趋向. 解放军医学杂志 2002; 27: 95-97
 - 18 李斌, 邱君君, 华克勤. 腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的临床应用决策. 国际妇产科学杂志 2012; 39: 416-432
 - 19 许军, 翟博. 浅谈精准微创外科时代的理性思维. 中国微创外科杂志 2012; 12: 984-986
 - 20 贾峰涛, 杨星, 任庆余. 医学分子影像设备的发展与展望. 医疗卫生装备 2014; 35: 113-115
 - 21 方驰华, 陈智翔, 范应方, 苏仲和, 李克晓, 项楠, 杨剑. 腹部医学图像三维可视化系统辅助肝胆管结石诊治决策的价值. 中国实用外科杂志 2010; 30: 40-43
 - 22 黄从云, 朱剑华, 刘欣, 张俊安, 刘纯钢, 郑万铭, 吴青松, 刘晖, 赵家锋. 3D打印技术在肝脏切除术中的应用. 中国普外基础与临床杂志 2015; 22: 1351-1353
 - 23 张红卫, 李闻达, 曹君, 商昌珍, 张磊, 陈亚进. 3D腹腔镜下解剖性肝切除术治疗肝脏肿瘤的应用价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2014; 3: 17-21
 - 24 方驰华, 方兆山, 范应方, 李鉴铁, 向飞, 陶海粟. 三维可视化、3D打印及3D腹腔镜在肝肿瘤外科诊治中的应用. 南方医科大学学报 2015; 35: 639-645
 - 25 谢于, 闫涛, 胡文伟, 张钰, 蔡守旺, 董家鸿. 肝脏Ⅷ段的体积符合Couinaud分段吗?-磁共振2D与3D影像测量的比较. 中国现代普通外科进展 2013; 16: 443-446
 - 26 周晓梅, 倪杰, 陆雁. 临床心理护理程序对食管癌放射治疗患者生活质量的影响. 中华护理杂志 2012; 47: 1028-1031
 - 27 潘伟琴, 叶新青, 蒋奕. 心理护理干预对乳腺癌患者术后辅助化疗治疗依从性的影响. 中国现代医生 2014; 52: 75-78
 - 28 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
 - 29 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
 - 30 Mialhe G, Dauchy S, Bentivegna E, Gouy S, Charles C, Delalogue S, Morice P, Uzan C. Laparoendoscopic Single-site Surgery (LESS) for Prophylactic Salpingo-oophorectomy Improves Cosmetic Satisfaction Compared to Standard Laparoscopy. *Anticancer Res* 2015; 35: 6105-6110 [PMID: 26504036]
 - 31 黄志强. 21世纪外科的发展与前景. 消化外科 2005; 4: 1-5
 - 32 郭伟, 张忠涛. 腹腔镜与内镜相结合-微创外科发展方向. 中国实用外科杂志 2009; 29: 40-41
 - 33 刘连新, 尹大龙, 姜洪池. 微创时代的损伤控制外科. 中国实用外科杂志 2008; 28: 20-21
 - 34 张忠涛. NOTES带给我们什么?-现实可行的技术还是微创外科新理念. 中国实用外科杂志 2010; 30: 167-169
 - 35 许军, 翟博, 关英辉, 王知非, 刘昶. 急性胆囊炎腹腔镜手术时机选择(附647例分析). 中国实用外科杂志 2011; 31: 511-513
 - 36 姜洪池. 复杂肝切除术安全性及有效性今日观. 中国实用外科杂志 2010; 30: 627-628
 - 37 黄志强. 肝胆外科-从20世纪到21世纪. 中国微创外科杂志 2005; 5: 1-3
 - 38 李霖, 张怀承. 从医学模式的递嬗看生物心理社会医学模式的伦理意蕴. 中国医学伦理学 2000; 5: 12-15
 - 39 李方澜, 林红, 龙先东, 黄瑾. 综合医院的疾病诊治和管理模式需转变-基于心身疾病和医学模式的观点. 医学与哲学 2012; 33: 5-7
 - 40 许军, 刘昶, 纪艳超, 翟博, 王东. 腹腔镜胰十二指肠切除术12例报告. 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 659-661
 - 41 袁联文, 李永国. 腹腔镜发展简史. 现代手术学杂志 1997; 2: 233-235
 - 42 桂朝伟, 翟俊鹏. 腹腔镜技术的发展. 中国医学装备 2008; 5: 71-72
 - 43 李航宇, 刘金钢. 微创外科时代实施完美胆囊切除术值得关注的问题. 中国实用外科杂志 2015; 35: 929-932
 - 44 郑民华, 张卓. 腹腔镜经脐单孔腹腔镜和NOTES应用现状与评价. 中国实用外科杂志 2009; 29: 33-34
 - 45 郑民华. NOTES与单孔腹腔镜技术的发展现状与展望. 中国微创外科杂志 2010; 10: 18-20
 - 46 王宇翔, 葛海燕. NOTES-普外科手术的新方向. 同济大学学报(医学版) 2011; 32: 101-104
 - 47 胡三元, 杨庆芸. 要正确认识NOTES. 腹腔镜外科杂志 2010; 15: 649-651
 - 48 韩威, 张忠涛, 李建设, 金岚, 郭伟, 刘军, 赵晓牧, 王宇. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术(附12例报告及文献复习). 中国实用外科杂志 2008; 28: 967-969
 - 49 李栋, 周旭坤, 李平, 江涛, 李忠, 罗毅, 刘顺顺, 吴梅青. 经脐单孔与三孔法腹腔镜胆囊切除术治疗结石性胆囊炎的对比如分析. 中国微创外科杂志 2012; 12: 20-23
 - 50 翟博, 樊涛, 关英辉, 刘昶, 徐立善, 许军. 单孔腹腔镜技术操作技巧的临床体会. 腹腔镜外科杂志 2013; 18: 761-763
 - 51 许军. 从进化论看外科原则的变迁-浅谈微创外科时代外科医生的思维方式. 中国微创外科杂志 2013; 13: 385-387

同行评价

微创是当代外科的主题之一。微创是以最小的损伤达到治疗目的的简称。该文将微创从纯粹的技术层面提升到更高层次, 即重视患者身心整体健康的层面。这契合了现代医学的发展目标。作者是长期从事微创外科的临床工作人员, 在实践中不忘“医本仁术”的初心, 难能可贵。本文不论是对微创外科的发展体认, 还是对微创理念的理解, 都有独到之处, 特别是提出“患者有益”是微创外科必须遵循的原则, 对正确理解和把握心理微创有重要的启示作用, 是一篇好文章, 建议尽快优先发表。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展

陈杰, 丁维俊

背景资料

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)病因复杂, 缺乏特效疗法, 故相关病因学研究是其研究热点。口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。

陈杰, 丁维俊, 成都中医药大学基础医学院 四川省成都市 610075

陈杰, 副主任医师, 主要从事中药复方与微生态调控方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573727.

作者贡献分布: 陈杰负责文献查阅, 分析总结文献内容, 撰写综述性文章; 丁维俊负责论文的修改、润色。

通讯作者: 丁维俊, 教授, 610075, 成都市金牛区十二桥路37号, 成都中医药大学基础医学院, dingwj123@163.com

收稿日期: 2016-04-15

修回日期: 2016-05-13

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer

Jie Chen, Wei-Jun Ding

Jie Chen, Wei-Jun Ding, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573727.

Correspondence to: Wei-Jun Ding, Professor, Fundamental Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shierqiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China. dingwj123@163.com

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

Recurrent aphthous ulcer (RAU) is the most

common oral mucosal disease with complex etiology. Since its pathogenesis is still not completely clear, specific clinical treatment is lacking. With the continuous development of oral micro-ecology, oral microbial population imbalance as an important pathogenesis of RAU is gradually recognized. At present, the research of oral flora imbalance has made some progress, but as the largest member of the oral microbial community, the research of the virome is still under development. In recent years, the rapid development of macro virus genome science and high throughput sequencing technology has led to a breakthrough in oral virome.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Recurrent aphthous ulcer; Micro-ecological imbalance; Virome

Chen J, Ding WJ. Mechanism of oral virome imbalance in recurrent aphthous ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

摘要

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)是临床最常见的口腔黏膜疾病, 其病因复杂, 具体发病机制仍不十分清楚。临床缺乏特异性治疗方法。随着口腔微生态学的不断发展, 口腔微生物群失调作为RAU重要发病机制, 逐渐受到重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落的重要成员-病毒组的研究尚欠深入。近年来随着病毒宏基因组学在医学领域的强势介入及高通量测序技术的迅猛发展, 口

同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点, 不断取得突破性进展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 复发性口腔溃疡; 微生态失调; 病毒组

核心提示: 复发性口腔溃疡病因复杂, 发病机制还不清楚, 缺乏特异性治疗方法。口腔微生物学的不断发展及病毒宏基因组学在医学领域的迅猛发展, 口腔病毒组学逐渐成为继细菌组之后又一个研究热点。

陈杰, 丁维俊. 复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2642-2646 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2642.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2642>

0 引言

复发性口腔溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)又称复发性阿弗他溃疡, 患病率高达20%, 居口腔黏膜病首位^[1]。其发病原因复杂, 与感染、微循环障碍、微量元素缺乏、免疫功能异常、内分泌失调等多种因素有关, 但其确切病因及发病机制至今不明。因此, RAU病因学研究是该领域研究的主要热点之一。随着口腔微生物学的不断发展, 口腔微生态失调作为RAU的发病机制的研究, 越来越受到国内外学者的重视。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性, 口腔病毒组的研究也有了进一步深入。本文拟从RAU的口腔微生态失调机制的相关研究进展作一综述。

1 病毒组对人体健康与疾病的贡献, 正处于深入认识之中

病毒是寄居于人体细胞及体内外细胞型微生物内的微小生命体。健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组。传统上, 将病毒与感染性疾病、肿瘤等直接相关联。但是, 随着大量病毒在空气、土壤、海水及人体内的发现, 人们逐步认识到病毒群落是健康机体必不可少的组分^[2]。越来越多的研究发现, 病毒是地球上含量最丰富、进化最迅速的生命形式^[3], 对包括人类在内的地球所有生命体的健康与疾病均至关重要。病毒对人体生理机能的影响, 远超引起感染性疾病^[4]。健康人体内外生存着

大量的病毒粒子, 不仅口腔、胃肠道、呼吸道等与外界相通的腔道存在大量病毒^[5], 病毒还可穿过黏膜屏障进入血液并繁殖, 对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响^[6]。人体免疫状况与动态变化过程不断地“塑造”着病毒组基本结构^[7,8], 而病毒组又反过来多途径影响机体免疫功能^[9]。I型糖尿病、炎症性肠炎等复杂性疾病都涉及黏膜病毒轻度感染^[10,11]。部分肥胖或体质量过度增长人群感染腺病毒SMAM-1和Ad-36的比例显著增加, 这些病毒感染与肥胖者脂肪细胞功能异常及脂肪堆积密切相关^[12]。病毒组同细菌菌群、真菌菌群一样, 实际上均是正常微生物组的一部分。病毒组至少包括三个方面: (1)感染宿主细胞的病毒: 乃认识较早的“传统”类型的病毒; (2)染色体片段: 约占人类染色体20%, 乃病毒与人类长期协同进化的结果; (3)感染人体内外微生物的噬菌体: 数量庞大, 功能多样。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌为寄生对象, 是组成人体病毒组的主要成分; 因此, 病毒组之中的噬菌体群落通过调控细胞型微生物生长与生理功能, 对人体微生态系统产生深远的影响, 从而间接调控人体多方面的生理功能。概言之, 病毒组不仅可以引起感染性疾病, 同时也是与人体共同进化的遗传物质, 起着调节人体免疫、维持微生态平衡、调控代谢等作用, 对人体健康与疾病有深刻影响。

2 RAU与口腔病毒组失调

口腔微生态环境结构复杂, 微生物种类十分丰富。口腔可划分为唇、舌、颊、腭、牙、牙龈、牙槽骨、龈沟及唾液等微生态区。不同微生态环境的温度、湿度、营养源、应力、酶含量、pH值、氧气浓度等差别悬殊, 加之口腔溃疡、牙周炎、牙髓病、龋齿、磨损、义齿等干扰, 导致口腔不同部位差别悬殊的微生物群落。口腔微生物群包括细菌组、真菌组、病毒组等几部分^[13], 各种微生物群在口腔不同部位保持动态平衡状态, 构成了人类最复杂的微生态系统。口腔微生物群的平衡或失调状况, 与宿主的健康和疾病关系密切。

在口腔微生态系统中, 病毒组是最为丰富的成员。同细菌菌群一样, 正常病毒群对人体健康与疾病进程产生复杂而深远的影响^[14]。著名跨国生命科学研究团队: 国际基因

■研究前沿

目前RAU口腔菌群失调的研究已取得一定进展, 但作为口腔微生物群落最大的成员: 病毒组的研究尚欠深入, 亟待进一步研究。

■相关报道

Ding及Willner的研究发现: 口腔病毒组的主要组成成分十分复杂且相对稳定, 并发现每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱, 有望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。

■ 创新盘点

本文重点提出了口腔病毒组失调在RAU发病机制中的作用。

组计划(HMP)课题组在Illumina高通量测序平台分析了从102例志愿者采集的口腔(包括唾液、舌背、龈下、龈上与喉部)等部位共706个样本,发现每位受试者平均检测出5.5个病毒属,包括herpes viruses, papillomaviruses, polyomaviruses, adenoviruses, anelloviruses, parvoviruses和circoviruses;同时发现,每个受试者都有一个独特的病毒谱,并且在1年检测期内基本稳定^[15],与饮食密切相关^[16]。口腔病毒组一般分为2类,细菌寄生者(常称为噬菌体)相对含量较高,真核细胞寄生者(病毒)较少^[17]。Ding等^[18]发现口腔病毒组十分复杂,除了少数人体细胞寄居性病毒,口腔存在Siphoviridae, Myoviridae, Podoviridae等大量的噬菌体^[19]。噬菌体以人体微生态系统之中的细菌、真菌等微生物为寄生对象,是组成人体病毒组落的主要成分。唾液、龈菌斑的病毒组都以噬菌体为主^[17-20]。绝大部分口腔病毒及噬菌体可通过转导、溶源性转换、裂解等方式进入细菌,起着调控口腔细菌种类、数量与功能^[21],协助机体清除各种病原体,调节人体免疫功能,调控人体代谢等作用^[22-26]。因此,口腔病毒组失调势必导致口腔菌群失调,口腔菌群失调引起口腔微生物群落异常^[27]与口腔黏膜免疫失调,进而引发黏膜炎症从而形成溃疡^[25-28]。口腔病毒组既与口腔疾病相关,又密切反映胃肠道、呼吸道、神经、内分泌病理状况^[29-31],尤其是全身性免疫与代谢性功能紊乱。不断积累的研究数据表明,口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,每个受试者都有一个独特而稳定的口腔病毒谱^[32],可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价。因此,口腔病毒组失调,是RAU重要的生物学基础与病理结果之一。目前RAU患者口腔病毒组的研究尚处于起步阶段,亟需进一步深入研究。

3 病毒组学与口腔微生态研究

3.1 口腔病毒组在人体病毒组研究领域处于领先地位 由于口腔病毒组具有易于观察、便于取材、创伤微小等优势,其研究处于领先水平。口腔病毒组与性别、年龄、营养和疾病状况密切相关,具有高度的个体性,故可望用于相关疾病的诊断、治疗与疗效评价^[33]。口腔存在大量的噬菌体,对口腔细菌群数量与功能进行多方面调控,是口腔微生态的重要调控与驱动

力量。因口腔病毒能够激发宿主免疫应答,它具有塑造宿主口腔免疫、调控病理进程、参与发病机制等重要功能^[34]。探索口腔病毒组功能及其与人体生理机能及病理状态的联系,对相关疾病防治将起到不可估量的作用^[32,33]。

3.2 病毒宏基因组学是一种全新的病毒研究方法 病毒宏基因组学(viral metagenomics)是在宏基因组学研究基础上,结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科,其在医学领域显示了巨大的优越性^[35,36]。他不依赖于效率低下、宿主依赖性强、危险性高的传统病毒分离培养方法,而直接通过高通量测序与生物信息学分析,完整揭示特定微环境或特定个体的所有病毒种类及其活性^[37,38]。该方法学平台极大地丰富了对人、动物、植物和环境病毒组落的认识,提供了有效、快速的疾病诊断和未知病原体的鉴定途径^[39]。

3.3 高通量测序技术是当前病毒宏基因组学研究的主流技术 以Roche 454、ABI Solid、Illumina Solexa为代表的第2代高通量测序法,业已在人类基因组学领域取得重大成功,大大地拓展了人们对新病毒发现和病毒变异检测的手段,成为了解病毒-宿主之间相互作用的强大工具^[40-45]。而在测序结果的生物信息学挖掘方面,多基于目前国际较公认的专用于病毒宏基因组分析的Metavir数据库,通过自动构建的系统树探索病毒的多样性,通过稀疏曲线评估基因丰度,使用序列的相似性跟其他病毒组执行交叉对比,是一个全面分析病毒组构成、丰度、变异的平台^[46,47]。基于高通量测序技术的病毒宏基因组学研究平台,还存在价格相对昂贵、使用样本量较大、假阳性率相对较高等不足,而精确度极高的定量PCR技术,恰好弥补了这些缺陷。两者已发展成为具有良好互补性的病毒组研究策略^[48]。

4 结论

RAU病因复杂,相关研究已经取得较大进展,但其病因尚未完全明了。口腔微生态失调作为RAU的发病机制之一,越来越受到国内外学者的重视。目前口腔菌群失调的研究已取得一定进展,但作为口腔微生物群落最大的成员:病毒组的研究尚欠深入。随着病毒宏基因组学在医学领域显示的巨大优越性,以及高通量测序法在病毒组学研究领域的迅速推广,口腔病毒

■ 应用要点

以口腔病毒群为研究切入点,探讨RAU的核心分子病理学机制,深入揭示RAU的微生物学内涵,对全面弄清RAU发病机制,更好地指导临床治疗具有重要的意义。

组的研究也有了进一步深入研究的技术支撑。故以口腔病毒组为研究切入点, 探讨RAU的核心分子病理学机制, 深入揭示RAU的微生物学内涵, 对全面弄清RAU发病机制, 更好地指导临床治疗具有重要的意义。

5 参考文献

- 1 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学(第3版). 北京: 人民卫生出版社, 2008: 58
- 2 Wommack KE, Nasko DJ, Chopyk J, Sakowski EG. Counts and sequences, observations that continue to change our understanding of viruses in nature. *J Microbiol* 2015; 53: 181-192 [PMID: 25732739 DOI: 10.1007/s12275-015-5068-6]
- 3 Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity* 2015; 42: 805-813 [PMID: 25992857 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.05.003]
- 4 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012; 160: 283-290 [PMID: 22683423 DOI: 10.1016/j.trsl.2012.03.006]
- 5 Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F. Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol* 2008; 159: 367-373 [PMID: 18541415 DOI: 10.1016/j.resmic.2008.04.006]
- 6 Abeles SR, Pride DT. Molecular bases and role of viruses in the human microbiome. *J Mol Biol* 2014; 426: 3892-3906 [PMID: 25020228 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.07.002]
- 7 Brum JR, Sullivan MB. Rising to the challenge: accelerated pace of discovery transforms marine virology. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 147-159 [PMID: 25639680 DOI: 10.1038/nrmicro3404]
- 8 Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 12450-12455 [PMID: 23836644 DOI: 10.1073/pnas.1300833110]
- 9 Duerkop BA, Hooper LV. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 654-659 [PMID: 23778792 DOI: 10.1038/ni.2614]
- 10 Foxman EF, Iwasaki A. Genome-virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 254-264 [PMID: 21407242 DOI: 10.1038/nrmicro2541]
- 11 Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Di Leo A, Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 550-559 [PMID: 25400998 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.550]
- 12 Wierucka-Rybak M, Bojanowska E. Bacteria, viruses, and hypothalamic inflammation: potential new players in obesity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 271-279 [PMID: 24662795]
- 13 周学东, 施文元. 口腔微生物学. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 12
- 14 Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Zhou Y, Sodergren E, Storch GA, Weinstock GM. Metagenomic analysis of double-stranded DNA viruses in healthy adults. *BMC Biol* 2014; 12: 71 [PMID: 25212266 DOI: 10.1186/s12915-014-0071-7]
- 15 Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly FE, Silva J, Tammadoni S, Nosrat B, Conrad D, Rohwer F. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One* 2009; 4: e7370 [PMID: 19816605 DOI: 10.1371/journal.pone.0007370]
- 16 Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011; 21: 1616-1625 [PMID: 21880779 DOI: 10.1101/gr.122705.111]
- 17 Pride DT, Salzman J, Haynes M, Rohwer F, Davis-Long C, White RA, Loomer P, Armitage GC, Relman DA. Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *ISME J* 2012; 6: 915-926 [PMID: 22158393 DOI: 10.1038/ismej.2011.169]
- 18 Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014; 509: 357-360 [PMID: 24739969 DOI: 10.1038/nature13178]
- 19 Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Virome genomics: a tool for defining the human virome. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 479-484 [PMID: 23706900 DOI: 10.1016/j.mib.2013.04.006]
- 20 Santiago-Rodriguez TM, Naidu M, Abeles SR, Boehm TK, Ly M, Pride DT. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genomics* 2015; 16: 549 [PMID: 26215258 DOI: 10.1186/s12864-015-1781-0]
- 21 Babickova J, Gardlik R. Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11321-11330 [PMID: 26525290 DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11321]
- 22 Roux S, Faubladier M, Mahul A, Paulhe N, Bernard A, Debroas D, Enault F. Metavir: a web server dedicated to virome analysis. *Bioinformatics* 2011; 27: 3074-3075 [PMID: 21911332]
- 23 丁维俊, 杨红亚, 杨杰, 刘明, 李炜弘, 张天娥, 谭从娥. 肾阳虚证患者唾液菌群初步研究. 上海中医药大学学报 2007; 21: 43-46
- 24 Zhang Y, Lun CY, Tsui SK. Metagenomics: A New Way to Illustrate the Crosstalk between Infectious Diseases and Host Microbiome. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26263-26279 [PMID: 26540050 DOI: 10.3390/ijms161125957]
- 25 徐勤业, 何克新. 复发性口腔溃疡免疫学因素的研究进展. 广西医学 2007; 29: 224-225
- 26 周芳, 李东, 王丹杨. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析. 陕西医学杂志 2014; 43: 942-944
- 27 朱振亚. RAU患者口腔菌群微生态变化研究. 医药论坛杂志 2012; 33: 34-35
- 28 Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 2014; 4: 138-141 [PMID: 25126527 DOI: 10.4103/2230-973X.138346]

■名词解释

病毒组: 健康人体内外生存着各种病毒群落, 习称为病毒组; 病毒宏基因组学: 是在宏基因组学研究基础上, 结合病毒分子生物学检测技术而兴起的新学科。

同行评价

本文综述了复发性口腔溃疡口腔病毒组失调机制研究进展, 有一定的科学意义。

- 29 Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, Direskeneli H. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1028-1033 [PMID: 15161982 DOI: 10.1093/rheumatology/keh236]
- 30 Willner D, Furlan M, Schmieder R, Grasis JA, Pride DT, Relman DA, Angly FE, McDole T, Mariella RP, Rohwer F, Haynes M. Metagenomic detection of phage-encoded platelet-binding factors in the human oral cavity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108 Suppl 1: 4547-4553 [PMID: 20547834 DOI: 10.1073/pnas.1000089107]
- 31 Lin SS, Chou MY, Ho CC, Kao CT, Tsai CH, Wang L, Yang CC. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect* 2005; 7: 635-644 [PMID: 15840465 DOI: 10.1016/j.micinf.2004.12.023]
- 32 Abeles SR, Robles-Sikisaka R, Ly M, Lum AG, Salzman J, Boehm TK, Pride DT. Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *ISME J* 2014; 8: 1753-1767 [PMID: 24646696 DOI: 10.1038/ismej.2014.31]
- 33 Robles-Sikisaka R, Ly M, Boehm T, Naidu M, Salzman J, Pride DT. Association between living environment and human oral viral ecology. *ISME J* 2013; 7: 1710-1724 [PMID: 23598790 DOI: 10.1038/ismej.2013.63]
- 34 De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 39 [PMID: 24734220 DOI: 10.3389/fcimb.2014.00039]
- 35 何彪, 涂长春. 病毒宏基因组学的研究现状及应用. *畜牧兽医学报* 2012; 43: 1856-1860
- 36 范胜涛, 高玉伟, 夏咸柱. 病毒宏基因组学在医学领域的应用. *中国生物制品学杂志* 2014; 27: 285-288
- 37 Svraka S, Rosario K, Duizer E, van der Avoort H, Breitbart M, Koopmans M. Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. *J Gen Virol* 2010; 91: 2846-2856 [PMID: 20660148 DOI: 10.1099/vir.0.024612-0]
- 38 Finkbeiner SR, Allred AF, Tarr PI, Klein EJ, Kirkwood CD, Wang D. Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery. *PLoS Pathog* 2008; 4: e1000011 [PMID: 18398449 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000011]
- 39 Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J Bacteriol* 2003; 185: 6220-6223 [PMID: 14526037 DOI: 10.1128/JB.185.20.6220-6223.2003]
- 40 Sullivan MB. Viromes, not gene markers, for studying double-stranded DNA virus communities. *J Virol* 2015; 89: 2459-2461 [PMID: 25540374 DOI: 10.1128/JVI.03289-14]
- 41 Santiago-Rodriguez TM, Ly M, Bonilla N, Pride DT. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front Microbiol* 2015; 6: 14 [PMID: 25667584]
- 42 Grinde B, Olsen I. The role of viruses in oral disease. *J Oral Microbiol* 2010; 2: [PMID: 21523232 DOI: 10.3402/jom.v2i0.2127]
- 43 Abeles SR, Ly M, Santiago-Rodriguez TM, Pride DT. Effects of Long Term Antibiotic Therapy on Human Oral and Fecal Viromes. *PLoS One* 2015; 10: e0134941 [PMID: 26309137 DOI: 10.1371/journal.pone.0134941]
- 44 Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 607-617 [PMID: 22864264 DOI: 10.1038/nrmicro2853]
- 45 Castro-Mejía JL, Muhammed MK, Kot W, Neve H, Franz CM, Hansen LH, Vogensen FK, Nielsen DS. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut. *Microbiome* 2015; 3: 64 [PMID: 26577924 DOI: 10.1186/s40168-015-0131-4]
- 46 Wong SS, Yip CC, Lau SK, Yuen KY. Human enterovirus 71 and hand, foot and mouth disease. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 1071-1089 [PMID: 20056019 DOI: 10.1017/S0950268809991555]
- 47 Li R, Yu C, Li Y, Lam TW, Yiu SM, Kristiansen K, Wang J. SOAP2: an improved ultrafast tool for short read alignment. *Bioinformatics* 2009; 25: 1966-1967 [PMID: 19497933 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp336]
- 48 Law J, Jovel J, Patterson J, Ford G, O'keefe S, Wang W, Meng B, Song D, Zhang Y, Tian Z, Wasilenko ST, Rahbari M, Mitchell T, Jordan T, Carpenter E, Mason AL, Wong GK. Identification of hepatotropic viruses from plasma using deep sequencing: a next generation diagnostic tool. *PLoS One* 2013; 8: e60595 [PMID: 23613733 DOI: 10.1371/journal.pone.0060595]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



食管颗粒细胞瘤的研究进展

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐, 青岛大学附属医院消化内科
山东省青岛市 266000

张芳, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文撰写由张芳完成; 文章审核由徐永红完成;
文献收集由闫领与张子璐完成。

通讯作者: 徐永红, 副教授, 副主任医师, 266000, 山东省
青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科。
yonghong6868@sina.com
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Progress in research of esophageal granular cell tumors

Fang Zhang, Yong-Hong Xu, Ling Yan, Zi-Lu Zhang

Fang Zhang, Yong-Hong Xu, Ling Yan, Zi-Lu Zhang,
Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital
of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong
Province, China

Correspondence to: Yong-Hong Xu, Associate Professor,
Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology,
the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu
Road, Shinan District, Qingdao 266000, Shandong Province,
China. yonghong6868@sina.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Esophageal granular cell tumor is a rare
benign soft tissue tumor with malignant

potential, and its histogenesis remains unclear.
Since clinical manifestations lack specificity,
the diagnosis depends on endoscopy,
endoscopic ultrasonography, pathology and
immunohistochemistry. Esophageal granular
cell tumors have the potential of malignant
transformation and are easily confused with
leiomyoma and interstitialoma. At present, the
treatment of this disease has not yet reached a
consensus. This review aims to elucidate the
histogenesis, clinical manifestations, diagnosis,
treatment and prognosis of esophageal
granular cell tumors.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng
Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal granular cell tumors;
Diagnosis; Treatment

Zhang F, Xu YH, Yan L, Zhang ZL. Progress in research
of esophageal granular cell tumors. *Shijie Huaren
Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2647-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2647.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2647>

摘要

食管颗粒细胞瘤是一种罕见的具有恶性潜
能的良性软组织肿瘤, 其组织起源尚不清
楚, 临床表现缺乏特异性, 诊断主要依赖于
内镜、超声内镜、病理及免疫组织化学。食
管颗粒细胞瘤具有恶变潜能, 且易与平滑肌
瘤、间质瘤相混淆, 目前针对该病的治疗方
案尚未达成共识, 现对食管颗粒细胞瘤的组
织起源、临床表现、诊断、治疗、预后等
作一综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料

消化道颗粒细
胞瘤十分罕见,
而国内外对于
食管颗粒细胞
瘤(granular cell
tumor, GCT)的报
道更是少之又少。
近年来由于消化
内镜检查和治疗
技术的进步, 有
关食管GCT的报
道日益增多。

同行评议者

姜春萌, 教授, 主
任, 大连医科大学
附属第二医院消
化科; 沈卫东, 副
主任医师, 东南大
学医学院附属江
阴医院消化内科

■ 研究前沿

由于食管GCT在临床中比较少见, 其病因及发病机制目前尚不清楚, 且针对该病的治疗尚未达成共识, 本文总结了目前的主要治疗方案: 随诊观察、内镜切除、外科切除。

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 食管颗粒细胞瘤; 诊断; 治疗

核心提示: 食管颗粒细胞瘤是一种罕见的具有恶性潜能的良性软组织肿瘤, 其发病机制尚不清楚, 临床表现缺乏特异性, 诊断主要依靠病理, 易与平滑肌瘤、间质瘤相混淆, 目前治疗方案尚未达成共识。

张芳, 徐永红, 闫领, 张子璐. 食管颗粒细胞瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2647-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2647.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2647>

0 引言

消化道颗粒细胞瘤(granular cell tumor, GCT)十分罕见, 而国内外对于食管GCT的报道更是少之又少. 近年来由于消化内镜检查和治疗技术的进步, 有关食管GCT的内镜诊断及治疗的报道日益增多^[1]. GCT是一种罕见的具有恶性潜能的良性软组织肿瘤^[2,3], 因其细胞质充满分布均匀的嗜酸性颗粒而命名^[4]. 1926年Abrikosoff首次描述报道, 1931年首次报道了食管GCT^[5]. GCT好发于40-60岁, 国内有文献报道3/4为女性^[6], 国外有学者报道男女发病无差异^[7], 也有报道女性发病率多于男性^[8-11], GCT可见于全身各部位, 最好发于舌, 其次皮肤和皮下组织^[12], 消化道占8%-10%^[3], 约1/3位于食管^[6,13,14]. Orlowaka等^[15]报道食管GCT多为单发, 约2/3发生于食管下段, 15%食管上段, 20%食管中段. 现就食管GCT的组织起源、临床表现、诊断、治疗、预后等作一综述.

1 组织起源

目前组织起源尚不十分清楚. GCT曾被认为起源于肌母细胞、纤维母细胞、组织细胞或未分化间叶细胞, 曾又被称为颗粒细胞肌母细胞瘤^[16]. 随着组织化学及免疫组织化学的发展, 现多认为其来源于施万细胞(Schwann cell)分化的神经鞘膜细胞或外周神经^[1,3], 其在解剖上与神经关系密切. 自2006年有学者报道GCT表达nestin以来, 后来的研究均发现其高表达nestin, 因而又有学者认为消化道GCT起源于胃肠道的多能干细胞^[17]. 国内文献报道, 食管GCT可起源于黏膜下层、黏膜肌层、甚至固

有肌层, 其生长方式多样, 可向腔内或腔内外生长, 肿瘤边界可清楚也可不清楚, 边界是否清楚与肿瘤大小无关而与肿瘤的生长方式及起源有关^[18].

2 临床表现

食管GCT生长缓慢, 大多数食管GCT的患者并无与肿瘤有关的临床症状, 亦无特异性症状, 往往在内镜检查时偶然发现^[19]. 一部分患者因反流性食管炎、缺铁性贫血、腹部不适、消化道出血等其他胃肠道症状就诊^[20], 也有部分患者因肿瘤较大出现临床症状而被发现. 少数患者有吞咽不畅、进食哽噎感、胸骨后不适、餐后上腹部不适、反酸、嗝气、恶心、呕吐等不典型症状, 与多数报道是一致的. 郭志等^[21]认为位于颈段的食管GCT易与甲状腺肿块相混淆. 约11%的患者可同时并发消化道或其他部位的肿瘤^[22]. John等^[23]发现食管GCT可多发, 也可合并其他器官的GCT. Canbay等^[24]观察到即使内镜下将食管GCT完整的摘除, 症状仍将继续存在, 但测试各项运动功能指标均正常, 推测可能是因为GCT源自于神经外胚层, 永久性干扰了内脏的感觉系统.

3 诊断

食管GCT的内镜、超声内镜表现具有一定的特征性, 但临床确诊主要依靠病理和免疫组织化学检查.

3.1 内镜表现 食管GCT多为黄白色或灰白色隆起^[25,26], 呈半球形、球形或乳头状, 无分叶, 表面黏膜完整、光滑, 无糜烂、溃疡, 无蒂, 触之较息肉、乳头状瘤质韧或硬, 钳之易滑脱, 与周围组织界限清楚, 直径多数在0.5-2.0 cm, 多为单发, 偶有多发^[27]. 内镜下很难与平滑肌瘤或息肉相鉴别. 少数食管GCT局部呈环形狭窄, 容易与浸润型食管癌相混淆^[28], 但食管GCT黏膜表面很少有浅溃疡或凹陷^[25,26]. 王志强等^[11]认为几乎所有关于GCT内镜下的表现均提到该肿物表面呈淡黄色, 被认为是此瘤的一种特征性内镜表现. 食管GCT位于黏膜下, 可能会发生假上皮瘤样增生, 易与鳞状细胞癌相混淆^[7,19]. 徐显林等^[29]认为内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)结合放大技术能提高该病变的检出率, 但确诊仍需活组织病理检查.

Kahng等通过对内镜治疗后出血、穿孔、术后狭窄等并发症的统计, 阐明了内镜治疗是一种安全有效的方法。

3.2 超声内镜 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)不仅可提供病灶大小、范围、来源层面等重要信息, 还可帮助判断是否适合内镜切除^[21]。食管GCT超声内镜下多表现为低回声实性肿块, 病变边界清晰, 内部回声均匀, 病灶主体位于黏膜下层, 但与黏膜层分解不清, 与固有肌层分界一般较好。偶有报道为高回声病变^[30]。超声内镜可通过观察肿瘤回声、起源层次、边界等将颗粒细胞与大多数黏膜下肿瘤相鉴别^[31], 但与起源于黏膜肌层的间质细胞瘤则难以鉴别。

3.3 病理表现 食管GCT位于黏膜下, 无包膜, 与周围组织界限清楚, 瘤细胞排列成条索状或巢状^[32], 可见鳞状上皮增生。肿瘤细胞体积大, 呈圆形或多角形, 胞质丰富, 内含大量大小相似、分布均匀的嗜酸性颗粒, 呈红色, 细胞与细胞之间边界不清, 核小、深染, 多位于中央, 未见明显核分裂象^[33]。免疫组织化学显示食管GCT细胞表达一些神经特异性标记^[34-37]: S-100蛋白、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、髓磷脂蛋白(myelin basic protein, MBP)、CD68(KP-1)、CD57(Leu-7)、vimentin等; PAS染色(+), 可见颗粒状红染, 并抗淀粉酶消化。而肌源性、组织细胞源性及上皮源性等(CD34、CD117、actin、desmin、SMA、CK)标记阴性^[38]。其中, Ki-67阳性细胞数的多少与肿瘤的恶性潜能相关, 多数研究显示GCTs低表达Ki-67^[16,33]。几乎所有的研究均显示GCTs S-100蛋白和PAS染色阳性^[16]。

总之, 食管GCT的诊断要点有以下几点: (1)食管GCT在内镜下边界清楚的淡黄色黏膜隆起, 质硬, 可随黏膜同步滑动; (2)超声内镜下GCT的回声主要以低回声为主, 病变边界清晰, 内部回声均匀, 病变的主体位于黏膜下层, 但与黏膜层分界不清, 与固有肌层分界一般较好; (3)主要由体积较大和胞质内有嗜酸性颗粒的瘤细胞组成, 瘤细胞有密集成巢或条索状结构; (4)瘤细胞质内颗粒PAS(+); (5)细胞阳性表达S-100。

4 鉴别诊断

4.1 与良性病变鉴别

4.1.1 上皮样平滑肌瘤: EUS下回声较GCT低, 内部回声粗糙, 边界回声高^[39,40]。病理表现为细胞界限清楚, 胞质嗜酸性颗粒不如GCT突

出。常见核周透明晕、梭形、核两端钝圆的典型平滑肌细胞。免疫组织化学提示肌动蛋白阳性、S-100阴性, 而GCT与之相反^[34,35]。

4.1.2 上皮样间质瘤: 鉴别主要依靠病理表现, 其细胞境界清楚, 胞质淡染、透明或嗜伊红色, 但较GCT淡, CD117、CD34、nestin阳性, S-100可局灶阳性^[34,35]。

4.2 良恶性食管GCT的鉴别 良恶性GCT在临床病理学上高度相似, Rickert等^[41]、Nasser等^[42]认为目前恶性颗粒细胞瘤(malignant granulosacell tumor, MGCT)没有特征性核型, 但Chatelain等^[43]认为在免疫组织化学上, MGCT对P53和Ki67蛋白很敏感, 特别是P53。然而, 有时候仅仅依靠病理和免疫组织化学就诊断为MGCT往往显得证据不足。目前认为转移是MGCT唯一证据。通常认为有无转移、手术完整切除后能否复发是鉴别良、恶性GCT的临床标准。近来, 有学者根据肿瘤有无浸润消化道管壁肌层及其以外的各层来鉴别良恶性GCT, 但也有学者指出早期无浸润表现的MGCT不能识别^[43]。1998年Fanburg-Smith等^[44]在回顾73例GCT后提出诊断MGCT新的标准: (1)出现凝固性坏死; (2)瘤细胞梭形变; (3)空泡状核及大核仁; (4)核分裂象 >2 个/10 HPF; (5)高核质比($>2:1$); (6)细胞具有多形性。符合1-2条标准为不典型GCT; 符合3条及以上标准可诊断为MGCT。但关于核分裂象争议较大, 王坚等^[45]建议将GCT的核分裂象标准修订为 >5 个/50 HPF。虽然Fanburg-Smith标准至今仍广泛应用, 但仍有个别报道与该标准不完全相符, 如部分肿瘤临床上虽有浸润或转移等恶性行为, 但组织病理学上却呈良性表现^[45-47], 因此应进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查以明确有无区域淋巴结或远处转移等恶性临床生物学行为, 进行综合评估, 为下一步治疗方案提供更多依据。此外, Nasser等^[48]提出一个更简单、更实用、更清晰的诊断标准。该标准根据细胞坏死情况(单个坏死或者条状坏死)和/或有丝分裂情况(核分裂象 >2 个/10 HPF), 若肿瘤不符合两者中的任何一项特征, 可认为是良性GCT, 若肿瘤有至少一项特征, 则认为其具有恶性倾向。

5 治疗

由于食管GCT在临床中比较少见, 其病因及发

■ 创新盘点

本文描述了其内镜、超声内镜及病理表现, 并与平滑肌瘤、间质瘤、恶性GCT相鉴别, 同时详细阐述了不同情况下的治疗方案。

病机制尚不清楚, 故针对该病的治疗尚未达成共识, 目前主要有随诊观察、内镜切除、外科切除。

5.1 随访观察 食管GCT多数具有良性生物学行为, 且生长相对缓慢, 可不予特殊处理, 定期随访观察即可。一些学者^[49-51]提出缺乏临床症状, 肿瘤<1 cm, 没有恶变倾向或不符合外科适应症的患者可以采取保守治疗, 每1-2年进行一次内镜和病理检查^[52]。

5.2 内镜治疗 食管GCT有恶变的可能, 且可能并存其他类型的恶性肿瘤, 多数学者主张进行积极的治疗。因GCT多位于黏膜下层, 且与肌层彻底分离, Yasuda等^[53]提出对直径<2 cm, 无肌层浸润的GCT可首选内镜治疗, 包括内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、EMR等。Kahng等^[38]报道了ESD成功整块切除了直径2.8 cm的病例, 并且认为对于直径>2 cm的病变应用ESD治疗是一种安全、可行的方法。有学者提出对于2 cm<直径<3 cm、位于黏膜下层的病变可采用一种新型的内镜治疗技术-黏膜下隧道内镜切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)^[54]。在内镜治疗中为确保安全及防止并发症, 可采用黏膜下注射、负压吸引、套扎^[55]、EUS引导下进行黏膜切除^[56]等方法。大量文献报道, 内镜治疗是一种安全、有效的治疗措施^[57-61]。

5.3 外科手术 外科治疗的手术方法有胸腔镜、传统开放手术。其适应症有怀疑恶变、深层浸润、有内镜切除禁忌、有多种临床症状^[62-64]。郭志等^[21]认为当病灶增长迅速或出现吞咽困难等症状时应予以外科切除, 直径>2 cm或大量出血、穿孔等并发症可能性大时应选择颈部或胸部入路手术。对于恶性GCT或EUS提示肿瘤已侵及肌层手术者除局部广泛切除外还应行区域淋巴结清扫。Buratti等^[65]认为当肿瘤直径≥1 cm, 近期快速生长, 怀疑恶变或透壁浸润, 或出现吞咽困难等症状时, 才行内镜或外科手术。Goldblum等^[66]认为切除的病灶如果没有恶变, 额外的治疗或者随访都是没有必要的。

5.4 放疗、化疗治疗 目前对于MGCT的放疗研究相对较少, 且对治疗效果争议很大。Di Tommaso等^[46]认为放化疗不能明显改善MGCT的临床病程; 但有学者报道60 Gy或超过60 Gy的照射剂量对MGCT有效^[25], 林加忠等^[67]报道

个例恶性GCT联合放化疗可部分缓解。

6 预后

虽然良性GCT生物学行为良好, 治愈率高, 预后好^[68], 有学者认为对于生长缓慢的食管GCT可不予处理而定期随访, 有报道显示随访11年肿瘤无增大, 也有报道显示肿瘤可自行消退^[3,50]。但也有文献报道5%-10%消化道GCT治疗后复发, 术后应密切随访; 切缘阳性的良性GCT局部复发率15%-20%, 但没有转移、浸润性生长等恶性表现^[20]。MGCT预后差, 术后局部复发率32%-59%^[45], 局部复发后发生淋巴和血道转移, 肝、肺、骨是最常见的转移部位, 亦常累及淋巴结, 广泛转移是致死的主要原因^[20], 平均生存期为2年^[44,45,69]。

7 结论

食管GCT的发病率低, 多数具有良性生物学行为, 但具有恶变潜能^[70]。随着内镜技术的发展其检出率逐年增高, 但因其与平滑肌瘤、间质瘤相混淆, 目前仍有一定的漏诊、误诊率, 然而结合超声内镜、病理、免疫组织化学等技术, 可大大提高对该病的诊断。虽然对食管GCT的治疗尚未达成共识, 但因其具有恶变潜能, 建议积极治疗、定期随访。

8 参考文献

- 1 王志强, 杨云生. 消化道颗粒细胞瘤. 中华消化内镜杂志 2002; 19: 57-58
- 2 Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach S, Rowden G, Chun B. Granular cell tumor: a clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 1980; 13: 301-316 [PMID: 6246310 DOI: 10.1002/jso.2930130405]
- 3 Narra SL, Tombazzi C, Datta V, Ismail MK. Granular cell tumor of the esophagus: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2008; 335: 338-341 [PMID: 18480648 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181568197]
- 4 Andrade Jde S, Bambirra EA, de Oliveira CA, Lima GF, de Souza AF, Batista FA, Coelho Júnior JC. Granular cell tumor of the esophagus: a study of seven cases diagnosed by histologic examination of endoscopic biopsies. *South Med J* 1987; 80: 852-854 [PMID: 3037707]
- 5 Rubesin S, Herlinger H, Sigal H. Granular cell tumors of the esophagus. *Gastrointest Radiol* 1985; 10: 11-15 [PMID: 2982691 DOI: 10.1007/BF01893063]
- 6 吴凌, 程明, 李海霞, 罗琦, 熊晓芳. 食管黏膜下颗粒细胞瘤1例报道. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 793-796
- 7 Nie L, Xu G, Wu H, Huang Q, Sun Q, Fan

- X. Granular cell tumor of the esophagus: a clinicopathological study of 31 cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4000-4007 [PMID: 25120777]
- 8 Kanabe S, Watanabe I, Lotuaco L. Multiple granular-cell tumors of the ascending colon: microscopic study. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 322-328 [PMID: 212256 DOI: 10.1007/BF02586660]
- 9 Vance SF, Hudson RP. Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. *Am J Clin Pathol* 1969; 52: 208-211 [PMID: 4307918 DOI: 10.1093/ajcp/52.2.208]
- 10 Becelli R, Perugini M, Gasparini G, Cassoni A, Fabiani F. Abrikossoff's tumor. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 78-81 [PMID: 11314193]
- 11 Cheng SY, Cheng LH, Liao YS, Lai WS. A rare laryngeal tumor in a patient with thyroid papillary cancer: granular cell tumor. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016 Mar 29. [Epub ahead of print] [PMID: 27068886 DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.12.007]
- 12 Morrison JG, Gray GF, Dao AH, Adkins RB. Granular cell tumors. *Am Surg* 1987; 53: 156-160 [PMID: 3030172]
- 13 Radaelli F, Minoli G. Granular cell tumors of the gastrointestinal tract: Questions and answers. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2009; 5: 798-800
- 14 Nakajima M, Kato H, Muroi H, Sugawara A, Tsumuraya M, Otsuka K, Domeki Y, Onodera S, Sasaki K, Tsubaki M, Sohda M, Miyazaki T, Kuwano H. Esophageal granular cell tumor successfully resected by endoscopic submucosal dissection. *Esophagus* 2011; 8: 203-207 [PMID: 22593727 DOI: 10.1007/s10388-011-0283-7]
- 15 Orlowska J, Pachlewski J, Gugulski A, Butruk E. A conservative approach to granular cell tumors of the esophagus: four case reports and literature review. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 311-315 [PMID: 8424442]
- 16 张明, 樊祥山, 李运红, 吴毓麟, 吕瑛, 张晓琦, 邹晓平. 食管颗粒细胞瘤的临床、内镜及病理特征分析. *中华消化内镜杂志* 2012; 29: 520-522
- 17 Parfitt JR, McLean CA, Joseph MG, Streutker CJ, Al-Haddad S, Driman DK. Granular cell tumours of the gastrointestinal tract: expression of nestin and clinicopathological evaluation of 11 patients. *Histopathology* 2006; 48: 424-430 [PMID: 16487364 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02352.x]
- 18 Kim DU, Kim GH, Ryu DY, Lee DG, Cheong JH, Lee BE, Song GA, Park do Y, Shin NR, I H, Kida M. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors using a high-frequency catheter probe. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 142-147 [PMID: 20950209 DOI: 10.3109/00365521.2010.525661]
- 19 Huang AT, Dominguez LM, Powers CN, Reiter ER. Granular cell tumor of the cervical esophagus: case report and literature review of an unusual cause of Dysphagia. *Head Neck Pathol* 2013; 7: 274-279 [PMID: 23143390 DOI: 10.1007/s12105-012-0408-x]
- 20 孙艾茜, 魏志, 刘长江, 李群, 孙自勤. 内镜下治疗食管颗粒细胞瘤4例临床分析. *现代消化及介入诊疗* 2014; 19: 68-69
- 21 郭志, 朱永学, 黄彩平, 王坚, 嵇庆海. 颈段食管颗粒细胞瘤1例报道. *中国癌症杂志* 2007; 17: 173-174
- 22 Bernardis S, Gregorini SD, Lespi PJ. [Granular cell tumor of the esophagus. Report of a case and review of the literature]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27: 87-89 [PMID: 9412134]
- 23 John BK, Dang NC, Hussain SA, Yang GC, Cham MD, Yantiss R, Joseph AS, Giasuddin SM, Lee PC, Fleming R, Somnay K. Multifocal granular cell tumor presenting as an esophageal stricture. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39: 107-113 [PMID: 19340612 DOI: 10.1007/s12029-009-9056-0]
- 24 Canbay A, Gieseler RK, Hoffmann P, Holtmann G, Rünzi M. Persistently altered visceral perception after resection of an esophageal granular cell myoblastoma: a therapeutic concept revisited. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 917-920 [PMID: 13130329 DOI: 10.1055/s-2003-41826]
- 25 Maekawa H, Maekawa T, Yabuki K, Sato K, Tamazaki Y, Kudo K, Wada R, Matsumoto M. Multiple esophagogastric granular cell tumors. *J Gastroenterol* 2003; 38: 776-780 [PMID: 14505133 DOI: 10.1007/s00535-002-1145-9]
- 26 Nakachi A, Miyazato H, Oshiro T, Shimoji H, Shiraishi M, Muto Y. Granular cell tumor of the rectum: a case report and review of the literature. *J Gastroenterol* 2000; 35: 631-634 [PMID: 10955603]
- 27 Kawaura A, Nishikawa S, Tanida N, Tamura K, Ohno T, Ohama I, Kano M, Shimoyama T, Sano T. Granular cell tumor of the ascending colon: a case report. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 88-91 [PMID: 3032728]
- 28 Vuyk HD, Snow GB, Tiwari RM, van Velzen D, Veldhuizen RW. Granular cell tumor of the proximal esophagus. A rare disease. *Cancer* 1985; 55: 445-449 [PMID: 2981146 DOI: 10.1002/1097-0142(19850115)55:2<445::AID-CNCR2820550226>3.0.CO;2-R]
- 29 徐显林, 邹冬梅, 李海军, 刘翠青. 窄带成像内镜下诊治食管上段颗粒细胞瘤1例并文献复习. *胃肠病学* 2014; 19: 445-446
- 30 Zhong N, Katzka DA, Smyrk TC, Wang KK, Topazian M. Endoscopic diagnosis and resection of esophageal granular cell tumors. *Dis Esophagus* 2011; 24: 538-543 [PMID: 21539675 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01197.x]
- 31 Palazzo L, Landi B, Cellier C, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Barbier J. Endosonographic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy* 1997; 29: 850-853 [PMID: 9476769 DOI: 10.1055/s-2007-1004320]
- 32 赵晓红, 黄臻, 徐维盛, 廖松林. 食管下段颗粒细胞瘤一例. *中华病理学杂志* 2001; 30: 238-239
- 33 Terada T. A clinicopathologic study of esophageal 860 benign and malignant lesions in 910 cases of consecutive esophageal biopsies. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 191-198 [PMID: 23330004]
- 34 Fei BY, Yang JM, Zhao ZS. Differential clinical and pathological characteristics of esophageal stromal tumors and leiomyomata. *Dis Esophagus* 2014; 27: 30-35 [PMID: 23384208 DOI: 10.1111/dote.12032]
- 35 Hülögü S, Sentürk O, Aygün C, Gürbüz Y, Kocaman O, Celebi A, Konduk T. Granular cell tumor of esophagus removed with endoscopic submucosal dissection. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18: 188-191 [PMID: 17891693]

应用要点

随着内镜技术的不断发展, 食管GCT的报道逐年增多, 本文将国内外GCT个案报道进行总结归纳, 对其组织起源、诊断、治疗及预后进行详尽阐述, 对临床工作具有一定指导意义。

■名词解释

S-100蛋白: 是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统各部的星状神经胶质细胞的胞液中, 因其在饱和硫酸铵中能够100%溶解而得名。CSF和血液中S-100蛋白增高是中枢神经系统损伤特异和灵敏的生化标志。

- 36 Szumilo J, Dabrowski A, Skomra D, Chibowski D. Coexistence of esophageal granular cell tumor and squamous cell carcinoma: a case report. *Dis Esophagus* 2002; 15: 88-92 [PMID: 12060050 DOI: 10.1046/j.1442-2050.2002.00232.x]
- 37 Saito K, Kato H, Fukai Y, Kimura H, Miyazaki T, Kashiwabara K, Nakajima T, Kuwano H. Esophageal granular cell tumor covered by intramucosal squamous cell carcinoma: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 651-655 [PMID: 18612793 DOI: 10.1007/s00595-007-3694-2]
- 38 Kahng DH, Kim GH, Park do Y, Jeon MS, Yi JW, Choi YY, Song GA. Endoscopic resection of granular cell tumors in the gastrointestinal tract: a single center experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 3228-3236 [PMID: 23479255 DOI: 10.1007/s00464-013-2899-2]
- 39 Lowe DL, Chaudhary AJ, Lee JR, Chamberlain SM, Schade RR, Cuartas-Hoyos U. Four cases of patients with gastrointestinal granular cell tumors. *South Med J* 2007; 100: 298-300 [PMID: 17396735 DOI: 10.1097/SMJ.0b013e318030eeff]
- 40 Aoyama K, Kamio T, Hirano A, Seshimo A, Kameoka S. Granular cell tumors: a report of six cases. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 204 [PMID: 23021251 DOI: 10.1186/1477-7819-10-204]
- 41 Rickert CH, Paulus W. Genetic characterisation of granular cell tumours. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 309-312 [PMID: 11904749 DOI: 10.1007/s00401-002-0516-x]
- 42 Nasser H, Danforth RD, Sunbuli M, Dimitrijevic O. Malignant granular cell tumor: case report with a novel karyotype and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 273-278 [PMID: 20637434 DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2009.08.004]
- 43 Chatelain D, Terris B, Molas G, Belghiti J, Degott C, Fléjou J. [Infiltrating granular cell tumor of the esophagus: a description of two cases]. *Ann Pathol* 2000; 20: 158-162 [PMID: 10740015 DOI: AP-03-2000-20-2-0242-6498-101019-ART7]
- 44 Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-794 [PMID: 9669341 DOI: 10.1097/0000478-199807000-00001]
- 45 王坚, 朱雄增, 张仁元. 恶性颗粒细胞瘤10例临床病理学观察及文献复习. *中华病理学杂志* 2004; 33: 497-502
- 46 Di Tommaso L, Magrini E, Consales A, Poppi M, Pasquinelli G, Dorji T, Benedetti G, Baccarini P. Malignant granular cell tumor of the lateral femoral cutaneous nerve: report of a case with cytogenetic analysis. *Hum Pathol* 2002; 33: 1237-1240 [PMID: 12514794 DOI: 10.1053/hupa.2002.129207]
- 47 Yang SW, Hong SW, Cho MY, Kang SJ. Malignant granular cell tumor at the retrotracheal space. *Yonsei Med J* 1999; 40: 76-79 [PMID: 10198610 DOI: 10.3349/ymj.1999.40.1.76]
- 48 Nasser H, Ahmed Y, Szpunar SM, Kowalski PJ. Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 164-168 [PMID: 21282016 DOI: 10.1016/j.prp.2010.12.007]
- 49 Alkhoury F, Martin JT, Fiedler P, Jaffe PE. Esophageal granular cell tumor colliding with intramucosal adenocarcinoma: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8093 [PMID: 19830048 DOI: 10.4076/1757-1626-2-8093]
- 50 Voskuil JH, van Dijk MM, Wagenaar SS, van Vliet AC, Timmer R, van Hees PA. Occurrence of esophageal granular cell tumors in The Netherlands between 1988 and 1994. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1610-1614 [PMID: 11508657]
- 51 Fotiadis C, Manolis EN, Troupis TG, Gorgoulis VG, Sechas MN. Endoscopic resection of a large granular cell tumor of the esophagus. *J Surg Oncol* 2000; 75: 277-279 [PMID: 11135273]
- 52 Pertile D, Scabini S, Romairone E, Scordamaglia R, Rimini E, Ferrando V. Gastric Abrikossoff tumor (granular cell tumor): case report. *G Chir* 2010; 31: 433-434 [PMID: 20939949]
- 53 Yasuda I, Tomita E, Nagura K, Nishigaki Y, Yamada O, Kachi H. Endoscopic removal of granular cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 163-167 [PMID: 7721009 DOI: 10.1016/S0016-5107(05)80604-2]
- 54 Chen WS, Zheng XL, Jin L, Pan XJ, Ye MF. Novel diagnosis and treatment of esophageal granular cell tumor: report of 14 cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 296-302 [PMID: 24140217 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.042]
- 55 周绵. 食管颗粒细胞瘤行套扎治疗1例. *临床军医杂志* 2005; 33: 657
- 56 Saito H, Akahoshi K, Oya M, Kubokawa M, Akiho H, Sumida Y, Fujimaru T, Higuchi N, Matsumoto M. EUS-guided endoscopic resection using band ligation of oesophageal granular cell tumour: report of a case. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 272-275 [PMID: 16013651]
- 57 De Ceglie A, Gatteschi B, Bianchi S, Scotto F, Pellecchia A, Conio M. Esophageal granular cell tumor treated by endoscopic mucosal resection. A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1875-1879 [PMID: 16187190 DOI: 10.1007/s10620-005-2954-5]
- 58 Sakamoto Y, Inamori M, Iida H, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawana K, Hasagawa N, Kakuta Y, Nagase H, Nakajima A. Esophageal granular cell tumor treated by endoscopic mucosal resection. *Digestion* 2009; 80: 258-259 [PMID: 19828958 DOI: 10.1159/000236031]
- 59 Komori K, Akahoshi K, Tanaka Y, Motomura Y, Kubokawa M, Itaba S, Hisano T, Osoegawa T, Nakama N, Iwao R, Oya M, Nakamura K. Endoscopic submucosal dissection for esophageal granular cell tumor using the clutch cutter. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 17-21 [PMID: 22267979 DOI: 10.4253/wjge.v4.i1.17]
- 60 Battaglia G, Rampado S, Bocus P, Guido E, Portale G, Ancona E. Single-band mucosectomy for granular cell tumor of the esophagus: safe and easy technique. *Surg Endosc* 2006; 20: 1296-1298 [PMID: 16858529 DOI: 10.1007/s00464-005-0638-z]
- 61 Wehrmann T, Martchenko K, Nakamura M, Riphaut A, Stergiou N. Endoscopic resection of

- submucosal esophageal tumors: a prospective case series. *Endoscopy* 2004; 36: 802-807 [PMID: 15326575 DOI: 10.1055/s-2004-825814]
- 62 Perçinel S, Savaş B, Yılmaz G, Erinanç H, Küpana Ayva S, Bektaş M, Ensari A. Granular cell tumor of the esophagus: three case reports and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 184-188 [PMID: 19115155]
 - 63 De Rezende L, Lucendo AJ, Alvarez-Argüelles H. Granular cell tumors of the esophagus: report of five cases and review of diagnostic and therapeutic techniques. *Dis Esophagus* 2007; 20: 436-443 [PMID: 17760659 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00692.x]
 - 64 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Eleftheriadis N, Maselli R, Kudo S. Submucosal endoscopic tumor resection for subepithelial tumors in the esophagus and cardia. *Endoscopy* 2012; 44: 225-230 [PMID: 22354822 DOI: 10.1055/s-0031-1291659]
 - 65 Buratti S, Savides TJ, Newbury RO, Dohil R. Granular cell tumor of the esophagus: report of a pediatric case and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 97-101 [PMID: 14676603 DOI: 10.1097/00005176-200401000-00021]
 - 66 Goldblum JR, Rice TW, Zuccaro G, Richter JE. Granular cell tumors of the esophagus: a clinical and pathologic study of 13 cases. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 860-865 [PMID: 8784020 DOI: 10.1016/S0003-4975(96)00443-2]
 - 67 林加忠, 唐耀华, 吴晓安. 恶性颗粒细胞瘤1例报告. *实用癌症杂志* 2003; 18: 302
 - 68 付万垒, 郭乔楠. 食管颗粒细胞瘤临床病理分析. *局解手术学杂志* 2015; 24: 132-134
 - 69 Yoshizawa A, Ota H, Sakaguchi N, Kanai S, Nakayama J, Matsuzawa K, Tsuzuki S, Takada R, Miyazawa F, Kasahara H, Katsuyama T. Malignant granular cell tumor of the esophagus. *Virchows Arch* 2004; 444: 304-306 [PMID: 14745554 DOI: 10.1007/s00428-003-0957-1]
 - 70 Xu GQ, Chen HT, Xu CF, Teng XD. Esophageal granular cell tumors: report of 9 cases and a literature review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7118-7121 [PMID: 23323018 DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7118]

同行评价

近年来, 有关食管GCT报道日益增多, 并逐渐引起重视, 本文就食管GCT的组织起源、临床表现以及诊断治疗等进行了综述, 对于全面认识并了解GCT具有一定的临床价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



胃食管反流病相关危险因素的研究进展

傅梦杰, 朱凌云

■背景资料

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、反流性食管炎(reflux diseases, RE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)三种类型。此病反复发作, 影响患者生活质量, 病患反复就诊造成经济负担。进行GERD相关危险因素的研究对于预防和治疗此病有一定临床和社会价值。

傅梦杰, 朱凌云, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科 上海市 200071

傅梦杰, 主要从事消化内科相关研究。

作者贡献分布: 本文综述由傅梦杰完成, 朱凌云审校。

通讯作者: 朱凌云, 主任医师, 200071, 上海市芷江中路274号, 上海中医药大学附属上海市中医医院消化内科。tcmresearch@126.com

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-05-03
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-18

Risk factors for gastroesophageal reflux disease

Meng-Jie Fu, Ling-Yun Zhu

Meng-Jie Fu, Ling-Yun Zhu, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

Correspondence to: Ling-Yun Zhu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 274 Zhijiang Middle Road, Shanghai 200071, China. tcmresearch@126.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-05-03
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-06-18

Abstract

Gastroesophageal reflux disease, a common disease of the digestive tract that can be caused by various factors, seriously harms the patients' life quality due to the repeated

episodes. Here we discuss the risk factors for gastroesophageal reflux disease, in order to assist in the prevention and treatment of the disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Risk factors; Metabolic syndrome; *Helicobacter pylori* infection

Fu MJ, Zhu LY. Risk factors for gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2654-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2654>

摘要

胃食管反流病是一种常见的消化道疾病。其反复发作, 严重影响患者生活质量。多种因素可引起胃食管反流病, 现就胃食管反流病相关危险因素作一综述, 以助于预防和治疗此病。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃食管反流病; 危险因素; 代谢综合征; 幽门螺杆菌感染

核心提示: 研究表明胃食管反流病与代谢综合征存在关联, 与以往的研究不同, 近来的研究认为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃食管反流病的保护性因素, 这可能与 *H. pylori* 感染导致腺体萎缩、胃酸分泌减少有关。

■同行评议者

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

傅梦杰, 朱凌云. 胃食管反流病相关危险因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2654-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2654.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2654>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)为胃内容物反流引起不适症状和/或并发症的一种疾病^[1]. GERD可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux diseases, NERD)、反流性食管炎(reflux diseases, RE)或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)种类型. GERD患者可出现烧心、反酸、反食等典型症状, 还可出现胸痛、上腹痛、上腹灼烧感、嗝气等非典型症状, 部分GERD患者伴有咳嗽、咽喉症状、哮喘等食管外症状^[2], 严重影响患者生活质量. GERD具有反复发作的特点, 病患反复就诊造成经济负担. 因此, 进行GERD相关危险因素的研究对于预防和治疗此病有一定临床和社会价值, 故现将GERD相关危险因素作一综述.

