

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016年7月18日 第24卷 第20期 (Volume 24 Number 20)



20/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《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

庾必光教授

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
陈凇教授
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
李小红教授
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
臧璐副主任医师
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
范学工教授
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
赵春华副主任技师
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
管樛主任医师
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
赵铁建教授
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
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮副教授

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
谢璐芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春主任护师
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7月18日 第24卷 第20期 (总第532期)

述评

- 3077 Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂

- 3087 食管裂孔疝的腹腔镜治疗

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇

- 3098 精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战

孙学英, 王平, 姜洪池

- 3106 基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用

李勇, 沈君

- 3112 肝内胆管结石病的精准诊断与治疗

陈晓鹏, 潘勤

临床研究

- 3119 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政

文献综述

- 3128 MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展

邓力晖, 夏庆

- 3135 B7-H1与胃肠道肿瘤

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄

- 3142 肠道菌群的检测方法及其研究进展

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君

- 3149 溃疡性结肠炎内科治疗的进展

周凤, 吴静

- 3159 运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展

朱佳杰, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 刘珊, 魏玮

临床经验

- 3164 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择
曹传坤, 孔德润
- 3171 宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比
杨静文, 杨婷, 王冠华, 张瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君
- 3177 药物性肝损伤患者的回顾性分析122例
徐琴, 刘浩, 张跃新
- 3182 慢性丙型肝炎CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg细胞的检测价值
武晓丽
- 3188 70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素
陈琬, 侯本新, 张相杰, 黄平
- 3195 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值
李立锋, 邵力飞, 王磊, 胡刚
- 3199 舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果
张文婷, 谢丽美, 俞海燕
- 3204 改善结肠镜检查质量方法的临床应用
谭婉燕, 任莉, 任宏宇, 刘俊
- 3209 糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素
王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚坚

病例报告

- 3215 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习
陈琴, 杨向东, 周聪
- 3219 戈谢病 I 型伴自发性脾破裂1例报告
陈士明, 陈清华, 杜卫东

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

- 3086 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3097 《世界华人消化杂志》正文要求
3105 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3118 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3127 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3134 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3148 《世界华人消化杂志》栏目设置
3214 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 陈龙奇, 教授, 博士生导师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院胸外科. 2003年于加拿大蒙特利尔大学获医学博士学位. 主要擅长胸外科疾病尤其是食管良、恶性疾病的诊治. 目前为国际食管疾病学会会员, 担任 *Diseases of the Esophagus* 副主编, 国际食管疾病学会中国分会(CSDE)主席. 获邀参加了国际抗癌联盟(UICC)与美国癌症联合会(AJCC)制定2009年第7版食管癌TNM分期标准的国际协作课题, 并继续参加第8版(2016)食管癌国际TNM分期标准的制订工作. 共发表论文150余篇, 其中SCI论文60余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 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 2016-07-18

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《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/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 20 July 18, 2016

EDITORIAL

- 3077 Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots

Hui YY, Chen X, Wang BM

- 3087 Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia

Wang WP, Ni PZ, Chen LQ

- 3098 Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles

Sun XY, Wang P, Jiang HC

- 3106 Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery

Li Y, Shen J

- 3112 Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis

Chen XP, Pan M

CLINICAL RESEARCH

- 3119 Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis

Zeng J, Li LQ, Cheng J, Wang S, Chen X, Jiang Z

REVIEW

- 3128 MicroRNAs in acute pancreatitis

Deng LH, Xia Q

- 3135 Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer

Deng R, Cui JY, Tao KX

- 3142 Intestinal flora: Detection methods and research advances

Liu YT, Hao WW, Wen HZ, Shao LJ

- 3149 Progress in medical treatment of ulcerative colitis

Zhou F, Wu J

- 3159 Effect of physical exercises on chronic constipation and underlying mechanisms

Zhu JJ, Su XL, Guo Y, Li YJ, Liu S, Wei W

CLINICAL PRACTICE

- 3164 Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices

Cao CK, Kong DR

- 3171 Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer in Ningxia

Yang JW, Yang T, Wang GH, Zhang R, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang WJ

- 3177 Causes of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases

Xu Q, Liu H, Zhang YX

- 3182 Significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in hepatitis C

Wu XL

- 3188 Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya

Chen L, Hou BX, Zhang XJ, Huang P

- 3195 Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice

Li LF, Shao LF, Wang L, Hu G

- 3199 Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography

Zhang WT, Xie LM, Yu HY

- 3204 Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure

Tan WY, Ren L, Ren HY, Liu J

- 3209 Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction

Wang XQ, Yang JH, Duan YZ, Ju J

CASE REPORT

- 3215 Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review

Chen Q, Yang XD, Zhou C

- 3219 Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease

Chen SM, Chen QH, Du WD

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 20 July 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*, Long-Qi Chen, Professor, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan 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: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* 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 July 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.

Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化内镜下消化道肿瘤的早诊早治研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81200261.

作者贡献分布: 本文由陈鑫与惠洋洋撰写; 陈鑫与王邦茂修改

通讯作者: 陈鑫, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. chenxindoc@163.com

收稿日期: 2016-04-15

修回日期: 2016-04-28

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-18

Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Yang-Yang Hui, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81200261.