1 性别

一项在意大利部队医院的临床研究^[3]显示, 女性GERD患病率明显高于男性, 女性患GERD的风险是男性的2.1倍, 因此认为女性是GERD的危险因素. 台湾地区的流行病学调查亦表明, 女性GERD患者是男性患者的1.71倍(OR = 1.71, 95%CI: 1.26-2.34)^[4]. 美国一项基于人群的前瞻性队列研究^[5]发现, 在新发GERD患者中, 女性较男性有更高的患病风险. 而对于无症状反流性食管炎(asymptomatic erosive esophagitis, AEE)患者, 台湾地区的研究提示, 男性是AEE的危险因素, 其OR值为2.32(95%CI: 1.35-3.98)^[6]. 性别因素与GERD症状的发生存在一定关联, 女性患者更容易出现GERD相关症状, 而男性患者则相反. 但男性患者症状的隐匿或成为GERD患者中女性比例的升高的潜在原因.

2 年龄

GERD的风险随年龄而增加. 一项纳入16项研究的系统回顾发现, 随着年龄的增长, 食管炎症和反流症状变得更为严重, 而烧心症

状随年龄增长却变得不明显. 老年患者更容易出现病症不符或非特异性症状, 由此认为GERD的实际患病率可能随年龄的增加而增加^[7]. 台湾地区的一项调查提示, 年龄在40-49岁和50-59岁两个年龄段的人群罹患GERD的风险增加, 其OR值分别为3.65和2.41^[4]. 韩国一项临床研究显示, 5301名志愿者中有320例为RE患者, 而其中的145例为AEE患者. 将这145例AEE患者和剩下的175例有症状RE患者进行回归分析, 结果发现年龄>60岁和男性是AEE的危险因素, 其OR值分别为1.8(95%CI: 1.1-3.1)和1.8(95%CI: 1.1-3.2), 提示60岁以上的男性更容易出现AEE^[8]. 对于AEE产生的原因, 有学者通过食管酸灌注试验发现, AEE患者的食管敏感性得分明显低于有症状RE患者, 提示AEE患者食管敏感性降低^[9]. 随着年龄的增长, 食管感觉神经元逐渐退化, 食管敏感性下降, 这可能是老年人容易出现AEE的原因.

3 体质量指数

美国一项研究表明, 超重者[体质量指数(body mass index, BMI)>25 kg/m²]出现GERD症状或检出RE的风险是正常体质量者的2.5倍^[10]. 意大利的研究发现, 超重(BMI>25 kg/m²)无论对于RE还是NERD, 都是重要的危险因素^[11]. 一项Meta分析显示, BMI和GERD症状存在量效关系, 当BMI在25-30 kg/m²之间时, GERD症状的OR值为1.43(95%CI: 1.158-1.774), 而当BMI>30 kg/m²时, GERD症状的OR值为1.94(95%CI: 1.468-2.566)^[12]. 另一项纳入20项研究, 18346例GERD患者的系统回顾表明, 体质量的增加与GERD发病存在关联, 超重者(BMI>25 kg/m²)的OR = 1.57(95%CI: 1.36-1.80), 肥胖者(BMI>30 kg/m²)的OR = 2.15(95%CI: 1.89-2.45), 因此认为减肥是治疗GERD的潜在方法^[13]. 一项纳入6215例患者的临床研究表明, 反流、烧心的严重程度和频率, 以及食管炎症情况均与BMI存在关联, BMI增加, 烧心、反流症状以及食管炎症也变得更为严重. 其中, 反流症状比烧心更容易出现这种倾向^[14]. 虽然也有研究提示BMI与GERD并无关联, 但更多的报道认为GERD与BMI相关. 而关于BMI与AEE之间的关系, 目前的研究趋于两极. 台湾地区的研究提示, BMI>25 kg/m²

■ 研究前沿

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与GERD的关系仍需研究明确. 另外, 目前对无症状反流性食管炎(asymptomatic erosive esophagitis, AEE)危险因素的报道有限, 许多问题亟待研究探讨.

■ 相关报道

美国一项面向男性白人的临床研究显示, 代谢综合征与BE有关. 代谢性疾病可增加BE风险, 其OR值为1.59(95%CI: 1.05-2.40).

是AEE的独立危险因素^[15]. 但与之相反, 韩国的研究则认为, BMI<24 kg/m²是AEE的危险因素^[16]. 对于BMI与AEE间的关系, 目前的报道较少, 今后需更多临床研究加以明确. 另有学者研究了肥胖类型与GERD的关系. 瑞士研究者Lagergren^[17]的研究报告提示: 相比于单纯性肥胖, 中心性肥胖(腹部脂肪的堆积)在食管疾病的发生中显得更为重要. 对于肥胖引起GERD的原因, 有学者认为: 肥胖可引起食管解剖和生理变异, 导致食管运动障碍, 食管下括约肌压力降低, 同时增加胃内压, 促进食管裂孔疝的发生, 这些因素均可导致GERD的发生^[18].

4 吸烟和饮酒

美国一项研究提示, 既往及当前吸烟均与GERD发病有关^[5]. 一项面向日本男性GERD患者的研究表明, 吸烟和饮酒是GERD的危险因素. 吸烟者的患病率是非吸烟者的1.35倍; 适量饮酒和酗酒均与GERD发病相关^[19]. 而另有研究^[20]显示, 饮酒与GERD并不相关. 最近的一份系统回顾认为: 目前有较好的证据表明戒烟可使GERD患者获益, 但并没有证据表明减少酒精摄入可减缓GERD的发生和发展^[21].

5 生活方式

在临床中, 我们常发现GERD患者存在不良生活方式. 许多研究也提示, GERD与生活方式相关. 日本一项纳入19864名健康成人的大样本横断面研究显示, 不良的生活方式与GERD相关症状存在关联, 尤其是睡眠质量差和不规律的饮食, 这两者是GERD症状的强烈危险因素^[22]. 美国一项病例-对照试验表明, 西方饮食模式(快餐及肉类饮食)增加BE风险, 而健康饮食模式(多新鲜蔬果及鱼类)是BE的保护因子(OR = 0.35, 95%CI: 0.20-0.64)^[23]. Gunji等^[24]对9840名日本男性志愿者进行横断面研究, 发现不良生活方式(包括过度饮酒和吸烟)是RE的危险因素. 欧洲巴尔干地区的一份研究显示, 吸烟、缺乏运动、油炸类食物的摄入是GERD的危险因素^[25]. 而关于GERD与和咖啡摄入之间的关系, 一项纳入15个病例-对照试验的Meta分析提示: 咖啡摄入与GERD关系并不密切(OR = 1.06,

95%CI: 0.94-1.19)^[26].

6 代谢综合征

目前, 许多研究表明GERD与代谢综合征存在关联. 所谓代谢综合征, 即人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态, 他是一组复杂的代谢紊乱症候群. 常见疾病如高血糖、高血压、血脂异常等都可归属到代谢综合征范畴. 台湾地区的一项研究表明, 代谢综合征加速NERD向RE转变的进程, 也减弱了糜烂食管愈合的过程^[27]. 日本一项大样本研究也显示, 代谢综合征与RE相关^[24]. 近来一项面向男性白人的临床研究显示, 代谢综合征与BE有关. 代谢性疾病可增加BE风险, 其OR值为1.59(95%CI: 1.05-2.40)^[28]. 此项研究亦提示我们, 基于不同人种, 代谢性疾病是否都可以增加BE风险? 目前尚缺乏相关的研究, 未来可从人种亚型的角度切入, 了解不同人种间代谢性疾病与BE的关系是否存在差异. 另有研究发现, GERD相关症状在2型糖尿病患者中的发生率高于普通人群(40.7% vs 14.0%), 而糖尿病神经病变患者相较于未神经病变者, 也更容易出现GERD相关症状(58.7% vs 32.7%). 因此推论糖尿病神经病变可能是GERD相关因素^[29]. 我国一份临床研究发现, 与健康对照组相比, 高甘油三酯血症在有症状的GERD患者中发生率更高, 其OR值为1.83(95%CI: 1.13-2.96), 提示高甘油三酯血症是症状性GERD的危险因子^[30]. 我国一份针对退休人员的研究调查显示, 糖尿病和高甘油三酯增加GERD风险, 其OR值分别为2.2和2.0^[31].

7 食管裂孔疝

食管裂孔疝(hiatus hernia, HH)是指腹腔内脏器通过膈食管裂孔进入胸腔所致的疾病. 其中以胃通过膈食管裂孔, 进入胸腔为多. 起初, 人们甚至将GERD等同于HH, 因HH出现的症状与GERD极为相似, 后随着认识的深入, 逐渐将两者区分. 日本一项大样本横断面研究显示, HH是RE的危险因素^[24]. 而在AEE患者中, 一项台湾地区的研究发现, HH也是AEE的危险因素. 相比较于健康对照组, HH患者的OR为4.48(95%CI: 2.35-89.17), 也就是说HH患者发生AEE的风险是健康成人的4.48倍^[6]. 另一项临床研究^[30]显示, HH患者罹

患RE的风险约是健康成人的14倍, 提示HH是RE的危险因素. HH是GERD的危险因素是明确的, 几乎所有报道均提示HH大大增加GERD风险.

8 幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与GERD的关系存在一定争议. 美国一项纳入2020例黑人的临床研究发现, 胃炎患者中*H. pylori*感染率为40%, 在健康对照者中为34%, 而RE患者中仅为4%. 通过回归分析, 得到其OR值为0.06(95%CI: 0.01-0.59, $P = 0.01$), 因此认为*H. pylori*感染是RE的保护性因素^[32]. 一份来自加拿大的Meta分析旨在研究根除*H. pylori*与新发GERD风险的关系. 此项研究纳入7个随机对照实验和5个队列研究, 其结果提示, 消化不良患者根除*H. pylori*并不增加新发GERD的风险, 而消化性溃疡患者根除*H. pylori*后, 新发GERD的风险增加2倍多(OR = 2.04, 95%CI: 1.08-3.85)^[33]. 美国一项纳入10项随机对照试验的Meta显示: 根除*H. pylori*并不增加GERD症状, 也不增加RE的风险^[34]. 与之相反, 我国研究者的Meta分析认为, *H. pylori*感染与GERD存在负相关, 提示*H. pylori*感染是GERD的保护性因素. 而根除*H. pylori*则增加GERD风险, 尤其是在亚洲人群中, 根除*H. pylori*后患GERD风险增加4倍多(RR = 4.53, 95%CI: 1.66-12.36)^[35]. 最近的一项来自美国的病例-对照试验发现, *H. pylori*感染与BE存在负相关, 其OR为0.53(95%CI: 0.29-0.97), 而CagA+菌株感染对BE的保护作用更为明显, 其OR为0.36(95%CI: 0.14-0.90), 提示*H. pylori*感染是BE的保护性因素. 对于RE, *H. pylori*感染同样为保护性因素(*H. pylori*感染OR = 0.63, 95%CI: 0.37-1.08; CagA+ OR = 0.47, 95%CI: 0.21-1.03). 而对于GERD症状, *H. pylori*感染与之并没有关联(*H. pylori*感染OR = 0.948, 95%CI: 0.548-1.64; CagA+ OR = 0.967, 95%CI: 0.461-2.03)^[36]. 一项为了解AEE与*H. pylori*感染关系的研究发现, *H. pylori*感染与AEE之间存在关联, 其OR值为0.57(95%CI: 0.34-0.95), 换言之, *H. pylori*感染减少AEE的发生, 是AEE的保护性因素^[6]. 印度一项研究表明, *H. pylori*感染减少胃酸分泌, 减轻胃食管反流症状, 所以*H. pylori*感染

是RE的保护因子, 而未感染*H. pylori*则是独立危险因素^[37]. 那么*H. pylori*感染与RE的分级是否存在关系? 土耳其的研究探讨了*H. pylori*感染严重度与RE不同级别的关系. 此项研究将*H. pylori*感染的严重度分为3个级别: 在规定区域出现1-10个*H. pylori*为轻度; 出现10-30个*H. pylori*为中度; 出现30个以上*H. pylori*为重度. 结果发现, RE患者中C级和D级者的*H. pylori*感染的严重程度高于A级和B级患者. 提示*H. pylori*感染的严重度与胃镜级别存在正相关^[38]. *H. pylori*感染与GERD的关系尚不明确. 但总体看来, 早期文献大部分提示*H. pylori*感染是GERD的危险因素, 而近年来的文献则更倾向于认为*H. pylori*感染是GERD的保护性因素. *H. pylori*感染是GERD的保护性因素, 这可能与*H. pylori*感染导致腺体萎缩, 胃酸分泌减少有关.

9 非甾体类抗炎药

法国一项纳入6823例患者的临床观察研究发现, 服用非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)的患者出现反流症状的概率为27%, 而未服用NSAID的患者出现反流症状的概率为19%, 进一步回归分析得出其优势比为1.61(OR = 1.61, 95%CI: 1.42-1.80). 从而认为服用NSAID是出现GERD相关症状的重要危险因素^[39]. 澳大利亚一项研究为探讨NSAID与BE之间的关系, 其结果显示NSAID与BE之间并无关联^[40]. 近来的研究发现, 虽然NSAID对预防食管癌有积极作用, 但目前并没有证据表明NSAID可降低BE的风险^[41].

10 社会心理因素

随着对GERD认识的深入, 越来越多的研究发现, GERD与精神心理因素相关. 挪威一项以人群为基础的横断面、病例-对照研究显示, 不良的社会心理因素和GERD症状相关^[42]. 来自韩国的一项病例-对照试验表明, 与正常成人相比, NERD和RE患者医院焦虑抑郁量表的得分更高(健康对照组: 4.3分±0.7分, NERD组: 7.0分±0.5分, RE组: 6.2分±0.7分), 且与对照组比较, 其 P 值均<0.05(NERD组: 0.002, RE组: 0.004), 提示焦虑抑郁情绪对GERD有影响^[43]. 另一些研究认为, NERD患者相比于

■ 创新盘点

*H. pylori*感染与GERD的关系尚不明确. 但总体看来, 早期文献大部分提示*H. pylori*感染是GERD的危险因素, 而近年来的文献则更倾向于认为*H. pylori*感染是GERD的保护性因素.

应用要点

在临床工作中, 应指导GERD患者纠正可干预的危险因素(如体质质量、不良生活方式、精神心理异常等), 这对此病的发展和复发有积极意义。

RE患者, 更容易出现精神心理异常^[44,45]。而对于AEE, 台湾的一份临床研究发现, 相比于有症状RE患者, AEE患者的焦虑抑郁评分较低, 提示AEE更容易出现在情绪正常的人群中^[46]。不良社会心理因素会诱发和加重GERD症状, 也会使症状迁延。早在2009年, Mizyed等^[47]就曾提出, GERD患者中存在精神心理异常的情况, 而这可能是PPI治疗GERD失败的原因。国内学者也认为心理因素在GERD中扮演重要角色, 尤其是难治性GERD^[48,49]。近年来的临床研究亦提示, 对于常规治疗效果欠佳的患者, 联合使用抗焦虑抑郁药常可提高临床疗效^[50,51], 这也印证了GERD患者中确实存在不良社会心理因素。

11 结论

GERD是多种因素可引起的疾病。随着我国饮食结构改变和人口老龄化, GERD有逐年增长的趋势。GERD的危险因素可分为可干预因素和不可干预因素两类, 如性别、年龄等为不可干预因素, 而体质质量、不良生活方式、精神心理异常等为可干预因素。在临床工作中, 应指导患者纠正可干预的危险因素, 这对于GERD的发展和复发有积极意义。

12 参考文献

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1125-1140 [PMID: 18027314 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见. *胃肠病学* 2015; 20: 155-168
- Dore MP, Maragkoudakis E, Fraley K, Pedroni A, Tadeu V, Realdi G, Graham DY, Delitala G, Malaty HM. Diet, lifestyle and gender in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2027-2032 [PMID: 18030622 DOI: 10.1007/s10620-007-0108-7]
- Hung LJ, Hsu PI, Yang CY, Wang EM, Lai KH. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a general population in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1164-1168 [PMID: 21517967 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06750.x]
- Hallan A, Bomme M, Hveem K, Møller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 393-400; quiz 401 [PMID: 25665934 DOI: 10.1038/ajg.2015.18]
- Wang PC, Hsu CS, Tseng TC, Hsieh TC, Chen CH, Su WC, Lin HH, Wang CC. Male sex,

- hiatus hernia, and *Helicobacter pylori* infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 586-591 [PMID: 21871022 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06881.x]
- Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 442-454 [PMID: 21138458 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04542.x]
 - Cho JH, Kim HM, Ko GJ, Woo ML, Moon CM, Kim YJ, Han KJ, Song SY, Cho HG. Old age and male sex are associated with increased risk of asymptomatic erosive esophagitis: analysis of data from local health examinations by the Korean National Health Insurance Corporation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1034-1038 [PMID: 21299618 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06686.x]
 - Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 90-96 [PMID: 20467897 DOI: 10.1007/s10620-010-1275-5]
 - El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1243-1250 [PMID: 15929752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x]
 - Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bonfanti D, Infrerera S, Assandri L, Sammito G, Gemignani L, Furnari M, Dulbecco P, Savarino V. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 940-945 [PMID: 21944835 DOI: 10.1016/j.dld.2011.07.014]
 - Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211 [PMID: 16061918]
 - Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2619-2628 [PMID: 16952280 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00849.x]
 - Nocon M, Labenz J, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, Stolte M, Lind T, Malfertheiner P, Willich SN. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1728-1731 [PMID: 17914941 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04549.x]
 - Wang FW, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Erosive esophagitis in asymptomatic subjects: risk factors. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1320-1324 [PMID: 19685186 DOI: 10.1007/s10620-009-0888-z]
 - Jung SH, Oh JH, Kang SG. Clinical characteristics and natural history of asymptomatic erosive esophagitis. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 248-252 [PMID: 25141311 DOI: 10.5152/tjg.2014.5033]
 - Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 340-347 [PMID: 21643038 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.73]
 - Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster

- GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2111-2122 [PMID: 18796104 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01946.x]
- 19 Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Nishikawa H, Higuchi K, Arakawa T. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 807-811 [PMID: 12940431 DOI: 10.1080/00365520310004506]
 - 20 Kubo A, Block G, Quesenberry CP, Buffler P, Corley DA. Dietary guideline adherence for gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 144 [PMID: 25125219 DOI: 10.1186/1471-230x-14-144]
 - 21 Kang JH, Kang JY. Lifestyle measures in the management of gastro-oesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 51-64 [PMID: 25729556 DOI: 10.1177/2040622315569501]
 - 22 Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Minatsuki C, Fujishiro M, Mitsushima T, Koike K. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med* 2012; 10: 45 [PMID: 22554226 DOI: 10.1186/1741-7015-10-45]
 - 23 Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore GJ, Quesenberry CP, Buffler P, Corley DA. Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 839-846 [PMID: 18218607 DOI: 10.1093/aje/kwm381]
 - 24 Gunji T, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A, Matsuhashi N. Risk factors for erosive esophagitis: a cross-sectional study of a large number of Japanese males. *J Gastroenterol* 2011; 46: 448-455 [PMID: 21229366 DOI: 10.1007/s00535-010-0359-5]
 - 25 Cela L, Kraja B, Hoti K, Toçi E, Muja H, Roshi E, Burazeri G. Lifestyle characteristics and gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Albania. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 936792 [PMID: 23509449 DOI: 10.1155/2013/936792]
 - 26 Kim J, Oh SW, Myung SK, Kwon H, Lee C, Yun JM, Lee HK. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2014; 27: 311-317 [PMID: 23795898 DOI: 10.1111/dote.12099]
 - 27 Lee YC, Yen AM, Tai JJ, Chang SH, Lin JT, Chiu HM, Wang HP, Wu MS, Chen TH. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009; 58: 174-181 [PMID: 18936105 DOI: 10.1136/gut.2008.162305]
 - 28 Thrift AP, Hilal J, El-Serag HB. Metabolic syndrome and the risk of Barrett's oesophagus in white males. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1182-1189 [PMID: 25801197 DOI: 10.1111/apt.13176]
 - 29 Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-712 [PMID: 18205259]
 - 30 Li CH, Hsieh TC, Hsiao TH, Wang PC, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31: 320-327 [PMID: 26043412 DOI: 10.1016/j.kjms.2015.02.007]
 - 31 Chen T, Lu M, Wang X, Yang Y, Zhang J, Jin L, Ye W. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux symptoms in a Chinese retiree cohort. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 161 [PMID: 23153099 DOI: 10.1186/1471-230x-12-161]
 - 32 Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, Lee E, Brim H, Smoot DT, Ghadyari F, Kamangar F, Razjouyan H. Helicobacter pylori protection against reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2924-2928 [PMID: 23010740 DOI: 10.1007/s10620-012-2349-3]
 - 33 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-1013; quiz 1006, 1014 [PMID: 20087334 DOI: 10.1038/ajg.2009.734]
 - 34 Saad AM, Choudhary A, Bechtold ML. Effect of Helicobacter pylori treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 129-135 [PMID: 22229305 DOI: 10.3109/00365521.2011.648955]
 - 35 Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1195-1205 [PMID: 23839160 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7]
 - 36 Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 2-10 [PMID: 21199509 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06534.x]
 - 37 Chourasia D, Misra A, Tripathi S, Krishnani N, Ghoshal UC. Patients with Helicobacter pylori infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 12-21 [PMID: 21267690 DOI: 10.1007/s12664-010-0078-0]
 - 38 Polat FR, Polat S. The effect of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease. *JSLs* 2012; 16: 260-263 [PMID: 23477175 DOI: 10.4293/108680812X13427982376860]
 - 39 Ruzsniowski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1134-1139 [PMID: 18671778 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03821.x]
 - 40 Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1235-1244 [PMID: 21967506 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04855.x]

■名词解释

AEE: 是无症状 GERD 的一种类型, 是指胃镜检查发现糜烂性食管炎, 但无 GERD 的典型和非典型(食管外)症状, 并排除服用相关抑酸药及抗反流手术者。

同行评价

GERD的防治是较重要的临床议题, 本文论述GERD相关危险因素, 具有一定的科学性和创新性, 可为此病的防治提供参考.

- 41 Khalaf N, Nguyen T, Ramsey D, El-Serag HB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1832-9.e6 [PMID: 24793026 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.027]
- 42 Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 21-29 [PMID: 19961344 DOI: 10.3109/00365520903401967]
- 43 Kim JY, Kim N, Seo PJ, Lee JW, Kim MS, Kim SE, Jo SY, Lee DH, Jung HC. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 344-354 [PMID: 23875102 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.344]
- 44 Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 653989 [PMID: 23935610 DOI: 10.1155/2013/653989]
- 45 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]
- 46 Lei WY, Yu HC, Wen SH, Liu TT, Yi CH, Wang CC, Hsu CS, Chen CH, Chen CL, Pace F. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 24-29 [PMID: 25308612 DOI: 10.1016/j.dld.2014.09.017]
- 47 Mizyed I, Fass SS, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 351-358 [PMID: 19035971 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03883.x]
- 48 袁媛, 肖茹萍, 陈阳, 陈阳, 卜平. 胃食管反流病与精神心理、自主神经功能关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1247-1251
- 49 屈亚威, 王伟岸, 张晓, 张晓, 刘敏黎, 刘海峰. 精神心理因素与难治性胃食管反流病发病关系的研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 1445-1447
- 50 马彩虹. 黛力新在难治性胃食管反流病治疗中的临床价值. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 371-373
- 51 王亚洲, 高会军, 杨新民, 杨新民, 阳增懿. 抗焦虑抑郁药物对难治性胃食管反流病辅助治疗作用的临床研究. *中国实用神经疾病杂志* 2013; 16: 42-43

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展

徐 汇, 曾 悦

徐汇, 曾悦, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科 上海市 200080

徐汇, 主要从事消化系统疾病方面的研究。

基金项目: 上海交通大学医工交叉面上基金资助项目, No. YG2015MS29.

作者贡献分布: 本文综述由徐汇完成; 曾悦审校。

通讯作者: 曾悦, 副主任医师, 200080, 上海市新松江路650号, 上海交通大学附属第一人民医院消化内科。
carrie@medmail.com.cn
电话: 021-63240090

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis

Hui Xu, Yue Zeng

Hui Xu, Yue Zeng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Supported by: Medical Engineering Cross General Program of Shanghai Jiaotong University, No. YG2015MS29.

Correspondence to: Yue Zeng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, 650 New Songjiang Road, Shanghai 200080, China. carrie@medmail.com.cn

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-05-10
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Gut barrier failure is often present in severe

acute pancreatitis (SAP), and it increases the gut permeability, leads to translocation of bacteria or endotoxin, causes severe infection and multiple organ dysfunction syndrome, and worsens the course of the disease. The injury of gut barrier may result from the interactions among microcirculation disturbance, ischemia-reperfusion injury, excessive release of inflammatory mediators, apoptosis, flora imbalance and so on. The research on the mechanism of gut barrier failure caused by SAP is of important significance for the treatment of SAP.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gut barrier failure; Mechanism

Xu H, Zeng Y. Mechanism of gut barrier failure associated with severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2661-2666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2661>

摘要

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)常伴随肠屏障功能障碍的发生, 使肠道通透性增加, 继而引起细菌和内毒素移位, 导致严重感染和多器官功能损害, 加剧了SAP的病程。肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等多种因素共同作用可能是肠屏障损伤的机制。探讨SAP中肠屏障功能障碍的发生机制, 对治疗SAP具有重要的指导意义。

背景资料

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症。以往研究认为胰腺坏死组织继发感染是SAP患者并发症和死亡的主要原因之一, 而肠屏障功能障碍和随之发生的肠源性细菌移位, 在胰腺坏死组织继发感染起关键作用。本文通过探讨SAP肠屏障功能障碍的发生机制, 为防治SAP提供理论依据。

同行评议者

朱元民, 主任医师, 北京大学人民医院消化内科

■ 研发前沿

近年来, 肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等一直是SAP肠屏障功能障碍发生机制的研究重点, 但仍有待更具体深入的研究。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 重症急性胰腺炎; 肠屏障功能障碍; 发生机制

核心提示: 重症急性胰腺炎常伴随肠屏障功能障碍的发生, 继而引起细菌和内毒素移位, 导致严重感染和多器官功能损害。肠道微循环障碍、缺血再灌注损伤、炎症介质过度释放以及细胞凋亡、菌群失调等多种因素共同作用可能是肠屏障损伤的机制。

徐汇, 曾悦. 重症急性胰腺炎中肠屏障功能障碍机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2661-2666 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2661.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2661>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 是一种病情险恶、并发症多、病死率较高的急腹症, 占整个急性胰腺炎的10%-20%^[1,2]。而胰腺坏死组织继发感染是SAP患者发生并发症和死亡的主要原因之一, 研究认为肠屏障功能障碍和随之发生的肠源性细菌移位胰腺坏死组织继发感染起关键作用^[3,4]。本文将从肠屏障功能障碍的病理生理变化方面对其在SAP中的发生机制研究进展作一综述。

1 微循环障碍和缺血再灌注损伤

目前普遍认为SAP伴肠道屏障功能障碍与微循环障碍及缺血再灌注损伤有关。SAP时由于胰腺水肿、炎症反应及微血管的渗漏, 大量体液进入第三间隙, 导致机体全身血容量不足。为了保障心脑血管等重要脏器的血供, 机体通过神经内分泌等机制使内脏血管收缩, 肠道黏膜血供急剧减少^[5]。且SAP时易累及肺, 造成组织缺氧^[6], 肠黏膜血管痉挛, 肠道血流明显减少。同时在一些SAP发病过程中会出现胰源性腹水, 导致腹腔内高压, 甚至引起腹腔间隔室综合征, 加重肠黏膜缺血^[7]。肠道血液灌注严重不足时会产生肠黏膜组织的酸中毒, 可能是由于ATP消耗和脂质过氧化作用, 引起肠黏膜通透性增加^[8,9]。有研究^[10]表明SAP过程中内脏灌注不足会加剧肠黏膜完整性的破坏。因此, 微循环障碍可能是造成SAP时肠道黏膜屏障功

能损伤的重要原因之一。另一方面, 肠屏障特别容易受到缺血的影响, 因为肠绒毛微循环独特的解剖特点, 即多支回流静脉围绕一根中央小动脉呈网囊状结构, 产生氧气的动静脉分流和绒毛顶端缺氧^[11], 且中央小动脉呈直角发出易造成血液稀释, 从而加剧肠道缺血缺氧^[12]。另外内皮素-1的释放可能会加剧肠黏膜局部缺血, 动物研究^[13,14]表明内皮素-1受体阻滞剂能增加内脏血流, 改善肠黏膜微循环障碍。因此检测AP病程中血浆的内皮素-1水平可评估疾病的严重程度及治疗的效果^[15]。细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule, ICAM-1)也会加重肠道黏膜的缺血损伤, ICAM-1在稳定细胞间相互作用和促进白细胞和内皮细胞的迁移起到重要作用。有研究^[16,17]显示ICAM-1尤其是在SAP早期就出现高表达, 引起白细胞浸润和组织学变化的显著增加, 肠道和胰腺灌注减少, 而且其指标高低也可用来预测AP的严重性。

肠道在缺血的条件下进行液体复苏, 容易产生缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IR), 这也是导致肠屏障衰竭的常见原因^[18]。严重肠IR的特征为肠黏膜损伤, 其特征表现为广泛的上皮与绒毛分离, 上皮坏死, 固有层破损, 黏膜溃疡、出血坏死。这导致肠道的吸收功能障碍及黏膜的通透性升高, 使大分子溶质和多种有害生物活性物质得以通过^[19]。IR时, 黄嘌呤氧化酶将次黄嘌呤转化为黄嘌呤并释放超氧离子, 而超氧离子又会导致氧自由基的进一步形成, 氧自由基通过脂质过氧化作用损伤细胞膜^[20]。另一方面, 氧自由基也会趋化中性粒细胞, 伴随其他刺激[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-8、GM-CSF、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白三烯、血小板活化因子、ICAM-1、ELAM-1、补体C3a和C5a], 启动激活的中性粒细胞转移到缺血再灌注组织^[21]。激活的中性粒细胞的积累可能肠道损伤的主要原因, 他通过加重缺血, 释放氧自由基和蛋白酶, 增强炎症反应等介导损伤^[22,23]。因此肠道再灌注通过产生氧自由基和炎症介质导致进一步的损害。另外, 在缺血再灌注过程中NO会被超氧自由基转化为有细胞毒性的亚硝酸盐, 最终也会导致肠道通透性的增加。有研究^[24]表明在肠道缺血-再灌注后, CD44表达明显降低, 影响肠道细胞与细

■ 相关报道

近期研究认为肠道菌群紊乱在SAP肠屏障功能障碍中发挥了重要作用, 这为治疗SAP提供了新的思路。

胞、细胞与基质的连接,使肠道黏膜完整性受到破坏。

2 细胞因子和炎症介质的过度释放

研究^[25,26]表明SAP早期即有大量活化的白细胞,从而引起细胞因子和炎症介质如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8的过度释放,这些细胞因子间又相互诱导刺激,最终形成级联反应。首先TNF- α 在介导肠屏障损害中起了重要作用,一方面TNF- α 对细胞有直接杀伤或抑制作用,他能够通过改变肠上皮紧密连接的脂质组成来诱导肠上皮通透性的增加^[27],IFN- γ 对此具有协同作用^[28]。另一方面TNF- α 促进中性粒细胞黏附至内皮细胞,从而促进局部炎症反应。此外TNF- α 还可作用于内皮细胞,使血管损伤和血栓形成,加重肠黏膜缺血。Surbatovic等^[29]则认为TNF- α 可用来评估急性胰腺炎的严重性和结局。磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2),被发现存在于肠黏膜中具有高浓度,临床研究^[30]发现PLA2是SAP发生一系列严重并发症的早期标志物,与SAP的发展密切相关,基因敲除PLA2可减轻急性胰腺炎的严重性。PLA2在肠缺血及脓毒症条件下被过度激活,并在TNF- α 控制下释放,产生促炎性介质如血小板活化因子,刺激内皮细胞及中性粒细胞,增强中性粒细胞介导的组织损伤。中性粒细胞通过分泌多种介质增强炎症反应,当他们被激活后将释放大量的促炎症细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- β ,并且可激活血小板和凝血级联反应,抑制纤维蛋白溶解,引起血栓形成。而IL-1与IL-6均可通过不同的分子机制增加肠上皮紧密连接的通透性^[31,32]。血清高迁移率蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)是一种重要的晚期致炎因子,Xu等^[33]发现HMGB1在SAP中出现高表达,并介导了肠黏膜屏障的损伤。此外,SAP时常伴发肠源性内毒素血症,内毒素可促进TNF- α 、IL-1等多种炎症介质的释放,进一步损伤肠黏膜屏障,导致更多的内毒素入血,形成恶性循环。

3 细胞凋亡

研究发现急性坏死型胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP)大鼠早期肠黏膜上皮细胞凋亡为细胞死亡的主要形式^[34],肠上皮细胞凋亡在ANP早期肠屏障功能障碍过程中可能起重

要作用。SAP时肠上皮细胞凋亡可能与下列因素有关:(1)肠黏膜缺血缺氧,氧自由基大量产生和钙超载^[35];(2)细胞因子和炎症介质的过度释放,如TNF- α 、NO等诱导和调控肠上皮细胞凋亡^[36];(3)细胞黏附分子表达异常,致使上皮细胞与细胞基质间连接破坏^[37];(4)肠内营养严重缺乏^[38]。上述因素通过复杂的调控共同作用诱导和加速肠上皮细胞凋亡。而田瑞等^[39]研究认为SAP发生后,TNF- α 等炎症因子瀑布样释放,引起肠黏膜IR,形成严重的氧化应激反应,从而激活Caspase3通路,导致了肠黏膜细胞凋亡增加。最近研究^[40]还发现FaS和FasL的表达与感染性并发症的发生和SAP的严重程度成正相关,由于他们的过度表达促进了淋巴细胞的凋亡,使机体免疫低下和肠道免疫功能受损。

4 肠道营养缺乏

SAP时机体处于高分解状态,加上长期禁食、持续胃肠减压、全胃肠外营养等原因,使肠黏膜营养供给障碍。谷氨酰胺作为肠黏膜上皮及肠道相关淋巴组织的特需氨基酸,是肠黏膜细胞生长的主要能量来源。在SAP时血液及组织中谷氨酰胺含量降低,肠上皮合成生长因子减少,导致肠黏膜上皮萎缩变薄,细胞间连接破坏,使肠道通透性增加,淋巴细胞、巨噬细胞调节功能障碍^[38,41]。Alhan等^[42]实验发现单独给予谷氨酰胺能有效改善ANP的进程。此外SAP时缺乏食物对消化的刺激,胃酸、胆汁、消化酶、溶菌酶等产生减少,肠道杀菌能力减弱,导致肠道内致病菌大量繁殖,加重SAP的病理生理过程。Vieira等^[43]临床试验发现,与肠外营养相比,给予肠内营养的SAP患者预后更好,感染性并发症更少。且肠内营养能有效地调节促炎症反应和抗炎反应之间的平衡^[44]。

5 胃肠动力障碍

正常的胃肠动力是维持肠道功能的关键因素之一。胃肠动力障碍也会导致和加重SAP肠屏障功能障碍。王强等^[45]实验发现SAP时大鼠存在胃肠激素的紊乱,与假手术组比较,SAP组胃动素(motilin, MTL)明显下降、血管活性肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)明显升高,且SAP组消化间期移行性复合肌电活动

■ 创新盘点

SAP肠屏障功能障碍是由多种复杂因素引起的,他们之间又相互作用、相互影响,共同介导了肠屏障功能障碍的发生。本文比较全面的总结了其发生机制。

应用要点

本文较系统的阐述了SAP肠屏障功能障碍的发生机制, 对临床治疗和改善SAP预后具有一定的指导意义。

(interdigestive myoelectric complex, IMC)周期以及 I、II 相时间延长, III相时间缩短. 关于SAP的研究中发现胃肠兴奋性激素升高、抑制性激素减少^[46], 胃肠激素通过影响胃肠平滑肌的电活动而导致胃肠动力障碍. NO对胃肠的机械活动起着重要的抑制性调节作用. 近年研究^[47]表明在SAP中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)表达及活性增加, 导致产生了更多的NO, 从而介导了胃肠动力障碍. 胰源性腹水在胃肠动力障碍中也起了重要作用, 一方面其中所含毒性物质、炎症因子加剧胃肠动力障碍甚至导致肠麻痹, 另一面他会介导产生NO, 抑制胃肠运动^[48]. 此外, 肠道Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)的功能对胃肠动力的正常运行至关重要. 最新研究^[49]发现, 在SAP中ICCs数量减少, 伴随肠道神经功能紊乱, 且ICCs和平滑肌受损, 影响了胃肠动力功能.

6 肠道菌群紊乱

正常人体中的肠道菌群不仅在肠屏障结构和功能中起重要作用, 同时有利于维持肠相关淋巴系统的功能^[50]. SAP发生后常常伴有肠道菌群变化, 肠道菌群失调可能也参与了肠屏障功能障碍. 以往的研究^[51,52]表明肠道菌群失调与SAP患者中肠屏障障碍和高死亡率密切相关. 研究^[53]发现SAP时肠道菌群发生了很大变化, 原本占优势的专性厌氧菌群显著减少, 而兼性或需氧菌群如肠杆菌、肠球菌则过度繁殖, 易造成大量内毒素产生和细菌移位, 破坏肠道微生态平衡, 引起继发感染等并发症. 基于此, Rychter等^[54]实验造模, 给SAP小鼠提前给予益生菌治疗, 结果证明能有效改善肠屏障功能. 因此在治疗SAP过程中, 通过恢复肠道菌群稳态来维护肠屏障功能被认为是一个重要的目标. 微生态制剂将是一种很有前景的治疗方法.

7 结论

SAP肠屏障功能障碍是由多种复杂因素引起的, 他们之间又相互作用、相互影响, 共同介导了肠屏障功能障碍的发生. 肠屏障功能的正常维持对SAP发病进展和预后起了重要作用. 目前对其发病机制的研究虽有了一定的进展, 但仍有待更具体深入的研究, 这将对采

取相应的治疗措施、改善SAP患者预后具有重要影响.

8 参考文献

- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103 [PMID: 19281696 DOI: 10.1007/s11894-009-0016-4]
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111 [PMID: 23100216 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779]
- Fritz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmannith F, Strobel O, Schneider L, Will-Schweiger K, Kommerell M, Büchler MW, Werner J. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg* 2010; 200: 111-117 [PMID: 20637344 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019]
- Gloor B, Müller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Büchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979 [PMID: 11442530 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01813.x]
- Qiu X, Huang Y, Xu J, Qiu H, Yang Y. Effects of terlipressin on microcirculation of small bowel mesentery in rats with endotoxic shock. *J Surg Res* 2014; 188: 503-509 [PMID: 24582066 DOI: 10.1016/j.jss.2014.01.053]
- Wang F, Lu F, Huang H, Huang M, Luo T. Ultrastructural changes in the pulmonary mechanical barriers in a rat model of severe acute pancreatitis-associated acute lung injury. *Ultrastruct Pathol* 2016; 40: 33-42 [PMID: 26512751 DOI: 10.3109/01913123.2015.1088907]
- Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13879-13892 [PMID: 25320523 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13879]
- Salzman AL, Wang H, Wollert PS, Vandermeer TJ, Compton CC, Denenberg AG, Fink MP. Endotoxin-induced ileal mucosal hyperpermeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994; 266: G633-G646 [PMID: 7513959]
- Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Delude RL, Fink MP. Effect of mesenteric ischemia and reperfusion or hemorrhagic shock on intestinal mucosal permeability and ATP content in rats. *Shock* 1999; 12: 127-133 [PMID: 10446893 DOI: 10.1097/00024382-199908000-00006]
- Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 26-35; discussion 35-36 [PMID: 12559182 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2]
- Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *Br J Anaesth* 1996; 77: 50-58 [PMID: 8703630 DOI: 10.1093/bja/77.1.50]

- 10.1093/bja/77.1.50]
- 12 Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Effects of hemodilution on gastric and intestinal oxygenation. *Am J Physiol* 1989; 256: H171-H178 [PMID: 2912180 DOI: 10.1016/0883-9441(89)90041-5]
- 13 Andersson A, Fenhammar J, Frithiof R, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H. Mixed endothelin receptor antagonism with tezosentan improves intestinal microcirculation in endotoxemic shock. *J Surg Res* 2008; 149: 138-147 [PMID: 18639249 DOI: 10.1016/j.jss.2007.12.751]
- 14 Andersson A, Fenhammar J, Weitzberg E, Sollevi A, Hjelmqvist H, Frithiof R. Endothelin-mediated gut microcirculatory dysfunction during porcine endotoxaemia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 640-647 [PMID: 20710019 DOI: 10.1093/bja/aeq217]
- 15 Milnerowicz S, Milnerowicz H, Nabzdyk S, Jabłowska M, Grabowski K, Taboła R. Plasma endothelin-1 levels in pancreatic inflammations. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 361-368 [PMID: 23828677]
- 16 Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 273-283 [PMID: 26173077 DOI: 10.3109/10408363.2015.1051659]
- 17 Dabrowski A, Osada J, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Siemiatkowski A. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis. *Adv Med Sci* 2014; 59: 102-107 [PMID: 24797984 DOI: 10.1016/j.advms.2014.01.001]
- 18 Diebel ME, Diebel LN, Manke CW, Liberati DM, Whittaker JR. Early tranexamic acid administration: A protective effect on gut barrier function following ischemia/reperfusion injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 79: 1015-1022 [PMID: 26317817 DOI: 10.1097/TA.0000000000000703]
- 19 Molina AJ, Prieto JG, Merino G, Mendoza G, Real R, Pulido MM, Alvarez AI. Effects of ischemia-reperfusion on the absorption and esterase metabolism of diltiazem in rat intestine. *Life Sci* 2007; 80: 397-407 [PMID: 17070553 DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.035]
- 20 Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 103-114 [PMID: 22459037 DOI: 10.1016/j.trre.2011.10.006]
- 21 Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996; 20: 406-410 [PMID: 8662127 DOI: 10.1007/s002689900064]
- 22 Wu MC, Brennan FH, Lynch JP, Mantovani S, Phipps S, Wetsel RA, Ruitenberg MJ, Taylor SM, Woodruff TM. The receptor for complement component C3a mediates protection from intestinal ischemia-reperfusion injuries by inhibiting neutrophil mobilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9439-9444 [PMID: 23696668 DOI: 10.1073/pnas.1218815110]
- 23 Chen LW, Chang WJ, Chen PH, Liu WC, Hsu CM. TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling. *Shock* 2008; 30: 563-570 [PMID: 18317407 DOI: 10.1097/SHK.0b013e31816a3458]
- 24 Heel K, Blennerhassett L, Kong SE, McCauley R, Hall J. Influence of ischaemia-reperfusion injury on CD44 expression in rat small intestine. *Br J Surg* 1998; 85: 1086-1089 [PMID: 9718002 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00826.x]
- 25 Panek J, Kuśniercz-Cabala B, Dolecki M, Pietron J. Serum proinflammatory cytokine levels and white blood cell differential count in patients with different degrees of severity of acute alcoholic pancreatitis. *Pol Przegl Chir* 2012; 84: 230-237 [PMID: 22763297 DOI: 10.2478/v10035-012-0038-8]
- 26 Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2867-2872 [PMID: 20556831 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2867]
- 27 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
- 28 刘行, 王裴, 王凤君. γ 干扰素与肿瘤坏死因子 α 对肠上皮屏障功能影响的实验研究. *中华烧伤杂志* 2011; 27: 145-149
- 29 Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 637-643 [PMID: 23470643 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828a6cfc]
- 30 Zhang KJ, Zhang DL, Jiao XL, Dong C. Effect of phospholipase A2 silencing on acute experimental pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3279-3284 [PMID: 24379056]
- 31 Al-Sadi R, Ye D, Boivin M, Guo S, Hashimi M, Ereifej L, Ma TY. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene. *PLoS One* 2014; 9: e85345 [PMID: 24662742 DOI: 10.1371/journal.pone.0085345]
- 32 Al-Sadi R, Ye D, Said HM, Ma TY. IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by MEKK-1 activation of canonical NF-kappaB pathway. *Am J Pathol* 2010; 177: 2310-2322 [PMID: 21048223 DOI: 10.2353/ajpath.2010.100371]
- 33 Xu GF, Guo M, Tian ZQ, Wu GZ, Zou XP, Zhang WJ. Increased of serum high-mobility group box chromosomal protein 1 correlated with intestinal mucosal barrier injury in patients with severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2014; 9: 61 [PMID: 25926862 DOI: 10.1186/1749-7922-9-61]
- 34 王兴鹏, 王冰嫻, 吴恺, 徐选福. 细胞凋亡在急性坏死性胰腺炎早期肠黏膜上皮细胞死亡中的作用. *中华消化杂志* 2001; 21: 267-270
- 35 Arda-Pirinci P, Bolkent S. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Histochem* 2014; 116: 167-175 [PMID: 23932386 DOI: 10.1016/j.acthis.2013.07.005]
- 36 Zaman MM, Nomura T, Takagi T, Okamura T, Jin W, Shinagawa T, Tanaka Y, Ishii S. Ubiquitination-deubiquitination by the TRIM27-USP7 complex regulates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 4971-4984 [PMID: 24144979 DOI: 10.1128/MCB.00465-13]
- 37 Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal

■名词解释

胰源性腹水: 急性坏死性胰腺炎常产生大量的胰液, 胰液相关性腹水, 其中的弹性蛋白酶和腹膜巨噬细胞产生多种毒性细胞因子, 可经腹膜吸收入血, 通过不同的分子机制参与急性坏死性胰腺炎胰外脏器的损害。

同行评价

本文较全面综述了SAP中肠屏障功能障碍机制的研究进展, 文字顺畅, 层次清楚, 逻辑性强, 对临床诊治指导性强。

- epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8282-8291 [PMID: 24363519 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8282]
- 38 Han T, Li XL, Cai DL, Zhong Y, Geng SS. Effects of glutamine-supplemented enteral or parenteral nutrition on apoptosis of intestinal mucosal cells in rats with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1529-1535 [PMID: 23771542]
- 39 田瑞, 许飞, 王瑞兰, 谢晖, 孟萧萧, 钱永兵, 金卫, 胡家昌, 周志刚, 俞康龙. 氧化应激及凋亡与重症急性胰腺炎肠屏障功能障碍. *中华急诊医学杂志* 2012; 21: 1088-1092
- 40 Pinhu L, Qin Y, Xiong B, You Y, Li J, Sooranna SR. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes. *Inflammation* 2014; 37: 1202-1212 [PMID: 24566874 DOI: 10.1007/s10753-014-9847-8]
- 41 Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2003; 5: 69-85 [PMID: 18332961 DOI: 10.1080/13651820310001108]
- 42 Alhan E, Usta A, Türkylmaz S, Kural BV, Erçin C. Effects of glutamine alone on the acute necrotizing pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2015; 193: 161-167 [PMID: 25145902 DOI: 10.1016/j.jss.2014.07.029]
- 43 Vieira JP, Araújo GF, Azevedo JR, Goldenberg A, Linhares MM. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 449-454 [PMID: 20877957 DOI: 10.1590/S0102-86502010000500012]
- 44 Han T, Li X, Cai D, Zhong Y, Chen L, Geng S, Yin S. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 503-509 [PMID: 23412711]
- 45 王强, 王湘英, 黄硕, 卢义展, 张兴文. 重症急性胰腺炎大鼠胃肠动力障碍机理的实验研究. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 419-423
- 46 Jia D, Yamamoto M, Otsuki M. Effect of endogenous cholecystokinin on the course of acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7742-7753 [PMID: 26167074 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7742]
- 47 Lin Z, Liu Y, Zheng Q, Hu Q. Increased proportion of nitric oxide synthase immunoreactive neurons in rat ileal myenteric ganglia after severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 127 [PMID: 22111589 DOI: 10.1186/1471-230X-11-127]
- 48 刘殿刚, 孙家邦, 张淑文, 李非, 朱斌, 王伟, 曲瑞瑶. 胰腺炎相关腹水对空肠运动和肠组织含nNOS神经的影响. *首都医科大学学报* 2005; 26: 482-485
- 49 Zhao Y, Li G, Sun X, Xu P, Lou X, Tang M. Changes of amount and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in rats with severe acute pancreatitis and their importance. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5492-5498 [PMID: 26131128]
- 50 Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 435-454 [PMID: 20377338 DOI: 10.1586/eri.10.14]
- 51 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512 [PMID: 19223985 DOI: 10.1371/journal.pone.0004512]
- 52 Gerritsen J, Timmerman HM, Fuentes S, van Minnen LP, Panneman H, Konstantinov SR, Rombouts FM, Gooszen HG, Akkermans LM, Smidt H, Rijkers GT. Correlation between protection against sepsis by probiotic therapy and stimulation of a novel bacterial phylotype. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77: 7749-7756 [PMID: 21926217 DOI: 10.1128/AEM.05428-11]
- 53 Tan C, Ling Z, Huang Y, Cao Y, Liu Q, Cai T, Yuan H, Liu C, Li Y, Xu K. Dysbiosis of Intestinal Microbiota Associated With Inflammation Involved in the Progression of Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2015; 44: 868-875 [PMID: 25931253 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000355]
- 54 Rychter JW, van Minnen LP, Verheem A, Timmerman HM, Rijkers GT, Schipper ME, Gooszen HG, Akkermans LM, Kroese AB. Pretreatment but not treatment with probiotics abolishes mouse intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis. *Surgery* 2009; 145: 157-167 [PMID: 19167970 DOI: 10.1016/j.surg.2008.09.011]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 厦门大学医学院 福建省厦门市 361102

江红, 福建省微生物研究所 福建省福州市 350007

齐忠权, 夏俊杰, 厦门大学器官移植研究所 福建省厦门市 361102

黄昭穗, 厦门大学附属成功医院内分泌科 福建省厦门市 361001

张娟, 主要从事糖尿病及胰岛移植方面的研究.

基金项目: 国家重大科学研究计划基金资助项目, No. 2012CBA01300.

作者贡献分布: 本文综述由张娟、付嘉钊、洪诗福及江红完成; 齐忠权、黄昭穗及夏俊杰审校.

通讯作者: 齐忠权, 教授, 主任医师, 361102, 福建省厦门市翔安区, 厦门大学器官移植研究所. oti@xmu.edu.cn
电话: 0592-2187157

收稿日期: 2016-04-15
修回日期: 2016-05-10
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets

Juan Zhang, Jia-Zhao Fu, Shi-Fu Hong, Hong Jiang, Zhong-Quan Qi, Zhao-Sui Huang, Jun-Jie Xia

Juan Zhang, Jia-Zhao Fu, Shi-Fu Hong, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Hong Jiang, Fujian Institute of Microbiology, Fuzhou 350007, Fujian Province, China

Zhong-Quan Qi, Jun-Jie Xia, Organ Transplantation Institute, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Zhao-Sui Huang, Department of Endocrinology, Chengong

Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Supported by: the Major State Scientific Research Program of China, No. 2012CBA01300.

Correspondence to: Zhong-Quan Qi, Professor, Chief Physician, Organ Transplantation Institute, Medical College of Xiamen University, Xiang'an District, Xiamen 361102, Fujian Province, China. oti@xmu.edu.cn

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

The development of islet transplantation has been promoted by the proposal of the Edmonton protocol. Rapamycin, as a recommended immunosuppressive medicine of the Edmonton protocol, has been getting extraordinarily popular. At the same time, derivatives of rapamycin (everolimus, deforolimus, zotarolimus and temsirolimus) have also garnered great interest. While the immunosuppressive and anti-cancer effects of rapalogs were being discussed actively, researchers discovered their cytotoxic effect on pancreatic islets. Whether they could be ideal drugs for anti-rejection after islet transplantation needs further study. This review aims to elucidate the function and application of rapalogs as well as their toxicity to pancreatic islets.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Rapamycin; mTOR inhibitor; Islet transplantation

背景资料

胰岛移植是治疗 I 型糖尿病的有效手段. Edmonton 方案的出现, 使胰岛移植的研究和应用迎来了一个新的高潮. 然而研究中发现 Edmonton 方案中推荐的用于抗免疫排斥的药物雷帕霉素会抑制胰岛素的分泌. 雷帕霉素的衍生物也是有潜力的抗免疫排斥药物, 他们对胰岛的毒性究竟如何, 至今少有详细阐述.

同行评议者

高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

■ 研发前沿

自2000年公布Edmonton方案以来, 胰岛移植以及胰岛移植中的免疫抑制方案就成为了人们关注的热点. 雷帕霉素作为Edmonton方案中的推荐用药, 一直是研究者们最为关注的免疫抑制剂之一. 雷帕霉素衍生物也同样具有免疫抑制活性, 目前广泛用于抗移植排斥、抗肿瘤和药物洗脱支架的研究.

Zhang J, Fu JZ, Hong SF, Jiang H, Qi ZQ, Huang ZS, Xia JJ. Toxicity of rapamycin and its derivatives to pancreatic islets. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2667-2675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2667>

摘要

Edmonton方案的提出推动了胰岛移植的加速发展. 雷帕霉素作为Edmonton方案中推荐的免疫抑制药物得到了人们更多的关注. 雷帕霉素的衍生物(依维莫司、地磷莫司、佐他莫司、替西罗莫司)也引起了人们的兴趣. 人们在探讨他们的免疫抑制作用和抗肿瘤作用的同时, 发现他们可引起血糖升高等胰岛毒性症状. 他们能否成为合适的胰岛移植抗排斥药物还有待进一步研究. 本文就雷帕霉素及其衍生物的作用、应用进展和他们对胰岛的毒性作用作一综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 雷帕霉素; mTOR抑制剂; 胰岛移植

核心提示: 雷帕霉素是Edmonton方案中推荐的抗排斥药物. 然而却在基础研究和临床应用中, 发现他和他的衍生物对胰岛具有毒性, 可引起高血糖的发生. 那么雷帕霉素及其衍生物对胰岛究竟有着怎样的作用, 本文将作一详细阐述.

张娟, 付嘉钊, 洪诗福, 江红, 齐忠权, 黄昭穗, 夏俊杰. 雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2667-2675 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2667.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2667>

0 引言

胰岛移植被认为是治疗 I 型糖尿病的最佳手段. Edmonton方案的提出也使胰岛移植进入到了一个新的快速发展的阶段. 然而研究表明, 免疫抑制剂在抑制受体对胰岛移植排斥的同时, 他们本身也对胰岛有一定的毒性作用. 在应用雷帕霉素(Rapamycin, Rapa)作为抗免疫排斥药和抗肿瘤药物的临床实践中发现, 接受Rapa的治疗的部分患者会出现高血糖现象. Rapa的衍生物依维莫司(Everolimus, Eve)在使用过程中也出现了类似的现象. 那么Rapa对胰岛的毒性作用到底怎样, Eve以及其他RAPA的衍生物对胰岛毒性如何, 至今鲜有详细阐述.

本文就Rapa及其衍生物的免疫抑制作用和对胰岛的毒性作用进行综述.

1 胰岛移植

胰岛移植, 是将自体或异体胰腺组织中的胰岛分离提纯后植入患者体内的技术, 目前已经开始应用于临床治疗中. 胰岛移植与胰腺移植相比具有移植内容单纯, 免疫源性低, 来源广泛, 手术方式简单, 术后并发症少等诸多优点^[1-5]. 这些优点使得胰岛移植更有潜力成为治疗 I 型糖尿病的有效方法. 胰岛移植的概念很早就被提出^[6]. 20世纪早期, 英国外科医生英国Charles就已经试图通过移植胰腺组织的方法应用到临床. 1990年在匹兹堡大学成功进行了第一例胰岛移植实验^[7].

尽管胰岛移植在短短时间内取得了飞跃的进步, 但是胰岛移植取得的效果并不理想. 直到2000年, James改进了胰岛的提取方法, 采用不含糖皮质激素的新型免疫抑制方案. 这种方案使得同种异体胰岛移植成功率大为提高, 被称为Edmonton方案. 该方案的提出, 促使胰岛移植取得质的飞跃与进步^[1].

2004年Edmonton小组开展了一项包括65例患者的临床研究, 在随访中发现胰岛移植后患者的β细胞功能随着时间呈进行性丧失; 随访结果显示在胰岛移植5年后, 尽管有80%的患者的胰岛仍存在部分功能, 但是只有10%的患者完全脱离胰岛素^[8]. 同样, 在2006年进行了一项包括36例患者的国际多中心实验对Edmonton方案进行验证. 移植1年后随访结果显示只有16例患者完全脱离胰岛素, 10例患者的移植物有部分存在功能, 而其余10例患者移植物的胰岛功能则完全丧失, 移植3年后随访只有1例患者完全脱离胰岛素^[2]. 随后, 有研究者提出他克莫司(Tacrolimus, Tac, FK506)和Rapa可能会抑制β细胞的再生, 对胰岛有毒性作用, 长期使用还有肾毒性等不良反应.

改进胰岛移植胰岛分离方法、寻找新的胰岛移植供体来源以及免疫抑制剂的开发, 是胰岛移植的研究方向. 其中由于免疫抑制剂的选择直接影响到移植物生存期, 目前是人们最关心的研究热点.

2 Rapa及其衍生物

Rapa是1975年在太平洋Easler岛土壤样品中

发现的一种亲脂性大环内酯抗生素, 是一种用于器官移植的免疫抑制剂。他能降低器官移植患者中恶性肿瘤的发生率, 因此应用于器官移植中比FK506更具优势^[9-14]。Rapa为哺乳动物靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂, 其衍生物也均为mTOR抑制剂。我国福建微生物研究所曾对51种Rapa的衍生物进行筛选, 其中22个衍生物的免疫抑制活性与Rapa相当。目前常见的Rapa衍生物主要有: Eve、地磷莫司(Deforolimus, Ridaforolimus, Def)、佐他莫司(Zotarolimus, Zot)、替西罗莫司(Temsirolimus, Tem, CCI-779)。如图1所示为Rapa及其衍生物的化学结构式。

2.1 哺乳动物Rapa靶蛋白 mTOR是Rapa及其衍生物抑制免疫排斥机制中的重要作用靶点, 他是一种分子量为289 kDa非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 属于进化上十分保守的蛋白激酶。他是磷脂酰肌醇激酶相关激酶(PIKK)蛋白质家族成员。他在新陈代谢、细胞生长、增殖中发挥着中心的作用^[15-17]。mTOR主要调控有丝分裂原、生长因子以及可用的能量和养分, 他的生物学作用是发挥对下游效应物的磷酸化。

mTOR发挥其活性主要有两种不同复合物形式, 即mTORC1(哺乳动物Rapa靶蛋白复合体1)和mTORC2^[18], 相比mTORC1, mTORC2的功能很少被研究。mTORC1, 由mTOR、mLST8、PRAS40、DEPTOR以及RAPTOR组成。mTORC2, 由RICTOR、mLST8、SIN1以及Protor1和2组成^[19]。mTOR主要是通过这两种不同的复合物在整条信号通路的下游来发出信号。目前认为mTOR的上游信号通路主要有两条, 一条是PI3K/Akt/mTOR通路, 该通路与细胞增殖及肿瘤血管形成密切相关; 另一条则是LKB1/AMPK/mTOR信号通路。而mTOR的下游信号分子主要为P70S6K(P70核糖体S6激酶)和4E-BP1(真核生物转录起始因子结合蛋白), 通过二者增加蛋白质翻译及合成。有研究^[17]显示mTORC1信号通路在调节β细胞大小和功能方面扮演着重要的角色。当Rapa完全抑制mTORC1时, mTORC2才会受到一点点影响^[20]。

除此之外, mTOR对免疫细胞也具有不同作用。如对CD4⁺T细胞、记忆性CD8⁺T细胞、

抗原提呈细胞及B细胞的分化有促进作用。而mTOR抑制剂Rapa可阻断树突状细胞对T细胞免疫应答的刺激作用^[21,22]。

2.2 Rapa Rapa又名西罗莫司(Sirolimus), 是从吸水性链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)发酵液中提取出来的一种大环内酯类抗真菌抗生素^[23], 自从1989年发现他强大的免疫抑制作用后, Rapa就被广泛应用于临床及科学研究。1999年美国惠氏制药成功研制出可通过口服用药的Rapa。1999-09, Rapa被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市。

2.2.1 Rapa作用机制: Rapa化学结构与同类免疫抑制剂FK506相似。其结构特征是环内有1个共轭三烯, 为白色固体结晶, 熔点为183℃-185℃, 亲脂性, 可溶解于甲醇、乙醇、丙酮和氯仿等有机溶剂, 极微溶于水, 几乎不溶于乙醚。二者均需与免疫亲和蛋白结合而发挥作用, 在细胞内Rapa和FK506结合蛋白(FK506 binding protein, FKBP)结合, 形成免疫抑制复合物。与FK506不同的是, Rapa与FKBP结合形成的复合物对钙调磷酸酶活性物无影响, 而是作用于mTOR, 与mTOR结合并抑制其活性。抑制T细胞增殖周期中G₁期向S期转变, 抑制细胞增殖和迁移, 从而防治急性排斥反应^[24]。由于Rapa还可以抑制生长因子及血管内皮细胞的增殖, 其也可以用于预防慢性排斥反应的发生。当mTOR活性被Rapa抑制时, 调节性T细胞大量增殖, 增加了对机体免疫反应的负向调节^[25]。Rapa除了对免疫细胞的作用外, 他也能抑制天然的和血小板衍生的生长因子激发的平滑肌细胞增生^[26]。

2.2.2 Rapa的临床应用: Rapa广泛应用于器官移植术后排斥反应治疗中, 包括抑制皮肤、心脏、肾脏、肝脏等器官移植后的排斥反应^[27-29]。尤其是对临床肝、肾移植患者应用FK506或环孢素A等治疗后, 转换成使用Rapa治疗能减轻其他免疫抑制药物引起的肾脏毒性。

2.2.3 Rapa对胰岛的毒性: 然而多项研究显示, Rapa在通过免疫抑制作用延长胰岛移植存活的同时也对胰岛本身产生毒性。Rapa对胰岛直接的损伤主要表现在三方面: (1)他能直接抑制胰岛β细胞分泌胰岛素; (2)他能抑制胰岛细胞活力, 促进胰岛细胞凋亡; (3)他能抑制胰岛细胞的增殖。

■ 相关报道

有研究显示, 雷帕霉素对小鼠胰岛肿瘤细胞系和人胰岛均有毒性。也有临床报道, 在临床使用依维莫司抗肿瘤的过程中出现了高血糖现象。

创新亮点

自从雷帕霉素及其衍生物被广泛研究和应用开始, 就有报导他们诱导高血糖的现象和对胰岛的毒性. 本文对他们的胰岛毒性作用做一总结.

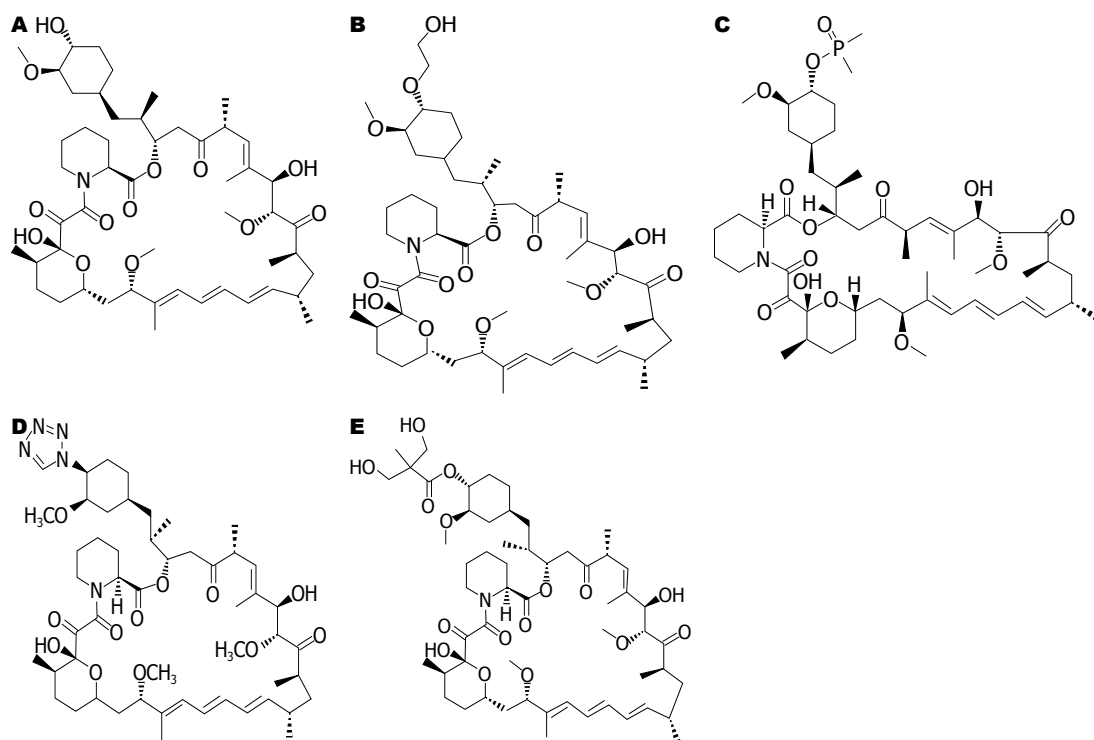


图1 雷帕霉素及其衍生物的化学结构式. A: Rapamycin; B: Everolimus; C: Deforolimus; D: Zotarolimus; E: Temsirolimus.

在动物体内研究中, Fabian等^[30]应用Rapa处理同种异体胰岛移植的小鼠7 d后, 发现小鼠血糖升高明显、胰岛素分泌减少的症状. 同样在大鼠胰岛移植中, Yang等^[31]将Rapa浓度提高至0.5-5.0 mg/kg. 大鼠3 wk后分泌的胰岛素明显减少. Whiting等^[32]使用1.5 mg/(kg·d)的Rapa处理大鼠, 在13 d检测时发现血糖和尿糖明显升高. 在体外实验中, Fuhrer等^[33]用Rapa处理30 min后发现细胞上清液中的胰岛素分泌大大减少. Barlow等^[34]发现Rapa处理小鼠胰岛瘤细胞48 h后, 胰岛素水平明显低于正常对照组. Marcelli-Tourvieille等^[35]将人胰岛细胞在Rapa处理下培养5 d后, 发现胰岛素水平大幅度降低.

Fraenkel等^[36]在大鼠移植16 d后观察药物对胰岛细胞凋亡的影响, 发现Rapa能促进胰岛细胞的凋亡. Barlow等^[34]在研究小鼠MIN6细胞时发现, Rapa刺激细胞24 h已经能观察到胰岛细胞发生凋亡. Bell等^[37]也证实Rapa在体外实验中能促进胰岛细胞的凋亡, 他们将人胰岛细胞培养4 d后发现当Rapa浓度增加至100 nmol/L时, 人胰岛细胞的活性被明显抑制.

Bussiere等^[38]证实了Rapa能抑制胰岛细胞的增殖. 在小鼠体内实验中, Niclauss等^[39]和Zahr等^[40]分别证实Rapa刺激组能明显抑制胰

岛细胞的增殖.

在Rapa对胰岛细胞产生毒性的机制中, 大多研究显示主要是mTORC1通路在起主导作用, 然而, 随着近年来mTORC2逐渐被大家所认识, 科学家们发现mTORC2在其中也发挥了重要作用.

2.3 Eve Eve又记为SDZ RAD, 为Rapa的40-O-2-(羟乙基)衍生物. 他是一种半合成的Rapa衍生物, 其可溶性明显强于Rapa. 他由瑞士诺华公司(Novartis)最先研制. 其分子式 $C_{53}H_{83}NO_{14}$, 分子量958, 他是最早开始临床试验的Rapa衍生物之一. 该药2009-03-30通过FDA的快速审批, 用于晚期肾癌患者的治疗.

Eve的作用机制与Rapa类似, 都是通过抑制mTOR发挥其生物活性. 他能控制细胞周期、细胞大小、翻译起始和转录, 有良好的抗肿瘤作用^[41]. Eve能与黏合蛋白FKBP-12形成高亲和性的复合物, 该复合物能与mTOR结合并抑制其信号肽, 使之减弱对下游底物的磷酸化作用, 从而阻断下游信号通路. Eve通过对mTOR的功能阻断, 抑制细胞由G₁期(DNA合成前期)至S期(DNA合成期)的进程, 抑制细胞的增殖和分化, 从而预防排斥反应. Eve在器官移植上应用较多见, 已经应用于肾^[42-45]、心^[46-48]、肝^[49-53]、肺^[54]、胰岛移植^[55,56].

Eve作为一种新型免疫抑制剂, 他增加了免疫抑制方案的选择性. 但是在多项肿瘤临床研究发现, Eve在抗肿瘤作用的时候也伴随着高血糖的症状. Doi等^[57]和在胃癌治疗过程中使用Eve时发现高血糖的发生率增加至4%. Yoon等^[58]也发现此现象, 在他们的研究中发现高血糖发生升高至20%. 在乳腺癌^[59]的治疗过程中, 服用Eve后高血糖症状的发生率增加至13%. Yee等^[60]在恶性血液病中使用Eve, 高血糖的发生率竟然达到22%.

2.4 Def Def是Rapa的C40位衍生物. 他是由CADD设计得到的半合成衍生物^[61], 具有抑制mTOR的活性.

Def已被FDA以快速通道方式, 批准用于治疗软组织与骨肉瘤. 现已完成治疗血液系统疾病(白血病和淋巴瘤)的二期临床, 目前已完成头颈部鳞状细胞癌 I 期临床试验^[62], 也已经完成子宫内膜癌的 II 期临床试验^[63]. 该药物目前也仅应用于肿瘤实验和临床研究, 还没有用于器官移植研究的相关文献报道.

2.5 Zot Zot是由Abbott及Medtronic公司研发的一种Rapa衍生物. 他是Rapa的C40位四唑取代物. 研究表明其具有抗增殖活性. 他与Rapa相比具有体内半衰期短的特点. Zot的作用机制与Rapa类似, 都是通过与FKBP12结合形成复合物, 该复合物再与mTOR蛋白激酶结合形成三聚体, 抑制mTOR的活性, 阻止其磷酸化, 使细胞周期无法从G₁期进入S期.

Zot在临床研究中多用于药物涂层支架. 研究^[64]证明他能有效的预防冠状动脉治愈后再狭窄的效果, 而且目前绝大多数该药物研究都集中在支架涂层上. FDA已经批准了Zot为涂层药物的endeavor洗脱支架系统用于治疗冠状动脉疾病. Zot的亲脂性是Rapa的2.2倍, 高亲脂性使得他更容易通过血管细胞壁进入组织细胞内, 进一步提高了药物在组织内停留的时间, 使其具有更好的临床疗效. 但是有文献报道^[65]其用于支架涂层可能会促进血栓形成. 移植方面Chen等^[64]报道Zot在移植方面的作用, 他们发现能够延长大鼠同种心脏移植存活(不是真正的心脏移植, 而是新生大鼠心脏取部分移植于受体耳后, 对照组14 d后移植物被吸收, 所以所有实验在14 d取移植物看是否可以看得见并且用电刺激看其能否产生电生理反应), 同时Zot还能抑制混合淋巴细胞培养反应和淋

巴细胞转化T细胞增殖. 目前并未见Zot在器官移植的基础研究及临床研究的其他报道.

2.6 Tem Tem是2007年美国FDA正式批准的一种Rapa可溶性酯化衍生物, 主要用于晚期肾癌的治疗^[66-69]. 该药物也已通过治疗乳腺癌的二期临床^[70]; 同时还用于治疗胶质瘤^[71,72]、肝癌^[73,74]、肺癌^[75]等癌症; 目前正在进行其用于治疗B淋巴细胞癌的二期临床试验^[76]. 目前, Tem主要应用于抗肿瘤研究, 并未见在实体器官移植领域的研究报道. 该药物在移植模型上的应用也仅限于肿瘤的移植^[77-79], 其目的还是用于肿瘤的治疗.

3 结论

Rapa作为一种免疫抑制剂给维持胰岛移植物的存活带来显著帮助, 但是其也对胰岛本身造成直接损伤. 他能抑制胰岛细胞的增殖; 在一定程度上促进胰岛细胞的凋亡; 并能直接损害胰岛细胞的功能, 减少胰岛素的分泌. 文中所提的Rapa衍生物作为新型药物, 目前主要应用于抗肿瘤治疗, Eve还应用于器官移植排斥反应的防治. Def和Zot迄今为止, 未见在器官移植领域有研究报道, 但他们作为Rapa的衍生物, 是有潜力的抗排斥药物. 而这四种衍生物对胰岛是否同样具有毒性, 目前鲜有研究. 他们是否是胰岛移植的合适用药尚需进一步的研究, 而其中的具体机制也有待进一步的探索.

4 参考文献

- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238 [PMID: 10911004 DOI: 10.1056/NEJM200007273430401]
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330 [PMID: 17005949 DOI: 10.1056/NEJMoa061267]
- Hering BJ, Kandaswamy R, Ansate JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, Matsumoto I, Ihm SH, Zhang HJ, Parkey J, Hunter DW, Sutherland DE. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;

应用要点

总结雷帕霉素及其衍生物对胰岛的毒性, 有助于指导他们在抗肿瘤和抗排斥治疗等应用中的临床应用.

■ 名词解释

Edmonton方案: 2000年Shapiro等报告了被称为“Edmonton方案”的胰岛移植方案,总结了胰岛的分离、纯化和移植办法,提倡使用不含激素的低剂量免疫抑制方案即雷帕霉素和他克莫司。

- 293: 830-835 [PMID: 15713772 DOI: 10.1001/jama.293.7.830]
- 4 Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, Pileggi A, Poggioli R, Ichii H, Khan A, Ferreira JV, Pugliese A, Esquenazi VV, Kenyon NS, Alejandro R. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005; 5: 2037-2046 [PMID: 15996257 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00957.x]
- 5 Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Yamada Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Suzuki H, Kawasaki Y, Shimodaira M, Matsuoka K, Shibata T, Kasai Y, Maekawa T, Shapiro J, Tanaka K. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 2005; 365: 1642-1644 [PMID: 15889479 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66383-0]
- 6 Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35-39 [PMID: 5333500 DOI: 10.2337/diab.16.1.35]
- 7 Tzakis AG, Ricordi C, Alejandro R, Zeng Y, Fung JJ, Todo S, Demetris AJ, Mintz DH, Starzl TE. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet* 1990; 336: 402-405 [PMID: 1974944 DOI: 10.1016/0140-6736(90)91946-8]
- 8 Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069 [PMID: 15983207 DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2060]
- 9 Law BK. Rapamycin: an anti-cancer immunosuppressant? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 47-60 [PMID: 16039868 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.09.009]
- 10 Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446-449 [PMID: 15233824 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00188.x]
- 11 Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-889 [PMID: 16249734 DOI: 10.1097/01.TP.0000184006.43152.8D]
- 12 Yakupoglu YK, Buell JF, Woodle S, Kahan BD. Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy. *Transplant Proc* 2006; 38: 358-361 [PMID: 16549120 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.01.019]
- 13 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, Claesson K, Stallone G, Russ G, Rostaing L, Kreis H, Burke JT, Brault Y, Scarola JA, Neylan JF. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-589 [PMID: 16434506 DOI: 10.1681/ASN.2005090993]
- 14 Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Polinsky MS, Goldberg-Alberts R, Li H, Scarola J, Neylan JF. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-242 [PMID: 19155978 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181927a41]
- 15 Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991; 253: 905-909 [PMID: 1715094 DOI: 10.1126/science.1715094]
- 16 Gangloff YG, Mueller M, Dann SG, Svoboda P, Sticker M, Spetz JF, Um SH, Brown EJ, Cereghini S, Thomas G, Kozma SC. Disruption of the mouse mTOR gene leads to early postimplantation lethality and prohibits embryonic stem cell development. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 9508-9516 [PMID: 15485918 DOI: 10.1128/MCB.24.21.9508-9516.2004]
- 17 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274-293 [PMID: 22500797 DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017]
- 18 Sarbassov DD, Ali SM, Kim DH, Guertin DA, Latek RR, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Sabatini DM. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. *Curr Biol* 2004; 14: 1296-1302 [PMID: 15268862 DOI: 10.1016/j.cub.2004.06.054]
- 19 Pearce LR, Sommer EM, Sakamoto K, Wulschleger S, Alessi DR. Protor-1 is required for efficient mTORC2-mediated activation of SGK1 in the kidney. *Biochem J* 2011; 436: 169-179 [PMID: 21413931 DOI: 10.1042/BJ20102103]
- 20 Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, Markhard AL, Sabatini DM. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006; 22: 159-168 [PMID: 16603397 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.03.029]
- 21 Powell JD, Pollizzi KN, Heikamp EB, Horton MR. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 39-68 [PMID: 22136167 DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-075024]
- 22 Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev* 2010; 235: 234-243 [PMID: 20536567 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2010.00898.x]
- 23 Vézina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28: 721-726 [PMID: 1102508 DOI: 10.7164/antibiotics.28.721]
- 24 Terada N, Lucas JJ, Szepesi A, Franklin RA, Domenico J, Gelfand EW. Rapamycin blocks cell cycle progression of activated T cells prior to events characteristic of the middle to late G1 phase of the cycle. *J Cell Physiol* 1993; 154: 7-15 [PMID: 8419408 DOI: 10.1002/jcp.1041540103]
- 25 Waickman AT, Powell JD. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol Rev* 2012; 249: 43-58 [PMID: 22889214 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01152.x]
- 26 Gregory CR, Pratt RE, Huie P, Shorthouse R, Dzau VJ, Billingham ME, Morris RE. Effects of treatment with cyclosporine, FK 506, rapamycin,

- mycophenolic acid, or deoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 1993; 25: 770-771 [PMID: 7679842]
- 27 Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg* 2004; 30: 628-633 [PMID: 15061847 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30148.x]
 - 28 Edelman ER, Danenberg HD. Rapamycin for cardiac transplant rejection and vasculopathy: one stone, two birds? *Circulation* 2003; 108: 6-8 [PMID: 12847052 DOI: 10.1161/01.CIR.0000080228.97133.4D]
 - 29 Hamashima T, Yoshimura N, Ohsaka Y, Oka T, Stepkowski SM, Kahan BD. In vivo use of rapamycin suppresses neither IL-2 production nor IL-2 receptor expression in rat transplant model. *Transplant Proc* 1993; 25: 723-724 [PMID: 8438457]
 - 30 Fabian MC, Lakey JR, Rajotte RV, Kneteman NM. The efficacy and toxicity of rapamycin in murine islet transplantation. In vitro and in vivo studies. *Transplantation* 1993; 56: 1137-1142 [PMID: 8249114 DOI: 10.1097/00007890-199311000-00017]
 - 31 Yang SB, Lee HY, Young DM, Tien AC, Rowson-Baldwin A, Shu YY, Jan YN, Jan LY. Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90: 575-585 [PMID: 22105852 DOI: 10.1007/s00109-011-0834-3]
 - 32 Whiting PH, Woo J, Adam BJ, Hasan NU, Davidson RJ, Thomson AW. Toxicity of rapamycin—a comparative and combination study with cyclosporine at immunotherapeutic dosage in the rat. *Transplantation* 1991; 52: 203-208 [PMID: 1871790 DOI: 10.1097/00007890-199108000-00004]
 - 33 Fuhrer DK, Kobayashi M, Jiang H. Insulin release and suppression by tacrolimus, rapamycin and cyclosporin A are through regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 393-402 [PMID: 11903410 DOI: 10.104/j.1463-1326.2001.00150.x]
 - 34 Barlow AD, Xie J, Moore CE, Campbell SC, Shaw JA, Nicholson ML, Herbert TP. Rapamycin toxicity in MIN6 cells and rat and human islets is mediated by the inhibition of mTOR complex 2 (mTORC2). *Diabetologia* 2012; 55: 1355-1365 [PMID: 22314813 DOI: 10.1007/s00125-012-2475-7]
 - 35 Marcelli-Tourvieille S, Hubert T, Moerman E, Gmyr V, Kerr-Conte J, Nunes B, Dherbomez M, Vandewalle B, Pattou F, Vantyghem MC. In vivo and in vitro effect of sirolimus on insulin secretion. *Transplantation* 2007; 83: 532-538 [PMID: 17353769 DOI: 10.1097/01.tp.0000255679.81792.dd]
 - 36 Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, Berthault MF, Magnan C, Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 945-957 [PMID: 18174523 DOI: 10.2337/db07-0922]
 - 37 Bell E, Cao X, Moibi JA, Greene SR, Young R, Trucco M, Gao Z, Matschinsky FM, Deng S, Markman JF, Naji A, Wolf BA. Rapamycin has a deleterious effect on MIN-6 cells and rat and human islets. *Diabetes* 2003; 52: 2731-2739 [PMID: 14578291]
 - 38 Bussiere CT, Lakey JR, Shapiro AM, Korbitt GS. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells. *Diabetologia* 2006; 49: 2341-2349 [PMID: 16896936 DOI: 10.1007/s00125-006-0374-5]
 - 39 Niclauss N, Bosco D, Morel P, Giovannoni L, Berney T, Parnaud G. Rapamycin impairs proliferation of transplanted islet β cells. *Transplantation* 2011; 91: 714-722 [PMID: 21297554 DOI: 10.1097/TP.0b013e31820c10c8]
 - 40 Zahr E, Molano RD, Pileggi A, Ichii H, Jose SS, Bocca N, An W, Gonzalez-Quintana J, Fraker C, Ricordi C, Inverardi L. Rapamycin impairs in vivo proliferation of islet beta-cells. *Transplantation* 2007; 84: 1576-1583 [PMID: 18165767 DOI: 10.1097/01.tp.0000296035.48728.28]
 - 41 Kovarik JM. Everolimus: a proliferation signal inhibitor targeting primary causes of allograft dysfunction. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 101-109 [PMID: 15045032 DOI: 10.1358/dot.2004.40.2.799422]
 - 42 Campistol JM, de Fijter JW, Nashan B, Holdaas H, Vitko S, Legendre C. Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: S3-26 [PMID: 21799392 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182230900]
 - 43 Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, Shaw LM, Munir L, Ulbricht B, Cooper M. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation* 2008; 85: 821-826 [PMID: 18360262 DOI: 10.1097/TP.0b013e318166927b]
 - 44 Cibrik D, Arcona S, Vasquez E, Baillie GM, Irish W. Long-term experience with everolimus in kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc* 2011; 43: 2562-2567 [PMID: 21911123 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.05.052]
 - 45 Cibrik D, Silva HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, Wang Z, Zibari GB, Shihab F, Kim YS. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933-942 [PMID: 23422495 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182848e0]
 - 46 Certican (Everolimus) in heart transplantation: from clinical trial to clinical experience. Proceedings of a meeting, Vienna, Austria, September 9, 2004. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: S183-S211 [PMID: 15774319]
 - 47 Behnke-Hall K, Bauer J, Thul J, Akintuerk H, Reitz K, Bauer A, Schranz D. Renal function in children with heart transplantation after switching to CNI-free immunosuppression with everolimus. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 784-789 [PMID: 21883744 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.0155.x]
 - 48 Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Bouillon F, Cerutti B, Colque R, Fernandez D, Fiorelli A, Olaya P, Vulcado N, Perrone SV. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American Consensus Meeting. *Transplant Proc* 2006; 38: 937-942 [PMID: 16647515 DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.02.049]

同行评价

雷帕霉素是胰岛移植时重要的免疫抑制剂。本文探讨雷帕霉素的衍生物(依维莫司、地磷莫司、佐他莫司、替西罗莫司)的免疫抑制作用、抗肿瘤作用,以及对胰岛的毒性作用作一综述,具有一定的临床意义和先进性。

- 49 Alegre C, Jiménez C, Manrique A, Abradelo M, Calvo J, Loinaz C, García-Sesma A, Cambra F, Alvaro E, García M, Sanabria R, Justo I, Caso O, Moreno E. Everolimus monotherapy or combined therapy in liver transplantation: indications and results. *Transplant Proc* 2013; 45: 1971-1974 [PMID: 23769086 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.075]
- 50 Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L, Caralt M, Blanco L, Gantxegi A, Margarit C, Charco R. Indications and management of everolimus after liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 2172-2176 [PMID: 19715864 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.087]
- 51 Casanovas T, Argudo A, Peña-Cala MC. Everolimus in clinical practice in long-term liver transplantation: an observational study. *Transplant Proc* 2011; 43: 2216-2219 [PMID: 21839237 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.06.015]
- 52 De Simone P, Beckebaum S, Koneru B, Fung J, Saliba F. Everolimus with reduced tacrolimus in liver transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 1373-1374 [PMID: 23601137 DOI: 10.1111/ajt.12215]
- 53 De Simone P, Carrai P, Precisi A, Petruccielli S, Baldoni L, Balzano E, Ducci J, Caneschi F, Coletti L, Campani D, Filipponi F. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety, and impact on renal function. *Transpl Int* 2009; 22: 279-286 [PMID: 19054383 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00768.x]
- 54 de Pablo A, Santos F, Solé A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, Monforte V, Román A, de la Torre M, Ussetti P, Zurbano F. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013; 27: 9-16 [PMID: 23276646 DOI: 10.1016/j.ttre.2012.11.001]
- 55 di Francesco F, Cautero N, Vincenzi P, Nicolini D, De Luca S, Vecchi A, Garelli P, Martorelli G, Gentili M, Risaliti A, Boemi M. One year follow-up of steroid-free immunosuppression plus everolimus in isolated pancreas transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1146-1147 [PMID: 18946356 DOI: 10.1097/TP.0b013e318188405f]
- 56 Sato E, Yano I, Shimomura M, Masuda S, Katsura T, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Uemoto S, Inui K. Larger dosage required for everolimus than sirolimus to maintain same blood concentration in two pancreatic islet transplant patients with tacrolimus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 175-179 [PMID: 19430174 DOI: 10.2133/dmpk.24.175]
- 57 Doi T, Muro K, Boku N, Yamada Y, Nishina T, Takiuchi H, Komatsu Y, Hamamoto Y, Ohno N, Fujita Y, Robson M, Ohtsu A. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1904-1910 [PMID: 20231677 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2923]
- 58 Yoon DH, Ryu MH, Park YS, Lee HJ, Lee C, Ryoo BY, Lee JL, Chang HM, Kim TW, Kang YK. Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 2012; 106: 1039-1044 [PMID: 22343617 DOI: 10.1038/bjc.2012.47]
- 59 Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529 [PMID: 22149876 DOI: 10.1056/NEJMoa1109653]
- 60 Yee KW, Zeng Z, Konopleva M, Verstovsek S, Ravandi F, Ferrajoli A, Thomas D, Wierda W, Apostolidou E, Albitar M, O'Brien S, Andreeff M, Giles FJ. Phase I/II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5165-5173 [PMID: 16951235 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0764]
- 61 Sessa C, Tosi D, Viganò L, Albanell J, Hess D, Maur M, Cresta S, Locatelli A, Angst R, Rojo F, Coceani N, Rivera VM, Berk L, Haluska F, Gianni L. Phase Ib study of weekly mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus (AP23573; MK-8669) with weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2010; 21: 1315-1322 [PMID: 19901013 DOI: 10.1093/annonc/mdp504]
- 62 Piha-Paul SA, Munster PN, Hollebecque A, Argilés G, Dajani O, Cheng JD, Wang R, Swift A, Tosolini A, Gupta S. Results of a phase 1 trial combining ridaforolimus and MK-0752 in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1865-1873 [PMID: 26199039 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.115]
- 63 Oza AM, Pignata S, Poveda A, McCormack M, Clamp A, Schwartz B, Cheng J, Li X, Campbell K, Dodion P, Haluska FG. Randomized Phase II Trial of Ridaforolimus in Advanced Endometrial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3576-3582 [PMID: 26077241 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.8871]
- 64 Chen YW, Smith ML, Sheets M, Ballaron S, Trevillyan JM, Burke SE, Rosenberg T, Henry C, Wagner R, Bauch J, Marsh K, Fey TA, Hsieh G, Gauvin D, Mollison KW, Carter GW, Djuric SW. Zotarolimus, a novel sirolimus analogue with potent anti-proliferative activity on coronary smooth muscle cells and reduced potential for systemic immunosuppression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 228-235 [PMID: 17438408 DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180325b0a]
- 65 Camici GG, Steffel J, Amanovic I, Breitenstein A, Baldinger J, Keller S, Lüscher TF, Tanner FC. Rapamycin promotes arterial thrombosis in vivo: implications for everolimus and zotarolimus eluting stents. *Eur Heart J* 2010; 31: 236-242 [PMID: 19567381 DOI: 10.1093/eurheartj/ehp259]
- 66 Fazio N, Dettori M, Loriczo K. Temsirolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1050; author reply 1050-1051 [PMID: 17804854]
- 67 Ferretti G. Temsirolimus for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1050; author reply 1050-1051 [PMID: 17823993 DOI: 10.1056/NEJMc071868]
- 68 Figlin RA. Temsirolimus for advanced renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5: 893 [PMID: 18185488]
- 69 Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF,

- Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-918 [PMID: 14990647 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.185]
- 70 Chan S, Scheulen ME, Johnston S, Mross K, Cardoso F, Dittrich C, Eiermann W, Hess D, Morant R, Semiglazov V, Borner M, Salzberg M, Ostapenko V, Illiger HJ, Behringer D, Bardy-Bouxin N, Boni J, Kong S, Cincotta M, Moore L. Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5314-5322 [PMID: 15955899 DOI: 10.1200/JCO.2005.66.130]
- 71 Chang SM, Kuhn J, Wen P, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, Fink K, Robins HI, Cloughesy T, De Angelis L, Razier J, Hess K, Dancey J, Prados MD. Phase I/pharmacokinetic study of CCI-779 in patients with recurrent malignant glioma on enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Invest New Drugs* 2004; 22: 427-435 [PMID: 15292713 DOI: 10.1023/B: DRUG.0000036685.72140.03]
- 72 Chang SM, Wen P, Cloughesy T, Greenberg H, Schiff D, Conrad C, Fink K, Robins HI, De Angelis L, Raizer J, Hess K, Aldape K, Lamborn KR, Kuhn J, Dancey J, Prados MD. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23: 357-361 [PMID: 16012795 DOI: 10.1007/s10637-005-1444-0]
- 73 Hui IC, Tung EK, Sze KM, Ching YP, Ng IO. Rapamycin and CCI-779 inhibit the mammalian target of rapamycin signalling in hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2010; 30: 65-75 [PMID: 19845851 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02117.x]
- 74 Li S, Liang Y, Wu M, Wang X, Fu H, Chen Y, Wang Z. The novel mTOR inhibitor CCI-779 (temsirolimus) induces antiproliferative effects through inhibition of mTOR in Bel-7402 liver cancer cells. *Cancer Cell Int* 2013; 13: 30 [PMID: 23537100 DOI: 10.1186/1475-2867-13-30]
- 75 Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, Cohen RB, Lee MW, Schiller JH, Johnson DH. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1036-1041 [PMID: 17975496 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318155a439]
- 76 Witzens-Harig M, Memmer ML, Dreyling M, Hess G. A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and activity of salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus added to standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 308 [PMID: 23799873 DOI: 10.1186/1471-2407-13-308]
- 77 Thallinger C, Poepl W, Pratscher B, Mayerhofer M, Valent P, Tappeiner G, Joukhadar C. CCI-779 plus cisplatin is highly effective against human melanoma in a SCID mouse xenotransplantation model. *Pharmacology* 2007; 79: 207-213 [PMID: 17377418 DOI: 10.1159/000101008]
- 78 Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, Kirches E, Mawrin C. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1180-1189 [PMID: 23406776 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1904]
- 79 Thallinger C, Werzowa J, Poepl W, Kovar FM, Pratscher B, Valent P, Quehenberger P, Joukhadar C. Comparison of a treatment strategy combining CCI-779 plus DTIC versus DTIC monotherapy in human melanoma in SCID mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2411-2417 [PMID: 17508024 DOI: 10.1038/sj.jid.5700872]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展

张惠锋, 王昆华

背景资料

线粒体是细胞的“动力工厂”, 人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产, 由于线粒体具有结构的特殊性(几乎全部是外显子, 而没有内含), 特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤, 特别是线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)控制区是突变的频发区域, 易引起体细胞突变, 从而导致线粒体呼吸链功能障碍而导致肿瘤。因此, 研究mtDNA控制区的突变对大家认识肿瘤具有重要意义。

张惠锋, 昆明理工大学生命科学与技术学院 云南省昆明市 650500

张惠锋, 云南省第一人民医院药学部 云南省昆明市 650032

王昆华, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科 云南省消化病研究所 云南省昆明市 650032

张惠锋, 主管药师, 主要从事肿瘤药理方面的研究。

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金资金项目, No. 2015FB100; 云南省科技计划基金资金项目, No. 2014NS122。

作者贡献分布: 本文由张惠锋综述; 王昆华审校。

通讯作者: 王昆华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院胃肠外科, 云南省消化病研究所。laddie92@163.com

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-06
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Relationship between mutations of mitochondrial DNA control region and tumors

Hui-Feng Zhang, Kun-Hua Wang

Hui-Feng Zhang, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, Yunnan Province, China

Hui-Feng Zhang, Department of Pharmacology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Kun-Hua Wang, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Department of Science and Technology

of Yunnan Province-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2015FB100; Yunnan Provincial Science and Technology Program, No. 2014NS122.

Correspondence to: Kun-Hua Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. laddie92@163.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-05-06

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

The mitochondrion is the main place of cell respiration and participates in the process of cell apoptosis and proliferation, nucleic acid synthesis, and the production of free radicals. Mitochondrial DNA (mtDNA) is susceptible to the attack by oxygen free radicals and their products, and tends to develop somatic mutations, because of the lack of protection by histones and complete repair system. Somatic mutations in mtDNA will finally promote tumorigenesis. The control region of mtDNA is a region with a high mutation frequency. The association between control region mutations and tumorigenesis has attracted wide attention. Therefore, it is of great significance to elucidate the relationship between mtDNA control region mutations and tumorigenesis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mitochondrial DNA; Control region; Mutation; Tumor

Zhang HF, Wang KH. Relationship between mutations

同行评议者

朱小三, 主治医师, 厦门大学附属成功医院消化内科; 陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 陈淑珍, 研究员, 博士生导师, 中国协和医科大学·中国医学科学院医药生物技术研究所肿瘤室

of mitochondrial DNA control region and tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2676>

摘要

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所,并参与细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生等过程。线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)由于缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统等结构特点,很容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤。mtDNA控制区作为线粒体突变的高发区,他的突变与肿瘤发生发展之间的关系,一直受到国内外学者的广泛关注。因此,阐明mtDNA控制区突变与肿瘤之间的关系,对肿瘤的诊断和机制研究具有十分重要的意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 线粒体DNA; 控制区; 突变; 肿瘤

核心提示: 线粒体由于其结构上的特殊性,较核基因组易发生突变,其高发区域位于控制区,本文主要对线粒体DNA控制区突变对结直肠癌、肝癌等多种肿瘤发生发展过程的影响作用进行了较为全面、详尽阐述。

张惠锋, 王昆华. mtDNA控制区突变与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2676-2681 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2676.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2676>

0 引言

线粒体是真核细胞内的重要细胞器,是生物氧化和能量转换等功能的主要场所,被称为细胞的“动力工厂”,人体所需一半以上的能量均由线粒体内膜呼吸链所生产。此外,线粒体还参与了细胞凋亡与增殖、核酸合成、自由基的产生及信号转导调控等过程,并在其中发挥着重要作用^[1-5]。由于线粒体结构的特殊性,特别容易受环境中致癌物的影响造成损伤,特别是线粒体的控制区是突变的频发区域,易引起体细胞突变,从而导致线粒体呼吸链功能障碍而引发肿瘤^[6,7]。因此本文将对近

年来有关线粒体控制区与肿瘤关系的研究进展进行了综述,以期今后进一步的研究提供参考^[8,9]。

1 线粒体DNA控制区的结构特点与损伤机制

人类线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是细胞核外唯一的遗传物质,在1981年由Anderson等^[10]首先成功完成了对mtDNA全序列的测定并绘制了功能图谱。他全长约16569 bp,呈双链闭环结构,外环为重链,内环为轻链,共编码37个基因(包括2个核糖体RNA基因、22个转运RNA基因和13个蛋白编码基因)^[11,12]。mtDNA的结构又可分为非编码区和编码区,非编码区又称控制区,包含有mtDNA重链和轻链复制的起始点和转录启动子,负责整个mtDNA复制和转录的调控^[13]。线粒体DNA控制区约有1120碱基,包括3个高度变异的区域,高变区(hypervariable sequence, HVS) I、II及III, HVS I 位于mtDNA序列的16024-16365, HVS II 位于mtDNA序列的57-372, HVSIII位于mtDNA序列的438-574。

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,将导致整个线粒体功能的紊乱,这与mtDNA控制区的特殊结构有重要关系。首先,几乎全部是外显子,而没有内含子,mtDNA缺乏组蛋白的保护,缺少有效、完整的修复系统;其次控制区是mtDNA与线粒体内膜相接触的位置,容易受到细胞氧自由基及其产物的攻击而受损^[14]。此外,在mtDNA复制过程中,控制区形成三链结构使控制区成为单链形式,使其更易受到氧化损伤^[15-17]。

2 mtDNA受损的致癌机制

由于mtDNA受损而引起的肿瘤机制复杂,其确切机制至今仍不明确。有研究^[18-21]显示当线粒体受到损伤时,可释放促凋亡蛋白Smac/DIABLO、细胞色素C,并与凋亡促进因子结合,通过激活细胞凋亡通路中的Caspase9、Caspase3、Caspase6等诱导细胞的凋亡。线粒体膜损伤的同时,线粒体内Ca²⁺释放至胞内,导致胞内Ca²⁺浓度增加,从而改变线粒体膜的通透性和膜电位,诱导细胞凋亡^[22]。线粒体作为细胞内的主要供能场所,易产生氧自由基及过氧化氢等物质。又因线粒体缺乏组蛋白的保护

■ 研究前沿

目前国内外学者对mtDNA控制区研究已经取得了一定的成果,但是线粒体是通过何种方式促进肿瘤的发生发展,其具体机制尚不清楚,亟待大家进一步研究。

■ 相关报道

mtDNA控制区无基因编码功能,具有较高的突变速率,当其发生比较严重的突变时,可促进肿瘤的进展。Alonso等对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了研究,结果发现在线粒体的HVS I、II区有碱基的转换、缺失以及插入存在,因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。

■ 创新盘点

本文主要针对mtDNA控制区突变与肿瘤发生发展之间的关系进行了较为全面、深入的总结。详细阐述了mtDNA控制区与肿瘤之间的重要关系。

和有效的修复系统等原因, mtDNA很容易受到氧化物的损伤, 进而产生高水平的活性氧, 活性氧水平的增加可引起羟基脱氧鸟苷的堆积, 从而导致mtDNA的缺失和突变, 而mtDNA的突变又可使内源性活性氧增加, 这种恶性循环将有助于肿瘤的形成与发展^[23,24]。mtDNA导致癌变的另一可能机制是通过mtDNA分子及其片段在核基因组中整合来实现的^[25,26]。当细胞内线粒体受损时, 产生大量游离mtDNA和其片段, 若此时细胞不能有效地清除游离于胞质中的mtDNA, 游离于线粒体外的mtDNA就可能整合到核基因组中, 导致信号传导功能异常, 细胞增殖分化紊乱而发生癌变^[27]。总之, mtDNA受损后可通过线粒体在细胞凋亡过程中的调节作用和基因组整合等机制, 促进肿瘤的发生。

3 mtDNA控制区突变与肿瘤

3.1 mtDNA控制区突变与结直肠癌

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 全球每年死于结直肠癌的患者达60万人左右, 随着我国生活水平的不断提高, 饮食习惯的改变及人口老龄化, 结直肠癌发病率与死亡率亦逐步上升, 发病率和死亡率均高于世界平均水平^[28]。近年来, 越来越多的人关注mtDNA突变与肿瘤的发生、发展的关系, 国内外许多学者对mtDNA突变与结直肠癌相关性进行了研究^[29,30]。Alonso等^[31]对13例结直肠癌线粒体的突变情况进行了分析, 结果发现在线粒体的HVS I区的第16241和16166的2个碱基发生了转换(A:T/G:C); 而在线粒体HVS II区除了第76、312碱基发生C:G/T:A转换、第93碱基发生A:T/G:C转换以外, 还在第309碱基处有C:G缺失和CC:GG插入, 因而他们推断mtDNA控制区的突变与结直肠癌有着紧密的联系。Dratman等^[32]检测了40例结直肠癌患者mtDNA控制区的突变情况, 显示mtDNA控制区的突变率与对照组有显著差异, 他们推测mtDNA控制区的突变是患结直肠癌的一个高风险因素。因此, mtDNA控制区突变与结直肠癌的发生发展有着重要的关系, 研究结直肠癌mtDNA控制区的突变为我们了解结直肠癌的发病机制提供了方向。

3.2 mtDNA控制区突变与肝癌

肝癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 死亡率较高, 肝癌患者常常有慢性肝病史, 特别是慢性的乙型肝炎、丙

型肝炎感染史。肝癌患者由于长时间的慢性炎症易导致氧化应急反应和活性氧的产生, 被认为是目前造成mtDNA突变的重要原因^[33,34]。由于mtDNA的结构特点导致他的损伤比核DNA更容易、更严重^[35]。因此, 国内外的许多学者认为研究肝癌中mtDNA的突变, 对研究肝癌的发生发展有着重要的意义。Lee等^[36]通过直接测序对61例肝细胞癌mtDNA控制区的突变情况进行了研究, 结果发现24例有控制区的体细胞突变, 其突变类型主要为集中于C-stretch区的T-C和G-A的碱基置换, 他们认为mtDNA控制区的突变主要发生在肝癌早期, 因而可以作为预测肝癌发生的早期指标。Nomoto等^[24]进行的一项关于原发性肝癌的研究中发现, 68%患者存在mtDNA控制区的突变。大量研究^[37-40]表明, mtDNA控制区的突变在肝癌的发生发展中起着至关重要标的作用。

3.3 mtDNA控制区突变与肺癌

肺癌是目前致死率最高的恶性肿瘤之一, 2012年全球肺癌新增和死亡例数位于肿瘤首位, 严重威胁着人类的生命和健康^[41]。Suzuki等^[42]为了研究mtDNA控制区长度和单个碱基替换的变化与肺癌之间的关系, 他们挑选了28株人肺癌细胞株和55例非小细胞肺癌作为研究对象, 对整个mtDNA控制区进行了测序, 发现在肺癌细胞株中mtDNA控制区的变异频率很高, 共有17株细胞存在mtDNA控制区序列的长度或单个碱基替换的改变; 6株细胞有多个变异存在, 平均每株细胞有6.5个变异, 95%单个碱基替换均发生在mtDNA控制区内。在原发性非小细胞肺癌中发现11例有mtDNA控制区序列的长度改变, 这与非小细胞肺癌细胞株中发现的结果相同。因此, 他们推测mtDNA控制区在肺癌中有很高的突变率, 但是其与临床特征之间的关系不大。另有研究^[43]发现mtDNA控制区单核苷酸遗传多态性与肺癌的发生也有重要关系。

3.4 mtDNA控制区突变与乳腺癌

乳腺癌作为女性最常见的肿瘤之一, 是威胁女性生命健康的主要肿瘤。周云丽等^[44]为了研究mtDNA控制区在乳腺癌发生中的作用, 他们检测了乳腺癌mtDNA控制区突变的频率和分布, 结果发现在9例乳腺癌的mtDNA控制区共发现14个新的突变位点, 其中6例在多聚胞嘧啶区(D310区)的311-313位点出现了CC或CCC删除, 因此他们认为乳腺癌mtDNA控制区是突变的高发区

域, 其D310区是点突变、插入/缺失突变的热点. mtDNA控制区, 特别是D310区的改变可能与乳腺癌的发生有着密切的关系. Parrella等^[45]采用直接测序法对原发性乳腺癌mtDNA的突变频率和位点进行了研究, 结果发现在乳腺癌mtDNA控制区的303-315(D310区)位点多聚C区有插入和缺失的存在, 因而他们推测乳腺癌mtDNA控制区的突变与乳腺癌的发生有着重要关系.

3.5 mtDNA控制区突变与其他肿瘤 由于线粒体突变与肿瘤之间的密切关系, 受到了越来越多国内外学者的关注. 除了上述肿瘤外, 近年来国内外学者对许多肿瘤mtDNA控制区的突变展开了不同程度的研究. 如Tamura等^[46]对胃癌患者的mtDNA控制区直接测序后发现在HVS I、HVS II区均有突变存在, Alonso等^[31]对胃癌患者的mtDNA控制区的研究也得到了类似结果, mtDNA控制区的突变主要都集中在HVS II区. 另外研究者还在胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、头颈部肿瘤等多种恶性肿瘤中也发现了mtDNA控制区的突变^[47-53].

4 结论

线粒体是细胞进行有氧呼吸的主要场所, 由于其控制区具有特殊的结构, 导致mtDNA控制区易受外界环境的改变而产生结构上的改变, 与肿瘤的发生发展有着密切关系, 目前已经得到国内外众多学者的研究证实. 但是, mtDNA控制区的突变与肿瘤发生的确切机制尚不清楚, 他的突变是否可以作为诊断肿瘤的早期指标等等这些问题, 亟待我们进一步的深入研究.

5 参考文献

- 1 Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285 [PMID: 20085904 DOI: 10.1093/jco/hyp187]
- 2 Hsu CC, Tseng LM, Lee HC. Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. *Exp Biol Med* (Maywood) 2016 Mar 27. [Epub ahead of print] [PMID: 27022139]
- 3 Jiang HL, Sun HF, Gao SP, Li LD, Huang S, Hu X, Liu S, Wu J, Shao ZM, Jin W. SSBP1 Suppresses TGF β -Driven Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Mitochondrial Retrograde Signaling. *Cancer Res* 2016; 76: 952-964 [PMID: 26676758 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1630]
- 4 Chen Y, Zhang H, Zhou HJ, Ji W, Min W. Mitochondrial Redox Signaling and Tumor Progression. *Cancers (Basel)* 2016; 8: [PMID: 27023612 DOI: 10.3390/cancers8040040]

- 5 St John JC. Mitochondrial DNA copy number and replication in reprogramming and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 52: 93-101 [PMID: 26827792 DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.01.028]
- 6 Li L, Chen L, Li J, Zhang W, Liao Y, Chen J, Sun Z. Correlational study on mitochondrial DNA mutations as potential risk factors in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Apr 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27121313 DOI: 10.18632/oncotarget.8892]
- 7 Xie M, Doetsch PW, Deng X. Bcl2 inhibition of mitochondrial DNA repair. *BMC Cancer* 2015; 15: 586 [PMID: 26268226 DOI: 10.1186/s12885-015-1594-1]
- 8 Weerts MJ, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, Foekens JA, Sleijfer S, Martens JW. Mitochondrial DNA content in breast cancer: Impact on in vitro and in vivo phenotype and patient prognosis. *Oncotarget* 2016 Apr 11. [Epub ahead of print] [PMID: 27081694 DOI: 10.18632/oncotarget.8688]
- 9 Choo A, O'Keefe LV, Lee CS, Gregory SL, Shaikat Z, Colella A, Lee K, Denton D, Richards RI. Tumor suppressor WWOX moderates the mitochondrial respiratory complex. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 745-761 [PMID: 26390919 DOI: 10.1002/gcc.22286]
- 10 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465 [PMID: 7219534 DOI: 10.1038/290457a0]
- 11 Klaunig JE, Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 239-267 [PMID: 14744246 DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851]
- 12 Verma M, Kagan J, Sidransky D, Srivastava S. Proteomic analysis of cancer-cell mitochondria. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 789-795 [PMID: 14570046 DOI: 10.1038/nrc1192]
- 13 Walberg MW, Clayton DA. Sequence and properties of the human KB cell and mouse L cell D-loop regions of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res* 1981; 9: 5411-5421 [PMID: 7301592 DOI: 10.1093/nar/9.20.5411]
- 14 Hibi K, Mitomi H, Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 26-34 [PMID: 9208975]
- 15 Stoneking M. Hypervariable sites in the mtDNA control region are mutational hotspots. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1029-1032 [PMID: 10968778 DOI: 10.1086/303092]
- 16 Vanecek T, Vorel F, Sip M. Mitochondrial DNA D-loop hypervariable regions: Czech population data. *Int J Legal Med* 2004; 118: 14-18 [PMID: 14593483 DOI: 10.1007/s00414-003-0407-2]
- 17 Zhu W, Qin W, Bradley P, Wessel A, Puckett CL, Sauter ER. Mitochondrial DNA mutations in breast cancer tissue and in matched nipple aspirate fluid. *Carcinogenesis* 2005; 26: 145-152 [PMID: 15375011 DOI: 10.1093/carcin/bgh282]
- 18 Pardo OE, Lesay A, Arcaro A, Lopes R, Ng BL, Warne PH, McNeish IA, Tetley TD, Lemoine NR, Mehmet H, Seckl MJ, Downward J. Fibroblast

■应用要点

mtDNA控制区是线粒体突变的高发区域, 目前研究结果表明不仅在消化系统肿瘤中存在大量mtDNA控制区变异, 而且在肺癌、乳腺癌等多种肿瘤也存在. 因而对mtDNA控制区突变的研究, 为研究肿瘤提供了新的思路.

■ 名词解释

mtDNA: 呈双链闭环结构, 外环为重链, 内环为轻链, 共编码37个基因, 是细胞核外唯一的遗传物质, 因缺乏组蛋白的保护和有效完整的修复系统, 较核基因组易受到外环境改变而发生突变。

- growth factor 2-mediated translational control of IAPs blocks mitochondrial release of Smac/DIABLO and apoptosis in small cell lung cancer cells. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7600-7610 [PMID: 14560006 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7600-7610.2003]
- 19 Guo F, Nimmanapalli R, Paranawithana S, Wittman S, Griffin D, Bali P, O'Bryan E, Fumero C, Wang HG, Bhalla K. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminus of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS 247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis. *Blood* 2002; 99: 3419-3426 [PMID: 11964312 DOI: 10.1182/blood.V99.9.3419]
- 20 Deng Y, Lin Y, Wu X. TRAIL-induced apoptosis requires Bax-dependent mitochondrial release of Smac/DIABLO. *Genes Dev* 2002; 16: 33-45 [PMID: 11782443 DOI: 10.1101/gad.949602]
- 21 Wolf BB, Green DR. Suicidal tendencies: apoptotic cell death by caspase family proteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 20049-20052 [PMID: 10400609 DOI: 10.1074/jbc.274.29.20049]
- 22 Chakraborti T, Das S, Mondal M, Roychoudhury S, Chakraborti S. Oxidant, mitochondria and calcium: an overview. *Cell Signal* 1999; 11: 77-85 [PMID: 10048784 DOI: 10.1016/S0898-6568(98)00025-4]
- 23 Richter C. Oxidative damage to mitochondrial DNA and its relationship to ageing. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27: 647-653 [PMID: 7648420 DOI: 10.1016/1357-2725(95)00025-K]
- 24 Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, Nakao A, Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 481-487 [PMID: 11839667]
- 25 Zullo S, Sieu LC, Slightom JL, Hadler HI, Eisenstadt JM. Mitochondrial D-loop sequences are integrated in the rat nuclear genome. *J Mol Biol* 1991; 221: 1223-1235 [PMID: 1942048]
- 26 Cavalli LR, Liang BC. Mutagenesis, tumorigenicity, and apoptosis: are the mitochondria involved? *Mutat Res* 1998; 398: 19-26 [PMID: 9626961 DOI: 10.1016/S0027-5107(97)00223-6]
- 27 Amuthan G, Biswas G, Zhang SY, Klein-Szanto A, Vijayasarathy C, Avadhani NG. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes, tumor progression and cell invasion. *EMBO J* 2001; 20: 1910-1920 [PMID: 11296224 DOI: 10.1093/emboj/20.8.1910]
- 28 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Li G, Wu L, He J. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 10-21 [PMID: 23372337]
- 29 de Araujo LF, Fonseca AS, Muys BR, Plaça JR, Bueno RB, Lorenzi JC, Santos AR, Molfetta GA, Zanette DL, Souza JE, Valente V, Silva WA. Mitochondrial genome instability in colorectal adenoma and adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 8869-8879 [PMID: 26069104 DOI: 10.1007/s13277-015-3640-7]
- 30 Linkowska K, Jawień A, Marszałek A, Malyarchuk BA, Tońska K, Bartnik E, Skonieczna K, Grzybowski T. Mitochondrial DNA Polymerase γ Mutations and Their Implications in mtDNA Alterations in Colorectal Cancer. *Ann Hum Genet* 2015 Apr 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25850945 DOI: 10.1111/ahg.12111]
- 31 Alonso A, Martin P, Albarran C, Aquilera B, Garcia O, Guzman A, Oliva H, Sancho M. Detection of somatic mutations in the mitochondrial DNA control region of colorectal and gastric tumors by heteroduplex and single-strand conformation analysis. *Electrophoresis* 1997; 18: 682-685 [PMID: 9194590 DOI: 10.1002/elps.1150180504]
- 32 Dratman MB, Crutchfield FL, Schoenhoff MB. Transport of iodothyronines from bloodstream to brain: contributions by blood: brain and choroid plexus: cerebrospinal fluid barriers. *Brain Res* 1991; 554: 229-236 [PMID: 1933305 DOI: 10.1007/DCR.0b013e31819acb99]
- 33 Kane JM, Shears LL, Hierholzer C, Ambs S, Billiar TR, Posner MC. Chronic hepatitis C virus infection in humans: induction of hepatic nitric oxide synthase and proposed mechanisms for carcinogenesis. *J Surg Res* 1997; 69: 321-324 [PMID: 9224400 DOI: 10.1006/jsre.1997.5057]
- 34 Schwarz KB. Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 641-649 [PMID: 8891667 DOI: 10.1016/0891-5849(96)00131-1]
- 35 Croteau DL, Bohr VA. Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25409-25412 [PMID: 9325246 DOI: 10.1074/jbc.272.41.25409]
- 36 Lee HC, Li SH, Lin JC, Wu CC, Yeh DC, Wei YH. Somatic mutations in the D-loop and decrease in the copy number of mitochondrial DNA in human hepatocellular carcinoma. *Mutat Res* 2004; 547: 71-78 [PMID: 15013701 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.12.011]
- 37 Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Koh N, Takeda T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H, Sato E, Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 1843-1845 [PMID: 11280735]
- 38 Kotake K, Nonami T, Kurokawa T, Nakao A, Murakami T, Shimomura Y. Human livers with cirrhosis and hepatocellular carcinoma have less mitochondrial DNA deletion than normal human livers. *Life Sci* 1999; 64: 1785-1791 [PMID: 10353633 DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00117-4]
- 39 Wheelhouse NM, Lai PB, Wigmore SJ, Ross JA, Harrison DJ. Mitochondrial D-loop mutations and deletion profiles of cancerous and noncancerous liver tissue in hepatitis B virus-infected liver. *Br J Cancer* 2005; 92: 1268-1272 [PMID: 15785740 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602496]
- 40 Tamori A, Nishiguchi S, Nishikawa M, Kubo S, Koh N, Hirohashi K, Shiomi S, Inoue M. Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1063-1068 [PMID: 15580399 DOI: 10.1007/s00535-004-1445-3]
- 41 World Health Organization. World Cancer Report 2014. Geneva: WHO, 2015
- 42 Suzuki M, Toyooka S, Miyajima K, Iizasa T, Fujisawa T, Bekele NB, Gazdar AF. Alterations in the mitochondrial displacement loop in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5636-5641 [PMID: 14654546]

- 43 Ding C, Li R, Wang P, Jin P, Li S, Guo Z. Identification of sequence polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for lung cancer. *Mitochondrial DNA* 2012; 23: 251-254 [PMID: 22708867 DOI: 10.3109/19401736.2012.674120]
- 44 周云丽, 牛瑞芳, 史玉荣. 乳腺癌线粒体基因组控制区突变的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1082-1084
- 45 Parrella P, Xiao Y, Fliss M, Sanchez-Cespedes M, Mazzearelli P, Rinaldi M, Nicol T, Gabrielson E, Cuomo C, Cohen D, Pandit S, Spencer M, Rabitti C, Fazio VM, Sidransky D. Detection of mitochondrial DNA mutations in primary breast cancer and fine-needle aspirates. *Cancer Res* 2001; 61: 7623-7626 [PMID: 11606403]
- 46 Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwaya T, Sakata K, Endoh Y, Motoyama T. Mutations in mitochondrial control region DNA in gastric tumours of Japanese patients. *Eur J Cancer* 1999; 35: 316-319 [PMID: 10448277 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00360-8]
- 47 Jones JB, Song JJ, Hempen PM, Parmigiani G, Hruban RH, Kern SE. Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a "mass"-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations. *Cancer Res* 2001; 61: 1299-1304 [PMID: 11245424]
- 48 Liu VW, Shi HH, Cheung AN, Chiu PM, Leung TW, Nagley P, Wong LC, Ngan HY. High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5998-6001 [PMID: 11507041]
- 49 Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, Amin MB, Sun CQ, Hall J, Lim S, Issa MM, Flanders WD, Hosseini SH, Marshall FF, Wallace DC. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 719-724 [PMID: 15647368]
- 50 Guney AI, Ergec DS, Tavukcu HH, Koc G, Kirac D, Ulucan K, Javadova D, Turkeri L. Detection of mitochondrial DNA mutations in nonmuscle invasive bladder cancer. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 672-678 [PMID: 22533676 DOI: 10.1089/gtmb.2011.0227]
- 51 McCrow JP, Petersen DC, Louw M, Chan EK, Harmeyer K, Vecchiarelli S, Lyons RJ, Borrmann MS, Hayes VM. Spectrum of mitochondrial genomic variation and associated clinical presentation of prostate cancer in South African men. *Prostate* 2016; 76: 349-358 [PMID: 26660354 DOI: 10.1002/pros.23126]
- 52 Rogalinska M. The Role of Mitochondria in Cancer Induction, Progression and Changes in Metabolism. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 524-530 [PMID: 26471969 DOI: 10.2174/1389557515666151016124331]
- 53 Reznik E, Miller ML, Şenbabaoğlu Y, Riaz N, Sarungbam J, Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Lee W, Seshan VE, Hakimi AA, Sander C. Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers. *Elife* 2016; 5 [PMID: 26901439 DOI: 10.7554/eLife.10769]

同行评价

本文针对mtDNA控制区突变与肿瘤的关系, 特别是与消化系统肿瘤的关系进行了较为深入、详尽的描述, 书写流畅, 具有一定的科学性、创新性和可读性。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚

■背景资料

糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状, 虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短, 但可以影响患者的生活质量。重度胃轻瘫可以导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗, 不仅造成患者的痛苦, 而且花费大量人力、财力, 给患者及其家庭带来沉重的负担。

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

王晓青, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 王晓青负责撰写论文; 琚坚负责课题设计及审核; 胡敏敏、王伟、高璠、张林明及闫福媛协助查找文献。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。
 jujianyn@163.com
 电话: 0871-63402172

收稿日期: 2016-03-24
 修回日期: 2016-05-10
 接受日期: 2016-05-16
 在线出版日期: 2016-06-18

Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction

Xiao-Qing Wang, Min-Min Hu, Wei Wang, Fan Gao, Lin-Ming Zhang, Fu-Yuan Yan, Jian Ju

Xiao-Qing Wang, Min-Min Hu, Wei Wang, Fan Gao, Lin-Ming Zhang, Fu-Yuan Yan, Jian Ju, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2016-03-24
 Revised: 2016-05-10
 Accepted: 2016-05-16
 Published online: 2016-06-18

Abstract

Diabetic gastrointestinal dysfunction is a common complication in patients with

diabetes mellitus. Most of the symptoms are related to impaired gastrointestinal function. The pathogenesis and etiology of diabetic gastroenteropathy are complex, involving the parasympathetic and sympathetic nervous systems, enteric neurons, smooth muscle cells, the network of interstitial cells of Cajal, cholinergic receptors and neuronal nitric oxide synthase. This article reviews the pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diabetic gastrointestinal dysfunction; Diabetic gastroparesis; Diabetic enteropathy

Wang XQ, Hu MM, Wang W, Gao F, Zhang LM, Yan FY, Ju J. Pathogenesis of diabetic gastrointestinal dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2682-2687
 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2682.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2682>

摘要

糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者常见的并发症, 大多数症状与胃肠功能受损有关。其发病机制复杂, 糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。本文对糖尿病性胃肠功能紊乱的发病机制作一综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

李玲, 副教授, 副主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌科; 高凌, 副教授, 副主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科

关键词: 糖尿病性胃肠功能紊乱; 糖尿病性胃轻瘫; 糖尿病性肠病

核心提示: 糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。

王晓青, 胡敏敏, 王伟, 高璠, 张林明, 闫福媛, 琚坚. 糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2682-2687 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2682.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2682>

0 引言

糖尿病性胃肠功能紊乱(diabetic gastrointestinal dysfunction, DGD)是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)和糖尿病性肠病(diabetic enteropathy, DE). 其发病机制复杂, 目前大量研究表明其发病机制主要包括高血糖、胃肠自主神经病变、胃肠道微血管病变、胃肠平滑肌变化、Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)变化、胃肠激素的变化、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等^[1,2]. 糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状^[3], 虽然糖尿病伴有胃轻瘫的患者没有足够证据显示寿命缩短, 但可以影响患者的生活质量. 重度胃轻瘫可以导致患者发生电解质紊乱、营养不良等, 需急诊至医院治疗^[4], 不仅造成患者的痛苦, 而且花费大量人力、财力, 给患者及其家庭带来沉重的负担. DE是糖尿病患者另一个常见并发症, 与胃肠道植物神经的病变密切相关, 发病率为10%-20%. DE患者临床上通常表现为便秘、腹泻、腹痛, 或腹泻与便秘交替出现等不适, 随着病程的进展, 可以出现严重腹泻, 甚至脂肪泻等. 如果能针对DGD发病机制早期预防及治疗, 阻断其发展, 会改善患者预后.

1 胃肠道自主神经与DGD的关系

在发达国家, 糖尿病是胃肠道自主神经病变最常见的原因^[5]. 胃肠道自主神经病变是糖尿病患者一种严重而常见的并发症, 经常与其他周围神经病变和糖尿病其他并发症并存^[6]. 在糖

尿病患者中, 常同时存在胃轻瘫、直肠敏感性降低及心律失常等, 证实了糖尿病自主神经病变为弥漫性障碍^[7,8]. DGD患者胃肠自主神经及营养神经的血管发生病变, 导致神经营养障碍及自主神经脱髓鞘, 使胃肠道内的自主神经功能发生变化, 影响胃肠道运动功能, 造成胃肠道功能紊乱. 糖尿病性神经病变有报道称是通过多元醇途径的作用, 细胞内的山梨醇增加和肌醇减少, 导致神经细胞变性、神经细胞中的一氧化氮合酶表达缺失、胃肠道神经元表达缺失, 进而导致自主神经发生阶段性脱髓鞘的改变. 另有研究发现胃肠道蠕动和脑-肠轴有关, 可以针对这一机制为治疗提供方案^[9].

2 心理、精神因素与DGD的关系

在身体或心理压力下氧化应激是胃肠道损害的主要原因^[10]. 氧化应激和细胞凋亡增加导致结直肠神经元的损失, 可能会导致糖尿病性运动障碍, 抗氧化剂可能对预防糖尿病性运动障碍有治疗价值^[11]. 相关试验也证实了抗氧化剂硫辛酸能防止和逆转这一病理机制^[12].

3 高血糖与DGD的关系

糖尿病合并消化道功能障碍, 至少部分与血糖受损有关, 血液中的葡萄糖浓度变化可逆性的影响人类的肠道蠕动, Chandrasekharan等^[11]报告证实了这个观点, 无论在体外体内高血糖条件下啮齿动物肠道神经元细胞凋亡, 与PI3K活性和神经胶质细胞源性神经营养因子受损有关^[13]. 强化血糖控制后胃肠自主神经功能障碍可改善^[7]. 为减少糖尿病胃肠道并发症的风险和减少高血糖对胃肠道功能的急性影响, 血糖控制将继续是最重要的治疗目的^[9]. 自主神经病变在糖尿病患者中是常见的, 除了严格的血糖控制, 没有进一步的治疗、预防这种现象方法^[14]. 对胃排空延迟的调节可以通过加强血糖控制解决^[15]. 有研究表明糖尿病胃病可能是在高血糖期间急性产生的. 空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)及糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)患者胃排空延迟可能继发于急性高血糖^[16]. 自发性和胰高血糖素诱导的高血糖导致小肠慢波节律失常^[17]. 但也有研究表明糖尿病患者胃肠道症状的变化与血糖控制不相关, 而与抑郁的变化呈正相关^[18].

■ 研究前沿

糖尿病性胃肠功能紊乱(diabetic gastrointestinal dysfunction, DGD)的病因是多方面的, 不仅包括副交感神经和交感神经系统, 而且肠神经元、平滑肌细胞、Cajal间质细胞网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱也起着重要的作用。

■ 创新盘点

本文结合国内外最新报道旨在全面总结DGD的发病机制。

4 胃肠激素与DGD的关系

4.1 催产素、胆囊收缩素、胃泌素与DGD的关系 有学者研究了神经内分泌肽与DGD有不同程度的相关性, 在患者中餐后催产素(oxytocin, OT)分泌减少与胃排空延迟有关, 伴有食管动力障碍的患者胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)分泌增加, 自主神经病变患者血清胃泌素水平升高, 表明神经内分泌肽的分泌可能是糖尿病患者消化系统并发症的病理生理的一部分^[19]。

4.2 胰高血糖素样肽-1与DGD的关系 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide1, GLP-1)可能通过迷走神经扩张人的胃体积^[20]。结肠平滑肌细胞内源性GLP-1缺乏导致干细胞因子表达减少, 从而导致胃肠功能紊乱^[21]。

4.3 血浆胃动素浓度与DGD的关系 血浆胃动素浓度随糖尿病患者食管动力异常的变化而变化, 但不随胃排空异常而变化^[22]。

4.4 一氧化氮与一氧化氮合酶与DGD的关系 糖尿病患者表现出低水平的一氧化氮(nitric oxide, NO)^[23]。研究发现从神经到肌肉一氧化氮信号的损失引起胃排空延迟^[24]。糖尿病大鼠胃底非肾上腺素能、非胆碱能(non-adrenergic non-cholinergic, NANC)神经反应受损对胃肠自主神经病变有潜在的治疗作用^[12]。NO是在胃肠道内一个主要的抑制NANC的神经递质, 响应于肌间神经丛的神经刺激释放的NO导致平滑肌的松弛^[25]。NO与一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)通过激活神经元在肌间神经丛被合成。被释放的NO在胃肠道的各个部分中起着重要的生理作用, 对食管下段、胃幽门括约肌、Oddi括约肌、肛门的肌张力进行调节。NO也调节眼底反射和肠蠕动反射。以前的研究已经表明, NOS抑制剂延迟胃排空及结肠传输。nNOS的表达减少, 与局部NO生产受损有关, 可能与胃肠动力障碍有关。有证据表明在肌间神经丛NO神经元功能障碍可引起多种胃肠道疾病。肌间神经丛nNOS合成受损似乎是贲门失弛缓症、糖尿病胃轻瘫、婴儿肥厚性幽门狭窄、先天性巨结肠一个重要的因素。减少NO的释放和/或nNOS表达可能是功能性消化不良患者的原因。虽然假性肠梗阻的病因仍不清楚, 外源性神经损伤可能使nNOS的表达上调, 从而增强肌肉的松弛。结肠炎动物模型显示在结肠肌间神经丛nNOS表达受损。另一个研究结果也表

明, 糖尿病引起的L-精氨酸的缺乏和随之而来的在胃肠道组织中低水平的NO可能为消化不良的原因, 应用左旋精氨酸可预防。此外, 糖尿病大鼠胃和空肠肌间神经丛神经元的氮能逐渐降低, 而胆碱能神经数量并没有改变, 在空肠壁有短暂的炎性浸润。在糖尿病大鼠小肠运动改变与肌间nNOS表达缺失有相关性, 而不依赖于高血糖或迷走神经功能障碍, 并和一过性肠道炎症反应有关^[26]。糖尿病女性患者比男性患者氮系统更易受影响, 表明女性糖尿病患者更易发生胃功能障碍^[27]。新的治疗方法, 应该旨在增强一氧化氮的信号。

4.5 晚期糖基化终产物与DGD的关系 在糖尿病大鼠胃肠道中晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及其受体(RAGE)表达上调^[28]。在糖尿病患者中, AGEs的生成, 导致肠nNOS表达的损失, 可能导致肠道功能的紊乱, 研究表明, 针对AGEs的治疗可能对糖尿病胃肠道功能紊乱的改善有益^[29]。

5 胃肠平滑肌与DGD的关系

5.1 肌肉细胞结构的变化和重塑与DGD的关系 糖尿病肠功能障碍可能也受肠道系统内肌肉细胞的影响。糖尿病明显增加单位长度肠壁的重量, 肠壁的厚度, 肠壁的横截面积; 组织学上, 糖尿病胃肠道所有层的厚度增加, 尤其是黏膜层, 使得糖尿病患者肠壁的柔韧性降低, 引起结肠功能紊乱和腹痛^[30]。糖尿病肠道肌肉细胞结构的变化和重塑很明显, 可能也会增加到自主神经神经元的变化^[31]。

5.2 肌球蛋白轻链激酶与DGD的关系 胃肠组织中肌球蛋白轻链激酶的表达下降可能是胃肠功能障碍的原因, 胰岛素通过肌球蛋白轻链激酶表达的恢复可部分改善胃肠功能^[32]。糖尿病胃肠平滑肌功能紊乱由甘油二酯和甘油二酯激酶交替介导的, 桂枝汤影响甘油二酯和甘油二酯激酶交替和改善其功能^[33]。六君子汤通过磷脂酶C活性影响甘油二酯激酶和甘油二酯形成的高反应性, 防止糖尿病大鼠胃平滑肌细胞内信号转导紊乱^[34]。也有研究表明糖尿病胃动力障碍可能与肌间神经丛神经胶质细胞数量和形态的变化相关^[35]。

6 ICC与DGD的关系

ICC的数量已被证明在糖尿病中减少^[36]。ICC

的损伤可能在糖尿病性胃肠病的发病机制中起关键作用^[37]。他是目前公认的这些细胞损失或损伤后会导致严重的运动功能障碍^[38]。ICC是在整个胃肠道的间质细胞,在胃产生电起搏活性,介导运动神经传递,提供正常胃肠蠕动的功能,包括产生和传播慢波和调解自主神经与平滑肌细胞之间的双向通信。通过这些功能,并与胃肠肌肉其他类型的细胞协同,ICC支持基本的胃肠道功能,如消化,吸收和废物清除。ICC丧失或功能障碍已被证明会导致胃电节律紊乱、胃轻瘫、结肠慢传输。这些研究结果和越来越多的证据表明糖尿病ICC网络的中断表明可能是一个主要的致病因素^[2]。

7 *H. pylori*感染与DGD的关系

研究^[39]表明*H. pylori*常存在于糖尿病伴有自主神经功能紊乱的被检测者中,这一发现可能与自主神经病变引起胃的机械或电功能障碍有关。糖尿病患者*H. pylori*的感染不仅与自主神经功能紊乱有关,也和胃对细菌的清除受损有关^[39]。12 mo随访*H. pylori*的复发率与对照组相比糖尿病患者显著增高,*H. pylori*的感染者淋巴细胞活性减小,中性粒细胞趋化功能的衰竭,也可能解释这些患者感染率较高原因^[40]。*H. pylori*感染在糖尿病患者的胃排空起着重要作用,也对血糖控制有影响^[41]。

8 炎症与DGD的关系

炎症在糖尿病中的角色及其炎症相关的并发症越来越被人重视^[42-45]。炎症可导致胃肠功能紊乱^[46]。p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)已被证明是参与促炎性介质的产生。p38-MAPK通路阻断剂可改善糖尿病大鼠胃排空延迟。SB203580是一个特定的p38 MAPK抑制剂^[47,48],用SB203580阻断p38-MAPK途径,通过抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-1 β 的表达,改善糖尿病大鼠胃排空延迟。因此,p38-MAPK可能成为糖尿病相关的胃肠动力障碍治疗的新靶点^[49]。

9 胃肠道微血管病变与DGD的关系

DGD以胃肠道内的微血管病变为主,且常合并

视网膜和肾脏等小血管的病变。胃肠道的微血管由于糖化血红蛋白的持续沉积,造成胃肠道平滑肌细胞的营养障碍,并且沉积于胃肠道微血管内糖化血红蛋白引起氧化应激反应,病理表现血管内皮细胞增生、基底膜增厚,导致胃肠道血流量减少,甚至缺血,影响胃肠道的运动功能紊乱、感觉异常^[50]。

10 肠道菌群失调与DGD的关系

糖尿病胃肠功能紊乱患者常合并肠道菌群失调,有害菌过度繁殖,加重DE患者的临床症状。益生菌能够改善肠道的菌群,抑制肠道有害菌过度繁殖,调节肠道微生态平衡,从而缓解DGD患者的腹泻及便秘等症状^[51-54]。

11 结论

DGD是糖尿病患者常见的并发症。其发病机制复杂,大量研究表明,副交感神经和交感神经系统、肠神经元、平滑肌细胞、ICC网络、胆碱能受体、神经元型一氧化氮合酶等在糖尿病相关的胃肠功能紊乱起着重要的作用。

12 参考文献

- 1 Gregersen H, Liao D, Drewes AM, Drewes AM, Zhao J. Ravages of Diabetes on Gastrointestinal Sensory-Motor Function: Implications for Pathophysiology and Treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 6 [PMID: 26768896 DOI: 10.1007/s11894-015-0481-x]
- 2 Ordög T. Interstitial cells of Cajal in diabetic gastroenteropathy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 8-18 [PMID: 18173559 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01056.x]
- 3 李霞. 糖尿病胃轻瘫的临床研究现状. 辽东学院学报 2015; 20: 61-65
- 4 李君玲, 全小林, 逢冰, 田佳星, 周强, 李敏. 重度胃轻瘫治疗方式的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2537-2543
- 5 Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet* 2005; 365: 1259-1270 [PMID: 15811460 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)74815-7]
- 6 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579 [PMID: 12716821]
- 7 Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67: 534-541 [PMID: 20437589 DOI: 10.1002/ana.21952]
- 8 Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 784841 [PMID: 25136644 DOI: 10.1155/2014/784841]
- 9 Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016;

应用要点

针对DGD发病机制早期预防及治疗,阻断其发展,会改善患者预后。

■ 同行评价

本文综述选题尚存在一定的创新性, 对DGD发病机制研究有一定的帮助作用。

- 59: 409-413 [PMID: 26634570 DOI: 10.1007/s00125-015-3828-9]
- 10 Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48: 122-125 [PMID: 21373264 DOI: 10.3164/jcbs.10-16GFR]
- 11 Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, Shahnavaz N, Kooby D, Staley C, Mwangi S, Jones DP, Sitaraman SV, Srinivasan S. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26 [PMID: 20939847 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01611.x]
- 12 Gibson TM, Cotter MA, Cameron NE. Effects of alpha-lipoic acid on impaired gastric fundus innervation in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 160-168 [PMID: 12853072 DOI: 10.1016/S0891-5849(03)00242-9]
- 13 Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest* 2006; 116: 299-302 [PMID: 16453015 DOI: 10.1172/JCI27758]
- 14 Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013; 98: 267-280 [PMID: 24458095 DOI: 10.1159/000358728]
- 15 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, Jones KL, Horowitz M. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1270-1278 [PMID: 20939851 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01609.x]
- 16 Boronikolos GC, Menge BA, Schenker N, Breuer TG, Otte JM, Heckermann S, Schliess F, Meier JJ. Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Diabetologia* 2015; 58: 1175-1182 [PMID: 25725624 DOI: 10.1007/s00125-015-3538-3]
- 17 Ouyang X, Li S, Foreman R, Farber J, Lin L, Yin J, Chen JD. Hyperglycemia-induced small intestinal dysrhythmias attributed to sympathovagal imbalance in normal and diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 406-415 [PMID: 25630445 DOI: 10.1111/nmo.12506]
- 18 Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2023-2030 [PMID: 18796098 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01943.x]
- 19 Borg J, Melander O, Johansson L, Uvnäs-Moberg K, Rehfeld JF, Ohlsson B. Gastroparesis is associated with oxytocin deficiency, oesophageal dysmotility with hyperCKemia, and autonomic neuropathy with hypergastrinemia. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 17 [PMID: 19243587 DOI: 10.1186/1471-230X-9-17]
- 20 Delgado-Aros S, Vella A, Camilleri M, Low PA, Burton DD, Thomforde GM, Stephens D. Effects of glucagon-like peptide-1 and feeding on gastric volumes in diabetes mellitus with cardio-vagal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 435-443 [PMID: 12846732]
- 21 Wang Y, Xu XY, Tang YR, Yang WW, Yuan YF, Ning YJ, Yu YJ, Lin L. Effect of endogenous insulin-like growth factor and stem cell factor on diabetic colonic dysmotility. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3324-3331 [PMID: 23745035 DOI: 10.3748/wjg.v19.i21.3324]
- 22 Pendleton H, Ekman R, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 654-659 [PMID: 19782932 DOI: 10.1016/j.ejim.2009.05.015]
- 23 Umathe SN, Kochar NI, Jain NS, Dixit PV. Gastrointestinal dysfunction in diabetic rats relates with a decline in tissue L-arginine content and consequent low levels of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2009; 20: 129-133 [PMID: 19041728 DOI: 10.1016/j.niox.2008.10.007]
- 24 Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. *Drugs* 2003; 63: 1339-1358 [PMID: 12825960 DOI: 10.1016/j.phrs.2009.10.004]
- 25 Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2003; 38: 421-430 [PMID: 12768383 DOI: 10.1007/s00535-003-1094-y]
- 26 Demedts I, Masaoka T, Kindt S, De Hertogh G, Geboes K, Farré R, Vanden Berghe P, Tack J. Gastrointestinal motility changes and myenteric plexus alterations in spontaneously diabetic biobreeding rats. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 161-170 [PMID: 23667747 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.2.161]
- 27 Gangula PR, Maner WL, Micci MA, Garfield RE, Pasricha PJ. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G725-G733 [PMID: 17347455 DOI: 10.1152/ajpgi.00406.2006]
- 28 Chen PM, Gregersen H, Zhao JB. Advanced glycation end-product expression is upregulated in the gastrointestinal tract of type 2 diabetic rats. *World J Diabetes* 2015; 6: 662-672 [PMID: 25987965 DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.662]
- 29 Jeyabal PV, Kumar R, Gangula PR, Micci MA, Pasricha PJ. Inhibitors of advanced glycation end-products prevent loss of enteric neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 253-261 [PMID: 17971026 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01018.x]
- 30 Zhao J, Nakaguchi T, Gregersen H. Biomechanical and histomorphometric colon remodelling in STZ-induced diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1636-1642 [PMID: 18989775 DOI: 10.1007/s10620-008-0540-3]
- 31 Frokjaer JB, Andersen SD, Ejlskjaer N, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4881-4890 [PMID: 17828820]
- 32 Hu W, Feng P. Myosin light chain kinase is involved in the mechanism of gastrointestinal dysfunction in diabetic rats. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1197-1202 [PMID: 22302242 DOI: 10.1007/s10620-012-2041-7]
- 33 Nobe K, Momose K, Sakai Y. Effects of Kampo

- medicine, keishi-ka shakuyaku-to (TJ-60) on alteration of diacylglycerol metabolism in gastrointestinal smooth muscle of diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 1173-1180 [PMID: 12466057]
- 34 Sakai Y, Nobe K, Maruyama Y, Momose K, Homma I. A traditional herbal medicine, rikkunshi-to (TJ-43), prevents intracellular signaling disorders in gastric smooth muscle of diabetic rats. *Am J Chin Med* 2004; 32: 245-256 [PMID: 15315262]
- 35 Qi R, Yang W, Chen J. Role of enteric glial cells in gastric motility in diabetic rats at different stages. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 496-500 [PMID: 23904367 DOI: 10.1007/s11596-013-1148-1]
- 36 Lammers WJ, Al-Bloushi HM, Al-Eisaei SA, Al-Dhaheiri FA, Stephen B, John R, Dhanasekaran S, Karam SM. Slow wave propagation and plasticity of interstitial cells of Cajal in the small intestine of diabetic rats. *Exp Physiol* 2011; 96: 1039-1048 [PMID: 21742753 DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058941]
- 37 Kim SJ, Park JH, Song DK, Park KS, Lee JE, Kim ES, Cho KB, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS, Kwon JG, Kim TW. Alterations of colonic contractility in long-term diabetic rat model. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 372-380 [PMID: 22148106 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.4.372]
- 38 Sanders KM, Ordög T, Ward SM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G747-G756 [PMID: 11960771 DOI: 10.1152/ajpgi.00362.2001]
- 39 Maule S, Lombardo L, Rossi C, Crocellà L, Masoero G, Della Monica P, Catalfamo E, Calvo C, Mecca F, Quadri R. Helicobacter pylori infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2002; 12: 193-196 [PMID: 12269553 DOI: 10.1007/s10286-002-0030-1]
- 40 Ojetti V, Migneco A, Silveri NG, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The role of H. pylori infection in diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 343-347 [PMID: 18220610 DOI: 10.2174/157339905774574275]
- 41 de Luis DA, Cordero JM, Caballero C, Boixeda D, Aller R, Cantón R, de la Calle H. Effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 1-9 [PMID: 11182211]
- 42 Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 85-92 [PMID: 23245808 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.003]
- 43 Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem* 2013; 114: 525-531 [PMID: 22991242 DOI: 10.1002/jcb.24402]
- 44 King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol* 2008; 79: 1527-1534 [PMID: 18673007 DOI: 10.1902/jop.2008.080246]
- 45 Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98-107 [PMID: 21233852 DOI: 10.1038/nri2925]
- 46 Lodato RF, Khan AR, Zembowicz MJ, Weisbrodt NW, Pressley TA, Li YF, Lodato JA, Zembowicz A, Moody FG. Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *Am J Physiol* 1999; 276: G1356-G1362 [PMID: 10362638]
- 47 Stambe C, Atkins RC, Tesch GH, Kapoun AM, Hill PA, Schreiner GF, Nikolic-Paterson DJ. Blockade of p38alpha MAPK ameliorates acute inflammatory renal injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 338-351 [PMID: 12538734]
- 48 Hollenbach E, Neumann M, Vieth M, Roessner A, Malfertheiner P, Naumann M. Inhibition of p38 MAP kinase- and RICK/NF-kappaB-signaling suppresses inflammatory bowel disease. *FASEB J* 2004; 18: 1550-1552 [PMID: 15289440]
- 49 Yang K, Qiu BY, Yan J, Yang YX, Zhang T, Chen X, Zou YP, Gan HT, Huang XL. Blockade of p38 mitogen-activated protein kinase pathway ameliorates delayed gastric emptying in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Immunopharmacol* 2014; 23: 696-700 [PMID: 25445962 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.10.024]
- 50 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 16-17
- 51 Salminen S, Salminen E. Lactulose, Lactic Acid Bacteria, Intestinal Microecology and Mucosal Protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 Suppl 222: 45-48 [PMID: 27035191 DOI: 10.1080/00365521.1997.11720717]
- 52 左振魁, 韩佳瑞. 健脾温肾固涩方治疗糖尿病顽固性腹泻的临床研究. *中医药信息* 2012; 29: 46-47
- 53 蒋桂明, 陈宣任, 陈一铭. 青少年糖尿病患者胃轻瘫的临床特点分析. *当代医学* 2010; 16: 62-63
- 54 姚东英, 刘菲. 糖尿病胃轻瘫发病机制的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 16-17

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜

背景资料

全球约有2.48亿慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带者其中1/3的患者发生严重的HBV相关并发症, 急性感染者体内可以检测到多克隆的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者中很难检测到特异性CTL反应, CHB患者持续病毒感染的原因可能是CTL反应减弱。

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜, 上海交通大学附属第六人民医院感染病科 上海市 200233

吴姗姗, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎免疫发病机制及免疫治疗方面的研究。

基金项目: 上海教育委员会科研创新基金资助项目, No. 15ZZ013.

作者贡献分布: 此课题由余永胜设计; 研究过程由吴姗姗、唐余燕及王洁玲负责, 陈小华与张毅协助; 数据分析由汤正好、余永胜及臧国庆完成; 本论文写作由余永胜与吴姗姗完成。

通讯作者: 余永胜, 教授, 主任医师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院感染病科. yuyongsheng@medmail.com.cn
 电话: 021-64369181-8673

收稿日期: 2016-05-07
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice

Shan-Shan Wu, Yu-Yan Tang, Jie-Ling Wang, Xiao-Hua Chen, Yi Zhang, Zheng-Hao Tang, Guo-Qing Zang, Yong-Sheng Yu

Shan-Shan Wu, Yu-Yan Tang, Jie-Ling Wang, Xiao-Hua Chen, Yi Zhang, Zheng-Hao Tang, Guo-Qing Zang, Yong-Sheng Yu, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Supported by: Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 15ZZ013.

Correspondence to: Yong-Sheng Yu, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. yuyongsheng@medmail.com.cn

Received: 2016-05-07

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To observe whether the fusion protein cytoplasmic transduction peptide (CTP)-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin can induce HBV-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) response in C57BL/6 mice *via* the JAK / STAT pathway.

METHODS: C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin + AG490 group, AG490 alone group, and PBS group. Mice were immunized with the fusion protein through intramuscular injection, and AG490 was administered through intraperitoneal injection. The proliferation of T lymphocytes was observed using CCK-8 assay. The levels of the cytokines secreted by T lymphocytes were detected by ELISA, and the levels of intracellular cytokines of proliferative T lymphocytes were detected by flow cytometry. Expression levels of molecules of the JAK/STAT signal pathway were detected by real-time PCR.

RESULTS: The percentage of CD8⁺IFN- γ ⁺ T cells, T lymphocytes proliferative activity and the levels of Th1 cytokines in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group were significantly increased

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科

compared with the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin + AG490 group ($P < 0.01$), although there was no statistical significance between the other groups. The expression levels of Jak2 and STAT4 were significantly higher in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group than the rest groups ($P < 0.05$), and the expression levels of Tyk2 and STAT1 were also dramatically increased in the CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin alone group compared to other groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin fusion protein increases HBV-specific CTL response *via* the JAK/STAT signal pathway in C57BL/6 mice.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; HBV-specific cytotoxic T lymphocyte response; JAK/STAT signal pathway

Wu SS, Tang YY, Wang JL, Chen XH, Zhang Y, Tang ZH, Zang GQ, Yu YS. Mechanism for cytoplasmic transduction peptide-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin to induce HBV specific CTL response in C57BL/6 mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2688-2695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2688>

摘要

目的: 观察融合蛋白胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过介导JAK/STAT通路诱导近交系C57BL/6小鼠HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)反应。

方法: C57BL/6小鼠随机分为4组: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组、CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490对照组、AG490对照组、PBS空白组。融合蛋白经肌肉注射免疫小鼠, 腹腔注射AG490阻断JAK/STAT通路, CCK-8比色法检测T淋巴细胞增殖活性; 流式细胞术检测T淋巴细胞内的细胞因子; ELISA检测T淋巴细胞分泌细胞因子, Real-time PCR检测JAK/STAT通路信号分子表达水平。

结果: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组CD8⁺IFN- γ ⁺ T双阳性细胞百分比显著增加($P < 0.01$), 淋巴细胞增殖活性差异具有显著性($P < 0.01$), Th1型细胞因子分泌水平显著增加($P < 0.01$), 其他各组之间没有显著性差异, JAK/STAT信

号通路信号中Jak2, STAT4 mRNA 分子表达水平CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比其他对照组表达水平差异具有显著性($P < 0.05$), CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组Tyk2、STAT1 mRNA的分子表达水平相比其他对照组表达水平具有显著性差异($P < 0.01$)。

结论: 本研究表明CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1型细胞因子的分泌而促进特异性CTL反应。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; HBV特异性CTL反应; JAK/STAT信号通路

核心提示: 本研究证实融合蛋白胞质转导肽-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1型细胞因子分泌(干扰素- γ 和白介素-2)诱导增强C57BL/6小鼠乙型肝炎病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞反应。

吴姗姗, 唐余燕, 王洁玲, 陈小华, 张毅, 汤正好, 臧国庆, 余永胜. CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应的机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2688-2695 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2688.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2688>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的慢性化是持续病毒复制和不充分的免疫应答之间相互作用的结果, 在病毒感染初期CD4⁺ T细胞致敏能力下降, 以致不能引起强烈的CD8⁺ T细胞反应, 从而体内适应性免疫下降导致病毒的持续感染, 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染者中HBV特异性毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)很难检测到, 因此认为CHB患者持续病毒感染的原因是CTL反应减弱^[1,2]。胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)在体内可携带生物活性大分子(蛋白、多肽、核酸等)转运到细胞并定位于胞质^[3,4]。清除HBV需要针对不同表位的多克隆CTL反应, HBcAg₁₈₋₂₇是具有HLA-A2限制性特异性CTL表位肽, 针对该表位肽的特异性CTL在控制HBV感染中尤为重要^[5]。Tapasin是抗原递呈相关转运蛋白(transporter associated with antigen processing,

■ 研究前沿

JAK/STAT信号通路首先在哺乳动物细胞因子诱导的信号传导途径中发现, 参与多种生物学过程, 包括在固有免疫和适应性免疫中发挥作用。

■ 相关报道

既往文献证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6, STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到完全消失的免疫反应, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)分泌下降. 从小鼠中分离STAT4缺陷的CD4⁺ T细胞转染人类STAT4基因后CD4⁺ T细胞可导致朝向Th1型细胞分化.

TAP)三分子复合物的一个亚单位, 与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I类分子一样, 是免疫球蛋白超家族中的一分子, 与MHC/多肽的装配密切相关^[6,7]. JAK/STAT信号通路介导多种细胞因子和干扰素的信号传导, 调节各种细胞过程, 如细胞增殖、分化、迁移和存活^[8]. JAK分子有4种(JAK1、JAK2、JAK4、Tyk2), STAT家族有7种(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6). 他们与特定细胞因子受体结合并激活不同的JAK/STAT分子可引起特定的细胞反应^[9,10]. 有研究^[11,12]证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6, STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到完全消失的免疫反应, 干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)分泌下降. 进一步观察表明, 从小鼠中分离STAT4缺陷的CD4⁺ T细胞转染人类STAT4基因后CD4⁺ T细胞可导致朝向Th1型细胞分化. 此发现表明, STAT4是在Th1细胞中起重要作用. 本试验选用定位性好转率高的新型胞质转导肽CTP(GGRRARRRRR)、HLA-A2限制性CTL表位肽HBcAg₁₈₋₂₇(FLPSDFFPSV)及分子伴侣Tapasin构建融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin, 肌肉免疫C57BL/6小鼠, AG490作为JAK/STAT信号通路的特异性抑制剂, 我们通过对JAK/STAT信号通路特异性阻断, 探讨研究JAK/STAT信号通路在诱导CTL反应中的作用, 为CHB的免疫治疗提供理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 6-8周龄雌性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级C57BL/6健康小鼠, 体重22-26 g, 由上海生命科学研究院斯莱克实验动物有限公司提供, 按照实验动物饲养标准饲养1 wk后进行实验. 融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin, 由课题组构建并保存^[13]. 小鼠淋巴细胞分离液购自北京达科为生物技术有限公司; T细胞尼龙毛柱购自Wako公司; ELISA试剂盒购自R&D公司[IFN- γ , 白介素(interleukin, IL)-2, IL-4, IL-10]; 异硫氰酸荧光素(FITC)标志的小鼠单克隆抗体CD8 α 及藻红蛋白(PE)标志的小鼠单克隆抗体IFN- γ 均购自eBioscience公司; 佛波酯、莫能霉素、离子霉素及刀豆素(concanavalin A, ConA)均购自Sigma公司; 细胞固定剂和破膜剂购自Invitrogen公司; CCK-8试剂盒购自日本

同仁化学研究所; RT-PCR试剂盒、dNTP、*Taq*酶、DNA marker均购自TAKARA公司.

1.2 方法

1.2.1 实验动物免疫: 实验小鼠随机分为4组, 每组10只C57BL/6小鼠, 分别是CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490对照组, AG490对照组及PBS空白组, 融合蛋白免疫小鼠的剂量为50 μ g/只, 每只小鼠给予100 μ L总剂量肌肉注射, 间隔1 wk共免疫3次, AG490阻断剂5 mg/kg腹腔注射, 每日一次(不间断), 融合蛋白最后一次免疫7 d后处死小鼠取脾脏备用.

1.2.2 脾淋巴细胞的分离与制备: 将小鼠断颈处死, 放在750 mL/L乙醇中浸泡5 min, 无菌取脾脏, 置于200目的筛网上, 以5 mL注射器针芯仔细研磨, 并加入预热的RPMI 1640培养液冲洗, 将细胞悬液慢慢加到事先预热的2倍体积的淋巴细胞分离液中, 再以2200 r/min离心20 min后, 吸取淋巴细胞层, 用PBS洗涤2遍后重悬得到混合淋巴细胞悬液.

1.2.3 尼龙毛法制备T淋巴细胞: 先加入3-4倍柱体的无血培养基平衡, 之后加入相同体积的含有血清的培养基平衡(上述培养基都要37 $^{\circ}$ C预热), 随后关闭弹簧夹; 加入以上制备的混合淋巴细胞悬液, 打开弹簧夹, 再加入1 mL含有血清的培养基, 随后关闭弹簧夹; 覆盖铝箔, 垂直固定, 置于培养箱内37 $^{\circ}$ C孵育1 h; 从培养箱中拿出柱子, 750 mL/L乙醇消毒后打开弹簧夹控制流速在3-4 mL/min, 用预温至37 $^{\circ}$ C的培养液20 mL含血清的培养基洗柱, 收集细胞悬液约1个柱子的体积.

1.2.4 T淋巴细胞增殖反应: 采用CCK-8比色法检测, 将分离得到的T淋巴细胞调整至 1×10^6 /mL, 加入100 μ L细胞悬液于96孔平底培养板, 并设空白对照, 每组各3个复孔. 根据说明书, 每孔加入100 μ L 10 μ g/mL的ConA溶液, 终体积为200 μ L, 置于37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂的培养箱中培养44 h后, 每孔加入20 μ L CCK-8试剂, 孵育4 h, 将96孔板置于平板摇床上混匀消除各孔内气泡后用酶标仪测A₄₅₀值, 取3孔的平均值作为结果.

1.2.5 T细胞内细胞因子检测: 采用流式细胞仪检测, 将分离得到的T淋巴细胞以RPMI 1640调整至 1×10^6 /mL, 25 g/mL佛波酯、1 g/mL离子霉素和1.7 g/mL莫能霉素加入培养液中

表 1 引物序列

基因名称	上游	下游
<i>Jak1</i>	5'-CAGATGCCCACCATTACC-3'	5'-CCCTCTTCACTCCCTTCC-3'
<i>Jak2</i>	5'-GGCAGCAGCAGAACCTAC-3'	5'-GTCTAACACCGCCATCCC-3'
<i>Jak3</i>	5'-CCCATCCGCTGAGTTCCT-3'	5'-GGCTGCTATCCGGGTCTT-3'
<i>Tyk2</i>	5'-TTCCGTAGCAACCGTCTC-3'	5'-CATCAAGCATCTGTGGG-3'
<i>STAT1</i>	5'-CTATGAGCCCGACCCTAT-3'	5'-TTGAACCTCCGAAATCCT-3'
<i>STAT4</i>	5'-CCTGCTGTTGGTTGGTGT-3'	5'-CTTGAGGCTTTCCTGTGC-3'
<i>STAT6</i>	5'-TCCTGGTCACAGTTCAATAA-3'	5'-CGATCTCAGAGTCGCTAAA-3'
<i>GAPDH</i>	5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3'	5'-AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'

■ 创新亮点

本文以Th1型细胞因子分泌量、CD8⁺IFN- γ ⁺双阳性T细胞百分比以及JAK/STAT信号通路中的分子表达水平为切入点, 研究CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路诱导C57BL/6小鼠HBV特异性CTL反应。

37 ℃、50 mL/L CO₂孵育6 h; PBS洗涤2次后收集细胞, 加入PE-CD8a抗体避光孵育15 min; PBS洗涤2次, 100 μ L固定剂作用15 min, PBS洗涤后加入100 μ L破膜剂作用5 min, 直接加FITC-IFN- γ 抗体, 室温避光孵育30 min; PBS洗涤2次后用500 μ L PBS重悬, 流式细胞仪对细胞荧光强度进行检测分析。

1.2.6 T淋巴细胞培养上清液中细胞因子检测: 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测, 将上述制备的T淋巴细胞用RPMI 1640调整细胞密度为 1×10^7 /mL, 37 ℃、50 mL/L CO₂条件下培养4 d后收集上清液; 将标准品和样本各50 μ L依次加入孔中, 每孔分别加入50 μ L酶联亲和物, 37 ℃温育60 min后弃孔内液体; 用稀释的洗涤液反复冲洗5次后加入显色液, 室温下避光反应15 min, 每孔加入终止液50 μ L, 酶标仪在450 nm测定吸光度(A)值。通过标准曲线计算出IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ 的水平。

1.2.7 JAK/STAT通路信号分子表达水平检测: 上述制备的T淋巴细胞RPMI 1640调整至 1×10^6 /mL, 37 ℃、50 mL/L CO₂条件下培养。RNA抽提试剂盒分别提取其总RNA, 以逆转录试剂盒合成cDNA。引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成(表1), PCR条件如下: 热循环参数: 94 ℃预变性2 min; 94 ℃变性45 s, 54 ℃退火1 min, 72 ℃延伸45 s; 33个循环; 最后72 ℃延伸10 min。每次在延伸阶段读取吸光值该目标量的计算由下面的等式: 以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示, 每个样品的3个平行反应和进行内部控制。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件建立数据库并进行统计学分析。数据用mean \pm SD表示, 两均数比较采用 t 检验, 多样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA), 组间

两两比较采用LSD法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T淋巴细胞培养上清液中细胞因子检测 C57BL/6小鼠经不同处理后, 诱导T淋巴细胞分泌细胞因子(IL-2、IL-4、IL-10和IFN- γ)。经ELISA法检测结果显示实验组融合蛋白分泌IL-2和IFN- γ 水平显著高于其他对照组($P < 0.05$, 图1), 而IL-4和IL-10分泌水平各组间没有明显差异($P > 0.05$, 图1)。结果显示融合蛋白CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin可以明显增加T淋巴细胞Th1型细胞因子IL-2($F = 25.13$, $P = 0.0002$)和IFN- γ ($F = 71.77$, $P < 0.01$)的分泌, IL-4和IL-10的分泌水平没有显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 T淋巴细胞增殖活性检测 各组T淋巴细胞经ConA刺激后, 采用CCK-8比色法检测, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组淋巴细胞增殖活性显著高于CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组, AG490组和PBS组($F = 69.14$, $P < 0.01$)(图2)。

2.3 T淋巴细胞胞内细胞因子分析 为了解不同组免疫C57BL/6小鼠后对T细胞因子分泌IFN- γ 的影响, 采用流式细胞仪对细胞进行CD8 α 和IFN- γ 双标检测各组T淋巴细胞分泌IFN- γ 水平, 结果显示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490、AG490、PBS组能够显著增加CD8⁺IFN- γ ⁺双阳性细胞百分比($F = 132$, $P < 0.01$)(图3)。

2.4 CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT通路诱导CTL反应 为了探讨实验组融合蛋白免疫小鼠增高T淋巴细胞分泌Th1细胞因子与JAK/STAT信号通路信号分子表达水平的关系, 我们通过Real-time PCR法检测JAK/STAT信号通路信号分子mRNA的表达。结果显示, 与CTP

■名词解释

JAK/STAT信号通路: 是与细胞生长、增殖和分化关系十分密切的一条信号通路, 作为非受体酪氨酸激酶, JAKs与跨膜受体胞质内的部分结合, 相关的JAK分子变得活跃并发送信号至相应的STATs, 然后STAT转位至细胞核实现信号转导。

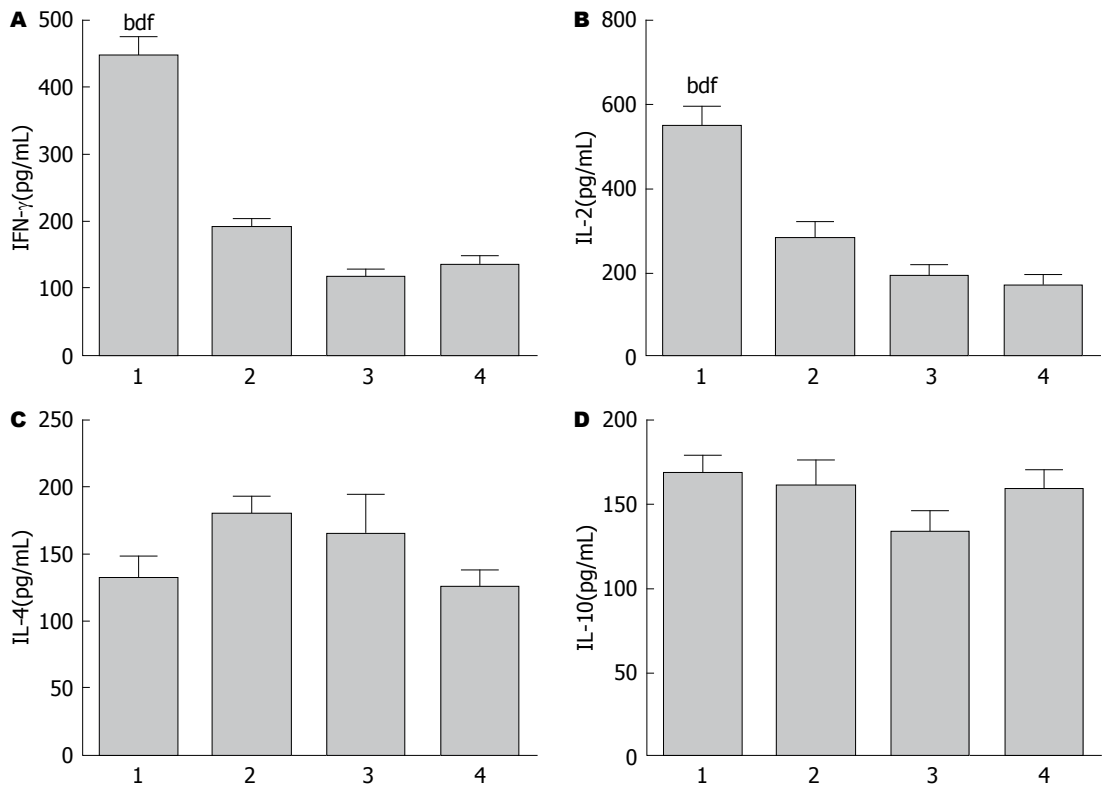


图1 各组T淋巴细胞上清液中细胞因子水平。A: IFN- γ ; B: IL-2; C: IL-4; D: IL-10。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽; IL: 白介素; IFN- γ : 干扰素- γ 。

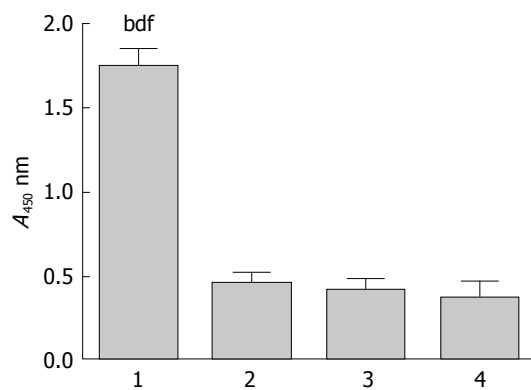


图2 各组小鼠T淋巴细胞增殖活性。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽。

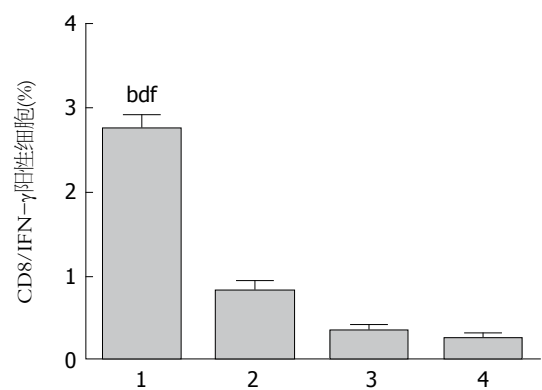


图3 各组CD8⁺/IFN- γ ⁺双阳性细胞数百分比。1: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin; 2: CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490; 3: AG490; 4: PBS。 ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽; IFN- γ : 干扰素- γ 。

HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组、AG490组及空白组相比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组中Jak2, Tyk2, STAT1, STAT4 mRNA的表达水平明显上调($P<0.05$)(图4)。

3 讨论

引起人肝脏慢性感染的肝炎病毒中, HBV引起的慢性感染是最常见的。据世界卫生组织

估计, 每年有超过500万例新增急性HBV感染, 全球约有2.48亿慢性HBV携带者其中1/3的患者发生严重的HBV相关并发症。免疫激活在HBV清除中起重要作用^[14,15]。越来越多的证据表明, 宿主的免疫反应是决定HBV感染结局的重要因素, 急性感染者通常对病毒产生强烈的, 多克隆的, 特异性CTL反应和多克隆T辅助(Th)细胞反应, 而在慢性感染患者的这些反应

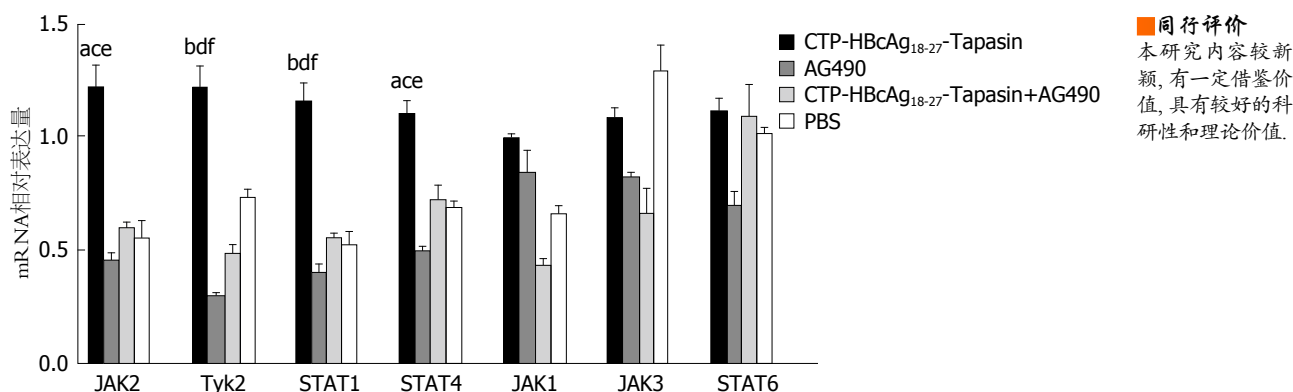


图 4 各组JAK/STAT信号通路分子mRNA相对表达量。^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs PBS组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs AG490组; ^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$ vs CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组。CTP: 胞质转导肽。

明显减弱^[1,16-18]。

CTP在体内可携带生物活性大分子(蛋白、多肽、核酸等)转运到细胞并定位于胞质^[3,4], Tapasin作为PLC的核心组成部分, 稳定MHC-I分子并催化低亲和力对高亲和力, 促进免疫肽交流。清除HBV需要针对不同表位的多克隆CTL反应, 其中我国人口中常见的抗原表位肽是人类白细胞抗原HLA-A2限制性^[19,20]。HBcAg₁₈₋₂₇是具有HLA-A2限制性特异性CTL表位肽, 针对该表位肽的特异性CTL在控制HBV感染中尤为重要^[5,21,22]。Tapasin是TAP三分子复合物的一个亚单位, 与MHC-I类分子一样, 是免疫球蛋白超家族中的一分子, 与MHC/多肽的装配密切相关^[6,7]。

我们在前期的研究中, 已经成功构建CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合基因质粒, 融合蛋白表达纯化后证明在体内可转运到DC细胞并定位于胞质, 并在体外实验中发现可引起特异性CTL反应^[23,24], CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组诱导的Th1类细胞因子明显下降。我们进一步检测各组处理后CD8⁺IFN- γ 阳性细胞数量百分比, 结果显示融合蛋白实验组CD8⁺IFN- γ 阳性细胞数量百分比明显高于CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组及空白对照组。以上结果提示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合蛋白能有效刺激小鼠T淋巴细胞分泌Th1型细胞因子并诱导Th1/Th2平衡向Th1方向极化, 增强Th1/Th2细胞免疫比例。本实验中我们用CCK8试剂盒检测T淋巴细胞增殖能力, 结果显示CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin组在ConA作用下的增殖能力明显高于对照组和空白组, 提示实验组融合蛋白能有效刺激T淋巴细胞的增殖。

JAK/STAT信号通路首先在哺乳动物细胞因子诱导的信号传导途径中发现, 现在已证明在多种生物学过程包括造血发育和分化、胚胎发育、组织内环境稳定以及先天免疫和适应性免疫中发挥作用^[25,26]。细胞因子信号转导是通过JAK/STAT信号通路介导某些特定靶基因的表达^[27]。而且JAK/STAT信号通路与多种细胞因子的合成有关, 他们需要与受体相关激酶结合才能引起磷酸化级联反应。作为非受体酪氨酸激酶, JAKs与跨膜受体胞质内的部分结合, 当配位体结合和细胞因子受体二聚化时, 相关的JAK分子变得活跃并发送信号至相应的STATs, 然后STAT转位至细胞核, 激活转录因子调节基因转录JAK/STAT信号通路介导免疫细胞的分化, 因此阻断此通路会导致信号通路的失调^[28]。一些研究证实CHB患者对于抗病毒治疗的完全反应与优势Th1反应引起的CTL反应有关, 表明Th1免疫的激活可能在HBV的清除中发挥作用, 因此CTL活化需要Th1免疫激活。

Th1细胞产生1型细胞因子包括IL-2、IFN- γ 以及TNF- α /b, 诱导细胞介导对胞内抗原的免疫(例如病毒)。相反Th2细胞产生高水平的针对体液免疫的2型细胞因子(包括IL-4、IL-5、IL-6、IL-10和IL-13)。JAK分子有4种(JAK1、JAK2、JAK4、Tyk2), STAT家族有7种(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6)他们与特定细胞因子受体结合并激活不同的JAK/STAT分子可引起特定的细胞反应^[8,9], 有研究证明, Th2细胞的功能依赖于STAT6而STAT4是Th1型细胞因子的关键信号, 在STAT4缺陷的小鼠观察到

同行评价
本研究内容较新颖, 有一定借鉴价值, 具有较好的科研性和理论价值。

完全消失的免疫反应, IFN- γ 分泌下降. 一些研究证实, 在CHB患者中产生完全抗病毒治疗的患者与主导Th1免疫应答增强CTL反应有关, 表明Th1型免疫可能在HBV的治疗中发挥重要作用^[29]. 研究证实CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin能够增强Th1型细胞因子的分泌, JAK/STAT信号通路参与多种生物学过程^[30], 在此基础上我们进一步探讨CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT通路增强HBV特异性CTL反应. 本研究中, 我们融合蛋白免疫C57BL/6健康小鼠, 使用JAK/STAT信号通路的特异性抑制剂AG490阻断JAK/STAT信号通路, 采用ELISA法检测T淋巴细胞上清液中细胞因子的分泌水平, CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组分泌的Th1类细胞因子(IL-2和IFN- γ)明显高于其他对照组, Th2类细胞因子(IL-4和IL-10)各组间没有明显差异. 流式细胞仪检测CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin实验组的CD8⁺IFN- γ ⁺ T细胞百分比明显比CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin+AG490组高($P<0.01$), 通过对比各组细胞JAK/STAT信号分子mRNA相对表达量, JAK2、Tyk2、STAT1和STAT4表达量增加, 表明CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin经JAK/STAT通路中JAK2、Tyk2、STAT1和STAT4分子引起特异性CTL反应与他们促进Th1类细胞因子表达有关.

本实验证实CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin通过JAK/STAT信号通路促进Th1类细胞分子的表达, 从而增强特异性CTL反应, 进一步探讨其中的分子机制能够为抗HBV的免疫治疗提供新的思路.

4 参考文献

- Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 43-50 [PMID: 11892495]
- Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29-60 [PMID: 7612225 DOI: 10.1146/annurev. iy.13.040195.000333]
- Chen X, Lai J, Pan Q, Tang Z, Yu Y, Zang G. The delivery of HBcAg via Tat-PTD enhances specific immune response and inhibits Hepatitis B virus replication in transgenic mice. *Vaccine* 2010; 28: 3913-3919 [PMID: 20394723 DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.070]
- Han SS, Lee J, Jung Y, Kang MH, Hong JH, Cha MS, Park YJ, Lee E, Yoon CH, Bae YS. Development of oral CTL vaccine using a CTP-integrated Sabin 1 poliovirus-based vector system. *Vaccine* 2015; 33: 4827-4836 [PMID: 26241946 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.072]
- Liu HG, Chen WW, Fan ZP, Yang HY, Shi M, Zhang Z, Luan SS, Zhang H, Lu P, Tien P, Wang FS. The high prevalence of the 127 mutant HBcAg₁₈₋₂₇ epitope in Chinese HBV-infected patients and its cross-reactivity with the V27 prototype epitope. *Clin Immunol* 2007; 125: 337-345 [PMID: 17900990 DOI: 10.1016/j.clim.2007.06.010]
- Apcher S, Prado Martins R, Fähræus R. The source of MHC class I presented peptides and its implications. *Curr Opin Immunol* 2016; 40: 117-122 [PMID: 27105144 DOI: 10.1016/j.coi.2016.04.002]
- Abualrous ET, Fritzsche S, Hein Z, Al-Balushi MS, Reinink P, Boyle LH, Wellbrock U, Antoniou AN, Springer S. F pocket flexibility influences the tapasin dependence of two differentially disease-associated MHC Class I proteins. *Eur J Immunol* 2015; 45: 1248-1257 [PMID: 25615938 DOI: 10.1002/eji.201445307]
- Khanna P, Chua PJ, Bay BH, Baeg GH. The JAK/STAT signaling cascade in gastric carcinoma (Review). *Int J Oncol* 2015; 47: 1617-1626 [PMID: 26398764 DOI: 10.3892/ijo.2015.3160]
- Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol* 2015; 194: 21-27 [PMID: 25527793 DOI: 10.4049/jimmunol.1401867]
- Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 900-911 [PMID: 14668806 DOI: 10.1038/nri1226]
- Chitnis T, Salama AD, Grusby MJ, Sayegh MH, Khoury SJ. Defining Th1 and Th2 immune responses in a reciprocal cytokine environment in vivo. *J Immunol* 2004; 172: 4260-4265 [PMID: 15034039]
- Chang HC, Zhang S, Kaplan MH. Neonatal tolerance in the absence of Stat4- and Stat6-dependent Th cell differentiation. *J Immunol* 2002; 169: 4124-4128 [PMID: 12370340]
- 刘红红, 陈小华, 周丽芹, 刘雪妮, 余永胜, 臧国庆, 汤正好. CTP-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin融合表达载体的构建及其表达和纯化. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 684-687
- Golsaz-Shirazi F, Shokri F. Hepatitis B immunopathogenesis and immunotherapy. *Immunotherapy* 2016; 8: 461-477 [PMID: 26973127 DOI: 10.2217/imt.16.3]
- Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 64: S84-S101 [PMID: 27084040 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021]
- Kakimi K, Isogawa M, Chung J, Sette A, Chisari FV. Immunogenicity and tolerogenicity of hepatitis B virus structural and nonstructural proteins: implications for immunotherapy of persistent viral infections. *J Virol* 2002; 76: 8609-8620 [PMID: 12163580]
- Rehermann B. Immune responses in hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 21-38 [PMID: 12616448 DOI: 10.1055/s-2003-37586]
- Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, Laccabue D, Zerbin A, Cavalli A, Missale G, Bertolotti A, Ferrari C. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol* 2007; 81: 4215-4225 [PMID: 17287266 DOI: 10.1128/

- JVI.02844-06]
- 19 Sun L, Zhang Y, Zhao B, Deng M, Liu J, Li X, Hou J, Gui M, Zhang S, Li X, Gao GF, Meng S. A new unconventional HLA-A2-restricted epitope from HBV core protein elicits antiviral cytotoxic T lymphocytes. *Protein Cell* 2014; 5: 317-327 [PMID: 24659387 DOI: 10.1007/s13238-014-0041-4]
- 20 Paul RG, Roodman ST, Campbell CR, Bodicky CJ, Perrillo RP. HLA class I antigen expression as a measure of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 13: 820-825 [PMID: 2029988]
- 21 Shimada N, Yamamoto K, Kuroda MJ, Terada R, Hakoda T, Shimomura H, Hata H, Nakayama E, Shiratori Y. HBcAg-specific CD8 T cells play an important role in virus suppression, and acute flare-up is associated with the expansion of activated memory T cells. *J Clin Immunol* 2003; 23: 223-232 [PMID: 12797544]
- 22 Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2443-2451 [PMID: 22654441 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2443]
- 23 唐余燕, 陈小华, 周丽芹, 卓萌, 臧国庆, 汤正好, 余永胜. 胞质转导肽-HBcAg₁₈₋₂₇-Tapasin诱导特异性细胞毒性T淋巴细胞抑制转基因小鼠HBV复制. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 24-29
- 24 Chen X, Tang Y, Zhang Y, Zhuo M, Tang Z, Yu Y, Zang G. Tapasin modification on the intracellular epitope HBcAg₁₈₋₂₇ enhances HBV-specific CTL immune response and inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *Lab Invest* 2014; 94: 478-490 [PMID: 24614195 DOI: 10.1038/labinvest.2014.6]
- 25 Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012; 30: 88-106 [PMID: 22339650 DOI: 10.3109/08977194.2012.660936]
- 26 Stark GR, Darnell JE. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity* 2012; 36: 503-514 [PMID: 22520844 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.013]
- 27 Gyurkovska V, Ivanovska N. Tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 reduces liver injury in LPS-induced shock. *Eur J Pharmacol* 2015; 751: 118-126 [PMID: 25666385 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.045]
- 28 Arbouzova NI, Zeidler MP. JAK/STAT signalling in Drosophila: insights into conserved regulatory and cellular functions. *Development* 2006; 133: 2605-2616 [PMID: 16794031 DOI: 10.1242/dev.02411]
- 29 Tsai SL, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Huang HC, Chuang YL, Lee TH, Liao SK, Lin CL, Kuo GC, Liaw YF. Activation of Th1 immunity is a common immune mechanism for the successful treatment of hepatitis B and C: tetramer assay and therapeutic implications. *J Biomed Sci* 2003; 10: 120-135 [PMID: 12566993 DOI: 10.1159/000068091]
- 30 Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer* 2015; 113: 365-371 [PMID: 26151455 DOI: 10.1038/bjc.2015.233]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义

张新星, 陈俊冀, 陈和平

背景资料

慢性胰腺炎是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病, 发病率逐渐增加。慢性胰腺炎的晚期诊断较容易, 有相应的临床表现及特定的影像学变化如腹部X线平片发现胰腺钙化即可基本诊断, 但早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难。

张新星, 陈和平, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科 四川省成都市 610072

陈俊冀, 陈和平, 四川省崇州市人民医院消化内科 四川省崇州市 611230

基金项目: 四川省科技厅科技支撑计划基金资助项目, No. 2011FZ0036.

作者贡献分布: 本课题由陈和平与张新星设计; 研究过程及数据分析由张新星与陈俊冀完成; 本论文写作由张新星与陈和平完成。

通讯作者: 陈和平, 主任医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院老年消化科。
hpchen99@hotmail.com
电话: 028-87393024

收稿日期: 2016-05-04
修回日期: 2016-05-19
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-06-18

Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model

Xin-Xing Zhang, Jun-Ji Chen, He-Ping Chen

Xin-Xing Zhang, He-Ping Chen, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Jun-Ji Chen, He-Ping Chen, Department of Gastroenterology, Chongzhou Hospital, Chongzhou 611230, Sichuan Province, China

Supported by: Sichuan Department of Science and Technology Support Plan Funded Projects, No. 2011FZ0036.

Correspondence to: He-Ping Chen, Chief Physician, Department of Geriatric Gastroenterology, Sichuan Academy of Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Chengdu 610072, Sichuan

Province, China. hpchen99@hotmail.com

Received: 2016-05-04

Revised: 2016-05-19

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the value of computed tomography (CT) in the diagnosis of early chronic pancreatitis (CP) in a rat model.

METHODS: A rat model of chronic pancreatitis was established by injection of dibutyltin dichloride (DBTC), and control rats were treated with equal volume of physiological saline. The animals were sacrificed 7 d, 14 d, and 28 d after injection. Abdominal CT scans were performed in all rats, and serum amylase (AMY), lipase (LIPA), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and fasting blood glucose were detected. Histopathology of rat pancreas was assessed by HE staining.

RESULTS: Serum ALT and TBIL increased in both early and late stages of CP. CT scans revealed that there was a significant difference in rat pancreatic histopathology by HE staining among 7 d, 14 d, and 28 d after injection of DBTC.

CONCLUSION: CT imaging characteristics of early CP are very important for the early diagnosis and treatment of this disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

同行评议者

王宏, 副主任医师, 湖南省浏阳市长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

Key Words: Chronic pancreatitis; Computed tomography; Rat model

Zhang XX, Chen JJ, Chen HP. Computed tomography for diagnosis of early chronic pancreatitis in a rat model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2696-2701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2696>

摘要

目的: 评价与分析计算机断层成像(computed tomography, CT)对慢性胰腺炎动物模型诊断的意义。

方法: 采用二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC)大鼠尾静脉注射慢性胰腺炎动物造模方法。注射后第7天、14天、28天, 正常对照组取4只, 慢性胰腺炎组取6只动物麻醉并进行腹部CT扫描(观察胰腺大小、形态、钙化、假性囊肿、胰胆管扩张、肾周筋膜增厚情况、胰周情况), 处死大鼠取血, 检测血淀粉酶、脂肪酶、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血糖、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。病理学HE染色观察胰腺组织纤维化情况。

结果: AST、TBIL在慢性胰腺炎各期均有明显升高($P<0.05$), ALT在慢性胰腺炎水肿期和晚期较同期正常对照组有明显升高($P<0.05$), 慢性胰腺炎各期血淀粉酶(amylase, AMY)、LIPA、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)与同期正常对照组相比均无明显差异。AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 而AMY、LIPA、FBG在慢性胰腺炎大鼠各期测值无差异。HE染色组织形态学变化在注射后第7天、14天、28天均有变化; 同期CT值也有相应改变。

结论: CT扫描对早期诊断慢性胰腺炎有一定意义。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胰腺炎; 计算机断层成像扫描; 大鼠模型

核心提示: 慢性胰腺炎早期诊断较为困难, 建立慢性胰腺炎的大鼠模型, 并通过计算机断层成

像扫描发现慢性胰腺炎早期的影像学变化, 为临床早期诊断慢性胰腺炎提供依据。

张新星, 陈俊翼, 陈和平. CT扫描对慢性胰腺炎大鼠早期诊断的意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2696-2701 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2696.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2696>

0 引言

慢性胰腺炎是以不可逆的胰腺纤维化和腺泡细胞毁损为特征性疾病, 慢性胰腺炎的进展被认为是坏死-纤维化的续发事件^[1]。慢性胰腺炎的晚期诊断较容易, 有相应的临床表现及特定的影像学变化如腹部X线平片发现胰腺钙化即可基本诊断, 但早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难。建立可靠的胰腺纤维化动物模型并随访计算机断层成像(computed tomography, CT)变化, 对于胰腺纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义。本文采用二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC), 反复静脉注射建立大鼠胰腺纤维化模型, 观察不同时期大鼠胰腺的病理学变化和CT影像学变化, 拟在早期发现慢性胰腺炎的CT表现变化, 结合危险因素及临床症状早期诊断慢性胰腺炎。

1 材料和方法

1.1 材料 体质量150-170 g ♂ SD大鼠30只, 由四川省人民医院动物研究所提供。DBTC购自成都里来生物公司。DBTC液制备: 将DBTC溶于无水乙醇后, 再与甘油1:1(V:V)混合。生化指标白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白、血小板(platelet, PLT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、空腹血糖、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、血淀粉酶(amylase, AMY)、LIPA试剂盒购自上海生工生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 造模: 大鼠正常喂养1 wk后按体质量随机分为模型组 and 对照组2组, 正常对照组12只, 慢性胰腺炎组18只。大鼠禁食不禁水12 h后, 每日按6 mg/kg体质量尾静脉注射0.2 mL DBTC, 对

■ 研究前沿

慢性胰腺炎早期诊断是临床一个难题, 本研究为慢性胰腺炎提供了较为成熟的动物模型造模方法并随访大鼠胰腺计算机断层成像(computed tomography, CT)变化, 对于胰纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义。

■ 相关报道

Matsushita等研究者建立了相似的二丁基二氯化物(dibutyltin dichloride, DBTC)诱导慢性胰腺炎大鼠模型。但是目前尚缺乏CT扫描观察慢性胰腺炎大鼠胰腺影像学改变的相关研究。

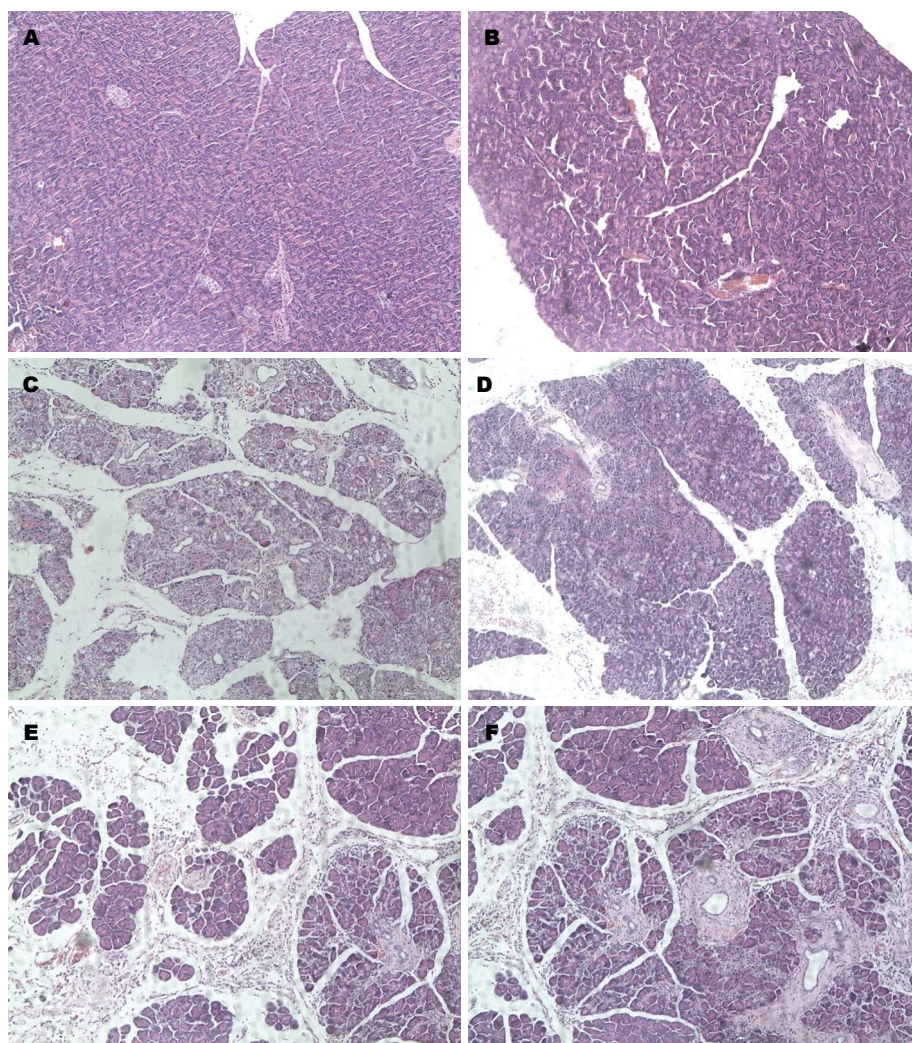


图1 胰腺炎病理检测($\times 100$)。A: 正常胰腺; B: 胰腺炎症水肿期; C, D: 早期慢性胰腺炎; E, F: 晚期慢性胰腺炎。

照组注射生理盐水。注射后第7天、14天、28天, 正常对照组取4只, 慢性胰腺炎组取6只动物麻醉并进行腹部CT扫描, 之后处死大鼠取血, 分离血清 -80°C 保存备用。

1.2.2 指标检测: 胰腺组织石蜡包埋切片, HE染色观察造模不同时期大鼠胰腺组织病理学变化。分离血清检测血AMY、脂肪酶、AST、ALT、血糖、TBIL。

1.2.3 CT扫描: 利用CT扫描仪对所有大鼠腹部进行CT常规扫描, 扫描层厚为8.0 mm, 螺距6.0 mm, 扫描重建层厚为8.0 mm, 管电压保持120千伏, 管电流保持在110 mA之间。影像学资料由2名高年资影像学专科医生阅片, 对意见不一致的情况, 经共同讨论得出一致结果, CT对胰腺的诊断要点包括: 胰腺大小、形态、钙化、假性囊肿、胰胆管扩张、肾周筋膜增厚情况、胰周情况。

统计学处理 采用SPSS13.0统计学软件对文中数据进行统计处理, 计数资料使用 χ^2 检验, 计量资料使用 t 检验, 多组间均值比较采用ANOVA分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学结果 HE染色组织形态学变化: 图1A为正常对照组。DBTC处理后第7天见胰腺间质水肿, 炎性细胞浸润, 主要为中性粒细胞, 并有散在的灶状脂肪坏死, 腺体基本正常(图1B)。第14天水肿基本消退, 间质中大量淋巴核细胞和浆细胞浸润, 小叶及导管周围、小叶内可见纤维化改变(图1C, D)。第28天可观察到大量增生的纤维组织, 自血管和腺管周围向小叶内延伸, 实质小叶被分割成不规则的结节状, 腺细胞空泡样变性, 腺管扩张变形(图1E, F)。

表 1 慢性胰腺炎各期大鼠与同期正常对照组的生化指标比较

不同时期	AST(U/L)	ALT(U/L)	GLU(μmol/L)	AMY(苏氏单位)	LIPA(U/mL)	TBIL(μmol/L)
正常对照组	118.25 ± 12.81	50.58 ± 7.10	8.83 ± 1.06	1930.70 ± 206.32	51.58 ± 3.68	13.95 ± 1.71
慢性胰腺炎水肿期	129.70 ± 25.32	60.02 ± 9.73	8.39 ± 0.59	2100.68 ± 166.87	51.50 ± 7.04	10.17 ± 2.04
P值	0.0050	0.0330	0.2800	0.0580	0.1130	0.3750
正常对照组	121.68 ± 9.40	54.33 ± 2.63	9.22 ± 1.38	2048.78 ± 68.43	53.58 ± 3.22	12.85 ± 1.13
慢性胰腺炎早期	321.45 ± 75.30	102.00 ± 22.09	6.91 ± 0.91	1930.70 ± 206.32	45.57 ± 7.00	15.37 ± 3.67
P值	0.0740	0.0158	0.6400	0.7720	0.2010	0.0270
正常对照组	117.45 ± 9.40	52.40 ± 2.67	9.18 ± 0.77	2024.80 ± 148.52	51.53 ± 4.04	12.80 ± 1.30
慢性胰腺炎晚期	370.25 ± 70.22	137.62 ± 36.18	7.36 ± 0.88	2061.43 ± 596.96	49.93 ± 3.06	14.72 ± 2.50
P值	0.0090	0.0260	0.8740	0.2070	0.7610	0.4370

AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GLU: 葡萄糖; AMY: 血淀粉酶; LIPA: 脂肪酶; TBIL: 总胆红素.

表 2 慢性胰腺炎各期大鼠生化指标比较

生化指标	慢性胰腺炎水肿期	慢性胰腺炎早期	慢性胰腺炎晚期	P值
AST(U/L)	129.70 ± 25.32	321.45 ± 75.30	370.25 ± 70.22	0.004
ALT(U/L)	60.02 ± 9.73	102.00 ± 22.09	137.62 ± 36.18	0.008
GLU(μmol/L)	8.39 ± 0.59	6.91 ± 0.91	7.36 ± 0.88	0.112
AMY(苏氏单位)	2100.68 ± 166.87	1915.27 ± 243.44	2061.43 ± 596.96	0.685
LIPA(U/mL)	51.50 ± 7.04	45.57 ± 7.00	49.93 ± 3.06	0.239
TBIL(μmol/L)	10.17 ± 2.04	15.37 ± 3.67	14.72 ± 2.50	0.012

AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; GLU: 葡萄糖; AMY: 血淀粉酶; LIPA: 脂肪酶; TBIL: 总胆红素.

表 3 CT扫描大鼠慢性胰腺炎各期变化

CT表现	正常对照组	慢性胰腺炎水肿期	慢性胰腺炎早期	慢性胰腺炎晚期
钙化	0/4	0/6	0/6	1/6
假性囊肿	0/4	0/6	0/6	0/6
胰管扩张	0/4	0/6	5/6 ^c	6/6 ^c
肾周筋膜厚	0/4	4/6 ^a	1/6	0/6

^a*P*<0.05 vs 正常对照组; ^c*P*<0.05 vs 慢性胰腺炎水肿期组. CT: 计算机断层成像.

2.2 生化指标结果 慢性胰腺炎各生化指标与同期正常对照组相比, AST、TBIL在慢性胰腺炎各期均有明显升高(*P*<0.05), ALT在慢性胰腺炎水肿期和晚期较同期正常对照组有明显升高(*P*<0.05), 慢性胰腺炎各期AMY、LIPA、葡萄糖(glucose, GLU)与同期正常对照组相比均无明显差异(表1). AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 而AMY、LIPA、GLU在慢性胰腺炎大鼠各期测值无差异(表2).

2.3 CT扫描结果 CT扫描结果显示与正常对照组相比, 水肿期大鼠胰腺丰满, 体积稍增大, 且

伴有肾周筋膜的增厚. CP早期胰腺形态不规则, 头体尾比例失调, CP晚期胰腺萎缩, 形态不规则, 且有脂肪变性的改变. 慢性胰腺炎早期和晚期大鼠中分别有5只和6只发现有胰胆管扩张, 而在CP水肿期并没有发现胰管的扩张(表3).

3 讨论

慢性胰腺炎是一种慢性炎症性疾病, 伴有胰腺实质萎缩, 不可逆的纤维化, 结石的形成并导致腹痛和/或内分泌及外分泌功能的丧失^[2,3]. 目前治疗方案仅仅能够缓解疼痛和处理一些

■ 创新盘点

本研究着眼于DBTC药物诱导的慢性胰腺炎大鼠模型, 因符合慢性胰腺炎基本病理特征的改变, 可作为慢性胰腺炎动物模型推广. 目前尚缺乏CT扫描观察慢性胰腺炎大鼠胰腺改变的相关研究, 通过该研究建立可靠的胰纤维化动物模型并随访CT变化, 对于胰纤维化的发病机制、早期诊断和治疗研究都具有重要意义.

应用要点

迄今为止, 早期慢性胰腺炎的临床诊断则较困难. 本研究建立可靠的胰纤维化动物模型并随访CT变化, 发现胰腺体积和形态学变化, 胰腺脂肪变性及胰管扩张在慢性胰腺炎早期可见. 结合危险因素, CT检查可以帮助临床医生早期诊断慢性胰腺炎.

相关的并发症, 但是尚不能够停止病情的进展^[4], 早期发现并干预可能会延缓病情的发展. 在本实验中, 我们用DBTC诱导慢性胰腺炎大鼠模型, 虽然不能与所有的人慢性胰腺炎如酒精引起的慢性胰腺炎的病理学情况完全一致, 但是我们的慢性胰腺炎大鼠模型可以见到有炎性细胞的浸润, 小叶间和小叶外的纤维以及腺泡的萎缩, 符合慢性胰腺炎基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害和间质纤维化等改变^[5,6], 与Matsushita等^[7]、Hou等^[8]建立了相似的模型. 本实验所设计的DBTC诱导慢性胰腺炎大鼠模型可以作为慢性胰腺炎动物模型推广.

慢性胰腺炎的诊断主要依据临床表现和影像学检查, 胰腺内外分泌功能检测可以作为诊断的补充. 本实验结果提示在慢性胰腺炎的各个时期的AMY、脂肪酶、血糖等临床便于检测的生化指标与同期正常组相比, 无明显差异, 说明AMY、脂肪酶、血糖等生化指标的检测对于慢性胰腺炎诊断并无明显的意义. 而AST、ALT、TBIL在慢性胰腺炎大鼠各期有差异, 不能除外DBTC药物导致的肝脏损伤.

慢性胰腺炎的早期诊断较困难, 虽然可以通过超声内镜引导下或者经皮穿刺获取胰腺组织, 但临床上并未作为慢性胰腺炎的常规诊断方法. 经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是影像学诊断慢性胰腺炎的金标准, 但是单纯为了诊断该疾病而选择该检查, 必须要承担检查本身的风险及可能出现的并发症^[9].

CT是在临床广泛使用的一种影像学方法, 对于胰腺形态学的判断是客观和可信的. 多排螺旋CT具有良好的空间分辨率, 是目前最常用及首选的非侵袭性检查手段. 据文献报道, 慢性胰腺炎CT扫描下特征性表现包括有胰腺萎缩, 胰管扩张, 胰腺实质钙化, 假性囊肿, 胆道扩张, 胰周脂肪组织密度增高或胰周筋膜的增厚^[10,11]. 尽管有学者提出CT扫描对中晚期病变诊断准确性较高, 对早期病变诊断价值有限^[5], 但是患者仍应接受CT扫描检查排除肿瘤性病变, 胃肠道恶性肿瘤及评估慢性胰腺炎的并发症^[12]. CT检查时先做平扫观察钙化情况, 再做增强扫描^[13]. 本研究发现, 通过CT扫描, 胰腺钙化, 假性囊肿, 胰周筋膜的增厚

等特征性表现在慢性胰腺炎早期表现不明显, 仅在大鼠胰腺出现明显病理学改变后的慢性胰腺炎后期的部分大鼠CT扫描中可见. 但胰腺体积和形态学变化, 胰腺脂肪变性及胰管扩张在CP早期可见. 总的来说, CT检查仍然是筛查慢性胰腺炎, 除外腹部其他病变最好的检查^[14,15].

临床诊断慢性胰腺炎时, 由于其症状缺乏特异性, 也无特异性的生化指标, 而CT影像解剖学能较好的显示出胰腺实质的变化及其与周围组织脏器的复杂关系, 因而成为慢性胰腺炎临床诊断中的常用手段. 美国2014年颁布的慢性胰腺炎指南, 建议有腹痛、体质量减轻、脂肪泻、吸收不良等临床表现且又有酗酒、胰腺炎反复发作等危险因素的患者在一般实验室检查后先完成CT扫描检查, 如果有钙化合并萎缩和/或胰管扩张, 诊断成立, 无需更多的影像学检查^[4]. 从本实验结果来看, 在慢性胰腺炎早期通过CT检查可发现胰腺异常改变, 给予较准确诊断. 因此, 结合危险因素与临床症状, CT检查可以帮助临床医生早期诊断慢性胰腺炎.

4 参考文献

- 1 Mews P, Phillips P, Fahmy R, Korsten M, Pirola R, Wilson J, Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 535-541 [PMID: 11889076 DOI: 10.1136/gut.50.4.535]
- 2 Go VL, Dimagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA. The Pancreas: Pathobiology and Disease. 2nd ed. New York: Raven, 1993
- 3 Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707 [PMID: 11179244 DOI: 10.1053/gast.2001.22586]
- 4 Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Mortele KJ, Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark CE, Vege SS. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014; 43: 1143-1162 [PMID: 25333398 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000237]
- 5 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南(2014). *中国实用外科杂志* 2015; 35: 277-282
- 6 Sze KC, Pirola RC, Apte MV, Wilson JS. Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 199-215 [PMID: 24512138 DOI: 10.1586/14737159.2014.883277]
- 7 Matsushita K, Mizushima T, Shirahige A, Tanioka

- H, Sawa K, Ochi K, Tanimoto M, Koide N. Effect of taurine on acinar cell apoptosis and pancreatic fibrosis in dibutyltin dichloride-induced chronic pancreatitis. *Acta Med Okayama* 2012; 66: 329-334 [PMID: 22918205]
- 8 Hou XJ, Jin ZD, Jiang F, Zhu JW, Li ZS. Expression of Smad7 and Smad ubiquitin regulatory factor 2 in a rat model of chronic pancreatitis. *J Dig Dis* 2015; 16: 408-415 [PMID: 25943897 DOI: 10.1111/1751-2980.12253]
- 9 Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-759 [PMID: 6735257 DOI: 10.1136/gut.25.7.756]
- 10 李兆申, 廖专. 慢性胰腺炎基础与临床(第1版). 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 154-162
- 11 Schreyer AG, Grenacher L, Juchems M. [Pancreatitis: An update]. *Radiologe* 2016; 56: 355-362 [PMID: 26969182 DOI: 10.1007/s00117-016-0088-8]
- 12 Conwell DL, Wu BU. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1088-1095 [PMID: 22642958 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.015]
- 13 Hollett MD, Jorgensen MJ, Jeffrey RB. Quantitative evaluation of pancreatic enhancement during dual-phase helical CT. *Radiology* 1995; 195: 359-361 [PMID: 7724753 DOI: 10.1148/radiology.195.2.7724753]
- 14 Duggan SN, Ní Chonchubhair HM, Lawal O, O'Connor DB, Conlon KC. Chronic pancreatitis: A diagnostic dilemma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2304-2313 [PMID: 26900292 DOI: 10.3748/wjg.v22.i7.2304]
- 15 Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M, Kalubowila J, Baodong L, Santagostino I, Semelka RC. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 252-270 [PMID: 25133027 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.252]

同行评价

急性胰腺炎和慢性胰腺炎晚期阶段, CT诊断较为容易, 但慢性胰腺炎早期阶段诊断临床上确实存在困难, 本文从临床上这一实际困难情况出发, 对慢性胰腺炎早期阶段的CT诊断提出了初步的实验研究方法, 具有一定的临床意义和临床价值。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武

背景资料

上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGB) 病因较为复杂, 通常起病急, 病情凶险。研究报道消化道出血患者继发感染的发生率为 9.1%-65.3%, 其中呼吸道感染占 67.8%, 居感染并发病首位。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 更加剧了感染风险。治疗过程中的一些必要操作及患者自身基础疾病等因素易引发感染而加重病情, 甚至危及患者生命。

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武, 西南医科大学附属医院急诊科四川省泸州市 646000

周凯, 主治医师, 主要从事重症医学的研究。

作者贡献分布: 文献检索统计分析分析及撰写由周凯完成; 实施研究过程及采集整理数据由周凯、刘济滔及胡沥完成; 指导性支持及审校由钟武完成。

通讯作者: 钟武, 主任医师, 医学硕士, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 西南医科大学附属医院急诊科。zhongwu2876@sina.com
 电话: 0830-3165847

收稿日期: 2016-04-26
 修回日期: 2016-05-12
 接受日期: 2016-05-16
 在线出版日期: 2016-06-18

Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus

Kai Zhou, Ji-Tao Liu, Li Hu, Wu Zhong

Kai Zhou, Ji-Tao Liu, Li Hu, Wu Zhong, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Wu Zhong, Chief Physician, Department of Emergency Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. zhongwu2876@sina.com

Received: 2016-04-26
 Revised: 2016-05-12
 Accepted: 2016-05-16
 Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for

pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding (UGB) complicated with diabetes mellitus (DM), to provide clinical evidence to prevent infection and reduce the infection rate and mortality.

METHODS: A retrospective analysis was performed of 286 patients with UGB complicated with DM at the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from June 2013 to October 2015. The patients were divided into either a pulmonary infection group (53 cases) or a non-infection group (204 cases). Possible risk factors for pulmonary infection were analyzed by Logistic regression, including age, gender, course of diabetes, fasting glucose, history of hepatitis/cirrhosis, history of gastrointestinal tumors, history of cardiovascular disease, indwelling gastric tube and venous catheter during treatment, combined use of antibiotics, in-bed time, hemoglobin, blood transfusions, Mini score and ECOG score.

RESULTS: Univariate analysis showed that age, fasting glucose, history of hepatitis/cirrhosis, history of gastrointestinal tumors, indwelling gastric tube and venous catheter, combined use of antibiotics, in-bed time, hemoglobin, blood transfusions, Mini score and ECOG score were statistically associated with pulmonary infection. Logistic multivariate regression analysis showed that age (OR = 1.476), history of hepatitis/cirrhosis (OR = 4.752), indwelling gastric tube and venous catheter (OR = 1.179), Hb < 60 g/L (OR = 5.494), blood transfusions (OR = 6.353), and combined use of antibiotics (OR = 3.125) were independent risk factors for pulmonary

同行评议者

崔彦, 主任医师, 中国人民解放军第306医院普通外科; 白日星, 主任医师, 首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

infection in patients with UGB combined with DM.

CONCLUSION: UGB combined with DM is closely related to many susceptible factors which should be aimed by clinicians at an early stage to reduce the risk of infection and mortality.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Upper gastrointestinal bleeding; Diabetes mellitus; Pulmonary infection; Risk factors

Zhou K, Liu JT, Hu L, Zhong W. Risk factors for pulmonary infection in patients with upper gastrointestinal bleeding complicated with diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2702-2707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2702>

摘要

目的: 探讨上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGB)合并糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者出现肺部感染的危险因素, 为临床有效预防感染提供依据, 以降低感染率及死亡率。

方法: 回顾性分析2013-06/2015-10于西南医科大学附属医院收治的286例UGB合并DM患者资料, 排除29例除肺部以外的其他部位感染病例, 按治疗过程中是否并发肺部感染分为感染组(53例)及非感染组(204例)。收集患者年龄、性别、DM病程、空腹血糖、肝炎/肝硬化史、消化系(恶性)肿瘤史、心血管病史、治疗过程中是否留置胃管及静脉导管、抗生素联合使用、卧床时间、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分等数据进行危险因素分析。

结果: 单因素分析显示, 患者年龄、空腹血糖、肝炎/肝硬化病史、消化系恶性肿瘤史、留置胃管、静脉留置导管、抗生素联合使用、卧床时间、Hb、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分与肺部感染的发生有统计学关联。Logistic多因素回归分析结果显示, 年龄(OR = 1.476)、肝炎/肝硬化病史(OR = 4.752)、留置胃管(OR = 1.179)、Hb < 60 g/L(OR = 5.494)、输血次数(OR = 6.353)和抗生素的使用(OR = 3.125)与肺部

感染的发生密切相关, 为UGB合并DM患者发生肺部感染的独立危险因素。

结论: UGB合并DM患者治疗过程中发生肺部感染与多种因素紧密相关, 临床上应针对易感因素进行早期干预, 减少感染风险, 降低死亡率。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 上消化道出血; 糖尿病; 肺部感染; 危险因素

核心提示: 回顾性分析286例上消化道出血合并糖尿病患者的病例资料, 探讨治疗过程中出现肺部感染的危险因素及独立危险因素, 为临床有效预防感染提供依据。

周凯, 刘济滔, 胡沥, 钟武. 上消化道出血合并糖尿病患者肺部感染的危险因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2702-2707 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2702>

0 引言

上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGB)是消化道疾病中的常见症状, 指屈氏韧带以上的消化道包括食管、胃及十二指肠的出血和胆胰管出血, 其病因复杂, 通常起病急, 病情凶险。由于出血后禁食所致的胃肠功能减弱、插管等侵入性治疗以及患者自身基础疾病等因素导致机体抵抗力下降, 容易引发感染而使病情恶化, 甚至危及患者生命^[1]。若UGB患者同时合并糖尿病(diabetes mellitus, DM), 由于糖尿病患者体内长期代谢紊乱, 免疫应答作用减弱, 机体防御能力差, 更加剧了感染的可能。研究报道^[2,3], 消化道出血患者继发感染的发生率为9.1%-65.3%, 其中呼吸道感染占67.8%, 居感染并发症首位。因此预防UGB合并DM患者继发感染, 特别是预防肺部感染是治疗的关键和难点。本研究回顾性分析286例UGB合并DM患者的临床资料, 目的在于: (1) 总结UGB合并DM患者发生肺部感染的危险因素; (2) 针对独立危险因素提出临床预防性治疗对策, 以期降低感染的发生率。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-06/2015-10于西南医科大

■ 研究前沿

目前尚无UGB合并DM患者在治疗过程中继发肺部感染的危险因素分析, 通过大量样本的总结与分析, 寻求其感染的独立危险因素为关键和难点, 有助于临床降低本病的感染率及死亡率。

■ 相关报道

秦月花等调查342例老年UGB患者医院感染率为9.06%。本研究选取UGB合并DM患者作为研究对象, 得出继发肺部感染率(18.5%), 高于普通UGB患者的结论。Halland等研究发现, 老年患者在住院期间, 20%出现营养不良, 59%存在潜在营养不良, 长期住院导致感染。刘斌等报道消化道出血贫血程度、输血次数与消化道出血院内感染有关, 与本研究结论相符。

■ 创新盘点

首次选取UGB合并DM患者为研究对象, 分析其治疗过程中出血肺部感染的独立危险因素。其中, Franchis等报道预防性使用抗生素可明显降低院内感染率, 再出血率的发生提示积极抗感染治疗具有积极意义, 其结论与本研究相左, 本研究结果显示联合使用抗生素对于UGB患者有增加院内感染的风险。

学附属医院急诊科就诊的UGB合并DM患者286例。研究纳入标准: (1)明确诊断为UGB; (2)明确的DM病史, 或根据DM诊断标准确诊为DM。排除标准: (1)外伤、手术所致的消化道出血; (2)各类心脑血管意外等情况并发的应激性溃疡出血。消化道出血和DM均符合临床诊断标准。消化道出血诊断标准: (1)有呕血和/或黑便, 可伴有面色苍白、血压降低、周围循环衰竭等症状; (2)消化道内镜检查明确有出血性病灶; (3)典型消化道出血症状及消化道造影检查诊断为消化道出血者。DM诊断标准: 依据美国DM学会2003-09制定的标准^[4]及2005-04国际DM联盟发表的代谢综合征全球共识^[5], 将空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)下限切点从6.1 mmol/L下调至5.6 mmol/L, IFG在5.6-7.0 mmol/L间为空腹血糖受损。糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)指7.8 mmol/L<餐后2 h血糖<11.1 mmol/L。DM诊断标准为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。研究共纳入患者286例, 排除29例其他部位感染病例, 其中男149例, 女108例; 年龄56-83岁, 平均69.3岁 ± 7.4 岁; DM病程3-21年, 平均10.2年 ± 4.1 年, 入院时空腹血糖6.8-21.0 mmol/L, 平均10.8 mmol/L ± 3.6 mmol/L。根据研究对象在治疗过程中是否并发肺部感染, 分为肺部感染组(53例)和非感染组(204例)。

1.2 方法 所有患者于急诊控制急性出血、维持患者生命体征平稳后收入院治疗, 严密监测出血征象, 并给予对症支持治疗及预防性应用抗生素。同时收集患者年龄、性别、疾病既往史、空腹血糖、卧床时间、侵入性操作、贫血情况、抗生素使用、Mini营养评分和ECOG体力评分等相关资料。

统计学处理 采用SPSS17.0(SPSS公司, 美国)进行数据的统计分析。计量资料以mean \pm SD表示, 采用 t 检验; 计数资料以率或比表示, 采用 χ^2 检验; 多因素分析采用逐步前进法非条件Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及肺部感染发生率 本研究入选286例UGB合并DM的患者中, 53例继发肺部感染, 感染率为18.5%(53/286)。53例继发肺部

感染患者纳入感染组, 其余233例, 排除胃肠道感染、腹腔感染等其他继发感染29例, 将剩余204例纳入非感染组。

2.2 UGB合并DM患者发生肺部感染的单因素分析 单因素分析结果显示, 消化道出血合并DM患者感染组的年龄、空腹血糖、肝炎/肝硬化病史、消化系恶性肿瘤史、留置胃管、静脉留置导管、抗生素联合使用、卧床时间、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、输血次数、Mini营养评分、ECOG体力评分与非感染组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.3 UGB合并DM患者发生肺部感染的多因素分析 选择单因素分析有统计学意义的变量带入模型, 进行逐步前进法Logistic回归分析。结果提示, 年龄 ≥ 70 岁(OR = 1.476)、肝炎/肝硬化病史(OR = 4.752)、留置胃管(OR = 1.179)、Hb < 60 g/L(OR = 5.494)、输血次数过多(OR = 6.353)和抗生素的使用(OR = 3.125)与肺部感染的发生密切相关, 是UGB合并DM患者发生肺部感染的独立危险因素($P<0.05$, 表2)。

3 讨论

由于DM患者体内长期代谢紊乱, 免疫应答作用减弱, 使得机体防御能力的显著下降, 机体长期处于高糖状态, 血管病变易发, 严重者可出现组织缺血、缺氧, 同时高血糖能够为厌氧菌提供良好的生长繁殖环境, 并且升高血浆渗透压, 增加细菌易感性^[6]。因此当DM患者发生UGB时, 感染风险更高, 增加治疗困难。本研究单因素结果显示, UGB合并DM患者空腹血糖 ≥ 10 mmol/L发生肺部感染的风险明显高于空腹血糖低组, 提示血糖控制程度是感染的发生发展的危险因素, 周淑艳等^[7]对210例2型DM患者进行医院感染的影响因素分析, 结果显示空腹血糖 ≥ 10 mmol/L的患者更容易出现医院感染, 其中呼吸道感染(42.9%)为主要感染部位, 与本研究结果相符。但其是否为独立危险因素, 尚需要大量病例资料验证。秦月花等^[2]对342例老年UGB患者进行了医院感染的临床调查, 结果显示其感染率为9.06%。本研究选取UGB合并DM患者作为研究对象, 得出继发肺部感染率(18.5%), 高于普通UGB患者的结论, 从而证明了UGB合并DM患者比普通UGB患者具有更高的感染风险, 对该方面的研究具有更好的临床意义。

表 1 UGB合并DM患者发生肺部感染的单因素分析

因素	感染组(n = 53)	非感染组(n = 204)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			11.568	0.001
<70	11(20.8)	95(46.6)		
≥70	42(79.2)	109(53.4)		
性别			0.158	0.691
男	32(60.4)	117(57.4)		
女	21(39.6)	87(42.6)		
糖尿病病程(年)			0.311	0.577
<10	25(47.2)	105(51.5)		
≥10	28(52.8)	99(48.5)		
空腹血糖(mmol/L)			4.884	0.027
<10	15(28.3)	92(45.1)		
≥10	38(71.7)	112(54.9)		
肝炎/肝硬化病史			30.933	<0.001
否	31(58.5)	184(90.2)		
是	22(41.5)	20(9.8)		
消化系(恶性)肿瘤史			11.434	0.001
否	43(81.1)	194(95.1)		
是	10(18.9)	10(4.9)		
心血管病史			0.085	0.770
否	43(81.1)	169(82.8)		
是	10(18.9)	35(17.2)		
留置胃管			64.926	<0.001
否	22(41.5)	185(90.7)		
是	31(58.5)	19(9.3)		
静脉留置导管			8.823	0.003
否	21(39.6)	127(62.3)		
是	32(60.4)	77(37.7)		
抗生素联合使用			12.733	<0.001
否	13(24.5)	106(52.0)		
是	40(75.5)	98(48.0)		
卧床时间(d)			35.406	<0.001
<5	36(67.9)	195(95.6)		
≥5	17(32.1)	9(4.4)		
血红蛋白(g/L)			20.257	<0.001
<60	28(52.8)	168(82.4)		
≥60	25(47.2)	36(17.6)		
输血次数(次)			30.751	<0.001
<2	7(13.2)	114(55.9)		
≥2	46(86.8)	90(44.1)		
Mini营养评分(分)			16.164	<0.001
<17	31(58.5)	59(28.9)		
≥17	22(41.5)	145(71.1)		
ECOG体力评分(分)			38.480	<0.001
<4	23(43.4)	172(84.3)		
≥4	30(56.6)	32(15.7)		

UGB: 上消化道出血; DM: 糖尿病.

应用要点

回顾性分析UGB合并DM患者治疗过程中继发肺部感染的独立危险因素, 给予临床医师充分提示, 应针对独立危险因素, 积极预防肺部感染的发生, 以降低感染率及死亡率.

高龄患者因机体老化、消化液分泌减少以及胃肠蠕动缓慢等因素导致其消化吸收能

力降低, 当患者出现UGB后, 禁食水等治疗进一步加剧导致患者出现营养不良. Halland等^[8]

■名词解释

Mini营养评分: 是一种通过对身高、体质量、生活模式、疾病状况、饮食及营养状况等进行综合评价, 以判断患者营养状况, 分为3个等级;
ECOG体力评分: 是从患者的体力来了解其一般健康状况和对治疗耐受能力的指标, 共分为5等级。

表 2 UGB合并DM患者发生肺部感染的多因素分析

变量	β值	SE	Wald值	P值	OR值	95%CI
年龄≥70岁	0.558	0.246	5.169	0.023	1.476	1.063–2.819
肝炎/肝硬化病史	1.632	0.748	4.685	0.031	4.752	0.877–22.863
留置胃管	0.183	0.101	5.847	0.018	1.179	1.052–1.473
血红蛋白	1.728	0.680	6.827	0.012	5.494	1.625–23.723
输血次数≥2次	2.311	0.798	6.023	0.012	6.353	1.872–29.310
抗生素联合使用	1.425	0.514	7.689	0.006	3.125	1.057–11.206

UGB: 上消化道出血; DM: 糖尿病。

研究发现, 老年患者在住院期间, 20%出现营养不良, 59%存在潜在营养不良, 加之老年患者多合并慢性病, 且免疫功能较低, 长期住院可导致患者出现感染。Ahsberg等^[9]发现老年人机体免疫力、造血功能、防御能力及自我管理能力等均随着年龄的增加而减退, 从而个组织器官均发生退行性改变, 抵抗自身体内条件致病菌以及院内病原菌的能力降低, 因此感染机会剧增。这与本研究结果一致。

肝炎/肝硬化患者由于肝功能降低、免疫功能缺陷, 导致机体抵抗力下降, 易发感染, 感染并发症已成为临床肝硬化患者死亡的重要因素。肝硬化患者肝内微循环阻塞, 因门静脉高压所致的门体分流, 肠道淤血, 肠壁通透性增加, 菌群移位, 肠道细菌迁移到血液形成菌血症^[10,11]。肝硬化腹水低蛋白血症也导致机体中和毒素能力降低, 从而诱发感染。有研究报道肝炎/肝硬化患者发生肺部感染的感染率为24.2%, 仅次于腹部感染, 为常见的并发症之一^[12]。

插胃管及留置胃管属于侵入性操作, 治疗过程中反复向胃内注入止血药物及洗胃止血等, 加之UGB使黏膜供血不足, 导致上消化道黏膜损伤及屏障功能减退, 若留置胃管时间过长, 可出现因压迫所致的黏膜水肿、糜烂、溃疡等, 细菌可乘虚而入。插入及留置胃管损伤胃肠括约肌功能且刺激咽部引起恶心呕吐, 将胃内的细菌带至咽部, 加之口腔内常在菌和条件致病菌, 再由咽部进入下呼吸道, 形成胃-咽-下呼吸道逆行感染途径^[13]。

UGB患者多伴有贫血症状, 导致机体抗病能力下降, 血红蛋白、血液白蛋白、球蛋白随血液丢失, 易致机体免疫功能低下, 并发医院感染。本研究提示重度贫血及不恰当的多次

输血治疗为引发院内感染的独立危险因素, 与Kutlucan等^[14]报道的贫血患者进行输血治疗可增加院内感染及死亡率这一结论相近。刘斌等^[15]报导消化道出血贫血程度、输血次数与消化道出血院内感染有关, 与本研究结论相符。可能因为: 消化道大出血造成的严重贫血导致机体免疫力减低、消化系統功能紊乱、菌群移位继而易引发感染; 同时在抢救时大量输血、输液, 频繁静脉穿刺或长时间留置静脉穿刺针及导管易导致感染。

如何合理应用抗生素, 目前临床上仍存在争议, 使用抗生素时间过长, 会导致机体产生耐药性, de Franchis等^[16]报导预防性使用抗生素可明显降低院内感染率、再出血率的发生提示积极抗感染治疗具有积极意义, 而本研究结果显示联合使用抗生素对于UGB患者有增加院内感染的风险, 消化道出血肺部感染组抗生素使用构成比为75.5%(40/53), 非感染组抗生素使用构成比为48%(98/204), 差异有统计学意义($P<0.05$)。但对于合并有肝炎/肝硬化、消化系肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、DM等基础疾病的患者, 因其疾病本身具有高消耗性, 且患者低免疫力, 出现院内感染可能性高; 也可能由于抗菌药物的不合理选用而加重细菌耐药性, 或胃肠功能下降引发严重机能紊乱导致抗生素使用时间的延长, 从而形成恶性循环。

总之, UGB合并DM患者尤其为老年患者时, 治疗过程中应对营养状况进行综合评估, 及时给予营养支持治疗, 特别是合并有急性慢性消耗性疾病者, 积极纠正贫血的同时应更规范有效地抗感染治疗, 掌握抗生素应用指征, 严格控制抗生素使用时间。对于长期卧床的患者, 增强自身免疫功能, 定时翻身拍背, 预防呼吸

道及其他部位感染, 降低死亡率。

4 参考文献

- Marone EM, Coppi G, Kahlberg A, Tshomba Y, Chiesa R. Combined endovascular and surgical treatment of primary aorto-esophageal fistula. *Tex Heart Inst J* 2010; 37: 722-724 [PMID: 21224956]
- 秦月花, 傅文安, 王红敏. 老年上消化道出血患者医院感染特点及相关危险因素研究. *中华医院感染学杂志* 2010; 20: 1545-1546
- 刘祖炳, 曹春宇. 肝硬化患者上消化道出血与细菌感染的相关性研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 3002-3003
- 陈家伦. 循证医学对糖尿病诊断的贡献及目前存在的分歧. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 1-4
- 宋秀霞, 纪立农. 国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义. *中华糖尿病杂志* 2005; 13: 178-180
- Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 230-235 [PMID: 20937688 DOI: 10.2337/dc10-0421]
- 周淑艳, 赵红英, 陈芳. 2型糖尿病患者医院感染的影响因素研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 2987-2989
- Halland M, Young M, Fitzgerald MN, Inder K, Duggan JM, Duggan A. Bleeding peptic ulcer: characteristics and outcomes in Newcastle, NSW. *Intern Med J* 2011; 41: 605-609 [PMID: 21040320 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02357.x]
- Ahsberg K, Ye W, Lu Y, Zheng Z, Staël von Holstein C. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 578-584 [PMID: 21210831 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04562.x]
- 危贵君, 胡奕. 肝硬化患者医院感染病原菌分布及危险因素分析. *中华医院感染学杂志* 2012; 22: 278-279
- Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merra G, Dal Lago A, Ojetti V, Ainora ME, Santoro M, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 323-327 [PMID: 19844200 DOI: 10.1038/ajg.2009.558]
- Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 423-425 [PMID: 21332539 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06668.x]
- 谢杨, 张志宏, 李颖. 重症颅脑损伤医院感染因素的研究. *中华医院感染学杂志* 2004; 14: 269-271
- Kutlucan L, Kutlucan A, Kandis H, Titiz H, Senocak E, Basturk A, Dagli M, Ankarali H, Geyik M. The effect of anemia and red cell transfusions on mortality in young and elderly intensive care patients with nosocomial infection. *Leukemia Research* 2014; 38: S51 [DOI: 10.1016/S0145-2126(14)70133-X]
- 刘斌, 李方, 杨才, 黄和林, 苏跃康, 李海平, 童慧, 李艳萍. 消化道出血患者贫血严重程度与并发院内感染的研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2015; 9: 4115-4119
- de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]

同行评价

探讨UGB合并DM出现肺部感染的危险因素中的关键因素, 通过回顾性分析解决该问题, 有一定的临床应用价值。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊

背景资料

甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 是诊断原发性肝癌及生殖系统恶性肿瘤的特异性标志物, 近年来发现许多胃癌患者血清中 AFP 也出现了异常升高, 且这部分胃癌患者预后多较差。

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊, 江苏省宜兴市人民医院肿瘤科 江苏省宜兴市 214200

作者贡献分布: 张云雷与姚强对此文所作贡献均等; 此课题由张云雷、姚强及金俊设计; 研究过程由张云雷、姚强、邓建良及汤月华整理收集资料及进行随访; 由周炎对课题设计进行指导; 数据分析由张云雷与姚强完成; 论文写作由张云雷、姚强及金俊完成。

通讯作者: 金俊, 副主任医师, 214200, 江苏省宜兴市通贞观路75号, 江苏省宜兴市人民医院肿瘤科. staff813@yxph.com
 电话: 0510-87330792

收稿日期: 2016-05-04
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer

Yun-Lei Zhang, Qiang Yao, Jian-Liang Deng, Yan Zhou, Yue-Hua Tang, Jun Jin

Yun-Lei Zhang, Qiang Yao, Jian-Liang Deng, Yan Zhou, Yue-Hua Tang, Jun Jin, Department of Oncology, People's Hospital of Yixing, Yixing 214200, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jun Jin, Associate Chief Physician, Department of Oncology, People's Hospital of Yixing, 75 Tongzhenguan Road, Yixing 214200, Jiangsu Province, China. staff813@yxph.com

Received: 2016-05-04
 Revised: 2016-05-18
 Accepted: 2016-05-23
 Published online: 2016-06-18

同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Abstract

AIM: To investigate the clinical features and

prognosis of serum α -fetoprotein (AFP) positive advanced gastric cancer.

METHODS: Forty-six cases of serum AFP positive advanced gastric cancer (study group), and 85 cases of advanced gastric cancer with normal serum AFP were enrolled (control group). Clinical data and survival were compared between the two groups.

RESULTS: Compared with the control group, the study group had a significantly increased degree of malignancy ($P = 0.014$), later postoperative pathological stages ($P = 0.045$), and higher incidence of hepatic metastases ($P = 0.001$). Median progress-free survival (PFS) in the study group was significantly shorter than that of the control group (4.5 mo *vs* 6.4 mo, $P < 0.01$). The 1-year survival rate in the study group was slightly lower than that in the control group (41.3% *vs* 52.9%, $P = 0.203$), and there was no significant difference. Kaplan-Meier survival curve analysis demonstrated that the median survival time in the study group was significantly shorter than that in the control group (10.8 mo *vs* 12.6 mo, $P = 0.016$).

CONCLUSION: Serum AFP positive advanced gastric cancer is a specific type of tumor, which has high malignancy, tends to develop liver metastasis, has no remarkable response to chemotherapy and has a poor prognosis. Abnormal increase of serum AFP is a sensitive indicator for poor prognosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; α -fetoprotein; Prognosis

Zhang YL, Yao Q, Deng JL, Zhou Y, Tang YH, Jin J. Clinical features and prognosis of serum α -fetoprotein positive advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2708-2712 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2708.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2708>

摘要

目的: 观察血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性晚期胃癌患者的临床特征及预后。

方法: 回顾收集江苏省宜兴市人民医院收治的46例血清AFP阳性晚期胃癌患者作为研究组, 并选取同期收治的85例血清AFP阴性晚期胃癌患者作为对照组, 分析两组患者的病例资料、化疗方案等, 随访两组患者生存时间。

结果: 与对照组比较, 研究组肿瘤恶性程度明显增高($P = 0.014$), 术后病理分期明显偏晚($P = 0.045$), 肝转移发生率明显增高($P = 0.001$)。研究组中位无进展生存时间(progress-free survival, PFS)明显短于对照组(4.5 mo vs 6.4 mo, $P < 0.01$), 研究组的1年生存率略低于对照组(41.3% vs 52.9%, $P = 0.203$), 无统计学意义, Kaplan-Meier生存曲线提示研究组中位生存时间较对照组明显缩短(10.8 mo vs 12.6 mo, $P = 0.016$), 差异有统计学意义。

结论: 血清AFP阳性晚期胃癌是一种特殊的肿瘤类型, 恶性程度高, 容易引起肝转移, 化疗效果差, 预后差。血清AFP水平异常升高可作为判断胃癌预后差的敏感指标。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 甲胎蛋白; 预后

核心提示: 本研究回顾了分析了血清甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性晚期胃癌患者的临床特征及预后, 研究结果显示, 血清AFP阳性晚期胃癌是一种罕见的胃恶性肿瘤, 具有与普通胃癌明显不同的生物学特点, 预后较差, 容易引起肝转移, 对化疗相对敏感。

张云雷, 姚强, 邓建良, 周炎, 汤月华, 金俊. 血清甲胎蛋白阳性晚期胃癌的临床特征及预后. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2708-2712 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2708.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2708>

0 引言

甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)属于胚胎性血清蛋白, 主要由卵黄囊上皮和胚胎肝脏产生, 是诊断肝细胞性肝癌及生殖系统恶性肿瘤的特异性标志物。血清AFP升高也见于来源于内胚层器官的其他恶性肿瘤中, 如胃癌、胰腺癌、胆囊癌等^[1]。近年来随着对其作用机制和功能的深入研究, 发现多种与AFP相关且可用于肿瘤诊断的物质, 如AFP异质体, AFP-mRNA等^[2]。本研究回顾了江苏省宜兴市人民医院收治的血清AFP升高的晚期胃癌病例46例, 并选取同期收治的85例血清AFP阴性晚期胃癌患者作为对照, 对其临床资料、诊治情况及预后进行分析, 现汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾分析2009-01/2013-12在江苏省宜兴市人民医院就诊的131例晚期胃癌病例, 中位年龄58.7岁, 患者既往均有胃癌手术史, 术后病理均提示胃腺癌, 随后的CT检查明确有远处转移灶, 且病灶可测量评价, 既往6 mo内无化疗史, 无其他严重内科疾病, Karnofsky(KPS)评分 ≥ 70 分, 详细基线资料如表1。

1.2 方法

1.2.1 AFP检测: 采用电化学发光法检测血清AFP水平, 电化学发光仪购自美国Roche公司。血清AFP ≤ 7 IU/mL定义为阴性, 血清AFP ≥ 14 IU/mL定义为阳性。

1.2.2 治疗: 所有患者均为发现胃癌转移后的一线化疗, 两药方案: 卡培他滨或5-氟尿嘧啶联合草酸铂或者紫杉类; 三药方案: 卡培他滨或5-氟尿嘧啶联合草酸铂、紫杉类, 视患者情况3-4 wk为一疗程。化疗药物剂量一般按标准剂量给予, 视患者耐受性及年龄可予以适当减量, 均至少进行4周期以上化疗。化疗过程中常规予以护胃、止吐等预防不良反应, 每次化疗前查血常规、肝肾功能、肿瘤指标, 化疗结束后1 wk内复查血常规, 定期复查CT评价疗效。

1.2.3 随访: 所有病例均得到随访, 患者死亡均因肿瘤或者肿瘤引起相关并发症引起, 随访截止日为2015-12-31。

统计学处理 使用SPSS18.0软件包进行数据处理, 计数资料采用mean \pm SD表示, 计数资料两两比较采用Fisher确切概率算法, 生存

■ 研究前沿

血清AFP阳性胃癌预后多较差, 目前研究多停留在对这一现象的观察、统计及分析, 仍然没有针对血清AFP阳性胃癌的诊治规范或指南, 主要原因对于此类胃癌缺乏深层次的如基因水平的研究。

■ 相关报道

Tatli等研究显示AFP较癌胚抗原在AFP阳性胃癌的诊断及随访中起着更为重要的作用, 可作为一个独立的预测胃癌预后差的因子。Liu等对产AFP胃癌进行研究, 结果显示, P21蛋白表达是产AFP胃癌的独立预后因子。

■ 创新亮点

本文比较了血清AFP阳性晚期胃癌与血清AFP阴性晚期胃癌的临床特征及预后, 认为血清AFP阳性晚期胃癌具有明显的临床特征, 预后较差。

表 1 两组患者资料比较 *n*(%)

临床特征	<i>n</i>	研究组	对照组	<i>P</i> 值
性别				0.933
男	69	24(34.8)	45(65.2)	
女	62	22(35.5)	40(64.5)	
年龄 (岁)				0.964
≥59	63	22(34.9)	41(65.1)	
<59	68	24(35.3)	44(64.7)	
原发部位				0.628
胃窦	62	20(32.3)	42(67.7)	
胃底、贲门	46	16(34.8)	30(65.2)	
胃体	23	10(43.5)	13(56.5)	
病理分化程度				0.014
高、中分化	53	12(22.6)	41(77.4)	
低分化、印戒细胞	78	34(43.6)	44(56.4)	
术后TNM分期				0.045
I – II 期	40	9(22.5)	31(77.5)	
III 期	91	37(40.7)	54(59.3)	
既往化疗史				0.668
有	88	32(36.4)	56(63.6)	
无	43	14(32.6)	29(67.4)	
转移部位				0.001
肝脏	80	37(43.3)	43(56.7)	
其他转移	51	9(17.6)	42(82.4)	
化疗方案				0.155
两药联合	68	20(29.4)	48(70.6)	
三药联合	63	26(41.3)	37(58.7)	
KPS评分(分)				0.637
70	38	12(31.6)	26(68.4)	
80	75	26(34.7)	49(65.3)	
90–100	18	8(44.4)	10(55.6)	

分析采用Kaplan-Meier法, Log-rank检验比较生存率, 检验水准 $\alpha = 0.05$, 双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较 研究组与对照组比较, 低分化腺癌明显增多, 术后病理分期为III期患者明显增多, 肝转移发生率明显升高, 均有统计学意义(表1)。

2.2 两组患者生存情况比较 研究组46例, 中位PFS为4.5 mo, 1年内死亡27例, 1年生存率41.3%, 截止最后随访时间死亡46例, 存活0例, 中位生存时间10.8 mo; 对照组85例, PFS为6.4 mo, 1年内死亡40例, 1年生存率52.9%, 截止最后随访时间死亡81例, 存活4例, 中位生存时间12.6 mo。两组中位PFS比较有统计学意义($P < 0.01$), 两组1年生存率比较无统计学意义($P = 0.203$), Kaplan-

Meier生存曲线显示两组总生存时间比较有统计学意义($P = 0.016$)(图1)。

3 讨论

AFP阳性胃癌发生率约占胃癌的3%-15%^[3,4]。这种胃癌类型具有独特的血清学、病理形态学、免疫组织化学和生物学行为特征, 大多数患者在血清和肿瘤组织中可检测出AFP增高^[5]。一旦发现胃癌患者血清AFP异常升高, 即使未发现明确转移灶, 也应进行积极干预。解春生等^[6]动态观察CA199, CA50及AFP, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)可作为消化系恶性肿瘤早期诊断、观察疗效、监测复发或转移及判断预后的一项重要指标。目前对于胃癌患者出现AFP异常升高的原因至今仍存在争议。有研究者认为因胃与肝脏组织在胚胎期起源类似, 导致在肿瘤形成过程中部分胃癌组织出现

■ 应用要点

血清AFP阳性晚期胃癌预后较差, 对化疗相对不敏感, 临床上针对此类患者应区别对待, 制定个体化治疗方案。

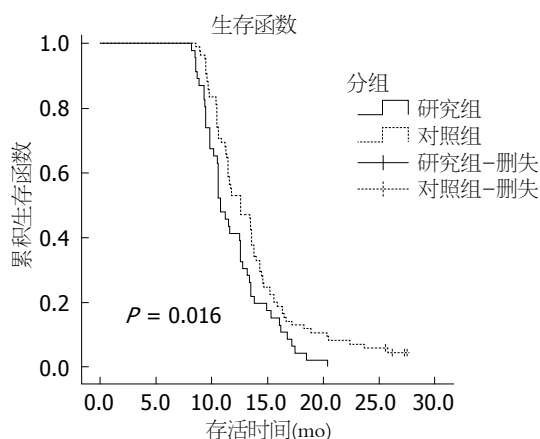


图1 两组患者Kaplan-Meier生存曲线。

肝细胞样分化,使得产生AFP潜能充分表达,导致胃癌患者血清中产生大量AFP^[7]。这使得有些胃癌患者在手术前AFP异常升高,在手术根治性切除胃癌组织后,血清AFP可迅速下降甚至达到正常这一现象得以解释。AFP阳性胃癌容易发生肝脏转移,研究显示血清AFP阳性胃癌的淋巴结转移率、临床分期和肝脏转移率均高于血清AFP阴性组^[8,9],这与我们研究结果相类似。Tatli等^[10]研究显示AFP较CEA在AFP阳性胃癌的诊断及随访中起着更为重要的作用,可作为一个独立的预测胃癌预后差的因子。

本研究显示,研究组与对照组比较低分化腺癌及印戒细胞癌明显增多,术后III期患者明显增多,肝转移发生率明显增高。各项数据均提示,血清AFP阳性晚期胃癌侵袭性更强,恶性程度更高^[4]。故我们在临床上遇到血清AFP异常升高的患者,除了首先考虑原发性肝癌或者生殖系统肿瘤时,也因想到消化系恶性肿瘤特别时胃癌的筛查及鉴别。

胃癌对化疗一般具有较高的敏感性,但AFP阳性晚期胃癌患者PFS较AFP阴性晚期胃癌明显缩短,提示此类胃癌组织具有与AFP阴性胃癌明显的异质性,对化疗耐受,其原因目前尚不明确。Lu等^[11]对产AFP胃癌细胞AGS进行了实验研究,结果显示:用siRNA干扰AFP表达后,细胞的侵袭性和转移性均明显降低,其可能机制为提高细胞的凋亡敏感性。Liu等^[12]对产AFP胃癌进行研究,结果显示:P21蛋白表达是产AFP胃癌的独立预后因子。多数报道均提示产AFP胃癌预后较差^[9,13],仅有个别病案报道产AFP胃癌肝转移患者经过多种治疗手段后

获得了30 mo的总生存,其治疗包括手术、化疗,介入治疗和索拉菲尼分子靶向治疗等多种治疗手段^[14]。索拉菲尼为主要治疗晚期肾细胞癌和晚期原发性肝细胞癌的多激酶抑制剂,病案报道中对产AFP晚期胃癌有一定效果,这为我们治疗提供以一定借鉴。

本研究结果显示,AFP阳性晚期胃癌的1年生存率为41.3%,中位生存时间为10.8 mo,AFP阴性晚期胃癌的1年生存率为52.9%,中位生存时间为12.6 mo,AFP阳性晚期胃癌较AFP阴性晚期胃癌1年生存率未有明显差异,但中位生存时间研究组较对照组降低了1.8 mo,具有统计学差异,Lew等^[15]研究显示,AFP阳性胃癌生存时间更短,结果与之相符。

血清AFP阳性胃癌容易引起肝脏转移,本研究数据中血清AFP阳性晚期胃癌共46例,其中发生肝转移病例37例,发生率为80.4%,原发性肝癌对化疗效果差,因原发性肝癌主要由肝动脉供血,经肝动脉肝癌化疗栓塞术可有效阻断肿瘤供血引起肿瘤坏死、缩小。对于此类胃癌是否具有与原发性肝癌相类似的组织细胞学特征,对于明确的胃癌肝转移病灶,采用经肝动脉化疗栓塞术是否可以取得与原发性肝癌相类似的效果,需要我们进一步研究。

总之,此回顾性研究提示血清AFP阳性晚期胃癌是一种特殊类型的胃癌,此类胃癌恶性程度高,预后差,对化疗不敏感,故对于胃癌患者临床上应常规行血清AFP检查,以期早期发现这一特殊类型的胃癌,从而进行更具有针对性的治疗,延长患者的生存期。

4 参考文献

- 1 El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1317-1322 [PMID: 20185298 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.01.028]
- 2 常彬霞, 辛绍杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 576-580
- 3 Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, Iizuka H, Takahashi A, Fujii H, Matsumoto Y. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 2002; 19: 359-365; discussion 365 [PMID: 12435906]
- 4 Li XD, Wu CP, Ji M, Wu J, Lu B, Shi HB, Jiang JT. Characteristic analysis of α -fetoprotein-producing gastric carcinoma in China. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 246 [PMID: 24083471 DOI: 10.1186/1477-7819-11-246]
- 5 茅翔, 罗奋, 陈宗祐, 汪志明, 王俊, 郭峰华. 提高对胃肝样腺癌和产甲胎蛋白胃癌的认识. *中华肿瘤杂志* 2015; 37: 401-403

■名词解释

无进展生存时间: 为患者从确诊胃癌转移开始计算至发现疾病进展的时间。1年生存率为患者从发现胃癌转移开始计算的1年时间内患者仍存活的比率; 总生存时间: 为患者从确诊胃癌转移开始计算至患者死亡或者随访截止的时间。

■ 同行评价

作者采用回顾性的病历对照研究, 阐述了血清AFP阳性晚期胃癌临床特征及预后。产AFP胃癌临床研究多年, 现在已经深入到基因研究, 希望后续研究可以开展基因测序。

- 6 解春生, 郭海, 沙素娟, 吴战友, 常海民, 刘立华. 肿瘤标志物对消化系统恶性肿瘤诊断价值的初探. 世界华人消化杂志 2000; 8(z1): 8
- 7 Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, Aizawa M. Hepatoid adenocarcinomas of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126 [PMID: 2423220]
- 8 Chen Y, Qu H, Jian M, Sun G, He Q. High level of serum AFP is an independent negative prognostic factor in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2015; 30: e387-e393 [PMID: 26349668 DOI: 10.5301/jbm.5000167]
- 9 Wang D, Li C, Xu Y, Xing Y, Qu L, Guo Y, Zhang Y, Sun X, Suo J. Clinicopathological characteristics and prognosis of alpha-fetoprotein positive gastric cancer in Chinese patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 6345-6355 [PMID: 26261510]
- 10 Tatli AM, Urakci Z, Kalender ME, Arslan H, Tastekin D, Kaplan MA. Alpha-fetoprotein (AFP) elevation gastric adenocarcinoma and importance of AFP change in tumor response evaluation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2003-2007 [PMID: 25773802]
- 11 Lu S, Ma Y, Sun T, Ren R, Zhang X, Ma W. Expression of α -fetoprotein in gastric cancer AGS cells contributes to invasion and metastasis by influencing anoikis sensitivity. *Oncol Rep* 2016; 35: 2984-2990 [PMID: 26986949 DOI: 10.3892/or.2016.4678]
- 12 Liu X, Yu H, Cai H, Wang Y. Expression of CD24, p21, p53, and c-myc in alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: Correlation with clinicopathologic characteristics and survival. *J Surg Oncol* 2014; 109: 859-864 [PMID: 24619835 DOI: 10.1002/jso.23599]
- 13 Wen S, Liu Z, Hu X. [Clinical features and prognostic analysis of α -fetoprotein positive gastric cancer]. *Zhonghua Weichang Waikexue* 2016; 19: 67-70 [PMID: 26797842]
- 14 Fang YU, Wang L, Yang N, Gong X, Zhang YU, Qin S. Successful multimodal therapy for an α -fetoprotein-producing gastric cancer patient with simultaneous liver metastases. *Oncol Lett* 2015; 10: 3021-3025 [PMID: 26722283 DOI: 10.3892/ol.2015.3731]
- 15 Lew DH, Jung WT, Kim HJ, Min HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Ko GH. [Clinicopathological characteristics and prognosis of alpha-fetoprotein producing gastric cancer]. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62: 327-335 [PMID: 24365731]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨璐璐, 罗燕, 四川大学华西医院超声科 四川省成都市 610041

祁晓英, 主要从事腹部超声检查与诊断的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81371556.

作者贡献分布: 祁晓英与罗燕对此文所作贡献均等; 此课题设计与论文写作由祁晓英与罗燕完成; 研究过程及数据分析由祁晓英、马琳、卢强及杨璐璐操作完成.

通讯作者: 罗燕, 教授, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院超声科. luoyand_777@163.com
电话: 028-85423192
传真: 028-85422192

收稿日期: 2016-04-08

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors

Xiao-Ying Qi, Lin Ma, Qiang Lu, Lu-Lu Yang, Yan Luo

Xiao-Ying Qi, Lin Ma, Qiang Lu, Lu-Lu Yang, Yan Luo, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81371556.

Correspondence to: Yan Luo, Professor, Department of Ultrasound, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. luoyand_777@163.com

Received: 2016-04-08

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To investigate the methodology and influential factors of sound speed (SS) measurement in the liver.

METHODS: SS measurement was performed on 60 normal volunteers in different conditions (different liver lobes, breathing phases, probe positions, depth, and probe frequency).

RESULTS: The SS values of the left exterior lobe, the left interior lobe, the right anterior lobe and the right posterior lobe were $1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$, $1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$, $1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$, and $1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$, respectively. There were significant differences among the SS values in different lobes, except that between the left exterior lobe and right posterior lobe, and between the left interior lobe and right anterior lobe. The SS values at end-inspiration and end-expiration were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1567.33 \text{ m/s} \pm 19.52 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between these values. The SS values in right inter-costal and sub-costal measurements were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between them. The SS values measured 1 cm, 3 cm, and 7 cm under the liver capsule were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$, $1556.78 \text{ m/s} \pm 18.25 \text{ m/s}$, and $1533.67 \text{ m/s} \pm 25.93 \text{ m/s}$, respectively, and there were significant differences in the SS values among different depth. The SS values measured with C6-2 probe and L14-5 probe were $1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$ and $1563 \text{ m/s} \pm$

背景资料

传统超声成像将人体看作是均质的, 平均声速为 1540 m/s , 但超声波在不同个体、同一个体不同组织器官中传播速度并不相同, 组织的真实声速与组织硬度呈正相关, 通过测量声速值可以用来反映组织的硬度.

同行评议者

杨薇, 副主任医师, 北京大学肿瘤医院超声科; 危安, 主任医师, 湖南省人民医院超声科

■ 研究前沿

声速测量技术有望成为一种定量评估组织硬度的新技术, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要方法及参考价值, 对进一步规范其标准化测量有重要意义。

24.78 m/s, respectively, and there was no significant difference between them. The SS values of males and females were $1572.68 \text{ m/s} \pm 16.93 \text{ m/s}$ and $1568.53 \text{ m/s} \pm 14.70 \text{ m/s}$, respectively, and there was no significant difference between them. SS measurement in the liver showed a good fit between inter- and intra-observer consistency.

CONCLUSION: Operators and gender do not affect the results in the measurement of SS in the liver. Different liver lobes and depth are the main influencing factors. Liver SS measurement performed at end-inspiration in the right anterior lobe about 1 cm under the capsule using an inter-costal approach may reveal liver SS more accurately.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ultrasound; Sound speed; Liver

Qi XY, Ma L, Lu Q, Yang LL, Luo Y. Sound speed measurement in the liver: Methodology and influencing factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2713-2719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2713.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2713>

摘要

目的: 探讨声速(sound speed, SS)检测在肝脏检查的方法学及影响因素。

方法: 对60例正常志愿者在不同条件下(不同肝叶、不同呼吸时相、不同探头位置、不同深度、高低频探头)进行SS测量。

结果: 左外叶、左内叶、右前叶、右后叶的SS值分别为($1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$)、($1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$)、($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$)、($1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$)。除左外叶与右后叶、左内叶与右前叶之间差异无统计学意义($P>0.05$), 其余两两对比差异均有统计学意义($P<0.05$); 右前叶吸气末($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)与呼气末SS值($1567.33 \text{ m/s} \pm 19.52 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 右前叶肋间($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)及肋下扫查的SS值($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm的SS值分别为($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)、($1556.78 \text{ m/s} \pm 18.25 \text{ m/s}$)、($1533.67 \text{ m/s} \pm 25.93 \text{ m/s}$), 三者之间差异均有统计学意义($P<0.05$); C6-2

探头及L14-5探头测量右前叶的SS值分别为($1570.15 \text{ m/s} \pm 15.58 \text{ m/s}$)、($1563 \text{ m/s} \pm 24.78 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 正常男性与女性右前叶SS测量值分别为($1572.68 \text{ m/s} \pm 16.93 \text{ m/s}$)、($1568.53 \text{ m/s} \pm 14.70 \text{ m/s}$), 差异无统计学意义($P>0.05$); 肝脏SS检测组间及组内一致性均较好。

结论: 肝脏SS检测基本不受操作者及受检者性别影响, 不同肝叶及深度是SS检测的主要因素, 在吸气末于右侧肋间隙对右前叶包膜下1 cm进行SS测量稳定性更好。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声; 声速; 肝脏

核心提示: 寻找无创、定量评估肝纤维化的检查方法是近年来的研究热点。声速测量技术是一种通过测量组织中超声波的真实传播速度来反映组织硬度的新技术, 可为疾病诊断提供有价值的信息。

祁晓英, 马琳, 卢强, 杨露璐, 罗燕. 声速检测在肝脏检查中的方法学及影响因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2713-2719 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2713.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2713>

0 引言

声速(sound speed, SS)是声波在介质中的传播速度, 是表示介质声学特性的参数, 与介质密度及弹性系数相关。传统超声成像将人体看作是均质的, 平均声速为1540 m/s, 但超声波在不同个体、同一个体不同组织器官中传播速度并不同, 其速度为: 固体>软组织>液体>空气。超声波在人体组织中的实际传播速度即组织真实SS, SS与组织硬度呈正相关。目前, SS检测已应用于原发性甲亢诊断、乳腺良恶性病灶的鉴别诊断, 在肝脏等深部器官也有了初步应用, 如肝纤维化定量分级评估、脂肪肝定量等^[1-4], 也有学者就肝脏浅叶(包膜下1 cm)和深叶(包膜下3 cm)SS检测成功率及性别、年龄、体质量指数对SS的影响进行探讨^[5]。但关于不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏SS的影响尚未见文献报道, 本研究对不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高

低频探头对肝脏SS的影响进行探讨, 希望对规范其标准化测量及进一步应用于临床提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入60例正常志愿者进行SS检测, 所有研究对象均为无任何肝脏疾病的健康人群, 无长期大量饮酒、心血管疾病或用药史; 均签知情同意书, 并经过医院伦理委员会的批准; 其中男性23例, 女性37例, 年龄21-35岁, 平均年龄 24.2 ± 2.5 岁, 体质质量指数(body mass index, BMI): $17-24.24 \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 方法

1.2.1 检查: 采用Zonare Zone超声诊断仪, 选用C6-2及L14-5探头, 探头频率分别为6 MHz及14 MHz, 受检者取仰卧位, 固定仪器条件, 尽量避开肝内粗大血管及肋骨阴影断面, 固定感兴趣区(region of interest, ROI)大小约为 $35 \text{ mm} \times 35 \text{ mm}$, 置于检测区, 按Optimize键, 仪器将自动算出SS与1540 m/s之间的差值(单位: m/s), 显示在屏幕右侧(图1)。随机对20例正常志愿者由两位操作者分别对其进行SS测量, 操作者1有肝脏SS采集经验, 且不在同一时间对每位受试者采集两次数据, 分析检测结果组内一致性; 操作者2无肝脏SS采集经验, 与操作者1在同一时间对每位受试者采集一次数据, 分析检测结果组间一致性。ROI均位于右前叶包膜下1 cm, 探头置于肋间于吸气末采集。

1.2.2 不同检查方法对60例正常志愿者进行不同条件下肝脏SS检测: (1)不同肝叶SS检测: C6-2探头分别置于剑突下及右侧肋下, 嘱受试者吸气后屏气, 对左外叶、左内叶、右前叶及右后叶进行SS测量, 每个部位测量5次, 研究不同肝叶SS检测的差异; (2)不同呼吸状态下SS检测: C6-2探头置于右侧肋间, ROI置于右前叶包膜下1 cm, 嘱受试者吸气末屏气后测量SS, 之后嘱受试者呼气后屏气再次进行测量, 每个呼吸时相重复5次, 分析不同呼吸时相对SS测量的影响; (3)探头不同位置SS检测: C6-2探头分别置于右侧肋间及右侧肋下, ROI固定于右前叶包膜下1 cm, 嘱受试者吸气后屏气测量, 不同部位重复5次, 研究探头位置对SS测量影响; (4)不同深度SS检测: C6-2探头置于右侧肋间隙, 受试者吸气末屏

气后, ROI分别置于右前叶包膜下1 cm、包膜下3 cm、包膜下7 cm处进行SS测量, 同一深度重复5次, 研究深度对SS的影响; (5)不同频率探头SS检测: 嘱受试者吸气后屏气, ROI置于右前叶包膜下1 cm, 分别采用C6-2探头及L14-5探头置于右侧肋间隙进行SS测量, 每个探头测量5次, 比较不同频率探头检测对SS的影响。

统计学处理 计量资料数值均以mean \pm SD及变异系数(coefficient of variation, CV)表示。组间及组内一致性采用配对t检验及Bland-Altman检验, 双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用独立样本t检验比较不同呼吸时相、不同探头位置、高低频探头及性别对SS的影响, 采用单因素方差分析比较不同肝叶、深度对SS的影响, 并计算其差值的95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)。

2 结果

2.1 操作者组间及组内一致性检验 操作者组间及组内一致性检验结果如表1。操作者1与操作者2之间的肝脏SS值差异无统计学意义($1571.32 \text{ m/s} \pm 15.21 \text{ m/s}$ vs $1570.27 \text{ m/s} \pm 14.02 \text{ m/s}$, $P > 0.05$), Bland-Altman检验显示所有点均位于可信区间内(图2A), 提示两者之间的一致性很好; 操作者1前后两次测量肝脏SS值差异无统计学意义($1571.32 \text{ m/s} \pm 15.21 \text{ m/s}$ vs $1570.63 \text{ m/s} \pm 14.58 \text{ m/s}$, $P > 0.05$), Bland-Altman检验显示仅有一点位于可信区间外(图2B), 提示组内一致性很好。

2.2 方法学及影响因素的研究 不同肝叶SS检测: 左外叶、左内叶、右前叶、右后叶的SS值分别为($1531.94 \text{ m/s} \pm 46.57 \text{ m/s}$)、($1560.89 \text{ m/s} \pm 38.03 \text{ m/s}$)、($1568.89 \text{ m/s} \pm 20.34 \text{ m/s}$)、($1527.17 \text{ m/s} \pm 38.09 \text{ m/s}$)。左内叶、右前叶的SS值大于左外叶、右后叶; 左外叶的SS值大于右后叶的SS值, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$); 右前叶的SS大于左内叶的SS, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。左外叶与左内叶SS值之间、左外叶与右后叶SS值之间、右前叶与左外叶SS值之间、右前叶与右后叶SS值之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。右前叶测量的SS值变异系数最小(CV: 0.0130), 右后叶和左外叶的SS值变异度最大(CV: 0.0249-0.0304)(表2)。不同呼吸状态下SS检测: 右前叶吸气末与呼气末SS值分别为

■ 相关报道

Boozari等对149例患有慢性乙型肝炎及丙型肝炎的患者同时使用声速测量技术及瞬时弹性成像技术进行肝脏硬度检测, 以评价声速测量技术在肝纤维化分级评估中的价值。研究结果发现, 声速测量可用于肝脏纤维化的定量分级评估, 且声速测量技术比瞬时弹性成像技术更稳定。

■ 创新盘点

关于不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏声速的影响尚未见文献报道, 探讨各种因素对声速测量的影响是临床亟待解决的问题。

表 1 肝脏SS检测影响因素

因素	SS(m/s)	95%CI
组间及组内一致性		
操作者1(1) vs 操作者2	1571.32 ± 15.21 vs 1570.27 ± 14.02	-8.31-10.42
操作者1(1) vs 操作者1(2)	1571.32 ± 15.21 vs 1570.63 ± 14.58	-8.84-10.23
不同呼吸时相比较		
吸气末 vs 呼气末	1570.15 ± 15.58 vs 1567.33 ± 19.52	-3.57-9.20
不同探头位置比较		
肋间测量 vs 肋下测量	1570.15 ± 15.58 vs 1568.89 ± 20.34	-7.81-5.29
不同探头比较		
C6-2 vs L14-5	1570.15 ± 15.58 vs 1563 ± 24.78	-0.35-14.65
性别影响		
男性 vs 女性	1572.68 ± 16.93 vs 1568.53 ± 14.70	-4.20-12.38

SS: 声速.

表 2 不同肝叶SS检测结果

吸气末肋下测量	SS(m/s)	CV
左外叶	1531.94 ± 46.57	0.0304
左内叶	1560.89 ± 38.03 ^a	0.0244
右前叶	1568.89 ± 20.34 ^a	0.0130
右后叶	1527.17 ± 38.09 ^{ab}	0.0249

^a*P*<0.05 vs 左外叶; ^b*P*<0.05 vs 左内叶; ^c*P*<0.05 vs 右前叶. SS: 声速; CV: 变异系数.

表 3 不同深度肝脏SS检测结果

不同深度	SS(m/s)	CV
包膜下1 cm	1570.15 ± 15.58	0.0099
包膜下3 cm	1556.78 ± 18.25 ^a	0.0117
包膜下7 cm	1533.67 ± 25.93 ^{ab}	0.0169

^a*P*<0.05 vs 包膜下1 cm; ^b*P*<0.05 vs 包膜下3 cm. SS: 声速; CV: 变异系数.

(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1567.33 m/s ± 19.52 m/s), 吸气末肝脏SS值略大于呼气末, 且吸气末测量更稳定(CV: 0.0099 vs 0.0125), 但二者之间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1). 探头不同位置SS检测: 右前叶肋间及肋下扫查的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1568.89 m/s ± 20.34 m/s), 差异无明显统计学意义(*P*>0.05), 但肋间隙测量相比肋下测量显示了更好的稳定性(CV: 0.0099 vs 0.0130)(表1). 不同深度SS检测: 右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1556.78 m/s ± 18.25 m/s)、

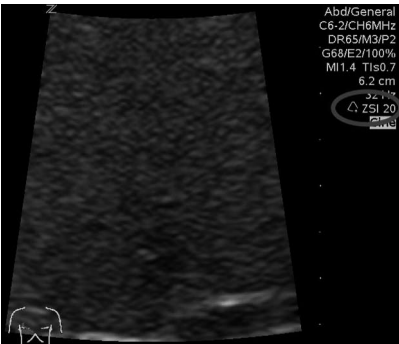


图 1 正常人肝脏SS测量. SS值与1540m/s的差值显示在屏幕右侧.

(1533.67 m/s ± 25.93 m/s), CV分别为0.0099、0.0117、0.0196, 可见随深度增加, 肝脏SS测量值逐渐减小, 测量越不稳定, 且三者之间的差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3). 不同频率探头SS检测: C6-2探头及L14-5探头测量右前叶的SS值分别为(1570.15 m/s ± 15.58 m/s)、(1563 m/s ± 24.78 m/s), 低频探头测量值高于高频探头, 二者之间差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1). 不同性别SS检测: 正常男性与女性吸气末右前叶包膜下1 cm、C6-2探头测得SS分别为(1572.68 m/s ± 16.93 m/s)、(1568.53 m/s ± 14.70 m/s), 差异无统计学意义(*P*>0.05), 但男性肝脏SS值高于女性(表1).

3 讨论

传统超声采用脉冲回波成像系统, 探头每个阵元向介质发射同心圆波束, 为使各个阵元的声波对某一聚焦点具有相同相位出现最佳聚焦, 从而采用动态聚焦延迟方式, 延迟时间由

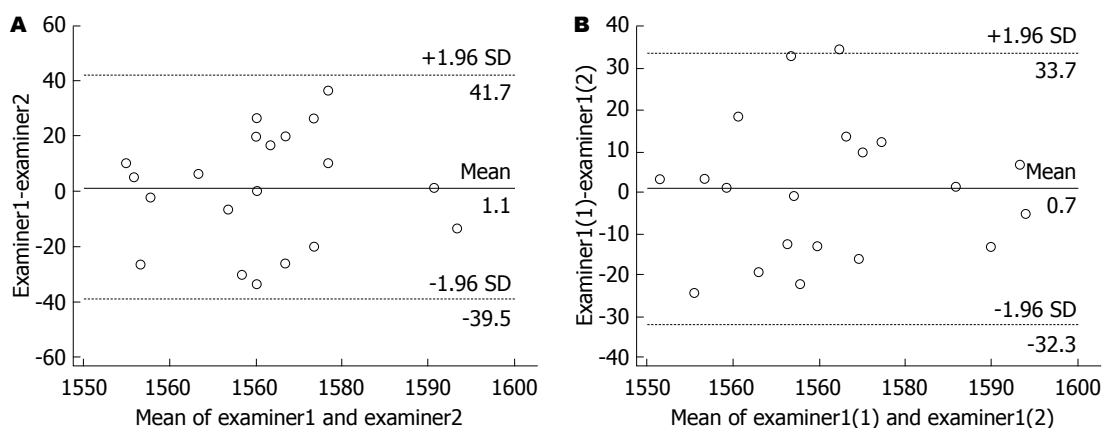


图 2 Bland-Altman检验图. A: 操作者1与2的组间一致性; B: 操作者1的组内一致性.

阵元距离焦点的声程与声速决定, 声速常被设置为系统声速, 即1540 m/s. 但当超声波在组织中的真实传播速度与系统声速差异较大时, 会造成明显的焦点偏移从而影响图像质量^[6]. 既往已有研究^[6-8]通过对图像纹理特征计算、图像对比度分析、对聚焦点原始信号进行傅里叶转换计算出组织真实声速, 声速匹配技术(sound speed correction, SSC)采用域扫描方式, 对同一层面图像采用不同声速进行快速成像, 认为图像分辨率最佳时所对应的声速为该区域最佳匹配声速, 并通过体外仿真及超声模拟实验证实该声速为组织真实声速^[8]. SSC技术通过SS值实时反映超声波在不同病理状态、不同个体及不同组织器官真实传播速度的差异, 从而间接反映组织硬度. 通过检测SS可以对肝组织特性进行定量分析, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要参考价值. 本研究显示操作者1与操作者2的组间一致性及组内一致性均较好, 提示该技术检测基本不受操作者经验的影响, 与Boozari等^[3]研究结果一致, 表明SS检测可用于肝脏的研究.

3.1 不同肝叶的影响 本研究中肝脏不同部位SS值: 右前叶>左内叶>左外叶>右后叶, 右前叶与左内叶、右后叶与左外叶测量值差异无统计学意义, 右前叶与左外叶、右前叶与右后叶、左内叶与左外叶、左内叶与右后叶SS差异均有统计学意义. 由于SSC刚进入临床应用不久, 我们尚未查到研究不同肝叶SS有差异的文献. 不同肝叶SS测量值的差异可能与肝脏的解剖位置有关, 右后叶与左外叶靠近心脏、膈肌、腹主动脉及胃, 因此更易受到心脏大血管

搏动、呼吸运动及胃内食物的影响^[9]. 本研究提示右前叶测量值更稳定, 故推荐作为肝脏SS测量的部位.

3.2 呼吸时相的影响 本研究显示吸气末右前叶SS值大于呼气末, 有研究^[10]通过剪切波弹性成像研究肝脏硬度时发现, 吸气时肝脏硬度大于平静呼吸时硬度, 与本研究一致. 可能是因为吸气后膈肌下降, 腹压增加, 导致肝静脉回流速度加快所致^[11]. 尽管呼吸时相对肝脏声速值的影响差异在统计学上无意义, 但考虑到吸气末检测的变异系数小于呼气末(CV: 0.0099 vs 0.0125), 因此建议对肝脏SS的测量应在吸气末进行.

3.3 探头位置的影响 本研究中, 肋间扫描的SS值大于肋下扫描的值, 既往对肝脏SS的研究均在右侧肋间隙测量^[3-5], 仅有少数学者^[10,12]在进行肝脏弹性成像时对肋间及肋下测量同时进行研究, 但差异均无统计学意义. 本研究显示肋间测量较肋下测量更稳定, 建议在肋间对右肝进行SS测量.

3.4 深度的影响 本研究中右前叶包膜下1 cm、3 cm、7 cm处的SS值分别为(1570.15 m/s±15.58 m/s)、(1556.78 m/s±18.25 m/s)、(1533.67 m/s±25.93 m/s), 三者之间差异有统计学意义, 即随深度增加, 肝脏SS值越小, 同时随深度增加, SS测量变异系数增加, 说明深度是SS测量的主要影响因素. 周淑香等^[5]研究了肝左右叶浅部(包膜下1 cm)、肝左右叶深部(包膜下3 cm)SS的检测成功率, 认为右肝包膜下1 cm为最佳检测部位, 与本研究结果相似. Huang等^[13]在应用实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography, SWE)进行肝脏

应用要点

通过检测声速可以对肝组织特性进行定量分析, 其方法学及影响因素的研究可能为其以后在临床应用中提供重要参考价值. 本研究对不同肝叶、呼吸时相、探头位置及高低频探头对肝脏声速的影响进行探讨, 对规范其标准化测量及进一步应用于临床提供参考. 但本研究样本例数相对较少, 下一步需增加样本量及增加影响因素以进一步扩大研究.

■ 同行评价

本文研究设计合理可靠, 统计学处理方法使用恰当, 从不同的肝叶、深度、性别及测量人员去分组, 考虑问题较全面。结论明确, 对以后运用声速检测技术研究肝脏的具体操作及注意点有明确指导作用, 包括肝叶及深度的选择均有明确数据支持论点, 有较高的学术价值, 对以后的相关研究具有指导意义。

弹性测量时发现, 深度>5 cm时肝脏硬度值大于深度在5 cm以内时测量的值。SS随深度增加而减小可能是因为声速测量时计算的是从探头表面到达ROI时ROI内的声速, 声速经过ROI外区域到达ROI时, 皮下脂肪层、肝内管道结构及肝脏脂肪都会引起声速的衰减^[4]。为使测量误差更小, 建议在右前叶包膜下1 cm进行测量。

3.5 关于不同频率探头的影响 本研究中C6-2探头测得值略大于L14-5测得值, 但差异无统计学意义。不同学者就不同频率探头是否影响肝脏硬度值进行了研究, 但即使是同一种检查方法, 其结果也有差异。Goertz等^[14]应用声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)测量肝脏硬度时发现L9-4探头测得的值大于C4-1探头测得的值, 且差异有统计学意义, 而Fontanilla等^[15]应用同样的方法测量研究结果正好相反。也有学者^[16]应用Fibroscan时发现对于同一阶段肝纤维化, 低频探头测量值比高频探头测量值小1.0-1.2 kpa。由于本研究样本量小, 还需扩大样本量, 以进一步探讨二者差异。

3.6 关于性别的影响 本研究中男性肝脏SS大于女性, 但差异无统计学意义。以往研究^[13,17]在应用不同肝脏弹性成像技术时也证实男性肝脏硬度大于女性, 但差异均无统计学意义, 与本研究结果相似。

本研究的不足之处在于样本量较小, 且未研究ROI的大小、BMI、年龄差异及不同检测仪器对检测结果的影响, 因此下一步研究需扩大样本量, 以进一步规范其标准化测量。

SS检测基本不受操作者经验影响, 性别对肝脏SS检测无显著影响, 不同肝叶及深度是SS检测的主要影响因素, 在吸气末于右侧肋间隙对右前叶包膜下1 cm进行SS测量稳定性更好。

4 参考文献

- 冯华梅, 马琳, 阚艳敏. 声速匹配技术在原发性甲亢诊断中的应用. 医学影像学杂志 2014; 24: 293-295
- 温玉良, 马琳, 阚艳敏, 李劫, 冯华梅, 刘颖. 声速匹配技术在乳腺良恶性病灶鉴别诊断中的价值初探. 临床超声医学杂志 2014; 16: 451-453
- Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med*

- 2010; 29: 1581-1588 [PMID: 20966469]
- 刘颖, 马琳, 阚艳敏, 冯华梅, 温玉良. 脂肪肝患者肝组织声速匹配值变化及意义. 山东医药 2014; 54: 85-86
- 周淑香, 王建华. 正常人肝脏区域速度指数的检测方法 and 影响因素的初步研究. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 127-129
- 李晓瑛, 刘东权. 基于图像对比度分析的自适应超声声速优化. 生物医学工程学杂志 2011; 28: 1094-1109
- 杜恒, 刘东权. 超声系统声速优化模拟与算法. 中国生物医学工程联合学术年会 2007; 656-659
- Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, Ji TL, Mo L, DeBusschere D, Steins R. Sound speed correction in ultrasound imaging. *Ultrasonics* 2006; 44 Suppl 1: e43-e46 [PMID: 17056083 DOI: 10.1016/j.ultras.2006.06.061]
- Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Maehara Y. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011; 46: 705-711 [PMID: 21264479 DOI: 10.1007/s00535-010-0365-7]
- Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1458-1467 [PMID: 21916815 DOI: 10.3109/00365521.2011.610004]
- Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. *Radiographics* 2009; 29: 2081-2098 [PMID: 19926763 DOI: 10.1148/rg.297095715]
- Ling W, Lu Q, Quan J, Ma L, Luo Y. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. *Eur J Radiol* 2013; 82: 335-341 [PMID: 23116805 DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.004]
- Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R. Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 2549-2555 [PMID: 25282481 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.008]
- Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med* 2012; 33: 380-385 [PMID: 22723037 DOI: 10.1055/s-0032-1312816]
- Fontanilla T, Canas T, Macia A, Alfageme M, Junquera CG, Malalana A, Cilleruelo ML, Roman E, Miralles M. Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a liner probe. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 470-477 [DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.024]
- de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL,

Foucher J, Chu SH, Le Bail B, Choi PC, Chermak F, Yiu KK, Merrouche W, Chan HL. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J Hepatol* 2012; 56: 833-839 [PMID: 22173167 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.017]

17 Popescu A, Sporea I, Sirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, Nicolîţă D, Martie A, Sendroiu M, Juchiş A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 2011; 13: 33-37 [PMID: 21390341]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的 临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响

苏赛赛, 鲍丽莎

■背景资料

肠道黏膜屏障功能的破坏是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)发生级联反应的关键点之一。SAP时肠道细菌及内毒素直接进入腹腔、血液循环、淋巴系统,引起多种细胞因子、炎症介质的失控性“瀑布样”释放,继而引发全身炎症反应综合征及肾脏、肺等器官功能障碍。

苏赛赛, 宁波市鄞州人民医院中药房 浙江省宁波市 315040

鲍丽莎, 宁波市鄞州人民医院重症医学科 浙江省宁波市 315040

苏赛赛, 中药师, 主要从事大黄类药物的临床应用研究。

作者贡献分布: 此课题由苏赛赛与鲍丽莎设计; 临床资料由鲍丽莎收集整理; 数据分析与论文写作由苏赛赛与鲍丽莎完成; 文章修改及审阅由苏赛赛完成。

通讯作者: 苏赛赛, 中药师, 315040, 浙江省宁波市江东区百丈东路251号, 宁波市鄞州人民医院中药房. sysosysol@163.com

收稿日期: 2016-03-25

修回日期: 2016-05-18

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-18

Received: 2016-03-25

Revised: 2016-05-18

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the clinical efficacy of DahuangTongbian Granules plus early enteral nutrition (EN) for patients with severe acute pancreatitis (SAP) and its influence on intestinal mucosa barrier.

METHODS: From January 2010 to January 2015, 104 SAP patients treated at our hospital were randomly divided into a control and an observation group ($n = 52$ each). The control group received early enteral nutrition, while the observation group received both DahuangTongbian Granules and early enteral nutrition. Times to relief of abdominal pain, abdominal distention, recovery of normal bowel sounds, first anal defecation, and length of intensive care unit (ICU) stay were compared between the two groups. Serum levels of D-lactate, endotoxin, diamine oxidase (DAO), urinary milk fructose/mannitol ratio, gastrointestinal function, white blood cell (WBC), amylase (AMY), C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) and acute physiologic and chronic health evaluation II (APACHE II) score were observed before and after treatment for 14 d.

RESULTS: The observation group had shorter times to relief of abdominal pain, abdominal

Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier

Sai-Sai Su, Li-Sa Bao

Sai-Sai Su, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China

Li-Sa Bao, Intensive Care Unit, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China

Correspondence to: Sai-Sai Su, Traditional Chinese Pharmacist, Department of TCM Pharmacy, Yinzhou People's Hospital of Ningbo, 251 Baizhang East Road, Jiangdong District, Ningbo 315040, Zhejiang Province 315040, China. sysosysol@163.com

■同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

distention, recovery of normal bowel sounds, first anal defecation and length of ICU stay than the control group ($P < 0.05$). Serum levels of DAO, D-lactate, urinary milk fructose/mannitol ratio and gastrointestinal function scores were lower in the observation group than in the control group. Serum levels of WBC, AMY, CRP, TNF- α and APACHE II score were significantly lower than, and serum level of IL-10 was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (90.4% vs 80.8%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Dahuang Tongbian Granules plus early EN can protect bowel mucosa barrier and thereby improve serum and clinical parameters in SAP patients.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dahuang Tongbian Granules; Early enteral nutrition; Severe acute pancreatitis; Intestinal mucosa barrier; Curative effect

Su SS, Bao LS. Dahuang Tongbian Granules plus early enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and influence on intestinal mucosa barrier. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2720-2725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2720.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2720>

摘要

目的: 探讨大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响。

方法: 2010-01/2015-01宁波鄞州人民医院重症医学科收治的104例SAP患者按随机数字表分为观察组和对照组, 每组各52例。对照组患者接受常规治疗基础上加用早期肠内营养经鼻空肠注入, 观察组患者在对照组治疗的基础上接受大黄通便颗粒12 g/次, 3次/d经鼻空肠注入, 两组的疗程均为2 wk。观察两组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间及重症加强治疗病房(intensive care unit, ICU)住院时间。检测两组患者治疗前后血清D-乳酸、血清内毒素、血清二胺氧化酶、尿乳果糖/甘露醇、胃肠功能评分和患者血白细胞(white

blood cell, WBC)、淀粉酶(amylase, AMY)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)水平及急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)。

结果: (1)观察组患者的腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次排便时间及住院时间均较对照组缩短(P 均 <0.05); (2)观察组治疗后患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳果糖/甘露醇均低于对照组(P 均 <0.05); (3)观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(P 均 <0.05); (4)观察组患者的总有效率可达90.4%明显高于对照组的80.8%(P 均 <0.05)。

结论: 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP能较好的保护肠道黏膜功能, 继而改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 大黄通便颗粒; 早期肠内营养; 重症急性胰腺炎; 肠道黏膜屏障功能; 疗效

核心提示: 本研究采用大黄通便颗粒联合早期肠内营养的中西医结合疗法治疗重症急性胰腺炎, 可促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 同时降低血清中白细胞、淀粉酶、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 水平及急性生理与慢性健康状况II评分, 升高白介素-10的水平, 减轻胰腺炎症反应, 进而提高临床疗效。

苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2720-2725 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2720.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2720>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上较为常见的危重症之一, 其以发病急、病情危重、并发症多、预后差以及病死率高等为主要特点, 患者的死亡率可高达30%^[1,2]。近年来中西医结合治疗急性胰腺炎疗效确切, 可有效降低病死率。本研究旨在探讨大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP临

■ 研究前沿

国内研究显示中药(大黄)联合肠内营养组患者治疗后症状改善时间、肠道功能恢复情况、住院时间、医疗总费用、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、淀粉酶、APACHE II评分、血中炎症因子及并发症、重症监护病房中转率、病死率均优于对照组, 但目前仍需大规模、多中心样本进一步验证中西医结合治疗胰腺炎的优势。

■ 相关报道

大黄不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护肠道黏膜, 增加肠道黏膜血流灌注, 缓解其缺血缺氧状态, 有利于肠黏膜的修复, 维持肠道黏膜屏障功能。同时大黄上调 β -arrestin基因表达, 弱化TLR-IL-1R信号系统的作用, 进而降低核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性, 减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)等细胞因子的产生和释放, 增加IL-10的水平, 降低了炎症反应的程度, 进而减少并发症的发生。

■ 创新点

本文采用大黄通便颗粒(天然植物大黄中提取的大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚等黄酮类化合物萃萃而成, 其有效成分含量可靠, 使用方便且给药剂量更容易掌控)联合早期肠内营养中西医结合的方法治疗SAP, 结果显示联合治疗能促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 进而改善患者的各项实验室指标。

床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2015-01宁波市鄞州人民医院重症医学科收治的104例SAP患者, 入选标准: (1)患者年龄 ≥ 18 周岁; (2)所有患者经诊断符合SAP诊断标准^[3], 即急性胰腺炎入院24 h内伴有脏器功能障碍, 或出现坏死、脓肿或假性囊肿等局部并发症者, 或两者兼有。SAP的Ranson标准符合3项或3项以上, 急性生理与慢性健康状况评分II (acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)在8分或8分以上, BalthazarCT分级在II级或II级以上。排除标准: (1)伴发其他疾病; (2)免疫功能低下或者免疫功能缺陷者; (3)胃肠切除术后, 或者发病前有胃肠道疾病。数字表法随机将104例患者分成对照组和大黄颗粒治疗组, 每组各52例, 其中对照组男38例, 女14例, 年龄22-65岁(44.7岁 \pm 7.5岁), 病因: 胆源性29例, 大量饮酒15例, 暴饮暴食5例, 其他3例, Ranson评分: 4.26分 \pm 1.34分, CT分级评分: 3.59分 \pm 0.42分, APACHE II评分: 19.25分 \pm 5.87分; 大黄颗粒治疗组患者男40例, 女12例, 年龄24-68岁(45.4岁 \pm 8.1岁), 病因: 胆源性30例, 大量饮酒11例, 暴饮暴食7例, 其他4例, Ranson评分: 4.41分 \pm 1.52分, CT分级评分: 3.47分 \pm 0.44分, APACHE II评分: 18.98分 \pm 6.21分。两组患者在性别、年龄、发病原因、Ranson评分、BalthazarCT分级、APACHE II评分等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者在入院后均给予禁食, 胃肠减压, 纠正水、电解质紊乱, 泮托拉唑抑制胃酸, 生长抑素抑制胰酶分泌, 对照组在常规治疗的基础上待肠道功能恢复后予以能全力经鼻空肠管注入, 观察组在对照组治疗基础上入院后即予以大黄通便颗粒12 g/次, 3次/d经鼻空肠管注入, 待肠道功能恢复后(即肠鸣音恢复)予以能全力经鼻空肠管注入, 两组患者均予以肠内营养治疗2 wk。

1.2.2 疗效标准: 主要以临床症状、淀粉酶(amylase, AMY)及胰腺影像学改善情况为评价指标。显效: 临床症状消失或基本消失, AMY及胰腺影像学改变恢复正常。有效: 临床症状明显好转、AMY及胰腺影像学改善明显, 但

尚未恢复正常。无效: 临床症状无明显改善、无变化或加重、AMY及胰腺影像学改善不明显、无变化或恶化。

1.2.3 观察指标和临床疗效: 比较两组患者的肠腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肠鸣音恢复时间、首次肛门排便时间和患者血清D-乳酸、血清内毒素、血清二胺氧化酶、胃肠功能评分及尿乳果糖/甘露醇。同时比较治疗两组患者血白细胞(white blood cell, WBC)、AMY、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin 10, IL-10)水平及急性生理与慢性健康状况评分II (acute physiologic and chronic health evaluation II, APACHE II)。

统计学处理 采用SPSS19.0统计分析软件。计量资料采用mean \pm SD表示, 组间计量资料均数的比较采用独立样本 t 检验, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便ICU住院时间的比较 本研究结果显示观察组患者在腹胀缓解、肠鸣音恢复及肛门首次排便及ICU住院时间均低于对照组, P 均 <0.05 , 差异具有统计学意义(表1)。

2.2 两组患者肠道黏膜屏障相关指标的比较 本研究发现治疗前两组患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳果糖/甘露醇差异均无统计学意义。观察组和对照组在治疗后血清中血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、尿乳果糖/甘露醇及胃肠道评分均较治疗前明显降低(P 均 <0.05), 观察组患者血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、乳果糖/甘露醇及胃肠道评分均低于对照组(P 均 <0.05)(表2)。

2.3 两组患者其他相关指标的比较 两组患者治疗前外周血中WBC、AMY、CRP、TNF- α 、IL-10水平及APACHE II评分差异无统计学意义(P 均 >0.05), 观察组和对照组在治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF- α 及APACHE II评分均较治疗前明显降低, 两组患者血清中的IL-10的水平均高于治疗前(P 均 <0.05), 观察组患者治疗后血清中WBC、AMY、CRP、

表 1 两组相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD, d)

分组	腹痛缓解时间	腹胀缓解时间	肠鸣音恢复时间	肛门首次排便时间	ICU住院时间
观察组	3.15 \pm 1.06 ^a	4.53 \pm 1.98 ^a	0.76 \pm 0.26 ^a	0.79 \pm 0.21 ^a	15.69 \pm 1.56 ^a
对照组	5.44 \pm 1.45	6.86 \pm 2.36	1.74 \pm 0.51	1.92 \pm 0.36	18.42 \pm 1.83

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

表 2 两组患者肠道黏膜屏障相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD)

分组	时间	血清D-乳酸(μ g/L)	内毒素(ng/L)	二胺氧化酶(μ g/L)	乳果糖/甘露醇	胃肠功能评分(分)
观察组	治疗前	10.15 \pm 2.25	100.15 \pm 20.25	16.75 \pm 3.25	0.24 \pm 0.07	2.67 \pm 0.72
	治疗后	3.98 \pm 1.38 ^{ac}	56.72 \pm 12.33 ^{ac}	6.12 \pm 2.38 ^{ac}	0.17 \pm 0.04 ^{ac}	0.35 \pm 0.12 ^{ac}
对照组	治疗前	10.26 \pm 2.42	98.95 \pm 19.63	17.23 \pm 3.46	0.23 \pm 0.08	2.71 \pm 0.76
	治疗后	5.75 \pm 1.86 ^a	67.36 \pm 14.02 ^a	8.67 \pm 2.79 ^a	0.29 \pm 0.09 ^a	0.72 \pm 0.35 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后.

表 3 两组患者其他相关指标的比较 ($n = 52$, mean \pm SD)

分组	时间	WBC(10^9 /L)	AMY(U/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-10(ng/L)	APACHE II 评分(分)
观察组	治疗前	17.92 \pm 6.51	980.92 \pm 351.13	100.65 \pm 32.13	37.65 \pm 12.96	45.76 \pm 12.96	19.25 \pm 5.87
	治疗后	8.75 \pm 3.24 ^{ac}	198.56 \pm 38.78 ^{ac}	16.54 \pm 5.72 ^{ac}	12.31 \pm 4.78 ^{ac}	117.53 \pm 25.38 ^{ac}	6.49 \pm 1.78 ^{ac}
对照组	治疗前	18.08 \pm 6.78	975.83 \pm 346.23	105.27 \pm 34.95	38.89 \pm 12.67	44.96 \pm 13.47	18.98 \pm 6.21
	治疗后	5.62 \pm 2.14 ^a	265.34 \pm 43.52 ^a	31.34 \pm 12.23 ^a	17.43 \pm 4.56 ^a	92.83 \pm 16.67 ^a	9.47 \pm 2.01 ^a

^a $P < 0.05$ vs 本组治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组治疗后. WBC: 白细胞; AMY: 淀粉酶; CRP: C-反应蛋白; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-10: 白介素-10; APACHE II: 急性生理与慢性健康状况评分 II.

TNF- α 及APACHE II评分均低于对照组, 而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组(P 均 < 0.05)(表3).

2.4 两组患者治疗疗效的比较 本研究发现观察组患者的总有效率为90.4%高于对照组患者的80.8%, $P < 0.05$, 差异具有统计学意义(表4).

3 讨论

中医认为急性胰腺炎属于“腹痛、脾脏痛、厥心痛”的范畴. 其病因病机主要为酒食不节、虫石内积、感受外邪等导致湿、热、瘀、毒蕴结而致脾胃升降传导失司, 肝失疏泄, 继而出现阳明腑实证的相关临床表现, SAP进一步出现邪从热化, 热从燥化的症状^[4]. 现代医学认为SAP的发病机制尚未完全明确, 多认为是由于多种原因导致胰腺内的酶异常激活, 继而破坏正常的胰腺腺泡细胞, 并释放大量的TNF- α 、IL-6等炎症因子, 不仅加重胰腺组织

损伤和损伤肠道黏膜屏障, 同时导致发生全身炎症反应综合征, 进一步加重可导致器官功能障碍的疾病^[5]. 目前研究显示大黄及其复方制剂联合西医治疗显示了较好的疗效^[6]. 同时研究显示早期肠内营养可显著改善肠道黏膜屏障, 减少炎症因子的吸收, 减轻相关并发症的发生^[7]. 石志敬等^[8]荟萃分析发现早期肠内营养可以降低病死率, 多器官功能障碍综合征、呼吸衰竭、胰腺及胰腺外周感染的发生率, 48 h内启动肠内营养可明显改善SAP的临床结局. 因此本研究采用了大黄通便颗粒(天然植物大黄中提取的大黄素、大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚等黄酮类化合物荟萃而成, 其有效成分含量可靠, 使用方便且给药剂量更容易掌控, 可以较好地保证临床疗效)联合早期肠内营养的中西医结合的治疗方法.

研究证实大黄不仅能够强烈提高胃肠道的兴奋性而促进肠道运动和肠黏液分泌, 保护

应用要点

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP大黄通便颗粒联合早期肠内营养促进肠功能尽早恢复, 保护肠黏膜屏障, 同时能有效地阻断SAP的病情进展, 减轻胰腺炎症反应, 继而减少并发症.

■名词解释

肠黏膜屏障：肠黏膜具有屏障功能，主要由机械屏障、生物屏障、免疫屏障等部分组成，其屏障功能的完整性对于抵御肠道内菌群失调和异位、减少内毒素产生及进入血液循环具有重要作用。

表 4 两组疗效的比较 [n = 52, n(%)]

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	29(55.8)	10(19.2)	8(15.4)	5(9.6)	66(90.4) ^a
对照组	26(50.0)	8(15.4)	9(15.4)	10(19.2)	58(80.8)

^aP<0.05 vs 对照组.

肠道黏膜，增加肠道黏膜血流灌注，缓解其缺血缺氧状态，有利于肠黏膜的修复，维持肠道黏膜屏障功能，增加双歧杆菌及乳酸杆菌，减少大肠杆菌，减少细菌移位的发生率，加速内毒素随肠道内容物排泄，减少炎症因子的产生和吸收入血，降低了炎症反应的程度，进而减少并发症的发生^[9-11]。陈霞等研究^[12]发现大黄可减少SAP时的肠黏膜细胞凋亡，保护肠黏膜屏障。蔡治方等研究^[13]发现清胰方Ⅱ号(含大黄)能明显降低小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶的水平，提示胰Ⅱ号方对SAP大鼠肠黏膜屏障功能有保护作用。高建波等^[14]研究发现通腹清胰方(主药大黄)可明显缩短腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间，同时能降低血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶水平。伍盛华^[15]研究发现生大黄液灌注联合肠内营养治疗组患者胃肠功能恢复时间较肠内营养组短，同时能减少相关并发症的发生。本研究采用了大黄通便颗粒、早期肠内营养联合治疗，结果发现大黄通便颗粒、早期肠内营养联合治疗组腹痛缓解、腹胀缓解、肠鸣音恢复、肛门首次排便时间及血清D-乳酸、血清内毒素、二胺氧化酶、胃肠道评分及尿乳糖/甘露醇均低于对照组，上述结果表明大黄通便颗粒联合早期肠内营养促进肠功能尽早恢复，同时能保护肠黏膜屏障。

在急性胰腺炎时胰腺组织和其他器官组织损伤的发生发展中，炎症反应扮演了重要角色，其中TNF-α最早出现，继而引发促炎症因子IL-1、IL-6等“瀑布”样释放和相关基因表达的增加，减少了抑制性炎症因子IL-10的产生及释放，加重了炎症反应的程度，直接或间接损伤组织，产生相关症状及并发症。研究显示大黄能够通过上调β-arrestin基因表达、弱化TLR-IL-1R信号系统的作用，进而降低核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性，减少了TNF-α、IL-6等细胞因子的产生和释放，增

加了IL-10的水平，从而减轻炎症反应^[16-18]。倪俊等^[19]和彭兰等^[20]的研究均显示早期肠内营养能降低SAP大鼠胰腺组织NF-κB的表达，进而降低血清中TNF-α、IL-6水平。夏亮等^[21]研究发现中药联合肠内营养组患者治疗后症状改善时间、肠道功能恢复情况、住院时间、医疗总费用、血清CRP、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、淀粉酶、APACHEⅡ评分及并发症、重症监护病房中转率、病死率均优于对照组。许文捷等研究^[22]发现锦红汤(大黄为主药)联合早期肠内营养治疗组患者血清中IL-6、TNF-α、降钙素原、CRP、淀粉酶、脂肪酶均较PN组和EN组显著降低。本研究发现WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHEⅡ评分均较治疗前明显降低，两组患者治疗血清中的IL-10的水平均高于治疗前(P均<0.05)，说明两组治疗均有效果，但观察组治疗后血清中WBC、AMY、CRP、TNF-α及APACHEⅡ评分均低于对照组，而血清中的IL-10的水平则明显高于对照组，上述结果表明大黄通便颗粒联合早期肠内营养能更有效地阻断SAP的病情进展，减轻胰腺炎症反应，从而改善患者的各项实验室指标。

总之，大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP大可促进肠功能尽早恢复，保护肠黏膜屏障，同时能有效地阻断SAP的病情进展，减轻胰腺炎症反应，从而改善患者的各项实验室指标。

4 参考文献

- 1 Baron TH. Managing severe acute pancreatitis. *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 354-359 [PMID: 23733900 DOI: 10.3949/ccjm.80gr.13001]
- 2 Popa CC. Prognostic biological factors in severe acute pancreatitis. *J Med Life* 2014; 7: 525-528 [PMID: 25713614]
- 3 中国中西医结合普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南常规(草案). *中国中西医结合外科杂志* 2007; 13: 232-237
- 4 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
- 5 Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 263-266 [PMID: 12960727 DOI: 10.1097/00004836-200309000-00013]
- 6 Ferreira Ade S. Promoting integrative medicine by computerization of traditional Chinese medicine for scientific research and clinical practice: The SuiteTCM Project. *J Integr Med* 2013; 11: 135-139 [PMID: 23506694 DOI: 10.3736/jintegrmed2013013]
- 7 Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e48811 [PMID: 23152810 DOI: 10.1371/journal.pone.0048811]
- 8 石志敬, 刘虹, 张勇勇, 程威. 肠内营养启动时机对重症急性胰腺炎预后影响的Meta分析. *中华危重症医学杂志(电子版)* 2015; 8: 77-83
- 9 杨芳勇, 王丽娜, 岳小强, 杜奕奇. 中药大黄在急性胰腺炎治疗中的临床应用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 212-214
- 10 李燕, 姚萍, 邓一芸, 廖如奕, 席利力, 吴浩. 大黄对急性坏死性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的作用研究. *中华胰腺病杂志* 2014; 14: 128-130
- 11 李鑫, 韩奕, 杜施霖. 大黄治疗重症急性胰腺炎的机制与作用研究进展. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 141-143
- 12 陈霞, 赵宏贤, 王巧稚, 李昌平. 大黄素对重症急性胰腺炎肠黏膜屏障的保护作用及机制. *天津医药* 2015; 43: 1398-1400
- 13 蔡治方, 兑丹华, 王俊, 李继志. 清胰Ⅱ号方对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响. *中国中西医结合杂志* 2012; 32: 490-493
- 14 高建波, 唐卫东. 通腑清胰方辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能和免疫功能的影响. *中药材* 2015; 38: 1546-1549
- 15 伍盛华. 生大黄液灌注联合肠内营养对重症急性胰腺炎早期胃肠道功能恢复的效果观察. *广西医学* 2015; 37: 265-266, 269
- 16 Yao WY, Zhou YF, Qian AH, Zhang YP, Qiao MM, Zhai ZK, Yuan YZ, Yang SL. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor κ B activation resulting in antioxidation. *Mol Med Rep* 2015; 11: 1416-1420 [PMID: 25351888 DOI: 10.3892/mmr.2014.2789]
- 17 Ni Q, Zhang W, Sun K, Yin C, An J, Shang D. In vitro effects of emodin on peritoneal macrophage intercellular adhesion molecule-3 in a rat model of severe acute pancreatitis/systemic inflammatory response syndrome. *Biomed Rep* 2014; 2: 63-68 [PMID: 24649070 DOI: 10.3892/br.2013.178]
- 18 Ding JL, Li Y, Zhou XY, Wang L, Zhou B, Wang R, Liu HX, Zhou ZG. Potential role of the TLR4/IRAK-4 signaling pathway in the pathophysiology of acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res* 2009; 58: 783-790 [PMID: 19434478 DOI: 10.1007/s00011-009-0048-0]
- 19 倪俊, 严强, 袁文斌, 岑峰, 张国雷, 顾凤元. 肠内营养支持治疗时机选择对重症急性胰腺炎的作用. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 390-394
- 20 彭兰, 潘涛, 赵军, 赵平武, 李波. 早期肠内营养对大鼠急性坏死性胰腺炎TLR4信号通路的作用. *中华胰腺病杂志* 2015; 15: 306-309
- 21 夏亮, 陈军贤, 谢齐贵, 莫耘松, 张卫. 中药联合早期肠内营养在治疗重症急性胰腺炎中的作用. *中国中西医结合急救杂志* 2014; 21: 14-17
- 22 许文捷, 朱培庭, 高炬, 钮宏文. 早期肠内营养联合锦红汤对重症急性胰腺炎患者血浆中炎性介质的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2014; 20: 346-349

同行评价

大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗SAP, 能较好的保护肠道黏膜功能, 改善患者血清及临床指标, 减少相关并发症发生, 研究结果为临床上SAP患者的治疗方案制定提供了很好的基础。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



某院学龄前儿童腹泻诊治368例

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍

■背景资料

腹泻病是由多病因、多因素引起的以排便次数明显超过平日习惯的频率(常 ≥ 3 次/d、排便量超过200 g/d), 且伴有性状改变, 粪质稀薄, 水分增加以及排便紧迫感、肛门不适、失禁等症, 是我国 <5 岁的学龄前儿童的常见疾病。

丁鸿飞, 徐永梅, 浙江省长兴县人民医院儿科 浙江省长兴县 313100

王叶萍, 浙江省长兴县人民医院检验科 浙江省长兴县 313100

丁鸿飞, 主治医师, 主要从事儿内科方面的研究。

作者贡献分布: 丁鸿飞负责整个课题的设计与论文写作; 徐永梅负责研究过程跟进; 王叶萍试剂的提供及数据分析。

通讯作者: 丁鸿飞, 主治医师, 313100, 浙江省长兴县太湖中路66号, 长兴县人民医院儿科. dinghongfeidsa@163.com

收稿日期: 2016-04-20

修回日期: 2016-05-11

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-18

Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital

Hong-Fei Ding, Yong-Mei Xu, Ye-Ping Wang

Hong-Fei Ding, Yong-Mei Xu, Department of Pediatrics, Changxing People's Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Ye-Ping Wang, Department of Clinical Laboratory, Changxing People's Hospital, Changxing 313100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Fei Ding, Attending Physician, Department of Pediatrics, Changxing People's Hospital, 68 Taihu Middle Road, Changxing 313100, Zhejiang Province, China. dinghongfeidsa@163.com

Received: 2016-04-20

Revised: 2016-05-11

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

■同行评议者

江米足, 教授, 浙江大学医学院附属儿童医院

Abstract

AIM: To investigate the prevalence of diarrhea

in preschool children and explore risk factors for severe diarrhea.

METHODS: A total of 368 preschool children with diarrhea treated at our hospital between January 2014 and December 2015 were enrolled for the study and divided into a severe group (≥ 11 points, $n = 50$) and a mild group (< 11 points, $n = 318$) according to the Vesikari Scale. Gender, age, census register, household source, address, season, time from onset to see a doctor and virus infection were compared between the two groups. Multivariate logistics regression analysis was performed to screen out the factors related to severe diarrhea.

RESULTS: There were no significant differences in age distribution between the two groups regardless of boys or girls ($P > 0.05$). The rates of agricultural household, nonlocal registered permanent residence, living in the suburbs, winter and spring seasons, time from onset to see a doctor ≤ 24 h, and rotavirus infection in the severe group were significantly higher than those of the mild group ($P < 0.05$). Multivariate logistics regression analysis showed that agricultural household, winter and spring seasons, time from onset to see a doctor ≤ 24 h, and rotavirus infection were independent risk factors for severe diarrhea ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Preschool children is at high risk for severe diarrhea. Particular prevention and treatment should be given to cases with risk factors such as agricultural household, winter and spring seasons, time from onset to

see a doctor ≤ 24 h, or rotavirus infection

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diarrhea; Preschool children; Risk factors

Ding HF, Xu YM, Wang YP. Diagnosis and treatment of diarrhea in preschool children in a hospital. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(17): 2726-2730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2726>

摘要

目的: 了解浙江省长兴县人民医院学龄前儿童腹泻的患病情况, 探讨重型腹泻发生的危险因素。

方法: 选取2014-01/2015-12于浙江省长兴县人民医院门诊或住院治疗的368例腹泻儿童为研究对象, 根据Vesikari Scale评分分为重型组(≥ 11 分, $n = 50$)和轻型组(< 11 分, $n = 318$), 比较两组的性别、年龄、户籍、户口来源、住址、发病季节、发病至就诊的时间等基线资料及病毒感染状况, 采用多因素Logistics回归分析筛选出患儿发生重型腹泻的影响因素。

结果: 无论是男性还是女性, 两组的年龄分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。重型组的农业户籍、外地户口、住在郊区、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染的比例显著高于轻型组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistics回归分析表明农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素($P < 0.05$)。

结论: 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 尤其是对于农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染者要给予针对性的防治。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻; 学龄前儿童; 影响因素

核心提示: 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。

丁鸿飞, 徐永梅, 王叶萍. 某院学龄前儿童腹泻诊治368例. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2726-2730 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2726.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2726>

0 引言

腹泻病是由多病因、多因素引起的以排便次数明显超过平日习惯的频率(常 ≥ 3 次/d、排便量超过200 g/d), 且伴有性状改变, 粪质稀薄, 水分增加以及排便急迫感、肛门不适、失禁等症状, 是我国 < 5 岁的学龄前儿童的常见疾病^[1-3], 其主要是病毒、细菌、毒素、药物等作用或全身性疾病等造成胃肠分泌、消化、吸收、运动等功能紊乱的结果, 重型腹泻可引起高渗血症^[4]、脱水等并发症, 甚至导致死亡。因此, 了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。本研究于2014-01/2015-12对在浙江省长兴县人民医院诊断为腹泻的368例学龄前儿童进行了问卷调查, 探讨了其基本规律和重型腹泻发生的危险因素, 为临床提供参考依据, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-01/2015-12对在浙江省长兴县人民医院门诊或住院治疗的368例腹泻儿童为研究对象, 纳入标准: (1)符合腹泻的诊断标准, 排便 ≥ 3 次/d, 且存在性状改变, 可伴有呕吐、发热、休克等表现; (2)年龄 < 5 岁, 未上小学; (3)临床资料完整可靠。排除标准: (1)病程 > 14 d; (2)合并心、肺、肾等其他脏器疾病或恶性肿瘤。本研究所有患儿家属均自愿加入, 并且均签署知情同意书, 本研究已通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基线资料及分型: 采用统一的调查表采集所有患儿的基线资料, 包括性别、年龄、户籍(农业/非农业)、户口来源(本地/外地)、住址(城区/郊区)、发病季节(冬春/夏秋)、发病至就诊的时间以及腹泻的持续时间、次数、体温、呕吐频率、脱水程度等临床资料。并根据Vesikari Scale方法^[3]进行评分, 评估其严重程度, 该评分标准包括腹泻持续时间、24 h最大腹泻次数、呕吐持续时间、24 h最大呕吐次数、最高体温、有无住院、脱水程度等指标, 总分若 ≥ 11 分, 则诊断为重型腹泻, 归为重型

■ 研究前沿

腹泻主要是病毒、细菌等作用或全身性疾病等造成胃肠分泌、消化、吸收、运动等功能紊乱的结果, 重型腹泻可引起高渗血症、脱水等并发症, 甚至导致死亡。了解学龄前儿童的腹泻状况, 尤其是重型腹泻的危险因素, 对早期防治有重要意义。

■ 相关报道

费怡等调查了619例腹泻学龄前儿童的粪便标本, 结果表明诺如病毒和轮状病毒是最常见的病原体, 多因素分析显示前1 wk家中与患胃肠炎的亲人接触、洗果蔬用水、使用菜板是腹泻发生的独立危险因素, 而吃水果、接种轮状病毒疫苗是独立保护因素。

■创新亮点

本文研究根据 Vesikari Scale 评分分为重型和轻型腹泻, 多因素 Logistics 回归分析表明农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间≤24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素 ($P<0.05$).

表 1 两组患儿不同性别的年龄分布 $n(\%)$

年龄	重型组($n = 50$)	轻型组($n = 318$)	合计	Z值	P值
男性				1.403	0.161
≤5 mo	4(12.9)	45(23.1)	49(21.7)		
6-12 mo	13(41.9)	81(41.5)	94(41.6)		
13-24 mo	8(25.8)	43(22.1)	51(22.6)		
24-59 mo	6(19.4)	26(13.3)	32(14.2)		
合计	31	195	226		
女性				0.643	0.520
≤5 mo	1(5.3)	22(17.9)	23(16.2)		
6-12 mo	9(47.4)	47(38.2)	56(39.4)		
13-24 mo	5(26.3)	27(22.0)	32(22.5)		
24-59 mo	4(21.1)	27(22.0)	31(21.8)		
合计	19	123	142		

表 2 两组的基线资料比较 $n(\%)$

项目	重型组($n = 50$)	轻型组($n = 318$)	χ^2 值	P值
男性	33(66.0)	193(60.7)	0.514	0.474
年龄			1.507	0.132
≤5 mo	5(10.0)	67(21.1)		
6-12 mo	22(44.0)	128(40.3)		
13-24 mo	13(26.0)	70(22.0)		
24-59 mo	10(20.0)	53(16.7)		
农业户籍	26(52.0)	105(33.0)	6.790	0.009
外地户口	19(38.0)	69(21.7)	6.311	0.012
住在郊区	23(46.0)	95(29.9)	5.156	0.023
冬春季节发病	37(74.0)	153(48.1)	11.594	<0.001
发病至就诊≤24 h	22(44.0)	70(22.0)	11.140	<0.001
轮状病毒感染	37(74.0)	152(47.8)	11.873	<0.001
肠道腺病毒感染	10(20.0)	96(30.2)	2.187	0.139

组, 否则属于轻型腹泻, 归为轻型组.

1.2.2 粪便标本收集及检测: 收集所有患儿的粪便标本, 将其立刻常温保存, 夏天采用冰盒进行运送, 期间避免反复冻融. 对粪便标本进行病毒检测, 采用艾博生物医药(杭州)有限公司提供的轮状病毒、腺病毒抗原检测试剂盒(乳胶法)来检测轮状病毒、腺病毒.

统计学处理 所有资料均采用SPSS18.0统计学软件进行统计分析, 定量资料以mean±SD表示, 用 t 检验, 定性资料以例数 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验. 采用Logistics回归分析筛选出患儿发生重型腹泻的影响因素. 以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般状况 全部368例患儿中男226例, 女

142例, 年龄15 d-59 mo, 平均年龄14.5 mo±4.8 mo, 门诊201例, 住院167例. 根据Vesikari Scale评分法, 50例(13.6%)发生重型腹泻, 318例为轻型腹泻. 两组患儿不同性别的年龄分布如表1, 结果表明无论是男性还是女性, 两组的年龄分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$).

2.2 两组基线资料比较 结果表明, 重型组的农业户籍、外地户口、住在郊区、冬春季节发病、发病至就诊时间≤24 h、轮状病毒感染的比例显著高于轻型组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)(表2).

2.3 多因素Logistic回归分析结果 以是否出现重度腹泻为因变量Y, 将表2中的各因素进行多因素Logistic回归分析, 结果表明, 农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间≤24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因

■应用要点

本文研究结果提示父母应该注重儿童的卫生习惯和设施, 减少粪口途径的传播, 降低重型腹泻的发生, 尤其是在冬春季节加强对小年龄的农村儿童的防控.

表 3 多因素Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	OR值	95%CI	Wald χ^2 值	P值
农业户籍	0.805	0.302	2.236	1.237-4.041	7.100	0.008
冬春季节发病	1.085	0.369	2.959	1.436-6.099	8.643	0.003
发病至就诊 ≤ 24 h	1.136	0.336	3.115	1.612-6.018	11.435	<0.001
轮状病毒感染	1.390	0.456	4.016	1.643-9.816	9.296	0.003

■名词解释

Vesikari Scale评分法: 最初是用来评价轮状病毒胃肠炎的严重程度, 但由于其能综合评价胃肠道不适表现, 故现在也常用来评估腹泻的严重程度。

素($P<0.05$)(表3)。

3 讨论

腹泻是学龄前儿童的常见疾病^[5], 其多由轮状病毒、肠道腺病毒、诺如病毒、杯状病毒等引起, 故常无特效药物, 若不及时进行诊治则容易发展为重型腹泻, 引起脱水等并发症, 甚至导致死亡。虽然Vesikari Scale评分法最初是用来评价轮状病毒胃肠炎的严重程度, 但由于其能综合评价胃肠道不适表现, 故现在也常用来评估腹泻的严重程度, 其在国外已广泛应用于腹泻病的研究^[6,7], 但国内研究多关注腹泻儿童的流行病学分布及因素分析, 针对重型腹泻患儿的研究较少。本研究调查了368例腹泻儿童的临床资料, 结果提示重型腹泻的发生率为13.6%, 多因素Logistic回归分析, 结果表明, 农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染是患者出现重度腹泻的独立危险因素($P<0.05$)。

本研究中农业户籍的患儿发生重型腹泻的风险是非农业户籍的2.236倍, 这可能与生活环境及习惯有关。费怡等^[8]调查了619例腹泻学龄前儿童的粪便标本, 结果表明诺如病毒和轮状病毒是最常见的病原体, 多因素分析显示前1 wk家中与患胃肠炎的亲人接触、洗果蔬菜用水、使用菜板是腹泻发生的独立危险因素, 而吃水果、接种轮状病毒疫苗是独立保护因素。因此, 父母应该注重儿童的卫生习惯和设施, 减少粪口途径的传播, 降低重型腹泻的发生, 尤其是对于农业户籍患儿而言, 更应该重视改善卫生环境。本研究纳入的368例患儿中有190例(51.6%)发生在冬春季节, 其中重型腹泻发生率为19.5%(37/190), 显著高于夏秋季节的7.3%(13/178), 冬季与春季是重型腹泻的好发季节, 可能是由于这两个季节是病毒与细菌的繁殖期。王宁^[9]调查了318例感染性腹泻的儿童流行病学资料, 结果表明冬季和春季的发

病率分别为50.94%和38.05%, 显著高于其他季节, 故其建议在冬春季节加强对小年龄的农村儿童的防控。

本研究发现发病至就诊时间与腹泻严重程度息息相关, 发病至就诊 ≤ 24 h的儿童患重型腹泻的风险是 >24 h者的3.115倍, 与郭丹丹等^[10]研究结果类似。发病至就诊时间 >24 h者可能导致腹泻的病情加重, 从而更容易出现重型腹泻, 提示医务人员要尤其重视非发病当日就诊的腹泻患儿。值得注意的是本研究发现轮状病毒感染是重型腹泻发生的独立危险因素, 其发生风险是非轮状病毒感染者的4.016倍, OR值高于其他因素, 提示轮状病毒与重型腹泻的发生息息相关。刘海霞等^[11]研究同样表明轮状病毒阳性腹泻儿童的Vesikari Scale评分高于阴性, 重型腹泻的比例也更高, 且住院腹泻儿童的轮状病毒阳性率高于门诊腹泻患儿。国外有研究^[12]报道轮状病毒、隐孢子虫等是发展中国家儿童中重度腹泻的主要病原体。国内也有多个研究^[13-15]报道轮状病毒是腹泻病的主要病原体, 其是一种双链核糖核酸病毒, 主要感染小肠上皮细胞, 导致其损伤而引起腹泻, 其主要表现为渗透性腹泻病, 感染途径主要是粪口途径, 因此, 改善儿童的卫生条件、避免粪口传播是预防重型腹泻的关键。

总之, 学龄前儿童是重型腹泻的高发人群, 尤其是对于农业户籍、冬春季节发病、发病至就诊时间 ≤ 24 h、轮状病毒感染者要给予针对性的防治。

4 参考文献

- 陈昌辉, 李茂军, 吴青, 石伟. 婴幼儿腹泻病的诊断和治疗. 现代临床医学 2011; 37: 389-397
- 张昕, 高永军, 冯子健, 王子军, 冉陆. 2008年全国其他感染性腹泻报告病例信息分析. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3370-3375
- 杨帆, 郑毅文, 周有祥, 王云. 重型儿童腹泻病合并高渗血症78例治疗观察. 中外医疗 2013; 32: 84-86
- Huang YF, Liu PY, Chen YY, Nong BR, Huang IF, Hsieh KS, Chen KT. Three-combination

■ 同行评价

本文研究内容实用, 对基层医院有较好的临床参考价值.

- probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 37-42 [PMID: 23632352 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828f1c6e]
- 5 叶光旺. 0-5岁儿童重型、难治性腹泻相关病因分析. *中国社区医师(医学专业)* 2011; 13: 104
- 6 Lorrot M, Bon F, El Hajje MJ, Aho S, Wolfer M, Giraudon H, Kaplon J, Marc E, Raymond J, Lebon P, Pothier P, Gendrel D. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 361-368 [PMID: 21128089 DOI: 10.1007/s10096-010-1094-9]
- 7 Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, O'Connell K, Roskind CG, Powell EC, Rao J, Bhatt S, Freedman SB. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 514-519 [PMID: 23676445 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3]
- 8 费怡, 孙乔, 傅益飞, 朱渭萍, 李文先. 浦东新区5岁以下儿童病毒性腹泻感染现状及危险因素研究. *中华疾病控制杂志* 2014; 18: 44-47
- 9 王宁. 儿童感染性腹泻的预防控制措施及对策研究. *中国药物经济学* 2013; 8: 411-412
- 10 郭丹丹, 李洪军, 刘潇潇, 梁研, 高志勇, 王全意, 贾蕾. 北京市5岁以下儿童轻、重型腹泻相关因素分析. *中华疾病控制杂志* 2015; 19: 787-790
- 11 刘海霞, 刘新风, 刘东鹏, 张静, 孟蕾. 5岁以下儿童轮状病毒腹泻流行特征和经济负担评价分析. *中国初级卫生保健* 2014; 28: 90-92
- 12 Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, Wu Y, Sow SO, Sur D, Breiman RF, Faruque AS, Zaidi AK, Saha D, Alonso PL, Tamboura B, Sanogo D, Onwuchekwa U, Manna B, Ramamurthy T, Kanungo S, Ochieng JB, Omore R, Oundo JO, Hossain A, Das SK, Ahmed S, Qureshi S, Quadri F, Adegbola RA, Antonio M, Hossain MJ, Akinsola A, Mandomando I, Nhampossa T, Acácio S, Biswas K, O'Reilly CE, Mintz ED, Berkeley LY, Muhsen K, Sommerfelt H, Robins-Browne RM, Levine MM. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 2013; 382: 209-222 [PMID: 23680352 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2]
- 13 张永红, 陈盈, 刘增乐, 张永平. 银川地区儿童急性腹泻病原学及相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2975-2980
- 14 陆惠强, 李晓萍, 姜妍妍, 周磊, 陈忠伟. 婴幼儿腹泻轮状病毒检测及结果分析. *中华医院感染学杂志* 2010; 20: 210-212
- 15 李俊华, 周帅锋, 刘运芝, 邓志红, 黄威, 李丹地, 张帆, 姚正才, 袁丹, 刘富强, 陈雨, 张红. 2009-2010年湖南省哨点医院婴幼儿病毒性腹泻病原学研究. *实用预防医学* 2012; 19: 337-341

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



微生物制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效

王聪恋, 殷桂香

王聪恋, 殷桂香, 首都医科大学丰台教学医院消化内科 北京市 100071

王聪恋, 主治医师, 主要从事消化内科疾病的临床及内镜诊治研究。

作者贡献分布: 本研究由王聪恋与殷桂香设计; 研究过程由王聪恋与殷桂香共同完成; 研究所用分析工具、相关参考文献、数据分析由王聪恋提供及完成; 本论文写作由王聪恋完成; 殷桂香审核。

通讯作者: 殷桂香, 副主任医师, 100071, 北京市丰台区丰台镇西安街1号, 首都医科大学丰台教学医院消化内科。
 xiaoyin35551@sina.com
 电话: 010-63811115-2036

收稿日期: 2016-04-24
 修回日期: 2016-05-18
 接受日期: 2016-05-23
 在线出版日期: 2016-06-18

Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis

Cong-Lian Wang, Gui-Xiang Yin

Cong-Lian Wang, Gui-Xiang Yin, Department of Gastroenterology, Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China

Correspondence to: Gui-Xiang Yin, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University, 1 Xi'an Street, Fengtai Town, Fengtai District, Beijing 100071, China. xiaoyin35551@sina.com

Received: 2016-04-24
 Revised: 2016-05-18
 Accepted: 2016-05-23
 Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the clinical efficacy of micro-

ecological agents in the treatment of mild and moderate ulcerative colitis.

METHODS: Ninety-six patients with mild and moderate ulcerative colitis who were treated at Department of Gastroenterology of Fengtai Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2012 to December 2015 were selected, and they were randomly divided into either an observation group or a control group according to the order of admission. Patients in the control group received treatment with mesalazine, while patients in the observation group were treated with mesalazine combined with micro-ecological agents Bifico. All patients were treated for 12 wk. Ulcerative colitis activity index (UCAI) score, serum level of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and clinical efficacy were compared between the two groups after treatment.

RESULTS: Patients' age, gender, severity of disease, UCAI score, serum level of CRP, and ESR did not differ significantly between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, UCAI score, serum level of CRP, and ESR were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was 95.8%, which was significantly higher than 79.2% of the control group ($\chi^2 = 4.667, P = 0.031$).

CONCLUSION: In the treatment of mild and moderate ulcerative colitis, mesalazine

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种较为常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 多表现为腹痛、腹泻、黏液性脓血便等, 严重影响患者的生存质量。大量临床研究证实绝大部分 UC 患者存在肠道菌群比例失调, 并且与 UC 的发病密切相关。肠道微生物制剂具有调节肠道菌群平衡, 营养及改善肠道功能的疗效, 其逐渐应用于 UC 的治疗中, 取得了不错的治疗效果。

■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科; 杜奕奇, 教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

■ 研发前沿

目前,已有大量临床试验证实炎症性肠病患者肠道内存在不同程度的菌群失衡,通过粪菌移植、微生态制剂治疗等手段来调节肠道内菌群比例、维持正常菌群平衡以协助治疗炎症性肠病是当前消化内科研究的热点。对于微生态制剂治疗的临床效果以及是否存在远期不良反应尚需大量临床试验来进一步验证。

combined with micro-ecological agents can not only correct intestinal microflora disorders and maintain the intestinal micro-environment, but also reduce serum levels of inflammatory cytokines.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Treatment; Micro-ecological agents

Wang CL, Yin GX. Clinical efficacy of micro-ecological agents in treatment of mild and moderate ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2731-2736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2731.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2731>

摘要

目的: 探讨微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的应用价值。

方法: 选取2012-01/2015-12来首都医科大学丰台教学医院消化内科治疗轻、中度溃疡性结肠炎患者96例,根据患者入院顺序进行编号,随机将其分为观察组和对照组。对照组患者接受美沙拉嗪缓释颗粒治疗,观察组患者接受美沙拉嗪+微生态制剂-培菲康治疗,所有患者的疗程均为12 wk。治疗完成后,比较两组患者的溃疡性结肠炎活动指数(ulcerative colitis activity index, UCAI)评分、血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平以及临床疗效差异。

结果: 治疗前,两组患者的年龄、性别、病情程度、UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于同组患者治疗前水平,差异具有统计学意义($P<0.05$);此外,观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。同时,观察组的治疗总有效率为95.8%,明显高于对照组的治疗总有效率79.2%,差异具有统计学意义($\chi^2=4.667, P=0.031$)。

结论: 美沙拉嗪联合微生态制剂治疗活动期轻、中度溃疡性结肠炎,可纠正肠道内菌群失调,维持肠道微环境稳态,下调血清炎症因子水平,具有显著的临床疗效。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 治疗; 微生态制剂

核心提示: 本文探讨微生态制剂在治疗轻中度溃疡性结肠炎中的价值,结果显示,美沙拉嗪联合微生态制剂可改善溃疡性结肠炎活动指数评分及血清C-反应蛋白、红细胞沉降率水平,能够纠正肠道内菌群失调,维持肠道微环境稳态,对轻中度溃疡性结肠炎的治疗有一定的价值。

王聪恋, 殷桂香. 微生态制剂在轻中度溃疡性结肠炎治疗中的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2731-2736 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2731.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2731>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种较为常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病,主要表现为大肠黏膜慢性炎症性改变及溃疡病变,多局限于结肠黏膜及黏膜下层,好发于乙状结肠和直肠,病情严重者可累及全部结肠,临床症状多表现为腹痛、腹泻、黏液性脓血便等,严重影响患者的生存质量^[1,2]。目前,UC的发病机制尚不明确,临床治疗多以氨基水杨酸类、免疫抑制剂、激素等药物治疗为主,对于大部分患者临床疗效明显,但存在长期维持治疗、不良反应发生较多的弊端^[3]。随着医务工作者对于UC患者肠道微生态系统的研究不断深入,大量临床研究证实绝大部分UC患者存在肠道菌群比例失调,其与UC的发病密切相关^[4]。由于微生态制剂具有调节肠道菌群平衡,营养及改善肠道功能的作用,其在UC治疗中应用逐渐受到广泛关注。陈瑞红等^[5]对联合应用微生态制剂在治疗UC中的临床疗效及安全性进行相关研究,结果证明微生态制剂联合标准方案治疗UC的有效率及复发率均优于单纯标准方案治疗。首都医科大学丰台教学医院消化内科近年来联合微生态制剂与美沙拉嗪应用于轻中度UC的治疗中,取得了不错的临床疗效,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2015-12来首都医科大

学丰台教学医院消化内科治疗轻、中度UC患者96例, 其中男性57例, 女性39例, 年龄27-59岁, 平均为 36.8 ± 5.9 岁, 病程3-24 mo, 平均为 14.9 ± 4.1 mo. 根据患者入院顺序进行编号, 随机将其分为观察组和对照组, 其中观察组48例, 男性31例, 女性17例, 年龄27-58岁, 平均为 34.9 ± 7.1 岁, 病程3-19 mo, 平均为 14.6 ± 3.4 mo; 对照组48例, 男性28例, 女性20例, 年龄29-59岁, 平均为 34.9 ± 5.3 岁, 病程5-24 mo, 平均为 15.8 ± 4.6 mo. 两组患者的年龄、性别、病程、病情程度等差异无统计学意义($P>0.05$) (表1). 诊断标准^[6]: 参照2012年由中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的UC诊断标准, 即患者病程多在4-6 wk以上, 反复或持续发作腹泻、黏液性脓血便并伴有腹痛、里急后重及不同程度的全身症状. 结肠镜检查提示: (1)病变从直肠开始, 呈连续性、弥漫性分布, 表现为弥漫性溃疡或糜烂, 黏膜充血、水肿, 血管纹理模糊、紊乱或消失, 病变部位可见出血及脓性分泌物附着; (2)结肠袋囊变浅、变钝或消失以及假息肉、桥形黏膜等. 严重程度分级标准^[7]: 参照美国胃肠病学会的UC诊疗指南进行分级: 轻度(S1)为大便 <4 次/d, 或不伴有脓血便, 无全身中毒表现, 血沉正常; 中度(S2)为病情介于轻度与重度之间; 重度(S3)为血便 >6 次/d, 血沉升高, 伴有发热、心动过速等全身中毒症状. 纳入标准: (1)符合溃疡性诊断标准的患者; (2)病情分级程度为轻、中度的患者. 排除标准: (1)合并肠结核、肠痢疾等结肠细菌性感染疾病者; (2)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍者; (3)治疗前1 mo使用过免疫抑制剂或皮质激素治疗者; (4)重度UC患者; (5)孕妇或哺乳期患者. 应用于本次研究中的药物分别为美沙拉嗪缓释颗粒(法国爱的发制药集团, 注册证号: H20100063, 500 mg/袋)及培菲康[双歧杆菌、乳酸杆菌、粪链球菌三联活菌散(上海信谊药厂有限公司, 国药准字S10970105, 210 mg/粒)].

1.2 方法

1.2.1 治疗: 所有患者均接受饮食调整, 即以清淡饮食为主, 少食多餐. 对照组患者接受美沙拉嗪缓释颗粒(1.0 g/次, 4次/d)治疗, 观察组患者接受美沙拉嗪+三联活菌散(4粒/次, 2次/d)

治疗. 两组患者均接受12 wk的治疗, 治疗期间所有患者均未接受免疫抑制剂、糖皮质激素、抗菌药物等治疗. 完成治疗后从临床症状改变情况、复查肠镜、血沉等方面进行疗效评定.

1.2.2 观察指标: 根据溃疡性结肠炎活动指数(ulcerative colitis activity index, UCAI)评分法^[8], 治疗前后分别由患者每日大便次数、血便次数、血红蛋白等方面进行评分; 同时检测两组患者在治疗前后的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR).

1.2.3 疗效评定: 治疗完成后, 根据患者临床症状改变情况及大便镜检进行疗效评定^[6]. 显效: 临床症状、体征消失, 大便的性状以及日均次数基本恢复正常, 粪便显微镜检查无红细胞及白细胞, 结肠镜检查提示肠黏膜大致正常. 有效: 临床症状、体征基本消失或明显改善, 大便成形, 2-4次/d, 粪便显微镜检查提示红细胞 <10 个/HP、白细胞 <10 个/HP, 结肠镜检查提示肠黏膜轻度炎症及假性息肉形成. 无效: 临床症状及结肠镜检查结果无明显好转或加重. 总有效率 = (显效例数+有效例数)/患者总数 $\times 100\%$.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计检验. 一般计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 的形式表示. 两组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的UCAI评分及血清CRP、ESR水平比较 治疗前, 两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于同组患者治疗前水平, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 此外, 观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$) (表2).

2.2 两组患者治疗后的临床疗效比较 完成12 wk治疗后, 根据患者临床症状缓解情况及大便镜检结果进行疗效评定, 对照组患者中18例为疗效显著, 20例为有效, 10例为无效, 治疗总有效率为79.2%; 观察组中21例为疗效显著, 25例为有效, 2例为无效, 治疗总有效率为95.8%, 明显

■ 相关报道

McLaughlin等应用16S rRNA基因克隆和测序法分析结肠袋黏膜组织标本, 结果显示UC患者的肠道组织内变形杆菌等致病菌数量显著增加, 而拟杆菌属、柔嫩梭菌属等益生菌数量显著减少. Sang应用以双歧杆菌为主的三联活菌微生态制剂治疗UC患者, 结果证明其可成功缓解UC症状, 并预防UC复发. Sood等通过将147例轻中度活动期UC患者随机分入三联活菌治疗组和安慰剂对照组, 经过3 mo的治疗后两组患者的缓解率分别为42.9%和15.7%.

应用要点

本文对于临床工作中对于轻、中度UC的治疗具有较好的总结及指导意义。

表 1 两组患者一般情况比较 (n = 48)

项目	对照组	观察组	t/χ ² 值	P值
年龄(岁)	36.8 ± 5.9	34.9 ± 5.3	1.660	0.100
性别(男/女)	31/17	28/20	0.396	0.529
病程(mo)	14.6 ± 3.4	15.8 ± 4.6	1.453	0.149
病情程度			0.677	0.411
轻度	19	29		
中度	23	25		

表 2 两组患者治疗前后UCAI评分及血清CRP、ESR水平比较 (n = 48, mean ± SD)

分组	时期	UCAI(分)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
对照组	治疗前	9.4 ± 2.7	48.2 ± 18.4	39.2 ± 8.5
	治疗后	7.3 ± 1.6 ^a	27.9 ± 9.6 ^a	21.4 ± 3.7 ^a
观察组	治疗前	9.1 ± 2.4	51.6 ± 19.7	38.3 ± 7.4
	治疗后	6.4 ± 1.1 ^{ac}	19.5 ± 7.3 ^{ac}	18.7 ± 2.3 ^{ac}

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组. UCAI: 溃疡性结肠炎活动指数; CRP: C-反应蛋白; ESR: 红细胞沉降率.

表 3 两组患者治疗后临床疗效比较 (n = 48)

分组	临床疗效			总有效率(%)
	显效	有效	无效	
对照组	18	20	10	79.2
观察组	21	25	2	95.8
χ ² 值		6.120		4.667
P值		0.047		0.031

高于对照组的治疗总有效率, 且差异具有统计学意义(χ² = 4.667, P = 0.031)(表3).

3 讨论

近年来, UC的发病率呈逐年上升的趋势, 其主要发病人群为20岁以上的成年人, 并集中在20-25岁、50-60岁两个发病高峰期^[9]. 其发病机制尚不明确, 大部分学者认为UC是一种由遗传因素、免疫因素、内分泌因素、肠道微环境因素等致病因素综合作用而导致的消化道慢性非特异性炎症, 其主要病理表现为消化道黏膜慢性损伤, 并伴有体内抑炎因子及促炎因子比例失衡. 相关研究表明, 血清CRP、ESR水平可以反映UC患者病情严重程度, 是临床上判断病情进展的重要指标^[10,11]. 目前对于轻中度UC主要通过免疫抑制剂、氨基水杨酸类、糖皮质激素等药物治疗. 美

沙拉嗪作为新型氨基水杨酸类药物, 其主要有效成分为5-氨基水杨酸, 大量临床研究已证实其在治疗轻中度UC中的确切疗效, 且明显优于传统药物柳氮磺吡啶^[12,13]. 美沙拉嗪的主要药理机制为直接抑制结肠过氧化物酶、前列腺素、白三烯等炎症介质的合成及释放, 并抑制血小板活化因子, 防止脂肪酸氧化, 从而降低消化道黏膜的通透性, 减轻黏膜水肿, 缓解腹痛、腹泻、黏液性脓血便等UC临床症状^[14].

随着医务工作者对UC患者肠道内微环境改变的逐渐重视, 研究表明, UC患者存在肠道内菌群比例改变、肠道生态多样性减少, McLaughlin等^[15]应用16S rRNA基因克隆和测序法分析16例UC患者和8例健康对照者的结肠袋黏膜组织标本, 结果显示UC患者的肠道组织内变形菌门等致病菌数量显著增加, 而

拟杆菌属、柔嫩梭菌属等益生菌数量显著减少。李雄彪等^[16]研究发现, 活动期UC患者的肠道厌氧菌、乳酸杆菌以及革兰阴性菌数量均显著减少, 而需氧菌、肠杆菌数量无明显变化。肠道菌群比例平衡对于维持肠道内稳态至关重要, 不仅能为机体提供营养物质、产生重要的代谢产物, 也可促进机体免疫系统成熟, 尤其胃肠道局部免疫。然而在肠道菌群失调状态下, 肠道内致病菌增多导致内、外毒素分泌增多, 使肠上皮通透性增高; 同时致病菌分泌的免疫抑制性蛋白会导致肠道黏膜免疫失调, 进而增加致病菌侵袭、损伤肠上皮细胞。此外, 某些过度生长的致病菌可影响肠上皮细胞的能量代谢功能, 导致上皮细胞受损, 从而进一步加重患者的肠道局部炎症反应及免疫功能紊乱^[17]。而微生态制剂可通过外源性补充UC患者肠道内减少菌群种类而协助恢复肠道内菌群平衡。同时, 其可与致病菌竞争性黏附于肠道上皮细胞, 促进上皮细胞分泌黏液, 进而提高肠道黏膜的防御功能, 防止病原菌的定植及入侵; 同时, 其可促进抗炎因子分泌, 增强巨噬细胞对病原菌的吞噬作用及非T细胞依赖性IgA的分泌功能^[18]。Sang等^[19]应用以双歧杆菌为主的三联活菌微生态制剂治疗UC患者, 结果证明其可成功缓解UC症状, 并预防UC复发。Sood等^[20]通过将147例轻中度活动期UC患者随机分入三联活菌治疗组和安慰剂对照组, 经过3 mo的治疗后两组患者的缓解率分别为42.9%和15.7%($P<0.001$)。

本次研究结果显示, 治疗前, 两组患者的年龄、性别、病情程度、UCAI评分及血清CRP、ESR水平差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后均低于同组患者治疗前水平($P<0.05$); 观察组患者的UCAI评分及血清CRP、ESR水平均低于对照组患者($P<0.05$)。同时, 观察组的治疗总有效率为95.8%, 明显高于对照组的治疗总有效率79.2%($P<0.05$)。由此可见, 加用微生态制剂辅助治疗UC, 有助于进一步减轻患者肠道炎症反应, 提高临床治疗有效率。

总之, 美沙拉嗪联合微生态制剂治疗活动期轻、中度UC, 可纠正肠道内菌群失调, 维持肠道微环境稳态, 下调血清促炎因子水平, 具有显著的临床疗效。由于本研究的样本量不算充足, 观察时间较短, 此结论有待大样本、多中心

研究进一步验证。

4 参考文献

- Pichai MV, Ferguson LR. Potential prospects of nanomedicine for targeted therapeutics in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2895-2901 [PMID: 22736912 DOI: 10.3748/wjg.v18.i23.2895]
- 江学良, 崔慧斐. 溃疡性结肠炎. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 136
- 王俊珊, 刘占举. 炎症性肠病的诊断和药物治疗相关指南解读. *医药专论* 2015; 36: 809-813
- 徐伯国, 王英凯, 王策, 孟祥伟, 王丽波. 肠道菌群与溃疡性结肠炎. *中国老年学杂志* 2012; 32: 2665-2667
- 陈瑞红, 李远发, 杨新, 夏冰. 微生态制剂对溃疡性结肠炎疗效的系统评价. *胃肠病学* 2012; 17: 221-225
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). *胃肠病学* 2012; 17: 763-781
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385 [PMID: 15233681]
- 严冬梅, 胡仁伟. 溃疡性结肠炎活动指数的临床应用评价. *临床误诊误治* 2011; 24: 16-17
- 王玉芳, 欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. *中华消化杂志* 2006; 26: 368-372
- Faghfoori Z, Navai L, Shakerhosseini R, Somi MH, Nikniaz Z, Norouzi MF. Effects of an oral supplementation of germinated barley foodstuff on serum tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 in patients with ulcerative colitis. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 233-237 [PMID: 21367884 DOI: 10.1258/acb.2010.010093]
- 王慧, 杨勤. 溃疡性结肠炎炎症活动性指标及临床分级研究进展. *中国中西医结合杂志* 2011; 31: 273-275
- 张智峰, 段志军, 赵钢, 刘丽娜, 王英德. 巴柳氮、美沙拉嗪和柳氮磺吡啶治疗活动性溃疡性结肠炎的荟萃分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3464-3468
- 柳汝明, 吴斌, 赵雨晋, 唐尧. 美沙拉嗪与柳氮磺吡啶比较治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 181-186
- 何林芳, 陈卫星. 美沙拉嗪颗粒联合培菲康对溃疡性结肠炎的疗效分析. *中国医药指南* 2013; 11: 453-454
- McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, Clark SK, Tekkis PP, Johnson MW, Parkhill J, Ciclitira PJ, Dougan G, Nicholls RJ, Petrovska L. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann Surg* 2010; 252: 90-98 [PMID: 20562611 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181e3dc8b]
- 李雄彪, 马庆英, 崔云龙. 益生菌在肠道黏膜损伤修复中的作用. *中华消化杂志* 2007; 27: 359-360
- 廖文艳, 周凌华. 益生菌肠道功能作用机制及研究进展. *中国微生态学杂志* 2011; 23: 184-189
- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
- Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH,

■名词解释

益生菌: 主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等, 是人体健康不可缺少的要素, 可以合成各种维生素, 参与食物的消化, 促进肠道蠕动, 抑制致病菌群的生长, 分解有害、有毒物质等。

■同行评价

本研究评价了添加益生菌制剂对UC的疗效影响, 研究设计合理, 方案严谨, 结果表明添加益生菌后可以提高UC的疗效.

Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1908-1915 [PMID: 20397271]
20 Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V,

Singal D, Goswami P, Tandon RK. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1202-1209, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义

王加加, 王巧民

王加加, 王巧民, 安徽医科大学附属医院消化内科 安徽省合肥市 230001

王加加, 主要从事消化内科临床方面的研究。

作者贡献分布: 本课题设计、研究过程及统计数据由王加加与王巧民共同完成; 写作由王加加完成; 王巧民审核。

通讯作者: 王巧民, 教授, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院消化内科。
wqmin928@163.com
电话: 0551-62283171

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-05-14
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-06-18

Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease

Jia-Jia Wang, Qiao-Min Wang

Jia-Jia Wang, Qiao-Min Wang, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui Province, China

Correspondence to: Qiao-Min Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. wqmin928@163.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-05-14
Accepted: 2016-05-23
Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To detect serum 25OHD levels in patients with Crohn's disease, and to analyze the

relationship between serum 25OHD level and clinical parameters of Crohn's disease.

METHODS: Forty-five outpatients or inpatients with Crohn's disease (CD group) and 40 normal controls (NC group) were included in the study. Serum 25OHD levels were measured in all subjects by electrochemiluminescence. Correlation analysis was performed to identify the association between serum 25OHD levels and clinical indices of Crohn's disease. Afterwards, we analyzed the influence of related clinical indices on the level of serum 25OHD.

RESULTS: Serum 25OHD level was significantly lower in the CD group than in the NC group ($12.17 \text{ ng/mL} \pm 6.12 \text{ ng/mL}$ vs $19.56 \text{ ng/mL} \pm 5.69 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 5.738$). The detection rate of 25OHD deficiency was significantly higher in the CD group than that of the NC group (86.7% vs 62.5% , $P < 0.05$, $\chi^2 = 6.649$). Serum 25OHD level was correlated with BMI ($P < 0.05$, $r = 0.508$), CRP ($P < 0.05$, $r = -0.713$), ESR ($P < 0.05$, $r = -0.389$), duration of exposure to sunshine $< 30 \text{ min/d}$ ($P < 0.05$, $r = 0.362$), active disease ($P < 0.05$, $r = 0.384$) and use of remicade ($P < 0.05$, $r = 0.475$). Serum 25OHD level was significantly lower in patients with Crohn's disease whose duration of exposure to sunshine was $< 30 \text{ min/d}$ than in those with a duration of exposure to sunshine $> 30 \text{ min/d}$ ($10.33 \text{ ng/mL} \pm 5.75 \text{ ng/mL}$ vs $14.47 \text{ ng/mL} \pm 5.91 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.371$), in patients who did not use remicade than in those who used remicade ($8.51 \text{ ng/mL} \pm 3.95 \text{ ng/mL}$ vs $14.19 \text{ ng/mL} \pm 6.21 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 3.302$), and in patients with active disease than in those

背景资料

传统上认为维生素D主要参与钙磷代谢, 维持骨骼健康, 但随着科技的发展, 维生素D的免疫调节功能逐渐被认知。维生素D在多种免疫性疾病中起作用, 其中也包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。

同行评议者

肖卫东, 副教授, 副主任医师, 第三军医大学附属新桥医院普通外科

■ 研究前沿

近年来维生素D与炎症性肠病的关系成为研究热点, 本研究通过分析影响CD维生素D水平的相关临床因素, 进一步探讨维生素D与CD之间的关系。

with an inactive stage ($9.36 \text{ ng/mL} \pm 4.43 \text{ ng/mL}$ vs $14.05 \text{ ng/mL} \pm 6.44 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.693$).

CONCLUSION: Patients with Crohn's disease have significantly lower serum 25OHD level than healthy people. Disease activity, duration of exposure to sunshine and use of remicade can affect serum 25OHD levels in patients with Crohn's disease.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Crohn's disease; Vitamin D; Disease activity; Remicade

Wang JJ, Wang QM. Clinical significance of serum 25OHD level in patients with Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2737-2742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2737>

摘要

目的: 了解克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清25OHD水平及其与CD相关临床因素的关系。

方法: 收集2015-11/2016-03在安徽医科大学附属省立医院门诊及住院的CD患者共45例(CD组), 健康体检者40例(NC组), 用电化学发光法检测CD组及NC组的血清25OHD水平, 并进行对比分析; 将血清25OHD水平与CD组临床指标进行相关性分析, 并分析与血清25OHD水平具有相关性的临床指标对血清25OHD的影响。

结果: CD组血清25OHD水平低于NC组($12.17 \text{ ng/mL} \pm 6.12 \text{ ng/mL}$ vs $19.56 \text{ ng/mL} \pm 5.69 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 5.738$)。CD组25OHD缺乏的检出率高于NC组(86.7% vs 62.5% , $P < 0.05$, $\chi^2 = 6.649$)。血清25OHD水平与体质指数($P < 0.05$, $r = 0.508$), C反应蛋白($P < 0.05$, $r = -0.713$), 血沉($P < 0.05$, $r = -0.389$), 日照时间是否 $< 30 \text{ min/d}$ ($P < 0.05$, $r = 0.362$), 疾病是否活动($P < 0.05$, $r = 0.384$), 是否使用类克($P < 0.05$, $r = 0.475$)相关。日照时间 $< 30 \text{ min/d}$ CD患者血清25OHD水平低于日照时间 $\geq 30 \text{ min/d}$ 者($10.33 \text{ ng/mL} \pm 5.75 \text{ ng/mL}$ vs $14.47 \text{ ng/mL} \pm 5.91 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.371$); 无类克治疗史的CD患者血清25OHD水平低于有类克治疗史者($8.51 \text{ ng/mL} \pm 3.95$

ng/mL vs $14.19 \text{ ng/mL} \pm 6.21 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 3.302$); 活动期CD患者血清25OHD水平低于缓解期患者($9.36 \text{ ng/mL} \pm 4.43 \text{ ng/mL}$ vs $14.05 \text{ ng/mL} \pm 6.44 \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$, $t = 2.693$)。

结论: CD患者25OHD水平明显低于健康人群, 疾病活动度、日照时间、BMI以及类克治疗可以影响CD患者的25OHD水平。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 克罗恩病; 维生素D; 疾病活动度; 类克

核心提示: 克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清维生素D水平较健康人群明显降低, 且维生素D缺乏检出率高, 疾病活动度、日照时间、BMI以及类克治疗可以影响CD患者的血清维生素D水平。

王加加, 王巧民. 克罗恩病患者血清25OHD水平及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2737-2742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2737.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2737>

0 引言

维生素D是一种脂溶性类固醇激素, 被广为所知的是其在调节钙磷代谢方面的作用, 但随着其广泛的生物学效应逐渐被认识, 维生素D与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的关系亦引起了广泛关注. 国外已有研究证实CD患者存在维生素D缺乏, 并分析了影响维生素D水平的因素, 维生素D缺乏与CD患者疾病活动度呈负相关, 补充维生素D可以改善症状, 减轻炎症, 降低疾病活动度. 目前国内对维生素D与CD的相关研究较少, 故本研究通过测定CD患者血清25OHD水平, 并探讨与CD血清25OHD水平相关的临床因素, 旨在探索维生素D在CD防治中的潜在作用和临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-11/2016-03在安徽省立医院门诊就诊及住院的CD患者共45例, 诊断标准依据2012年由中华医学会消化病学分会制定的“炎症性肠病诊断及治疗的共识意见(2012年广州)”。主要结合临床、内镜和组织病理学进行综合分析, 在排除感染性和其他非感染性结肠炎的基础上做出诊断. 选取健康

体检者共40例为NC组。排除标准: (1)患影响钙、磷代谢的疾病, 患吸收不良综合征(除CD外), 慢性肝病, 慢性肾病, 除CD以外的其他需要长期服用激素的疾病, 孕妇, 哺乳期妇女; (2)既往3 mo内服用维生素D制剂; (3)非安徽省内的常住人口。所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料的采集: 收集受试者的年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、平均日照时间、血清25OHD水平、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、用药史, 根据蒙特利尔分型记录CD患者的疾病部位及疾病行为, 使用CD的疾病活动度指数(CD activity index, CDAI)计算CD患者的疾病活动度, 将患者分为缓解期及活动期, CDAI<150分为缓解期, CDAI≥150分为活动期。

1.2.2 检测: 采用罗氏公司的Cobase6000分析仪, 通过电化学发光法测定血清25OHD的水平。根据2011美国内分泌学会《维生素缺乏症: 评估、治疗和预防》循证指南建议使用血清25OHD水平来衡量维生素D状态, 缺乏(25OHD≤20 ng/mL), 不足(21-29 ng/mL), 充足(30-100 ng/mL)。

统计学处理 应用SPSS22.0统计软件进行统计分析。定量资料组间比较, 对于服从正态分布, 方差齐的资料采用 t 检验, 计数资料之间的比较采用 χ^2 检验。二元正态分布资料采用Pearson相关分析, 不符合二元正态分布的资料使用Spearman相关分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的一般资料对比 CD组45例, NC组40例, 两组之间的年龄, 性别, BMI分布差异无统计学意义($P>0.05$), 但日照时间<30 min/d所占比例差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。CD组患者临床特点统计如下: (1)病程中位数为16 mo; (2)疾病活动度: 缓解期(CDAI<150分): 27例(60%), 活动期(CDAI≥150分): 18例(40%); (3)疾病部位: 仅累及小肠: 13例(28.9%), 仅累及大肠: 8例(17.8%), 大肠、小肠均累及: 24例(53.3%); (4)疾病行为: 非狭窄非穿透: 18例(40%), 狭窄型: 13例(28.9%), 穿

透型: 14例(31.1%); (5)药物治疗史: 5-ASA: 18例(40%), 免疫抑制剂: 23例(51.1%), 类克: 16例(35.6%)。

2.2 CD组与NC组间血清25OHD水平及25OHD缺乏检出率比较 CD组血清25OHD水平低于NC组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $t = 5.738$), CD组的25OHD缺乏检出率高于NC组, 差异有统计学意义($P<0.05$, $\chi^2 = 6.649$)(表2)。

2.3 血清25OHD水平与各临床指标的相关性分析 相关性分析包括血清25OHD水平与BMI, CRP, ESR, 日照时间是否<30 min/d, 是否为疾病活动期, 是否使用类克治疗相关; 与年龄, 性别, 是否累及小肠, 是否使用5-ASA, 是否使用免疫抑制剂, 是否使用糖皮质激素, 疾病行为是否为非狭窄非穿透型, 是否为狭窄型, 是否为穿透型无关(表3)。

2.4 不同临床指标对血清25OHD水平的影响 日照时间<30 min/d CD患者血清25OHD水平低于日照时间≥30 min/d者($P<0.05$, $t = 2.371$); 无类克治疗史的CD患者血清25OHD水平低于有类克治疗史者($P<0.05$, $t = 3.302$); 活动期CD患者血清25OHD水平低于缓解期患者($P<0.05$, $t = 2.693$)(表4)。

3 讨论

CD是一种可以累及全消化道的慢性炎症性疾病, 目前发病机制不明, 可能为环境因素, 遗传因素, 免疫因素等共同作用所致, 且研究发现维生素D缺乏可能参与CD的发病^[1,2]。维生素D通过其活性形式1,25(OH)₂D刺激维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)发挥作用, VDR是核受体家族中的一员, 而他遍布于全身各个组织细胞, 例如肾脏、甲状腺、肠道、皮肤、免疫细胞、肝脏非实质细胞、胆管上皮细胞^[3]。已有以下证据证实维生素D在CD中的免疫发病机制: (1)维生素D可以增强肠上皮紧密连接的表达, 从而增强肠黏膜屏障功能^[4]; (2)由于巨噬细胞、树突状细胞、活化的T细胞及B细胞等免疫细胞表面均表达VDR, 维生素D与VDR结合可参与介导调节适应性免疫及固有免疫两个方面, 从而影响免疫系统功能^[5]。

据目前统计, 全球大约有10亿以上的人存在维生素D缺乏, 维生素D缺乏已成为全球性重大公共卫生问题^[6]。在CD患者的整个疾病过程中维生素D缺乏很常见, 比例在22%-70%之

■ 相关报道

有研究报道炎症性肠病患者普遍存在维生素D缺乏, 且维生素D缺乏是CD患者生活质量降低和疾病活动度升高的独立危险因素。

■ 创新盘点

影响维生素D水平因素众多, 包括日照, 地理位置, 疾病活动度, 药物治疗等, 本文通过对比研究分析可能的影响因素。

表 1 受试者资料特点

项目	CD组	NC组	P值
n	45	40	—
年龄(岁)	30.44 ± 7.07	32.2 ± 8.27	0.294
男/女	25/20	21/19	0.778
BMI(kg/m ²)	20.10 ± 2.31	20.94 ± 1.45	0.051
日照时间[n(%)]			0.000
<30 min/d	25(55.6)	16(40.0)	
≥30 min/d	20(44.4)	24(60.0)	

BMI: 体质质量指数. CD组: 克罗恩病组; NC组: 正常对照组.

表 2 两组间血清25OHD水平比较

分组	n	均值(ng/mL)	缺乏[n(%)]	不足[n(%)]	充足[n(%)]
CD组	45	12.17 ± 6.12 ^a	39(86.7) ^a	5(11.1)	1(0.22)
NC组	40	19.56 ± 5.69	25(62.5)	11(27.5)	4(10.0)

^aP<0.05 vs NC组. CD组: 克罗恩病组; NC组: 正常对照组.

表 3 血清25OHD水平与CD患者临床指标相关性

临床指标	r值	P值
年龄(岁)	0.010	0.946
男	0.045	0.770
BMI(kg/m ²)	0.508	0.000
日照时间是否<30 min	0.362	0.015
是否活动期	0.384	0.009
CRP(mg/L)	-0.713	0.000
ESR(mm/L)	-0.389	0.008
是否累及小肠	0.027	0.867
是否使用5-ASA	0.033	0.260
是否使用糖皮质激素	0.131	0.503
是否使用免疫抑制剂	0.154	0.312
是否使用类克	0.475	0.001
是否非狭窄非穿透	0.066	0.665
是否狭窄	0.113	0.459
是否穿透	0.041	0.791

BMI: 体质质量指数; CRP: C反应蛋白; ESR: 血沉.

间不等^[7]. 本病例对照研究发现在CD组及NC组中均存在维生素D缺乏, 缺乏检出率分别为86.7%、62.5%, 提示并支持了维生素D缺乏在普通人群较为常见, 而在CD患者中尤为突出, 而本研究结果高于文献报道^[7], 原因可能是由于本研究所有病例采血时间均在日照不足的冬季, 故整体维生素D水平偏低, 且本研

表 4 CD患者不同临床指标对血清25OHD水平的影响

临床因素	n	25OHD(ng/mL)	P值
日照时间(min)			0.022
<30	25	10.33 ± 5.75	
≥30	20	14.47 ± 5.91	
类克应用史			0.002
是	16	14.19 ± 6.21	
否	29	8.51 ± 3.95	
活动期			0.010
是(CDAI ≥ 150分)	18	9.36 ± 4.43	
否(CDAI < 150分)	27	14.05 ± 6.44	

CDAI: CD的疾病活动度指数.

究为小样本的单中心研究从而可能导致选择性偏倚.

导致CD患者维生素D缺乏的因素很多, 有文献报道年龄、性别、小肠炎症、糖皮质激素的使用可影响血清25OHD水平^[7-9], 但本研究没有发现血清25OHD水平与年龄、性别、是否累及小肠等相关. 众所周知, 人体维生素D主要通过皮肤受紫外线照射后合成, 本研究发现日照时间<30 min/d的患者血清25OHD水平明显低于日照时间>30 min/d的患者. 本研究亦发现BMI与25OHD水平呈正相关, BMI一定程度上反应了机体的营养状

态, 故随着BMI在一定范围内的增长可以促进25OHD水平的升高, 文献报道BMI ≥ 30 kg/m²为维生素D缺乏的危险因素^[7], 而本研究中所纳入病例BMI最大为29.01 kg/m², 故没有发现该统计学差异。

有大量实验室证据证实维生素D与CD疾病活动度相关。在实验性炎症性肠病小鼠模型中, 维生素D缺乏会导致更加严重的体质量减轻及生长迟缓, 在同样的模型中, 补充维生素D后可以改善小鼠的症状^[10]。在横断面研究及少量的小型临床试验中亦阐述了维生素D及其与CD疾病活动度的关系。Jørgensen等^[11]的研究显示维生素D水平与CD患者的CDAI评分, 血清C反应蛋白水平呈负相关, 国内Tan等^[12]的病例对照研究中显示活动期的CD患者的血清25OHD水平显著低于病情处于缓解期的患者, Ananthakrishnan等^[13]发现维生素D缺乏将会增加CD相关的手术风险及住院治疗率, 且随着血清25OHD水平的降低, 住院治疗率随之增加, 呈现剂量依赖性效应。在一项含有94例CD缓解期患者的临床试验中, 予以补充维生素D的治疗组的疾病复发率较安慰剂组的低^[14]。本研究显示活动期CD患者较缓解期CD患者血清25OHD水平更低, 且血清25OHD水平与活动度指标CRP、ESR均呈负相关, 与既往研究结果相符。

本研究亦发现使用类克治疗的CD患者血清25OHD水平较未使用该药物的患者高。Pichler等^[15]曾报道经类克治疗后的CD患者血清25OHD水平将明显上升, 其原因不仅因为类克促进肠黏膜愈合从而改善了维生素D的吸收, 也与系统性炎症改善有关。在活动期CD患者中, 干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)和活化的T细胞可以促进外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)表面的VDR表达, 而肿瘤坏死因子, IFN- γ 以及白介素-1可以诱导炎症环境中单核细胞表达CYP27B1酶, 该酶的表达可以促进25OHD转换为1,25(OH)₂D, 从而激活VDR后在炎症局部发挥免疫调节作用。活动期CD患者中25OHD水平下降, 但PBMCs、VDR以及CYP27B1代偿性增加以增加1,25(OH)₂D的生成, 类克治疗可以改变以上情况^[16]。

维生素D与CD发病之间的因果关系目前仍不清楚。虽然在动物实验以及流行病学研究

中, 已经有证据证实维生素D在CD发病机制中起作用, 但相对应的临床试验非常有限, 故未来需要大型的随机对照试验来进一步研究其中的因果关系。而且我们认为需要对所有CD患者进行定期检测维生素D水平, 根据检测结果合理的补充维生素D。

应用要点

CD患者普遍缺乏维生素D, 建议临床医生对所有CD患者定期检测维生素D水平, 根据检测结果合理的补充维生素D。

4 参考文献

- 1 Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 49-62 [PMID: 21317994 DOI: 10.1177/1756283X10377820]
- 2 Xue LN, Xu KQ, Zhang W, Wang Q, Wu J, Wang XY. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 54-60 [PMID: 22467262 DOI: 10.1002/ibd.22966]
- 3 Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776 [PMID: 18694980 DOI: 10.1210/er.2008-0004]
- 4 Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216 [PMID: 17962355 DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007]
- 5 庞圆, 方莹, 周影. 维生素D与炎症性肠病的相关性研究进展. *新医学* 2015; 46: 341-345
- 6 Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 204-205 [PMID: 17234402]
- 7 Basson A. Vitamin D and Crohn's disease in the adult patient: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 438-458 [PMID: 24154811 DOI: 10.1177/0148607113506013]
- 8 Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 324-344 [PMID: 22686333 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05181.x]
- 9 Farraye FA, Nimitphong H, Stucchi A, Dendrinis K, Boulanger AB, Vijeswarapu A, Tanenbaum A, Biancuzzo R, Chen TC, Holick MF. Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2116-2121 [PMID: 21910173 DOI: 10.1002/ibd.21595]
- 10 Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648-2652 [PMID: 11053501]
- 11 Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heickendorff L, Dahlerup JF. Active Crohn's

■ 同行评价

本文研究通过测定CD患者群体中血清25OHD水平, 探讨与CD血清25OHD水平相关的临床因素, 对于临床CD的防治具有一定意义.

- disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e407-e413 [PMID: 23403039]
- 12 Tan B, Li P, Lv H, Li Y, Wang O, Xing XP, Qian JM. Vitamin D levels and bone metabolism in Chinese adult patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2014; 15: 116-123 [PMID: 24354597 DOI: 10.1111/1751-2980.12118]
- 13 Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cai T, Cheng SC, Savova G, Chen P, Szolovits P, Xia Z, De Jager PL, Shaw SY, Churchill S, Karlson EW, Kohane I, Plenge RM, Murphy SN, Liao KP. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1921-1927 [PMID: 23751398 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182902ad9]
- 14 Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, Bartels LE, Kelsen J, Christensen LA, Dahlerup JF. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 377-383 [PMID: 20491740 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355]
- 15 Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr* 2014; 103: e69-e75 [PMID: 24237381 DOI: 10.1111/apa.12448]
- 16 Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC. Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 856-860 [PMID: 24681654 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000016]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

刘娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文撰写、资料收集及文献检索由刘娜完成; 此课题由刘娜与刘希双共同设计; 内镜操作由刘希双、孙学国及路艳艳完成; 审校由刘希双完成。

通讯作者: 刘希双, 教授, 主任医师, 266003, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科, liuxishuang1@sina.com
电话: 0532-82913151

收稿日期: 2016-05-01

修回日期: 2016-05-10

接受日期: 2016-05-16

在线出版日期: 2016-06-18

Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps

Na Liu, Xi-Shuang Liu, Xue-Guo Sun, Yan-Yan Lu

Na Liu, Xi-Shuang Liu, Xue-Guo Sun, Yan-Yan Lu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2016-05-01

Revised: 2016-05-10

Accepted: 2016-05-16

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the discrepancy of pathological diagnosis between tissue biopsy and resection of

colon polyps, and explore the main influencing factors to improve the accuracy of biopsy methods.

METHODS: This study retrospectively analyzed 161 colon polyps from 142 patients who underwent polyp resection at our hospital (patients with polyps of at least 1.0 cm in diameter). The discrepancy in the pathological diagnosis between endoscopic biopsy and resected tissues of colon polyps was evaluated. Factors that contributed to such discrepancy were analyzed.

RESULTS: The concordance rate of pathological diagnosis between endoscopic biopsy and resection was 51% (82/161), and the discrepancy rate was 49% (79/161). The lesion size was the main factor that undermined the diagnostic accuracy of biopsy (1.0-1.9 cm, the discrepancy rate was 42%; ≥ 2.0 cm, the discrepancy rate was 65%; $P < 0.05$).

CONCLUSION: The pathological diagnosis by endoscopic biopsy of colon polyps is of limited accuracy, especially in larger diameter polyps.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colon polyps; Endoscopic biopsy; Endoscopic resection; Pathological diagnosis

Liu N, Liu XS, Sun XG, Lu YY. Comparison of pathological diagnosis between tissue biopsy and endoscopic resection of colon polyps. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2743-2747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2743>

背景资料

随着结肠镜的普及, 结肠息肉发现率也越来越高, 对于直径较大的息肉一般先行活检明确息肉性质后, 再选择合适的息肉处理方式, 但有研究表明, 活检病理准确性低, 因此明确影响活检术准确性的主要因素, 如何提高活检准确性值得探究。

同行评议者

顾国利, 副主任医师, 空军总医院普外科

■ 研究前沿

结肠息肉活检术病理诊断存在局限性, 明确影响其准确性主要因素, 并通过窄带成像技术联合放大内镜(narrow band imaging-magnified endoscope, NBI-ME)靶向活检, 从而减少漏诊、误诊率。可增加NBI-ME、活检术与全瘤切除术病理诊断结果的随机对照研究, 从而更加明确三种方法的准确性。

摘要

目的: 通过分析结肠息肉内镜下活检术与全瘤切除术病理诊断的差异, 探究两者存在差异的主要影响因素及提高活检术准确性的方法。

方法: 回顾性分析在青岛大学附属医院行内镜下息肉切除术的142例患者的资料, 共发现161枚息肉(结肠息肉直径 ≥ 1.0 cm), 评估其活检病理与全瘤切除术病理间差异, 并对造成差异的主要影响因素做相关分析。

结果: 结肠息肉活检病理诊断与切除术后病理诊断一致率为51%(82/161); 不一致率为49%(79/161)。息肉直径为影响活检术准确性的主要因素(1.0-1.9 cm, 病理不一致率为42%; ≥ 2.0 cm, 不一致率为65%, 差别有统计学意义)。

结论: 与全瘤切除术比较, 活检术的病理诊断结果准确性低, 尤其见于直径较大息肉。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠息肉; 活检术; 全瘤切除术; 病理诊断

核心提示: 回顾性分析142例患者的资料, 明确息肉直径是造成活检术与全瘤切除术病理诊断差异的主要因素, 并利用窄带成像技术联合放大内镜靶向活检, 无需增加活检数量, 便可极大的提高活检准确性, 指导结肠息肉的后续处理。

刘娜, 刘希双, 孙学国, 路艳艳. 结肠息肉活检术与全瘤切除术病理诊断的对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2743-2747 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2743>

0 引言

结肠息肉是消化科的常见病、多发病, 其发病隐匿。随着结肠镜的应用增多以及人们健康意识增强, 结肠息肉的发现率越来越高, 人群发生率约为10%^[1]。全结肠镜检查被公认为是结肠肿瘤诊断的金标准^[2], 可以预防大约80%的结肠直肠癌^[3]。而病理诊断可以更好地对息肉性质进行分型, 对治疗方案的选择与随访策略起到至关重要的作用。然而有研究表明, 活检病理与全瘤切除术病理存在一定差异性^[4]。活检病理有一定局限性, 不能代表整个息肉病变特

征。因此, 评估影响活检术准确性的主要因素及如何提高活检术准确性是个值得探讨的问题。本文通过分析患者的结肠镜检查结果及病理诊断结果, 探究内镜下活检术的可靠性及影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料 收集青岛大学附属医院崂山区消化内科在2014-10/2015-10行结肠镜检查及治疗的患者资料, 其中142例患者纳入该项研究, 男性96例, 女性46例, 年龄37-84岁, 平均59.67岁 ± 9.1 岁。病例入选标准: (1)行结肠镜检查发现结肠息肉, 并在1-4 wk内行结肠镜下息肉切除术的患者(息肉直径 ≥ 1.0 cm); (2)肠道准备良好, 不影响结肠黏膜的观察; (3)结肠镜到达回盲部; (4)病历资料齐全。病例剔除标准: (1)息肉治疗前未行肠镜下息肉钳夹活检术或息肉切除后息肉没能回收的患者; (2)结肠息肉直径 < 1.0 cm的患者; (3)炎症性肠病、家族遗传性息肉病、P-J综合征; (4)肠道准备不良, 影响黏膜观察及操作的患者; (5)病历资料不齐全。

1.2 方法 所有患者均行结肠镜检查, 认真记录患者息肉的大小、形态、病理、每个息肉取2-4块送病理(息肉大小以活检钳打开时两钳瓣之间的距离约0.6 cm为标准进行估计)。根据山田息肉分型法息肉形态分为无蒂息肉(I型)、亚蒂息肉(II、III型)和有蒂息肉(IV型)^[5]。根据Morson^[6]组织学病理分为: 非腺瘤性息肉、腺瘤性息肉、低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变, 其中腺瘤性息肉又分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、混合性腺瘤。根据息肉特点选择合适的器械, 设计合理的切除方法, 并将切除的息肉回收送病理。组织病理学检查将肠息肉标本固定于40 g/L甲醛中, 常规石蜡包埋, 4 μ m切片。由青岛大学附属医院病理科专家根据世界卫生组织结直肠肿瘤分类进行审阅^[7]。

统计学处理 数据采用SPSS17.0软件分析, 计数资料采用卡方检验, 一致性检验采用Kappa分析, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 息肉直径与病理诊断结果 直径在1.0-1.9 cm息肉数量占70%, 直径 ≥ 2.0 cm息肉占30%。

■ 相关报道

有研究表明, 活检术病理诊断结果准确性低, 影响其准确性因素多种多样, 包括息肉直径, 活检数量, 息肉部位等, 建议对于结肠息肉要尽早行内镜下息肉切除术。

表 1 息肉直径与病理诊断结果 %*(n1/n)*

息肉直径	一致率	不一致率	合计
1.0-1.9 cm	58(65/112)	42(47/112)	70(112/161)
≥2.0 cm	35(17/49)	65(32/49)	30(49/161)
合计	51(82/161)	49(79/161)	161

表 2 息肉形态与病理诊断结果 %*(n1/n)*

息肉形态	一致率	不一致率	合计
有蒂	57(24/42)	43(18/42)	26(42/161)
亚蒂	52(28/54)	48(26/54)	34(54/161)
无蒂	40(26/65)	60(39/65)	40(65/161)
合计	51(82/161)	49(79/161)	161

直径≥2.0 cm息肉病理结果不一致率(65%)明显高于直径1.0-1.9 cm息肉(42%), 两组差别有统计学意义($\chi^2 = 7.43, P < 0.05$)(表1)。

2.2 息肉形态与病理诊断结果 无蒂息肉占总数40%, 有蒂息肉数量相对较少(26%), 无蒂息肉病理诊断结果不一致率在3种息肉形态中最高(60%), 有蒂息肉不一致率最低(43%), 但组间差别并无统计学意义($\chi^2 = 0.27, 3.01, 1.67, P > 0.05$)(表2)。

2.3 活检病理与全瘤切除术后病理诊断比较 142例患者共发现161枚直径≥1.0 cm息肉。82枚(51%)息肉的活检病理结果与息肉切除术后病理结果一致, 有79枚(49%)息肉不一致。在病理诊断为非腺瘤性息肉、管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、癌变, 术后病理诊断不一致率分别为50%(9/18)、20%(65/81)、30%(19/27)、20%(4/5)、26%(20/27)、33%(6/9)、40%(12/20)。非腺瘤性息肉不一致率最高, 达50%, 活检时非腺瘤性息肉为18例, 全瘤切除术后非腺瘤性息肉为9例, 切除术后有8例非腺瘤性息肉被证实为管状腺瘤, 1例证实为混合型腺瘤; 其次为癌变息肉, 活检时为12例, 全瘤切除术后为20例, 活检时有4例被诊断为高级别上皮内瘤变, 1例诊断为低级别上皮内瘤变, 1例诊断为绒毛状腺瘤, 2例诊断为混合型腺瘤, 不一致率达40%; 管状腺瘤、绒毛状腺瘤的不一致率相对较低, 分别为20%。比较内镜下活检术与全瘤切除术的病理结果, 得到Kappa系数为0.33($P < 0.01$), 两者存在显著

的不一致(表3)。

3 讨论

目前对胃肠道息肉的处理尚无统一标准, 青岛大学附属医院一般先行息肉活检, 待病理明确后, 再行内镜下息肉切除术。然而息肉活检病理结果准确性较低, 并不能反映整个息肉性质^[8,9]。据统计, 结肠腺瘤癌变率为1.7%-20.8%^[10]。所以, 单纯凭借活检诊断息肉性质, 容易产生漏诊、误诊, 不利于结肠息肉后续的治疗和追踪随访。因此, 探究影响活检术准确性的主要因素, 提高活检阳性率尤为重要。

本研究发现直径较大的息肉, 活检时钳取的组织更不能代表整个腺瘤, 原因可能是大息肉包含多种组织成分, 且分布不同, 活检时钳取组织较局限所致, 而且直径超过2.0 cm被认为是腺瘤性息肉恶变的危险因素^[11]。因此, 对于直径≥2.0 cm息肉更加小心, 可多部位取活检, 英国胃肠病推荐对于直径>1.0 cm息肉, 内镜下取3-4块活检标本^[12]。有蒂息肉、亚蒂息肉和无蒂息肉之间比较, 无蒂息肉是最常见的息肉形态(40%), 其病理结果不一致率高达60%, 有蒂息肉相对少见(26%), 不一致率也是最低的(43%), 但三者差别并无统计学意义, 这可能与本研究样本量过少, 缺乏对相关危险因素的大样本随机对照研究有关。因此, 对于常见的无蒂息肉也需要特别小心; 在病理诊断不一致性中, 炎性息肉占有最高比率(50%), 可能因为直径≥1.0 cm的息肉, 炎性、增生性较少, 且一部分伴有肠道黏膜炎症改变, 易诊断为非腺瘤性息肉。

从上表中也可以看出, 不论是活检术还是全瘤切除术, 管状腺瘤数量最多(65/161), 所以管状腺瘤是最常见的息肉性质。单纯的绒毛状腺瘤较少见(4/161), 一般都是以管状绒毛状腺瘤形式混合存在。在进展期腺瘤当中, 活检时构成比明显少于全瘤切除术的构成比, 尤其是癌变息肉不一致率高达40%, 与国外报道42%大体一致^[13]。说明在活检时容易低估息肉的危险性。对于进展期腺瘤, 应尽早行全瘤切除术, 防止息肉恶变。

本研究中, 内镜下活检术与全瘤切除术病理诊断的一致性为51%, 低于彭春燕等^[14]一致性58%, 可能与息肉直径较大有关。内镜下161例息肉活检病理与全瘤切除后病理诊断差异

■ 创新盘点

活检术影响着结肠息肉的后续处理, 但是其准确性较低, 不能代表整个息肉的病变特征, 如何提高其准确性? 本文系统的分析了影响活检术准确性的主要因素, 并且例证了NBI-ME对于诊断结肠息肉性质优越性, 靶向活检, 提高活检阳性率, 指导息肉后续治疗。

应用要点

通过分析影响活检术准确性的主要因素,在实际工作中,对于这些危险因素要更加小心,避免活检时漏诊、误诊,对于NBI-ME提示的进展期腺瘤,要尽早行内镜下息肉切除术,防止息肉恶变。

表 3 内镜下活检病理与全瘤切除术后病理诊断比较 (n)

内镜下活检术病理	全瘤切除术后病理							合计
	非腺瘤性	管状腺瘤	混合型	绒毛状	低级别	高级别	腺癌	
非腺瘤性	6	11	1	0	0	0	0	18
管状腺瘤	3	47	14	1	12	4	0	81
混合型	0	2	7	1	5	2	2	19
绒毛状	0	0	0	1	1	2	1	5
低级别	0	5	5	1	8	0	1	20
高级别	0	0	0	0	1	1	4	6
腺癌	0	0	0	0	0	0	12	12
合计	9	65	27	4	27	9	20	161

较大,还可能与以下几方面有关:不同医院内镜设备不同,内镜医师操作熟练程度不同、活检部位、活检深浅、活检组织的大小、肿瘤生长方式与深度、肿瘤生长速度、钳取时组织破坏程度和病理医生的诊断标准等。因此,为避免肠镜的漏诊率和误诊率,还要结合肠镜所见及临床资料进行全面分析。

既然钳夹活检术存在着漏诊率和误诊率,那么我们该如何提高其准确性,以便指导息肉后续处理呢?内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI)作为一种“不需染料的色素内镜”^[15],通过对不同波长光波的切换,可分别突出显示黏膜或血管的状态,放大内镜(magnified endoscope, ME)将病灶放大100-200倍,更好的观察结肠黏膜表面腺管开口^[16,17]。ME-NBI能非常有效地靶向检测可疑病变,对活检视野进行直接定位,靶向活检,即使钳夹少量组织,便能极大地提高活检的阳性率;也可以准确区别非腺瘤性及腺瘤性息肉,鉴别良、恶性病变^[18,19],为结肠息肉及其癌前病变的性质做出实时诊断,指导内镜下活检及治疗。据统计,其诊断病变是否为肿瘤性的准确率、敏感性和特异性分别为95.4%、98.0%和92.0%^[20]。

除此之外,即使是直径<0.5 cm的息肉,也存在活检病理与切除术后病理不符的现象^[21]。对于结肠多发的小息肉若逐个活检则会增加医护人员的工作量,相应地,不适宜的活检和治疗可增加患者的经济负担和痛苦,而且活检后不利于肠道黏膜观察,增加漏诊率。ME-NBI不仅可以明确息肉性质,也可以提高腺瘤的发现率,尤其是那些小型的(直径<0.5 cm)腺瘤,从而避免大量的非必需的活检和对非肿瘤性

病变的移除。

总之,(1)活检术诊断息肉性质不一定可靠,而全瘤切除术后病理诊断准确性高,是后续治疗的关键;(2)息肉直径是影响活检准确性的主要因素,尤其是直径≥2.0 cm的息肉钳夹活检术的误诊、漏诊率更高,ME-NBI可以靶向定位活检,无需增加活检数量,便可极大提高活检阳性率;(3)对于结肠多发的小息肉可通过NBI定位漏诊的病变,进而明确病变性质,减少非必要的组织活检,已成为胃肠道检查的重要方法。

4 参考文献

- 1 张志梅,王璐,王海燕,孔庆云,杨聪颖. 结直肠息肉739例临床病理分析. 现代诊断与治疗 2012; 23: 1552-1553
- 2 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. Grading of distal colorectal adenomas as predictors for proximal colonic neoplasia and choice of endoscope in population screening: experience from the Norwegian Colorectal Cancer Prevention study (NORCCAP). *Gut* 2003; 52: 398-403 [PMID: 12584223]
- 3 Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2866-2877 [PMID: 17227527]
- 4 Zhang Q, Lian ZY, Chen ZY, Wang Z, Chen Cd, An SL, Gong W, Zhi FC, Liu Sd. Low discrepancy between tissue biopsy plus magnifying endoscopy with narrow-band imaging and endoscopic resection in the diagnosis of gastric epithelial neoplasia (STROBE). *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1092 [PMID: 26166094 DOI: 10.1097/MD.0000000000001092]
- 5 Fukutomi H. [Endoscopic diagnosis of protruding lesions of the stomach]. *Iryo* 1967; 21: 940-946 [PMID: 5582995]
- 6 Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumors. In: International histological classification of tumors. No. 15. Geneva : World Health Organization, 1976: 67-69
- 7 Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health

- Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of digestive system. No. 2. Lyon: IARC Press, 2000: 105-118
- 8 欧希龙, 孙为豪, 曹大中, 俞谦, 俞婷, 张有珍, 吴白英. 大肠息肉及恶性肿瘤活检与整体病理诊断差异性分析. *中华消化内镜杂志* 2004; 21: 277-279
- 9 Sung HY, Cheung DY, Cho SH, Kim JI, Park SH, Han JY, Park GS, Kim JK, Chung IS. Polyps in the gastrointestinal tract: discrepancy between endoscopic forceps biopsies and resected specimens. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 190-195 [PMID: 19092673 DOI: 10.1097/MEG0b013e3283140ebd]
- 10 Sakamoto T, Mitsuzaki K, Utsunomiya D, Matsuda K, Yamamura S, Urata J, Kawakami M, Yamashita Y. Detection of flat colorectal polyps at screening CT colonography in comparison with conventional polypoid lesions. *Acta Radiol* 2012; 53: 714-719 [PMID: 22821957 DOI: 10.1258/ar.2012.110685]
- 11 Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 714-717 [PMID: 8677935]
- 12 Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59: 1270-1276 [PMID: 20675692 DOI: 10.1136/gut.2009.182089]
- 13 Nahas SC, Imperiale AR, Araújo SE, Aisaka AA, Sobrado Júnior CW, Habr-Gama A, Pinotti HW. [Villous and tubulovillous adenomas of the colon and rectum. Results in 30 patients]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998; 53: 162-168 [PMID: 9922493]
- 14 彭春燕, 石向阳. 结肠息肉内镜下活检术与切除后的病理诊断比较. *安徽卫生职业技术学院学报* 2014; 13: 35-36
- 15 刘志国, 郭学刚, 孙安华, 张宏博, 张筱茵, 吴开春. 内镜窄带成像技术的临床应用体会. *中国消化内镜* 2008; 2: 41-48
- 16 Ikematsu H, Saito Y, Tanaka S, Uraoka T, Sano Y, Horimatsu T, Matsuda T, Oka S, Higashi R, Ishikawa H, Kaneko K. The impact of narrow band imaging for colon polyp detection: a multicenter randomized controlled trial by tandem colonoscopy. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1099-1107 [PMID: 22441532 DOI: 10.1007/s00535-012-0575-2]
- 17 陈慧芳, 刘志军, 刘徽. 窄带成像技术在大肠息肉诊断中的临床应用. *中国现代医生* 2014; 52: 149-150
- 18 黄润全, 黄植强, 谢克亮, 杨育如, 戚良有, 夏羿, 梁善玲. 微探头超声内镜联合放大内镜和窄带成像技术在消化道隆起病变中的临床应用. *广东医学* 2011; 32: 2820-2822
- 19 詹丽英, 李志晋, 胡俊, 叶晶珠, 童春华. 内镜智能分光比色放大结肠镜在早期大肠癌及癌前病变诊断中的应用. *南昌大学学报(医学版)* 2011; 51: 76-77
- 20 Dai J, Shen YF, Sano Y, Li XB, Xue HB, Zhao YJ, Gao YJ, Song Y, Ge ZZ. Evaluation of narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal lesions: is a learning curve involved? *Dig Endosc* 2013; 25: 180-188 [PMID: 23368810 DOI: 10.1111/j.1443-1661]
- 21 刘希双, 刘思良, 王光兰, 戴素美, 张民生, 张翠萍. 结肠良恶性肿瘤的关系及其发病规律. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1235-1238

同行评价

本文对结肠息肉活检和全瘤切除之后的病理结果进行对比, 得出确切的研究结论, 对结肠息肉的临床诊治具有一定的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇

■背景资料

贝伐珠单抗或西妥昔单抗联合标准化疗是转移性结直肠癌患者的标准治疗。使用西妥昔单抗前必须检测K-ras基因状态, 而贝伐珠单抗疗效不受K-ras基因状态影响, 且价格更便宜, 患者经济承受力更高。制定不可切除转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者靶向治疗决策时应综合考虑疗效、安全性、经济等多种因素, 贝伐珠单抗联合各种化疗是mCRC治疗的优化选择。

曲颜丽, 赛福丁·克尤木, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

曲颜丽, 副主任医师, 主要从事消化肿瘤综合治疗及化疗。

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目, No. 320.6750.13330.

作者贡献分布: 病例观察与统计分析由曲颜丽完成; 曲颜丽与赛福丁·克尤木负责收集数据; 唐勇负责审核数据; 论文撰写与修改由曲颜丽、赛福丁·克尤木及唐勇完成。

通讯作者: 唐勇, 主任医师, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科. ae717ty@163.com
电话: 0991-7819112
传真: 0991-7819116

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-15
接受日期: 2016-05-23
在线出版日期: 2016-06-18

Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer

Yan-Li Qu, Saifuding·Keyoumu, Yong Tang

Yan-Li Qu, Saifuding·Keyoumu, Yong Tang, Department of Digestive Tumors, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Jie-Ping Wu Medical Foundation for Clinical Research, No. 320.6750.13330.

Correspondence to: Yong Tang, Chief Physician, Department of Digestive Tumors, the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous

Region, China. ae717ty@163.com

Received: 2016-04-21

Revised: 2016-05-15

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC).

METHODS: Seventy-one patients with mCRC treated with bevacizumab combined with chemotherapy at the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from January 2012 to July 2015 were retrospectively analyzed. Clinical efficacy and bevacizumab-related adverse reactions were observed. Efficacy assessment was conducted after at least 2 cycles of bevacizumab therapy. Adverse reactions were recorded in each therapy cycle.

RESULTS: Of 71 patients with mCRC, the response rate (RR) was 29.6% and disease control rate (DCR) was 78.9%. RR and DCR were 35.6% and 88.9% in the first-line treatment group, respectively, and 19.2% and 61.5% in the second-line treatment group, respectively. Median PFS and OS were 8.2 and 20.9 mo in the first-line treatment group, respectively, and 4.4 and 14.7 mo in the second-line treatment group, respectively. PFS of patients with or without maintenance therapy after the first-line treatment was 11.7 and 7.7 mo, respectively ($P < 0.0001$). Adverse

■同行评议者

张明鑫, 主治医师, 第四军医大学唐都医院消化内科

events related to bevacizumab included hypertension, proteinuria and hemorrhage, which were mostly grade 1-2.

CONCLUSION: Treatment of mCRC with bevacizumab plus chemotherapy is effective. The initiation of bevacizumab in the first-line treatment provides long-term survival. The PFS of patients receiving maintenance treatment with bevacizumab is better than that of patients without maintenance treatment. Bevacizumab-related toxicity is mild and can be well tolerated.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Bevacizumab; Chemotherapy; Metastatic colorectal cancer

Qu YL, Saifuding•Keyoumu, Tang Y. Efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2748-2754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2748>

摘要

目的: 观察贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的疗效和安全性。

方法: 回顾分析2012-01/2015-07在新疆肿瘤医院接受贝伐珠单抗联合化疗的mCRC患者71例, 观察其临床疗效和贝伐珠单抗相关的不良反应。至少2个周期贝伐珠单抗治疗后评估疗效, 每周期治疗后记录不良反应。

结果: 71例mCRC患者, 客观缓解率(response rate, RR)为29.6%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为78.9%。一线治疗组RR为35.6%, DCR为88.9%。二线治疗组RR为19.2%, DCR为61.5%。一线治疗组中位无进展生存时间(median progress-free survival, mPFS)和中位总生存时间(median overall survival, mOS)分别为8.2 mo和20.9 mo。二线治疗组的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo。一线化疗后接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P<0.0001$)。与贝伐珠单抗治疗相关的不良反应主要为高血压、蛋白尿和出血等, 绝大多数为1-2级。

结论: 本研究表明贝伐珠单抗联合化疗对mCRC患者是获益的, 一线使用贝伐珠单抗

联合化疗能带来更长生存, 维持治疗可延缓病情进展。与贝伐珠单抗治疗相关的不良反应较轻, 患者的耐受性较好。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 贝伐珠单抗; 化疗; 转移性结直肠癌

核心提示: 我国的结直肠癌发病率上升较快, 而有远处转移的结直肠癌患者, 其5年生存率仅为10%。靶向药物联合化疗已成为转移性结直肠癌患者治疗的重要选择。贝伐珠单抗因具有高效、安全和良好的药物经济性等多重优势, 临床研究表明贝伐珠单抗联合化疗在转移性结直肠癌一线、二线、跨线、维持治疗使用均带来生存获益。

曲颜丽, 赛福丁•克尤木, 唐勇. 贝伐珠单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2748-2754 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2748.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2748>

0 引言

结直肠癌是常见恶性肿瘤之一, 近年来我国结直肠癌发病呈快速上升趋势, 据中国恶性肿瘤发病和死亡分析显示2012年结直肠癌发病率居第4位, 死亡率居第5位^[1]。确诊为结直肠癌的患者大约50%-60%发生转移, 而且其中的80%-90%为不可切除肝转移, 需要接受全身治疗。临床研究显示靶向联合化疗使转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者生存可延长至30 mo^[2], 指南推荐单纯化疗或与靶向药物联合是姑息化疗基本方案。

血管生成是肿瘤发生发展的关键驱动因素, 血管生成的关键调节因素是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和其受体的相互作用。贝伐珠单抗作为人源化单克隆抗VEGF抗体, 通过阻止VEGF与受体的结合, 抑制肿瘤新生血管生成和内皮细胞增殖, 起到抗肿瘤作用^[3]。由于AVF2107研究^[4]结果FDA于2004年批准贝伐珠单抗联合IFL作为mCRC一线化疗治疗。而后多项RCT研究^[4-10]表明贝伐珠单抗联合化疗在mCRC的各线及维持治疗中均有一定的疗效。本研究回顾性分析新疆肿瘤医院2012-01/2015-07使用贝伐珠单抗联合化疗治疗71例mCRC患者的治疗效果和安

■ 研究前沿

总体上来看, 靶向药物联合化疗治疗转移性结直肠癌患者得到了很大的改善, 生存期较前明显延长。希望在今后的工作中能够明确贝伐珠单抗的疗效预测标志物和最适化疗方案, 使得患者获益最大化, 真正实现肿瘤的个体化治疗。

■ 相关报道

基于大样本量的80405研究显示KRAS野生型的转移性结直肠癌患者一线治疗接受贝伐珠单抗或西妥昔单抗联合用FOLFOX或FOLFIRI均达到了大约29 mo的OS获益. 因此两种药物均为一线治疗中合理的药物.

全性, 现将总结如下.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆肿瘤医院2012-01/2015-07收治的应用贝伐珠单抗联合化疗治疗mCRC患者共71例, 患者均有经影像学证实的临床可评价的客观指标, 且接受至少2周期的贝伐珠单抗联合化疗. 所有患者心、肝、肾、骨髓功能基本正常, 心电图基本正常. 其中男性40例(56.3%), 女性31例(43.7%); 中位年龄56岁; 最为常见的远处转移为肝转移(70.4%). 患者基本情况如表1.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者均采用贝伐珠单抗联合化疗, 化疗方案为FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、XELIRI、单药卡培他滨, 贝伐珠单抗为NCCN推荐根据化疗方案给予7.5 mg/kg, 每3 wk重复给药方案, 或5 mg/kg, 每2 wk重复给药方案. 具体如下: (1)mFOLFOX6方案: 奥沙利铂(OXA)85 mg/m² d1, 甲酰四氢叶酸(LV)200 mg/m² d1, 5-氟尿嘧啶(5-Fu)400 mg/m² d1, 5-Fu 2400 mg/m² civ 46 h, q2w; (2)XELOX方案: OXA 130 mg/m² d1, 卡培他滨(Cape)1000 mg/m² bid d1-14, q3w; (3)FOLFIRI方案: 伊立替康(CPT-11)180 mg/m² d1, LV 200 mg/m² d1, 5-Fu 400 mg/m² d1, 5-Fu 2400 mg/m² civ 46 h, q2w; (4)XELIRI方案: CPT-11 100-120 mg/m² d1、8, Cape 1000 mg/m² d1-14, q3w; (5)单药卡培他滨(Cape)方案: Cape 1250 mg/m² d1-14, q3w.

1.2.2 疗效及不良反应评价标准: 按RECIST1.1实体瘤疗效评价标准进行疗效评价, 分为: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD). 以CR+PR计算有效率(response rate, RR), 以CR+PR+SD计算疾病控制率(disease control rate, DCR). 无进展生存时间(progress-free survival, PFS): 化疗开始至肿瘤出现进展或发生因为任何原因的死亡之间的这段时间. 总生存时间(overall survival, OS): 从化疗开始至死亡或末次随访时间. 随访时间为治疗开始至随访截止日期、患者失访或死亡的时间. 不良反应按照美国国立癌症研究所常见毒性分级标准3.0版(NCI-CTC 3.0)进行评价. 对于2 wk方案的患者, 每3个周期行疗效评价. 每个周期均

进行不良反应评价.

1.2.3 随访: 随访方式为电话随访, 随访时间为治疗开始至末次随访时间, 末次随访时间为2016-02-28或死亡、失访时间.

统计学处理 用SPSS16.0软件进行统计学处理, 近期疗效用 χ^2 检验, 生存期采用Kaplan-Meier方法分析, Log-rank方法检验. 当 $P<0.05$ 时, 差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗情况 患者均采用贝伐珠单抗联合化疗, 无失访患者. 全组贝伐珠单抗中位用药4.5 mo(0.75-12.00 mo). 首次联合化疗方案分别为: 以OXA为基础(FOLFOX、XELOX)的41例, 以CPT-11为基础(FOLFIRI、XELIRI)的26例, 采用单药Cape的4例. 一线治疗45例, 二线治疗24例, 三线治疗2例. 一线治疗中71.1%患者采用以OXA为基础化疗方案, 总治疗过程中位贝伐珠单抗用药6.0 mo; 二线治疗中62.5%患者采用以CPT-11为基础化疗方案, 总治疗过程中位贝伐珠单抗用药3.0 mo; 三线治疗患者均采用以OXA为基础化疗方案, 中位贝伐珠单抗用药1.5 mo. 患者治疗情况如表2.

全组患者后续治疗: 一线治疗45例患者中维持治疗者18例, 有41例患者进展, 1例患者死亡, 3例未进展; 二线治疗24例有22例进展, 2例未进展; 三线治疗2例患者均治疗后很快进展. 各线患者进展后的后续治疗如表3.

2.2 近期疗效 因三线患者仅2例, 分析时将二线和三线治疗合并为二线组. 全组患者RR为29.6%, DCR为78.9%; 一线治疗组RR为35.6%, DCR为88.9%. 二线治疗组RR为19.2%, DCR为61.5%. 一线与二线治疗组RR和DCR有统计学差异(P 值分别为0.014, 0.007)(表4).

2.3 远期疗效 至随访结束(2016-02), 65例(91.5%)患者病变进展, 49例(69.0%)患者死亡. 中位的随访时间为14.9 mo(2.7-32.5 mo). 全组患者中位PFS(mPFS)和中位OS(mOS)分别为7.2 mo和19.0 mo. 一线治疗组患者mPFS和mOS分别为8.2 mo和20.9 mo. 二线治疗组患者的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo(表5). 一线化疗后维持治疗者18例, 接受维持治疗与未接受维持治疗的PFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P<0.0001$)(图1).

2.4 不良反应评价 71例患者均可评价不良反

表 1 71例mCRC患者临床一般特征

项目	n	百分比(%)
性别		
男	40	56.3
女	31	43.7
年龄(岁)		
年龄范围	38-76	
中位年龄	56	
ECOG评分(分)		
0	34	47.9
1	35	49.3
2	2	2.8
原发肿瘤部位		
结肠	30	42.3
直肠	41	57.7
病理类型		
高中分化	51	71.8
低分化	16	22.5
黏液、印戒	4	5.6
肿瘤转移部位		
肝	50	70.4
肺	30	42.3
腹膜	10	14.1
淋巴结	21	29.6
骨	12	16.9
其他	16	22.5
原发病灶手术切除		
否	24	33.8
是	47	66.2

mCRC: 转移性结直肠癌。

表 2 71例mCRC患者治疗情况 n(%)

线数	OXA为主	CPT-11为主	Cape
一线	32(71.1)	11(24.4)	2(4.4)
二线	7(29.2)	15(62.5)	2(8.3)
三线	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)

mCRC: 转移性结直肠癌; OXA: 奥沙利铂; CPT-11: 伊立替康; Cape: 卡培他滨。

应, 无治疗相关死亡。大多数不良反应与使用化疗药物有关, 无治疗相关死亡。化疗相关不良反应主要表现为恶心呕吐、骨髓抑制、腹泻、乏力、神经毒性、手足综合征等, 大多是1-2级; 3-4级毒性包括骨髓抑制9例(12.7%), 腹泻6例(8.5%), 神经毒性3例(4.2%), 手足综合征1例(1.4%)。应用贝伐珠单抗治疗相关的不良

表 3 贝伐珠单抗联合一线、二线及三线患者进展后的后续治疗

进展后的后续治疗	n(%)
一线	
贝伐珠单抗联合化疗	21(51.2)
化疗	10(24.4)
支持对症	10(24.4)
二线	
贝伐珠单抗联合化疗	5(22.7)
化疗	6(27.3)
支持对症	11(50.0)
三线	
支持对症	2(100.0)

表 4 贝伐珠单抗联合一线、二线治疗组患者的近期疗效

项目	一线组	二线组	合计	P值
疗效				
CR	0	0	0	
PR	16	5	21	
SD	24	11	35	
PD	5	10	15	
RR[n(%)]	16(35.6)	5(19.2)	21(29.6)	0.014
DCR[n(%)]	40(88.9)	16(61.5)	56(78.9)	0.007

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; RR: 有效率; DCR: 疾病控制率。

反应主要有高血压11例(15.5%)、蛋白尿8例(11.3%), 出血6例(8.5%), 心力衰竭1例(1.4%)等。高血压3级毒性2例(在治疗多疗程后出现), 经服用降压药降至正常; 出血表现为便血、牙龈出血、鼻衄、月经期延长并增加, 均程度轻, 对症治疗缓解, 无需停药; 1例患者使用贝伐珠单抗第15次时出现双下肢水肿, 脑尿钠肽(BNP)3540 pg/mL, 诊断心衰, 停药后经对症处理BNP渐降至正常。无动脉血栓、穿孔等发生(表6)。

3 讨论

决定患者预后的因素包括治疗效果、患者耐受性、治疗意愿等, 还有重要一点是经济状况。贝伐珠单抗是医保外药物, 虽有慈善赠药, 仅少部分患者经济可承受。新疆医科大学附属肿瘤医院使用贝伐珠单抗mCRC患者2012年12例, 2013年17例, 2014年23例, 2015-01/2015-07

■创新盘点

维持治疗是优化mCRC姑息治疗的重要策略和手段。本研究一线贝伐珠单抗联合化疗患者病情好转或稳定后, 采用贝伐珠单抗联合单药氟嘧啶类药物接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS有明显提高($P<0.0001$)。

应用要点

对转移性结直肠癌患者一线使用贝伐珠单抗联合化疗较二线能给患者带来更长生存; 对治疗有效或稳定患者维持治疗可延缓病情进展. 治疗前全面评估, 排除禁忌, 应用贝伐珠单抗是安全的.

表 5 贝伐珠单抗联合一线、二线治疗组患者的远期疗效 (mo)

治疗	mPFS	mOS
全组	7.2(6.1-8.4)	19.0(15.4-22.5)
一线组	8.2(6.2-10.2)	20.9(18.0-23.7)
二线组	4.4(3.4-5.5)	14.7(13.7-15.7)

mPFS: 中位无进展生存时间; mOS: 中位总生存时间.

表 6 贝伐珠单抗联合化疗的不良反

不良反应	1-2级	3级	4级
高血压	9	2	0
蛋白尿	8	0	0
出血	6	0	0
心力衰竭	1	0	0

19例. 本研究回顾性分析新疆医科大学附属肿瘤医院71例转移性结直肠癌患者应用贝伐珠单抗的疗效和安全性.

贝伐珠单抗与含氟尿嘧啶的标准一线治疗方案联用, 被证明使mCRC患者PFS及OS方面较单用化疗延长生存^[4-6]. BEAT研究^[11]表明贝伐珠单抗联合不同双药化疗方案(FOLFOX、XELOX、FOLFIRI)均使PFS和OS有一致生存获益. 我国学者研究亦表明一线贝伐珠单抗联合奥沙利铂为主方案(FOLFOX, XELOX)与联合伊立替康为主方案(FOLFIRI)的mPFS和mOS差异无统计学意义^[12]. 在二线治疗中, ECOG3200研究表明在疾病进展后二线接受贝伐珠单抗联合化疗的mCRC患者比单纯化疗有效率高, PFS及OS延长^[7]. ML18147研究显示一线贝伐珠单抗治疗后进展mCRC患者二线继续贝伐珠单抗联合化疗较单纯化疗延长mOS^[8]. 以上临床研究表明贝伐珠单抗联合化疗在mCRC一线、二线、跨线使用均带来生存获益.

本研究mCRC患者贝伐珠单抗联合化疗包括多种以氟尿嘧啶为基础化疗方案, 其中一线组患者的mPFS和mOS分别为8.2 mo和20.9 mo, 患者生存与我国学者研究^[13-15]结果相似, 并接近多个有关贝伐珠单抗关键RCT研究结果^[4,5]. 可能与一线组化疗总中位使用贝伐珠单抗时间为6 mo有关. 二线组患者的mPFS和mOS分别为4.4 mo和14.7 mo, 二线患者mPFS与我国

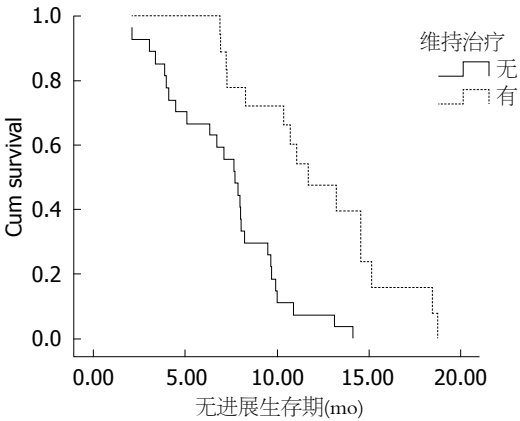


图 1 一线治疗组患者接受维持治疗与未接受维持治疗的疾病进展曲线.

学者研究结果一致^[14], 短于ECOG3200临床研究的mPFS^[7], 分析原因: 二线患者中位贝伐珠单抗用药3.0 mo; 患者二线再进展后30%患者放弃继续治疗, 仅支持对症治疗. 全组病例mPFS是7.2 mo, mOS是19.0 mo, 考虑: 直肠癌占56.5%, 均是不可切除mCRC; 二线及三线患者占36.6%; 全组患者进展后放弃继续治疗占34.8%; 即使进展后继续化疗或联合靶向治疗也存在剂量不足、疗程不够等因素. 从本研究及既往研究来看一线使用贝伐珠单抗联合化疗较二线使用能够给mCRC患者带来更长生存, 同时足剂量、足疗程的治疗是患者生存获益的保障.

维持治疗是优化mCRC姑息治疗的重要策略和手段. CAIRO3研究^[9]和AIO0207研究^[10]表明一线贝伐珠单抗联合化疗后维持治疗显著改善生存, 都支持氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗维持治疗.

2014年后新疆医科大学附属肿瘤医院疾病好转或稳定mCRC患者进行维持治疗. 本研究一线贝伐珠单抗联合化疗患者有18例(40%)病情好转或稳定后采用贝伐珠单抗联合单药氟嘧啶类药物进行维持治疗, 接受维持治疗与未接受维持治疗的mPFS分别为11.7 mo和7.7 mo($P<0.0001$). 本组维持治疗患者PFS长于RCT研究结果^[9,10], 可能原因是病例数较少, 存在偏倚. 本组中一线治疗维持治疗组18例患者中12例存活, 未维持治疗组23例患者仅1例患者存活, 维持治疗组OS尚未达到.

本研究中, 71例接受贝伐珠单抗联合化疗患者的RR为29.6%, DCR为78.9%; 一线

组RR为35.6%, DCR为88.9%, 二线组RR为19.2%, DCR为61.5%, 与我国学者研究^[12-15]结果一致, 可看出贝伐珠单抗联合化疗不论一线还是二线治疗优势在于疾病控制率高, 延缓病情发展。

贝伐珠单抗有关常见不良反应包括高血压、蛋白尿、出血, 少见的不良反应包括血栓栓塞、胃肠道穿孔、伤口愈合综合征、充血性心力衰竭等^[16,17]。本组患者与贝伐珠单抗相关的不良反应是高血压、出血、蛋白尿、心力衰竭等, 大多是1-2级, 耐受性好; 仅有2例3级毒性, 均是高血压, 经服用降压药降至正常; 1例心力衰竭患者在使用贝伐珠单抗第11次(维持治疗)时出现双下肢水肿, BNP 3540 pg/mL, 诊断心衰, 既往无高血压、冠心病史, 停药后经治疗BNP渐降至正常, 提示长疗程使用贝伐珠单抗需谨慎。我们在使用贝伐珠单抗时都是经过慎重选择患者, 对有胃肠道穿孔、感染、肠道明显出血、血栓栓塞、不可控制高血压等患者禁用, 对长疗程使用患者密切观察。因此治疗前全面评估, 排除禁忌, 治疗中密切观察不良反应, mCRC患者应用贝伐珠单抗是安全的。

总之, 本研究表明mCRC患者一线使用贝伐珠单抗联合化疗能给mCRC患者带来更长生存, 足剂量、足疗程的治疗是患者生存获益的保障; 对治疗有效或稳定患者维持治疗可延缓病情进展。本研究不良反应总体耐受性较好, 治疗前全面评估, 排除禁忌, 应用贝伐珠单抗是安全的。今后需开展前瞻性临床研究明确贝伐珠单抗联合化疗的最佳方案和最适宜患者, 实现患者的个体化治疗。

4 参考文献

- 1 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 左婷婷, 贾漫漫, 夏昌发, 邹小农, 赫捷. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2016; 25: 1-8
- 2 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065-1075 [PMID: 25088940 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4]

- 3 Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591 [PMID: 18596824 DOI: 10.1038/nrc2403]
- 4 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342 [PMID: 15175435 DOI: 10.1056/NEJMoa032691]
- 5 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019 [PMID: 18421054 DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9930]
- 6 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-1085 [PMID: 24028813 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2]
- 7 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544 [PMID: 17442997 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6305]
- 8 Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37 [PMID: 23168366 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1]
- 9 Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, Koopman M. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843-1852 [PMID: 25862517 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62004-3]
- 10 Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G, Stoehlmacher J, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, Quidde J, Trarbach T, Hinke A, Schmoll HJ, Arnold D. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin

■名词解释

维持治疗: 指在既定治疗周期后, 只停用某些可能导致毒性蓄积的药物, 并选择该方案内其他有效、低毒和使用方便的药物继续使用直至进展。目的是采用合适的毒性更小的治疗方案而不降低治疗效果和患者生活质量。

■ 同行评价

回顾了作者所在单位71例转移性结直肠癌患者应用贝伐珠单抗的疗效和安全性, 对于了解贝伐珠单抗在转移性结直肠癌中的应用价值、患者筛选、临床疗效以及维持治疗的应用具有很强的参考价值。

- plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1355-1369 [PMID: 26361971 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X]
- 11 Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847 [PMID: 19406901 DOI: 10.1093/annonc/mdp233]
- 12 Bai L, Zhang DS, Wu WJ, Ren C, Wang DS, Wang F, Qiu MZ, Xu RH. Clinical outcomes of Chinese patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line bevacizumab-containing treatment. *Med Oncol* 2015; 32: 469 [PMID: 25582893 DOI: 10.1007/s12032-014-0469-7]
- 13 林莉, 徐建明, 王岩, 葛飞娇, 刘烈军, 赵传华, 李珊珊, 刘建芝, 李志强. 贝伐单抗联合伊立替康为主方案一线治疗转移性结直肠癌的临床评价. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 786-790
- 14 郭曦, 刘天舒, 余一祎, 周宇红, 陈勇, 庄荣源, 崔越宏. 贝伐珠单抗与化疗药物联合治疗转移性结直肠癌的近期疗效和安全性. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 604-607
- 15 Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, Yu SY, Ba Y, Liang J, Wang D, Qin SK, Wang JJ, He J, Qi C, Xu RH. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011; 30: 682-689 [PMID: 21959045 DOI: 10.5732/cjc.011.10188]
- 16 Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 490-501 [PMID: 19261963 DOI: 10.1345/aph.1L426]
- 17 Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2006; 33: S26-S34 [PMID: 17145522 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2006.08.001]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的效果

潘昌玲, 陈沂, 吴月红

潘昌玲, 陈沂, 吴月红, 浙江省丽水市中心医院手术室 浙江省丽水市 323000

陈沂, 主管护师, 主要从事术后认知功能障碍方面的研究.

作者贡献分布: 潘昌玲与陈沂进行论文设计、数据分析及论文写作; 吴月红参与数据搜集与分析.

通讯作者: 陈沂, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 浙江省丽水市中心医院手术室. chenyzj2016@sina.com

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-05-04
接受日期: 2016-05-09
在线出版日期: 2016-06-18

Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu, Operating Room, Lishui Center Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi Chen, Nurse-in-Charge, Operating Room, Lishui Center Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. chenyzj2016@sina.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-05-04
Accepted: 2016-05-09
Published online: 2016-06-18

Abstract

AIM: To evaluate the effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on the postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery and explore the possible mechanism involved.

METHODS: One hundred and sixty-four elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery were enrolled in the study and randomly and equally divided into four groups: Dex group (A), Uli group (B), Dex + Uli group (C) and control group (D). The rate of POCD and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, transforming growth factor- β (TGF- β) and IL-4 were recorded on 1 d and 3 d after surgery.

RESULTS: The administration of dexmedetomidine could decrease the dosage of propofol ($P < 0.05$). The rate of POCD in group D was higher than those in groups A, B and C ($P < 0.05$). The levels of TNF- α and IL-6 in group D group on both 1 d and 3 d after surgery were higher than those in groups A, B and C ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that dexmedetomidine ($r = -0.445$, $P < 0.05$), ulinastatin ($r = -0.426$, $P < 0.05$) and combined treatment ($r = -0.721$, $P < 0.05$) were negatively associated with POCD.

CONCLUSION: The administration of dexmedetomidine combined with ulinastatin may decrease the incidence of POCD in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery.

■背景资料

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力. 目前尚缺乏有效的POCD的预防手段.

■同行评议者

罗素霞, 主任医师, 河南省肿瘤医院消化内科二病区

■ 研发前沿

高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素。术后应激反应状态可引起体内促炎/抗炎系统平衡失调, 增加POCD发生的风险。寻找可靠地抗炎药物进行干预治疗是预防POCD的可行途径之一。右美托咪啶作为常见的镇静药物, 已证实具有明显的抗炎作用。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Dexmedetomidine; Ulinastatin; Elderly patients; Postoperative cognitive dysfunction; Pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Pan CL, Chen Y, Wu YH. Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

摘要

目的: 探讨右美托咪啶联合乌司他丁对调节体内促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的研究。

方法: 连续性纳入浙江省丽水市中心医院住院治疗的164例行腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者, 随机平均分为4组(A组右美托咪啶组, B组乌司他丁组, C组联合治疗组以及D组对照组)。监测统计术后第1天和第3天POCD的发生率, 血清促炎因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4]水平。

结果: 诱导麻醉前使用右美托咪啶后可以明显减低丙泊酚的使用量($P<0.05$)。D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组($P<0.05$)。D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平明显高于其他3组。ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- β 水平均明显高于D组($P<0.05$)。右美托咪啶($r = -0.445, P<0.05$), 乌司他丁($r = -0.426, P<0.05$)联合治疗($r = -0.721, P<0.05$)干预与POCD呈负相关。

结论: 乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 右美托咪啶; 乌司他丁; 老年患者; 术后

认知功能障碍; 促炎/抗炎系统

核心提示: 老年患者术后可能会出现定向力、记忆力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。乌司他丁联合右美托咪啶干预治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率。

潘昌玲, 陈沂, 吴月红. 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

0 引言

随着微创技术的不断发展, 腹腔镜由于创伤小等优势, 已经成为了腹部外科手术常见的手术方法。对于老年患者来说, 术后可能会出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD), 流行病学研究发现POCD的发生率为2%-60%之间^[1]。POCD患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力^[2]。高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素^[2]。腹部手术时, CO₂进入腹腔, 会导致脑组织代谢紊乱以及神经损伤, 易诱发POCD^[3]。虽然腹腔镜手术的手术创伤、麻醉时间均优于开腹手术, 但目前仍缺乏证据说明腹腔镜手术能降低老年患者POCD的发生率。右美托咪啶是一类特异性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 常用于手术中辅助麻醉, 具有一定的中枢神经保护作用^[4]。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡, 从而改善机体学习记忆能力^[5]。本研究以右美托咪啶和乌司他丁为干预手段, 以促炎/抗炎系统为切入点, 综合分析164例腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者术后POCD情况, 现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 连续性纳入2013-01/2015-12于丽水市中心医院住院治疗, 行腹腔镜下结直肠癌

手术的老年患者164例, 并随机平均分为4组, 右美托咪啶组(A组, 41例), 乌司他丁组(B组, 41例), 联合治疗组(C组, 41例)以及对照组(D组, 41例)。其中A组患者在手术麻醉诱导前泵入0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪啶负荷剂量, 后以0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续泵入, 手术结束前30 min左右停止。B组患者麻醉诱导前予2 kU/kg乌司他丁, 随后以1 kU/($\text{kg}\cdot\text{h}$)静脉泵入直至手术结束。C组患者同时给予右美托咪啶和乌司他丁。而D组患者给予0.9%氯化钠静脉泵入。入选标准: (1)美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I - II级, 年龄65岁以上, 85岁以下; (2)择期行全麻下腹腔镜结直肠癌手术。排除标准: (1)有精神神经病史, 服用精神类药物; (2)严重心肾呼吸功能不全患者; (3)术前不能顺利完成精神功能测定患者; (4)体质指数(body mass index, BMI) $<18\text{ kg}/\text{m}^2$ 或 $>25\text{ kg}/\text{m}^2$ 的患者; (5)术中死亡。本研究通过浙江省丽水市中心医院伦理委员会审批通过, 所有入选患者及家属签署知情同意书。促炎因子[肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和IL-4]均通过ELISA试剂盒检验, 试剂盒均购自南京建成生物科技公司(货号TNF- α : H052; IL-1 β : H002; IL-6: H007; IL-10: H009; TGF β : H034和IL-4: H005)。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 记录术中出血量、胶体及晶体输液量、尿量、手术时间、恢复自主呼吸时间(从术毕到患者恢复自主呼吸)、睁眼时间(从患者恢复自主呼吸到睁眼时间)、拔除气管导管时间(从患者睁眼到拔除气管导管时间); 记录术中使用舒芬太尼, 瑞芬太尼, 维库溴铵, 丙泊粉用量。

1.2.2 神经精神测试评分: 所有入选患者分别在术前1 d和术后第1天和术后第3天3个时间点通过简易智力状态检查法(MMSE)进行神经精神测试评分。由于早期POCD具有昼轻夜重的特点, 本研究的测试时间定为18:00-20:00间进行。若术后评分较术前基础值降低超过2分, 则认为出现POCD。统计术后第1天和第3天POCD的发生率。

1.2.3 促炎因子和抗炎因子检测: 所有入选患

者分别在术前1 d、术后第1天和术后第3天3个时间点留取空腹静脉血, 促炎因子(TNF- α 和IL-6)和抗炎因子(TGF- β 和IL-4)检验方法严格参照试剂说明书完成。

统计学处理 本研究所有数据经SPSS20.0统计学软件综合统计分析。正态分布的计量资料以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示。计量资料正态分布且方差齐者, 比较采用 t 检验或单因素方差分析, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验分析, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验, 二元资料通过Fisher's精确检验分析。通过Pearson和Spearman相关性分析比较右美托咪啶和乌司他丁与POCD等的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术中及术后一般情况比较 本研究共纳入164例老年结直肠癌患者, 经腹腔镜行结直肠手术。4组患者在平均年龄、性别分布、BMI、ASA评分以及受教育年限方面均无统计学差异($P>0.05$)。4组患者在腹腔镜手术中的出血量、尿量、晶体量出入量以及胶体输入量方面均无统计学差异($P>0.05$)(表1)。

2.2 麻醉药物用量和手术及恢复期时间比较 在术中麻醉药物使用方面, 如表2所示, 可见诱导麻醉前使用右美托咪啶或联合乌司他丁可以明显减低丙泊酚的使用量($P<0.05$)。使用右美托咪啶或联合乌司他丁的患者睁眼时间延长, 明显高于D组和B组患者($P<0.05$)。

2.3 神经精神测试(MMSE)评分和POCD发生率比较 D组患者术后出现不同程度的MMSE评分下降, 尤其以术后第1天明显($26.5\text{分}\pm 2.7\text{分}$ vs $23.4\text{分}\pm 5.4\text{分}$, $P<0.05$)。其他各组患者术前术后MMSE评分未见明显改变($P>0.05$)。在POCD的发生率方面, 组间比较可见D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组($P<0.05$)。而C组患者POCD发生率方面虽然低于A组和B组, 但未见统计学差异($P>0.05$)。组内比较方面, 4组患者术后第1天和第3天POCD发生率方面无明显统计学差异($P>0.05$)(表3)。

2.4 促炎因子和抗炎因子水平比较 TNF- α 和IL-6方面, 组内比较可见4组患者术后1 d均出现不同程度明显上升($P<0.05$), 而ABC三组患

应用要点

乌司他丁和右美托咪啶作为临床上常用的药物, 其联合治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

■名词解释

POCD: 术后出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为POCD.

表 1 各组术中及术后一般情况比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 /t值	P值
平均年龄(岁)	71.9 ± 8.2	72.4 ± 7.3	73.8 ± 7.5	73.9 ± 8.4	1.047	0.306
性别(男/女)	20/21	19/22	18/23	20/20	2.443	0.118
体质量指数(kg/m ²)	22.5 ± 2.4	23.0 ± 3.4	22.7 ± 2.7	22.5 ± 3.1	1.745	0.186
美国麻醉师协会分级(I/II)	13/28	10/31	14/27	12/29	1.047	0.306
受教育年限(年)	7.3 ± 2.6	7.5 ± 3.4	7.1 ± 3.5	7.3 ± 3.4	2.094	0.147
出血量(mL)	74.2 ± 15.4	78.3 ± 8.2	70.3 ± 15.1	83.0 ± 10.2	1.188	0.276
尿量(mL)	455.2 ± 110.2	478.3 ± 99.3	462.3 ± 121.2	488.9 ± 105.2	1.386	0.239
晶体量(mL)	1102 ± 240	1221 ± 220	1135 ± 292	1114 ± 255	2.178	0.139
胶体量(mL)	750 ± 332	705 ± 289	692 ± 301	742 ± 293	2.376	0.123

表 2 各组患者手术麻醉药物用量比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 值	P值
丙泊酚(mg)	622.2 ± 151.5 ^{ac}	878.8 ± 371.5	607.1 ± 172.7 ^{ac}	932.2 ± 256.8	6.480	0.011
维库溴铵(mg)	14.2 ± 3.2	14.3 ± 2.3	13.6 ± 1.1	14.9 ± 2.2	2.805	0.094
舒芬太尼(μg)	147.1 ± 42.6	164.9 ± 35.2	155.5 ± 52.9	171.8 ± 33.2	2.295	0.129
瑞芬太尼(mg)	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.040	0.153
手术时间(min)	226.3 ± 55.4	271.8 ± 61.2	257.3 ± 74.1	239.5 ± 51.3	1.020	0.312
恢复自主呼吸(min)	11.2 ± 1.2	13.3 ± 5.3	12.3 ± 1.2	12.9 ± 3.2	1.785	0.182
睁眼时间(min)	7.1 ± 2.6 ^{ac}	2.9 ± 1.2	6.0 ± 2.9 ^{ac}	2.8 ± 1.2	5.592	0.018
拔出气管导管(min)	1.9 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.275	0.259

^aP<0.05 vs B组; ^cP<0.05 vs D组.

表 3 各组患者神经精神测试评分和POCD发生率比较 (n = 41)

分组	MMSE术前评分(分)	MMSE术后评分(分)		POCD发生率[n(%)]	
		1 d	3 d	1 d	3 d
A组	26.6 ± 2.5	25.9 ± 3.9	26.7 ± 3.8	7(17.1) ^a	4(9.8) ^a
B组	25.5 ± 3.7	26.1 ± 6.4	26.9 ± 4.5	5(12.2) ^a	3(7.3) ^a
C组	26.5 ± 3.3	26.2 ± 2.9	26.5 ± 6.6	3(7.3) ^a	2(4.9) ^a
D组	26.8 ± 2.6	23.2 ± 5.4 ^c	25.9 ± 5.5	13(31.7)	9(22.0)

^aP<0.05 vs D组; ^cP<0.05 vs 术前. POCD: 术后认知功能障碍.

者术后3 d出现明显回落($P<0.05$); 组间比较可见D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平明显高于其他三组, 而C组患者促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平回落明显, 其中术后3 d IL-6水平明显低于B组. 抗炎因子(TGF- β 和IL-4)方面, 组内比较可见ABC组患者术后1 d均出现不同程度下降, 而在术后3 d出现不同程度上升, 但变化未见明显统计学差异($P>0.05$), 但D组患者可见术后抗炎因子(TGF- β 和IL-4)较术前明显下降($P<0.05$), 未出

现上升趋势; 组间比较可见ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- β 水平明显高于D组($P<0.05$), 而C组患者术后3 d IL-4水平明显高于B组患者($P<0.05$)(表4).

2.5 相关性分析 通过Pearson和Spearman相关性分析, 比较不同促炎因子和抗炎因子术前术后差异($\Delta 1$ = 术后1 d-术前; $\Delta 2$ = 术后3 d-术前; $\Delta 3$ = 术后3 d-术后1 d). 右美托咪啶($r = -0.445$, $P<0.05$)和乌司他丁($r = -0.426$, $P<0.05$)干预治疗与POCD呈负相关, 而联合治疗后相关性更加

表 4 两组患者促炎因子和抗炎因子水平比较 ($n = 41$, pg/mL)

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2 值	P值
TNF- α						
术前1 d	128.7 \pm 35.6	130.4 \pm 44.1	138.7 \pm 59.2	135.8 \pm 39.3	1.936	0.164
术后1 d	149.3 \pm 44.5 ^{ce}	155.5 \pm 35.9 ^{ce}	152.3 \pm 50.7 ^{ce}	169.6 \pm 44.8 ^e	4.672	0.031
术后3 d	105.0 \pm 22.5 ^{ceg}	115.2 \pm 19.4 ^{ceg}	95.3 \pm 26.4 ^{acceg}	155.1 \pm 31.8 ^e	6.040	0.014
IL-6						
术前1 d	473.7 \pm 117.4	454.2 \pm 78.2	432.7 \pm 132.1	464.2 \pm 115.8	1.024	0.312
术后1 d	532.2 \pm 99.1 ^{ce}	554.2 \pm 89.8 ^{ce}	514.7 \pm 80.1 ^{ce}	622.2 \pm 132.2 ^e	6.840	0.009
术后3 d	487.9 \pm 78.2 ^{cg}	500.5 \pm 55.4 ^{ceg}	455.1 \pm 93.5 ^{acceg}	600.1 \pm 101.5 ^e	6.384	0.012
TGF- β						
术前1 d	38.1 \pm 5.9	40.1 \pm 6.4	37.6 \pm 8.2	39.3 \pm 8.4	1.480	0.224
术后1 d	35.1 \pm 11.2 ^c	39.5 \pm 12.5 ^c	35.4 \pm 10.2 ^c	20.5 \pm 12.1 ^e	5.472	0.019
术后3 d	43.0 \pm 9.7 ^c	40.5 \pm 9.0 ^c	40.1 \pm 5.5 ^c	22.0 \pm 9.9 ^e	5.016	0.025
IL-4						
术前1 d	62.5 \pm 9.2	63.8 \pm 7.7	62.9 \pm 12.2	60.0 \pm 13.5	2.392	0.122
术后1 d	55.5 \pm 14.3	53.8 \pm 16.3	55.1 \pm 8.6	49.2 \pm 8.5 ^e	5.590	0.018
术后3 d	62.5 \pm 9.2 ^c	56.8 \pm 7.7 ^c	69.9 \pm 5.9 ^{acceg}	40.0 \pm 11.4 ^e	7.826	0.005

^a $P < 0.05$ vs B组; ^b $P < 0.05$ vs D组; ^c $P < 0.05$ vs 术前; ^d $P < 0.05$ vs 术后1 d. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; TGF- β : 转化生长因子 β .

明显($r = -0.721$, $P < 0.05$). 右美托咪啶($r = -0.339$, $P < 0.05$)、乌司他丁($r = -0.354$, $P < 0.05$)以及联合治疗($r = -0.558$, $P < 0.05$)干预与TNF- α $\Delta 3$ 呈负相关(表5).

3 讨论

老年患者术后精神改变是临床上研究的热点问题. POCD的发病原因以及发病机制至今仍不明确, 而手术麻醉一直被认为是POCD的重要危险因素之一. 早在1955年Bedford^[6]回顾性分析了1193例老年手术患者术后精神改变情况, 结果发现约有10%的患者出现过POCD的表现. 大多数患者症状较轻, 表现为无法正常书写、正确读书以及记忆力下降等. 全麻药物的脑毒性是POCD的病因之一^[7]. 大量的动物实验发现临床常用的麻醉药可以导致不同程度的脑细胞凋亡和坏死, 从而引起神经退行性病变, 而这种损伤与药物的剂量、使用时间密切相关^[8]. 同时, 麻醉可能影响神经细胞内的钙稳态, 麻醉剂可以通过在内质网过度激活三磷酸肌醇受体等影响钙离子释放, 进而导致神经细胞的凋亡与坏死. 麻醉药物还可以影响胆碱能受体的活化, 进而影响不同神经递质的释放与传递, 造成神经功能的紊乱^[9]. 本研究A组患者在诱导麻醉前使

用了小剂量镇静药物右美托咪啶, 明显降低了改组患者术后POCD的发生率. 这可能是由于右美托咪啶与麻醉药物协同作用, 加强了麻醉效果, 使改组患者术中麻醉药物丙泊酚用量明显低于其他组. 术前应用乌司他丁抗炎干预治疗, 结果发现虽然乌司他丁干预并不能减少麻醉药物的使用率, 但是可见减少术后POCD的发生率, 并且这种保护作用在和右美托咪啶联合应用时效果最明显. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁干预治疗与POCD发生呈负相关.

手术创伤和麻醉介导的机体炎症反应可以引起全身急性期反应, 进而引发患者的外周和中枢炎症因子水平改变以及行为学和心理学的病理改变. 本研究发现术后1 d各组患者促炎因子(TNF- α 和IL-6)水平均有不同程度的上升, 而抗炎因子(TGF- β 和IL-4)不同程度下降. 这可能是由于麻醉可以增加中枢系统炎症的敏感性, 表现为各种促炎因子的表达增加, 神经元活性下降或功能紊乱, 最终导致神经元退化, 记忆力下降等. 而麻醉后体内促炎/抗炎系统平衡严重失调是POCD发生的潜在机制之一^[10-13]. 比如赵敏等^[14]学者回顾性分析老年直肠癌患者POCD发生率与围手术期外周血炎症因子改变情况, 发现术后IL-2

同行评价

本文对比不同药物对老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的影响, 具有一定的临床意义. 文章思路较清晰, 结构合理, 数据基本可靠, 具有一定的创新性.

表 5 相关性分析

项目	POCD	右美托咪啶	乌司他丁	右美托咪啶+乌司他丁
TNF- α Δ 1	0.008	-0.008	-0.012	-0.020
TNF- α Δ 2	-0.102	-0.112	-0.163	-0.188
TNF- α Δ 3	0.006	-0.339 ¹	-0.354 ¹	-0.558 ¹
IL-6 Δ 1	-0.004	-0.010	-0.011	-0.018
IL-6 Δ 2	-0.101	-0.001	-0.002	-0.005
IL-6 Δ 3	0.005	-0.110	-0.098	-0.185
TGF- β Δ 1	0.002	0.002	0.002	0.005
TGF- β Δ 2	0.003	0.085	0.045	0.101
TGF- β Δ 3	-0.001	0.099	0.078	0.132
IL-4 Δ 1	0.005	0.002	0.002	0.003
IL-4 Δ 2	-0.002	0.056	0.087	0.121
IL-4 Δ 3	0.005	0.054	0.101	0.131
右美托咪啶	-0.445 ¹	-	-	-
乌司他丁	-0.426 ¹	-	-	-
右美托咪啶+乌司他丁	-0.721 ¹	-	-	-

¹ $P<0.05$. Δ 1 = 术后1 d-术前; Δ 2 = 术后3 d-术前; Δ 3 = 术后3 d-术后1 d. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素; TGF- β : 转化生长因子 β ; POCD: 术后认知功能障碍.

和IL-10水平与POCD发生密切相关. 本研究是对上述研究的补充. 右美托咪啶和乌司他丁均有一定程度的抗炎作用, 能有效降低循环中的IL-6和TNF- α 等炎症因子, 拮抗氧自由基和细胞毒性蛋白酶等, 还能结合细菌毒素, 进而减轻组织器官受到的全身炎症反应引起的损伤^[15]. 本研究发现右美托咪啶和乌司他丁干预后患者术后3 d促炎因子(TNF- α 和IL-6)回落明显, 抗炎因子(TGF- β 和IL-4)也有不同程度的上升, 同时两者联合干预的效果最强. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁与TNF- α Δ 3呈负相关. 这提示右美托咪啶和乌司他丁可以明显降低老年直肠癌患者术后促炎因子TNF- α 的水平.

本研究以术后1 d和3 d为时间节点观察POCD的发生情况, 由于各种原因限制, 尚缺乏右美托咪啶联合乌司他丁对于老年患者术后更长时间的POCD的研究数据分析, 需要后续进一步大规模临床试验研究.

总之, 本研究发现乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一.

4 参考文献

1 唐霓, 张莹莹, 高云. 术前轻度抑郁症状对老年患

者术后认知功能障碍的影响. 重庆医学 2014; 43: 329-331

2 夏乐强, 王瑛, 陈文亚, 王琰. 老年患者术后认知功能障碍与2型糖尿病及糖化血红蛋白水平的关系. 华西医学 2014; 29: 266-268

3 王景华, 张宏. 术后认知功能障碍炎症反应机制的研究进展. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2014; 9: 326-329

4 朱锋, 谢智凤. 舒芬太尼复合盐酸右美托咪啶对脊柱手术患者术后应激指标及疼痛状态的影响. 海南医学院学报 2014; 20: 135-137, 141

5 谭敬, 朱宇麟, 周荣胜, 张晓琪, 赵鸽, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生和能量代谢的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2014; 35: 89-93

6 Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet 1955; 269: 259-263 [PMID: 13243706 DOI: 10.1016/S0140-6736(55)92689-1]

7 方开云, 何祥, 朱焱, 尚杰, 宋开莲, 莫怀忠, 史静, 刘卫华. 三种评判标准对非心脏手术患者术后认知功能障碍评估的比较. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 564-567

8 邵娴, 张瑾, 邢玉英, 安丽, 崔富春, 吴君娜. 右美托咪啶对妇科腹腔镜手术患者全麻苏醒期的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 49-51

9 黄丽蓉, 何荷番. 不同剂量右美托咪啶预防老年腹腔热灌注化疗患者术后认知功能障碍的效果及机制. 中国老年学杂志 2014; 34: 5711-5712

10 郝学超, 闵苏. 术后认知功能障碍神经炎症机制研究进展. 国际麻醉学与复苏杂志 2014; 35: 47-51

11 夏瑾玮, 钟远, 张中伟, 杨庆良. 老年糖尿病患者的术后认知功能障碍与围术期炎症反应的临床研究. 中华老年心脑血管病杂志 2013; 15: 687-691

12 Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative

- inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1635-1642 [PMID: 26640530]
- 13 曹咏梅, 陈静, 李萍, 黄娟丽, 张璇. 老年糖尿病患者术后认知功能障碍与围术期炎症反应的关系及危险因素. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2647-2649
- 14 赵敏, 张毅, 赵力, 王忠慧. 老年直肠癌患者轻度低温下IL-2、IL-10变化与术后早期认知功能相关性的研究. *昆明医科大学学报* 2013; 34: 96-101
- 15 陈力, 徐世元, 李传翔, 宋伏虎, 王怡. 乌司他丁对老年人胃肠道大手术围术期心脏功能的影响. *南方医科大学学报* 2014; 34: 117-120

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

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

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

先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习

朱晓雯, 潘光栋, 刘 强, 卢五昌

■背景资料

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是少见而严重的出血性疾病,表现与血友病甲类似,但发病机制及处理有所不同,必须及时鉴别诊断。本文报道2例外科手术后严重的腹腔内术野出血,再次手术探查未发现血管性出血,进一步检查确诊AH。对于外科手术后术野异常出血的患者,必须警惕此病可能。

朱晓雯, 柳州市人民医院重症医学科 广西壮族自治区柳州市 545006

潘光栋, 刘强, 卢五昌, 柳州市人民医院肝胆胰外科 广西壮族自治区柳州市 545006

朱晓雯, 主治医师, 主要从事外科重症疾病及术后监护的研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, Nos. 桂科青0728120, 桂科自0832276; 柳州市应用技术与开发基金资助项目, No. 2008031424。

作者贡献分布: 收集资料并完成写作由朱晓雯完成; 潘光栋负责诊治、资料收集和文章格式校对; 刘强与卢五昌负责诊治、查找文献。

通讯作者: 潘光栋, 主任医师, 545006。广西壮族自治区柳州市城中区文昌路8号, 柳州市人民医院肝胆胰外科。
pgd hx@126.com
电话: 0772-2662012

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-06-18

Acquired hemophilia A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature

Xiao-Wen Zhu, Guang-Dong Pan, Qiang Liu, Wu-Chang Lu

Xiao-Wen Zhu, Intensive Care Unit, People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Guang-Dong Pan, Qiang Liu, Wu-Chang Lu, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang

Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nos. 0728120, 0832276; Applied Technology Research and Development Foundation of Liuzhou City, No. 2008031424.

Correspondence to: Guang-Dong Pan, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Liuzhou City, 8 Wenchang Road, Chengzhong District, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pgd hx@126.com

Received: 2016-04-14
Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-06-18

Abstract

Acquired hemophilia (AH) is an uncommon severe autoimmune disease caused by the deficiency of clotting factor VIII due to the presence of autoimmune response antibody. Most of AH cases are secondary, with bleeding manifestations similar to those of hemophilia A. Here we report two cases of young patients with HA developing after surgery for congenital choledochal cysts. We also performed a literature review to summarize the pathogenesis, mechanism, clinical features, diagnosis and treatment of this condition.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acquired hemophilia A; Surgery operation; Therapeutic effect

Zhu XW, Pan GD, Liu Q, Lu WC. Acquired hemophilia

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

A in patients after surgery for congenital choledochal cysts: Report of two cases and review of the literature. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2762-2766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2762.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2762>

摘要

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是一种少见而严重的自身免疫性出血性疾病。好发于中老年患者, 往往因产生自身抗凝血因子Ⅷ的抗体而引起八因子缺乏。其出血表现与血友病甲(hemophilia A, HA)相似, AH多数继发于或伴发内科疾病。本文报道2例继发于先天性胆总管囊肿术后的AH年轻患者, 并结合文献, 就其发病原因、发病机制、临床表现、诊断和治疗进行复习讨论, 以提高对其认识。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 获得性八因子缺乏症; 外科手术; 疗效

核心提示: 获得性八因子缺乏继发或伴发于内科疾病, 包括免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠等, 鲜见继发于外科手术后的报道。本文报道2例均为术后出血经常规外科止血效果欠佳而确诊, 疾病诊断均为先天性胆总管囊肿。术后表现为创面渗血且量大的患者应该警惕血液疾病可能, 进一步排除。

朱晓雯, 潘光栋, 刘强, 卢五昌. 先天性胆总管囊肿术后获得性八因子缺乏症2例报告并文献复习. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2762-2766 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2762.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2762>

0 引言

获得性八因子缺乏症(acquired hemophilia, AH)是一种少见而严重的自身免疫性出血性疾病^[1]。好发于中老年患者, 往往因产生自身抗凝血因子Ⅷ的抗体而引起八因子缺乏。其出血表现与血友病甲(hemophilia A, HA)相似, 但其流行病学、发病机制、临床特征及治疗方法与HA完全不同, 极易因误诊而延误病情^[2]。文献报道的AH多数继发于或伴发内科疾病^[2-12]。本文报道柳州市人民医院近年遇到的2例AH继发于外科手术, 结合文献分析其起病特点及诊治教训。

1 病例报告

病例1: 男性, 25岁, 因“持续性右上腹痛1 wk”于2016-01-20入院。查体: 体温38.9℃, 脉搏82次/min, 呼吸20次/min, 血压132/80 mmHg。全身皮肤、巩膜明显黄染。右上腹局部膨隆, 压痛、反跳痛, 胆囊区压痛, 墨菲氏征阴性, 肝脾肋下未及, 肝肾区无叩痛, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常, 双下肢无水肿。白细胞(white blood cell, WBC)15.54×10⁹/L, 红细胞数5.33×10¹²/L; 血红蛋白159.0 g/L; 血小板数152×10⁹/L; 淋巴细胞百分率7.9%; 中性粒细胞百分率91.4%; 肝功能: 总胆红素106.6 μmol/L, 直接胆红素69.1 μmol/L, 总蛋白71.7g/L, 白蛋白43.7 g/L, 球蛋白28.0 g/L; 谷丙转氨酶169 U/L; 谷草转氨酶90 U/L; γ-谷氨酰转氨酶454.3 U/L, 总胆汁酸242.6 μmol/L; 血糖6.64 mmol/L; 总胆固醇1.91 mmol/L; 甘油三酯0.28 mmol/L; 高密度脂蛋白胆固醇1.00 mmol/L; 低密度脂蛋白胆固醇0.78 mmol/L; 5-核苷酸酶21 U/L。超敏C反应蛋白99.34 mg/L。尿淀粉酶1057 U。CA19-9 9633.95单位/L。凝血功能正常。影像学检查发现胆总管囊性扩张(图1A, B)。血培养无细菌生长。诊断: 胆总管囊肿并胆管炎。给予抗感染、退黄、支持、对症治疗1 wk后, 体温下降, 复查血常规、超敏C反应蛋白、淀粉酶基本正常。总胆红素159.0 μmol/L, 直接胆红素108.7 μmol/L, 间接胆红素50.3 μmol/L, 总蛋白60.2 g/L, 白蛋白29.8 g/L, 球蛋白30.4 g/L; 谷丙转氨酶108 U/L; 谷草转氨酶94 U/L; γ-谷氨酰转氨酶176.2 U/L; 总胆汁酸83.6 μmol/L。胆道炎症控制后行胆总管囊肿切除、肝管空肠Roux-en-Y吻合, 术程顺利, 术中出血400 mL。术后第2天起出现腹腔引流液红色, 逐渐增多。家属拒绝再次手术探查止血, 经输血、改善凝血功能、支持治疗, 出血未停止。术后第5天再次手术探查, 发现腹腔大量陈旧性血块, 清除积血后发现术野广泛渗血, 给予纱布填塞止血。术后多次复查活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)均明显延长, 从59.7-180.0 s。凝血因子Ⅷ活性4.3%-64.8%, IX: c 79%, XI: c 110%, vWF 61%。经输注冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、新鲜血浆等, 再次纱布填塞, 出血未

■ 研究前沿

AH的发病机制较为清楚, 临床实践中重要的是早期发现, 治疗上除了传统治疗, 近年来强调糖皮质激素的大量、长程使用, 激素疗效差者可以联合应用重组活化Ⅶ因子和小剂量利妥昔单抗。

■ 相关报道

AH少见, 文献报道AH多见于内科疾病且多为个案报道, 但其表现为严重的出血, 若不及时处理, 预后不佳。近年来陆续有伴发于外科手术后的八因子缺乏症, 包括微创手术后的严重异常出血病例。

创新点

AH患者体内产生抗八因子的自身抗体而影响凝血。文献报道多为内科疾病继发或伴发。本文报道2例均为继发性先天性胆总管囊肿术后, 先天性胆总管囊肿可能与自身免疫有关, 提示临床医生对于与自身免疫有关的疾病, 患者接受外科手术后出现异常的出血时, 必须警惕此病的可能。

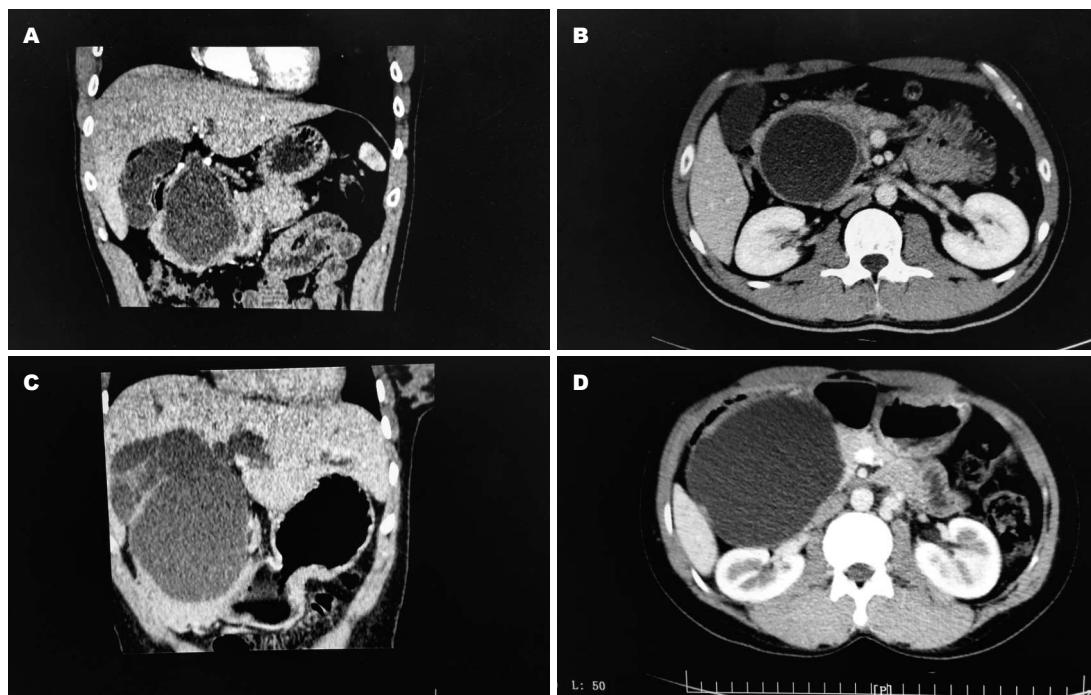


图1 患者腹部CT扫描。A, B: 病例1腹部CT扫描; C, D: 病例2腹部CT扫描。A: 明显扩张的胆总管和胆囊; B: 扩张的胆总管胰腺段; C: 极度扩张的胆总管及胆囊; D: 极度扩张的胆总管胰腺段。

能停止, 抢救无效死亡。

病例2: 男性, 39岁, 因“反复右上腹痛7 d”于2010-07-16入院。疼痛向右侧肩背部放射, 无畏寒、发热。查体: 体温36.7℃, 脉搏80次/min, 血压118/76 mmHg。全身皮肤、黏膜轻度黄染。腹平软, 右上腹轻压痛, 墨菲氏征阴性。辅助检查: 血常规WBC $10.62 \times 10^9/L$; 红细胞计数 $4.68 \times 10^{12}/L$; 血红蛋白测定143.0 g/L; 血小板计数 $477 \times 10^9/L$; 淋巴细胞百分率15.1%; 中性粒细胞百分率73.7%。总胆红素60.5 $\mu\text{mol/L}$; 直接胆红素49.0 $\mu\text{mol/L}$; 间接胆红素11.5 $\mu\text{mol/L}$; 总蛋白68.2 g/L; 白蛋白40.9 g/L; 球蛋白27.3 g/L; 谷丙转氨酶51 U/L; 谷草转氨酶62 U/L; γ -谷氨酰转氨酶371.9 U/L; 总胆汁酸30.2 $\mu\text{mol/L}$ 。尿淀粉酶1153 U。凝血功能正常。上腹CT检查显示胆囊炎、胆囊结石、胆总管囊肿(图1C, D)。诊断: 胆总管囊肿、胆囊结石、急性胆囊炎。给予抗感染、退黄、支持、对症治疗, 3 d后行胆总管囊肿切除、肝管空肠Roux-en-Y吻合术, 术程顺利, 术中出血1800 mL。术后第1天, 腹腔引流液色红、量多, 复查血常规显示血红蛋白进行性下降, 考虑腹腔内出血, 给予紧急剖腹探查发现腹腔内陈旧性积血约2000 mL, 创面渗血。予以纱布填塞止血。术后复查凝血功能APTT进

行性延长, 明显异常。考虑活动性血友病, 查VIII因子活性7.0。证实诊断, 即予大量激素、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原、新鲜血浆等治疗, 腹腔引流逐渐减少、复查APTT逐渐恢复。3 wk后出血停止, 予以激素减量至停用。住院40 d, 痊愈出院。

2 讨论

2.1 病因及发病 AH又称获得性血友病甲(acquired hemophilia A, AHA), 是由于机体形成针对凝血因子VIII的自身抗体而导致凝血异常的一类疾病, 临床少见, 发病率为(1-4)/100万, 但90%的患者会出现致命性的出血, 病死率达8%-22%^[13]。但是, 近年的报道呈增多趋势, 可能与人们对其认识提高而发现有关^[8]。所以有作者认为并非罕见, 可见于各年龄段, 临床表现异质性强, 儿童患者症状较轻。

常见于AHA相关的基础疾病或临床情况包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤、妊娠等, 另有50%的AHA无确切病因。文献报道与AHA相关的结缔组织病包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、多发性肌炎、ANCA相关血管炎、巨细胞动脉炎等, 且多为个案报道^[5-7]。国内最大宗报道是单中心22例^[8]。临床报道AHA可见于任何年龄, 但最多见于60-80岁

老年人^[13]。本组2例患者均为年轻男性, 无基础内科疾病, 家族中也无先天性血友病病史。因反复胆道感染、黄疸住院手术治疗, 术常规检查未见异常。术中出血较多, 术后出血表现为引流量多, 经常规输注新鲜血浆、止血等无效。再次手术发现无确切血管性出血才考虑血液性疾病。该2例患者均为先天性胆总管囊肿, 并无自身免疫性疾病。先天性疾病是否与AHA的发病有关, 有待证实。术后发现的AHA, 近年也有文献报道^[14-16], 应该引起注意, 与合并内科疾病的八因子缺乏症不同, 术后患者受到术后出血并发症的影响, 容易混淆诊断, 往往手术医生首先考虑与手术有关的并发症。APTT明显延迟是提示获得性血友病的重要指标。因此, 对于术后引流量多且色红, 经积极输血、改善凝血功能等治疗无改善, 再次手术探查未发现血管性出血的, 高度警惕此症可能, 必须进一步检查, 争取尽早治疗, 以求良好预后。本组病例1, 因为对此病认识不足, 未能早期诊断, 耽误了最佳治疗时机, 教训深刻。

2.2 治疗及预后 AH的出血发生率很高, 一旦确诊, 需要立即治疗。作为手术患者, 最好请血液科专家协助治疗, 补充FVIII时要足量使用, 尤其是抗体滴度低的患者, 同时尽早使用糖皮质激素类药物清除抗体, 清除抗体是治愈本症的根本方法。目前最常用的清除抗体的免疫抑制治疗方案是单用皮质类固醇或者联合应用环磷酰胺, 疗程足够长。有文献报道, 予以大剂量强的松冲击治疗, 至少持续6 wk, 冲击治疗, 可使1/3的患者体内自身抗体清除^[17]。疗效不佳者, 可以使用新型制剂如利妥昔单抗, 可以达到84%的有效率^[18]。对于术后患者, 还要注意免疫抑制剂对伤口愈合的影响以及可能导致消化道出血并发症, 特别是吻合口的愈合受到影响而出现吻合口漏, 注意畅通引流、延迟引流管拔除, 保护胃肠道黏膜。本组例2患者, 使用甲强龙过程中, 术后15 d出现胆漏, 经加强引流, 激素停用16 d后吻合口愈合, 拔除引流管。

使用凝血酶原复合物、新鲜血浆等, 可以促进旁路凝血, 有一定的止血效果, 但要注意引起血栓的风险。按照体质量使用, 有效后及时减量, 不可突然停用。

总之, AH是临床少见的一组疾病, 与HA

有着不同的遗传学及临床特点, 临床医生需要对该类疾病有足够的认识, 做到及时诊断及正确治疗。术后出现者要尽早与手术并发症鉴别诊断, 及时监测FVIII的活性及血清抗体的滴度。

3 参考文献

- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005; 80: 55-63 [PMID: 16138334]
- 孙彩虹, 杜锋蔚, 韦菊英. 获得性八因子缺乏症5例诊治分析. *中华急诊医学杂志* 2015; 24: 103-105
- 薄兰君, 付建非, 顾风英. 获得性血友病1例报告. *中国实用内科杂志* 2001; 21: 376-376
- 李益清, 尹松梅, 聂大年, 王秀菊, 谢双峰, 马丽萍, 吴裕丹. 获得性血友病甲2例报告并文献复习. *新医学* 2008; 39: 665-667
- 郑东辉, 张白玉, 戴列, 吴系美, 莫颖倩. 自身免疫性疾病合并获得性血友病A四例临床分析并文献复习. *中华风湿病杂志* 2009; 13: 719-720
- 冯云路, 郑文洁, 李剑, 张文, 赵岩. 结缔组织病相关获得性血友病甲4例报告并文献复习. *北京医学* 2010; 32: 83-85
- 邓海鸥, 翁建宇, 杜欣. 获得性血友病A六例报告. *中华血液学杂志* 2011; 32: 210-211
- 杨春晨, 余自强, 张威, 曹丽娟, 苏健, 沙萍萍, 白露, 王兆钺, 阮长耿. 单中心22例获得性血友病的回顾性临床研究. *中华血液学杂志* 2015; 36: 107-111
- Notarnicola A, Pesce V, Scaraggi A, Maccagnano G, Vicenti G, Moretti B. Total hip replacement in a patient with acquired haemophilia A: a case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011; 22: 436-439 [PMID: 21508830]
- Hosoya Y, Matsumura M, Madoiwa S, Zuiki T, Matsumoto S, Nunomiya S, Lefor A, Sata N, Yasuda Y. Acquired hemophilia A caused by factor VIII inhibitors: report of a case. *Surg Today* 2013; 43: 670-674 [PMID: 22890583]
- Forsyth AL, Giangrande P, Hay CR, Kenet G, Kessler CM, Knöbl PN, Llinás A, Santagostino E, Young G. Difficult clinical challenges in haemophilia: international experiential perspectives. *Haemophilia* 2012; 18 Suppl 5: 39-45 [PMID: 22757683]
- Barbara DW, McKenzie KM, Parikh SA, Ashrani AA, Pruthi RK, Burkhart HM, Suri RM, Mauermann WJ. Successful Perioperative Management of Severe Bleeding From Undiagnosed Acquired Factor VIII Inhibitors. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 731-734 [PMID: 24462516 DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.015]
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-255 [PMID: 18463353 DOI: 10.1182/blood-2008-03-143586]
- 杨芳欣, 张海涛. 胃低分化腺癌继发获得性血友病甲1例. *陕西肿瘤医学* 2003; 11: 16-17
- Hollmig ST, Perry AG, Cook J. Acquired hemophilia: a potentially life-threatening etiology of persistent bleeding after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1056-1058 [PMID: 25111435]

应用要点

AH少见但严重, 与血友病甲的治疗不同, 鉴别诊断很重要。临床实践中, 外科手术术后异常出血的患者, 特别是与自身免疫相关的疾病患者, 注意血液病的排查。

■同行评价

本文介绍了一种少见的能引起严重出血的疾病AH, 从发生原因、临床特点、及治疗方面做了详细的描述, 指导外科医生对于术后腹腔内出血的患者及早做出正确的诊断, 有一定的临床意义。

- 16 Plog U. [A 79-year-old patient with severe bleeding after colon surgery and normal global coagulation parameters]. *Internist (Berl)* 2013; 54: 1510-1512 [PMID: 24240605]
- 17 Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl

1: 226-235 [PMID: 21781259 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04309.x]

- 18 赵澜, 徐杨, 赵晔, 张旭辉, 仇惠英, 王兆钺, 吴德沛, 孙爱宁. 小剂量利妥昔单抗联合重组活化VII因子治疗获得性血友病A一例. *中华内科杂志* 2012; 51: 727-728

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 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^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 第3套为^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

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

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

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

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为*M_r* 30 000或30 kDa(*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r*(*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M_r*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 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 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/sp.asp>

4.2 研究原著写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjyz.asp>

4.3 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/jdlt.asp>

4.4 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/wxzs.asp>

4.5 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/yjkb.asp>

4.6 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/lcyj.asp>

4.7 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/blbg.asp>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>。无法在线

提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.pdf>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删除时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2016年国内国际会议预告

- | | |
|--|---|
| <p>2016-01-21/23
 2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://gicasym.org/</p> | <p>2016-06-03/07
 2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://am.asco.org/</p> |
| <p>2016-02-20/24
 第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apasl2016.org/</p> | <p>2016-06-09/12
 2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.io-central.org/</p> |
| <p>2016-03-04/05
 第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://aemg.unige.ch/</p> | <p>2016-06-14/17
 2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
 会议地点: 捷克
 联系方式: http://www.esgar.org/</p> |
| <p>2016-03-09/11
 2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.aihcc.com/</p> | <p>2016-06-15/18
 2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
 会议地点: 荷兰
 联系方式: http://eaes.info/</p> |
| <p>2016-03-10/12
 2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
 会议地点: 瑞士
 联系方式: http://www.ncgicc.com/</p> | <p>2016-09-14/17
 2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.caro-acro.ca/</p> |
| <p>2016-03-16/19
 2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.sages.org/</p> | <p>2016-09-23/25
 2016年国际结肠和直肠外科学会会议(ISUCRS)
 会议地点: 印度
 联系方式: http://www.isucrs.org/</p> |
| <p>2016-04-13/17
 第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
 会议地点: 西班牙
 联系方式: http://www.easl.eu/</p> | <p>2016-10-05/08
 2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
 会议地点: 加拿大
 联系方式: http://www.aihcc.com</p> |
| <p>2016-04-16/20
 2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aacr.com.cn/</p> | <p>2016-10-07/11
 2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
 会议地点: 丹麦
 联系方式: http://www.esmo.org/</p> |
| <p>2016-04-30/05-04
 2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ascrs.org/</p> | <p>2016-10-15/19
 2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
 会议地点: 奥地利
 联系方式: http://www.ueg.eu/</p> |
| <p>2016-05-21/24
 2016年美国消化疾病周(DDW)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.ddw.org/</p> | <p>2016-11-02/05
 2016年亚太消化病周(APDW)
 会议地点: 日本
 联系方式: http://www.apdw2016.org/</p> |
| <p>2016-05-25/28
 第49届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
 会议地点: 希腊
 联系方式: http://www.espghancongress.org/</p> | <p>2016-11-14/16
 2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
 会议地点: 美国
 联系方式: http://www.aicr-congress.com/</p> |

柏愚 副教授 副主任医师
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

蒋益 主任医师
温州医科大学附属第二医院消化内科

陈龙奇 主任医师
四川大学华西医院

金山 主任医师
内蒙古医学院附属医院普通外科

程明亮 教授 博士生导师
贵州医科大学附属医院感染科

康春博 副主任医师
北京大学航天临床医院普通外科

代智 副研究员
复旦大学附属中山医院肝癌研究所

李华山 主任医师
中国中医科学院广安门医院肛肠科

董蕾 教授
西安交通大学第二附属医院消化内科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科CT室

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

李苏宜 教授 主任医师
安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科(肿瘤内三科)

杜雅莉 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

李元新 教授 主任医师
中国人民解放军第309医院普通外科

范跃祖 教授 主任医师
同济大学附属同济医院大外科/外科教研室

李云龙 副教授
哈尔滨医科大学附属二院普通外科

高泽立 副教授
周浦医院消化科, 上海交大医学院九院周浦分院

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

耿明 主任医师
中国人民解放军济南军区总医院医技楼10楼病理科

刘杰民 主任医师
贵州省人民医院消化内镜科

顾岩 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属上海第九人民医院普外科

刘金钢 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

郭晓钟 教授
中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

卢根娣 教授
上海长征医院

江建新 教授 主任医师
贵阳医学院附属医院肝胆外科

禄韶英 副教授
西安交通大学医学院第一附属医院普外科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

蒋小华 副教授 副主任医师
同济大学附属东方医院胃肠外科

麻勇 副研究员
哈尔滨医科大学附属第一医院

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院消化科

毛华 教授 主任医师
南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科

孟立娜 教授 主任医师
浙江中医药大学附属第一医院消化科

牛英才 研究员
齐齐哈尔医学院医药科学研究所

彭亮 副主任医师
中山大学附属第三医院感染科

齐清会 教授
大连医科大学附属第一医院

钱福初 副主任技师
湖州市中心医院中心实验室

秦阳华 主治医师
上海长海医院试验诊断科

裘云庆 教授 主任医师 博士生导师
浙江大学医学院附属第一医院感染科

任宁 主任医师
复旦大学附属中山医院

时永全 教授 主任医师
第四军医大学西京医院消化内科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

唐磊 主任医师
北京大学肿瘤医院门诊部/医学影像科

王兵 主任医师
上海交通大学附属第六人民医院中医科

王承党 教授
福建医科大学附属第一医院消化内科

王富春 教授
长春中医药大学

王阁 教授
中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

王坚 教授 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王蓉 主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王晓娣 主任医师
中日友好医院消化内科

魏继福 研究员
江苏省人民医院

文碧秀 教授
中山大学附属第一医院放射治疗科

吴杰 主任医师
武汉市中心医院消化科

吴学东 教授
大理大学附属医院小儿外科

肖文华 主任医师
中国人民解放军总医院第一附属医院肿瘤科

姚登福 教授
南通大学附属医院分子医学中心

袁红霞 研究员
天津中医药大学

展玉涛 主任医师
首都医科大学附属北京同仁医院消化科

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院外科

张涛 副主任医师
广西中医药大学附属瑞康医院消化内科

张燕 主任医师
四川大学华西医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

周本杰 主任药师
南方医科大学珠江医院药学部

庄林 主任医师
昆明市第三人民医院肝病科



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



ISSN 1009-3079



9 771009 307056