Correspondence to: Xin Chen, Associate Chief Physician, Department of Digestive Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2016-04-15

Revised: 2016-04-28

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-18

Abstract

It has been more than 60 years since the concept

of Barrett's esophagus (BE) was put forward, and over these a few decades, we have made great progress in the diagnosis and treatment of BE. BE does not cause clinical symptoms, but it attracts wide attention, because it is an important precursor lesion of esophageal adenocarcinoma. The purpose of this article is to review the process of the recognition of BE and the current research hotspots as well as to discuss the current status of esophageal adenocarcinoma screening in BE patients. We aim to provide clinicians with an overview of the ins and outs of the disease, which will help them improve the diagnosis and treatment of BE in clinical practice and provide patients with beneficial treatment.

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

Key Words: Barrett's esophagus; Esophageal adenocarcinoma; Diagnostic criteria; Research hotspot

Hui YY, Chen X, Wang BM. Yesterday and today of Barrett's esophagus: Historical evolution and research hotspots. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3077-3086 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3077>

摘要

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)概念的提出距今已有60余年, 而在这短短几十年内, 人类对BE的认识不断提高, 在BE的研究诊治方面也取得了极大的进展. BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变. 因此我们

背景资料

虽然Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)提出已有60余年, 但是对于BE的认识仍不全面. BE作为恶性肿瘤食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的癌前病变而受到重视. 但EAC早期诊断率低, 而晚期死亡率较高, 因此为提高EAC的早期诊断, 降低死亡率, 大家有必要对BE本身有更深入的了解.

同行评议者

王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

■ 研究前沿

目前通过BE筛查随访策略对EAC的诊断并不理想, 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略。亦有学者通过寻找其他更为敏感简便的生物学标志物来诊断早期EAC。从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断是目前该领域亟待解决的问题。

将对该疾病提出到现在, 人类认识该疾病的过程进行探讨, 并将目前的研究热点进行罗列与分析, 同时浅谈目前对BE患者进行食管腺癌筛查的现状, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗。

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

关键词: Barrett食管; 食管腺癌; 诊断标准; 研究热点

核心提示: Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变。但是通过当前BE筛查随访策略对食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)的诊断并不理想。最近对BE发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 为EAC的早期诊断带来了曙光。

惠洋洋, 陈鑫, 王邦茂. Barrett食管的昨天与今天: 历史沿革和研究热点. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3077-3086
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3077.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3077>

0 引言

Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)即食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生。BE本身并不引起临床症状, 之所以受到广泛关注是因为BE为恶性肿瘤食管腺癌的癌前病变。从BE发现到目前为止, 随着对该疾病的认识, 其定义不断更新, 诊断标准不断完善, 对解开BE发病机制的研究亦越来越多, 但是通过当前对BE筛查随访策略所诊断的食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC)患者仅占极小一部分, 而大部分EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足。因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者。本文就BE相关领域所取得的主要研究进展进行简要综述, 以便于广大临床医师全面认识该疾病的来龙去脉, 从实践中寻找诊断和治疗该疾

病更好的方法, 从而在临床上做出有益于患者的治疗。

1 BE的昨天: BE的发现

BE概念的首次提出是在1950年, 出生于澳大利亚的英国胸外科医生Barrett^[1]发现就诊患者的食管下段出现了红色黏膜病变, 认为该病变的发生可能是因为食管下端溃疡疤痕收缩而导致胃黏膜被拉入食管下所致, 且显微镜下发现病变上皮如胃柱状上皮, 因此推测食管下端的溃疡其实为胃溃疡。

Allison等^[2]在1953年的研究结果发现, 并不是Barrett医生所描述的胃黏膜被拉入食管所致, 他们认为岛样胃黏膜在食管鳞状黏膜的里边, 看起来是被覆胃黏膜的食管, 而不是类似食管的胃。Barrett^[3]在接下来的几年里继续研究, 发现了同样的结果, 在1957年发表文章同意Allison等的说法。当代学者认为BE患者大部分都伴有食管狭窄、食管溃疡或胃食管裂孔疝。而患者的病史如烧心、反流、胸骨后疼痛和X线图像的“三节段现象”是诊断BE的重要依据。三节段包括: 主动脉弓水平的狭窄近侧端, 管状狭窄段, 狭窄远端疝入的胃囊段。在食管镜下可以看到狭窄近侧端被覆鳞状上皮, 管状狭窄被覆的胃黏膜上皮, 狭窄远端疝入的胃囊段是正常的胃黏膜上皮^[2,4,5]

BE从发现直至现在, 其定义更新从未间断过。美国2008年BE指南中对BE定义为: 内镜下食管远端鳞状上皮发生柱状上皮化生, 且食管组织活检显示肠化生^[6]。这一将典型肠化生归入诊断的BE定义一直被多个消化病学会所接受。研究发现长期胃食管反流最终导致食管胃贲门上皮化生的事件同样屡见不鲜。欧洲消化病协会认为贲门化生是EAC的高风险因素, 且将该型归入到BE的诊断中。

2011年美国胃肠病学会更新了BE的定义, 将任何可能进展成EAC的取代食管远端正常鳞状上皮的柱状化生上皮都视为BE^[7,8]。

2014年英国胃肠病学会在BE指南中将BE定义为, 在内镜下正常食管远端胃食管连接处上方任何部位的鳞状上皮被柱状上皮所取代, 长度>1 cm, 且被活检证实。而现今由于尚缺乏对不伴肠上皮化生的BE进展为腺癌的风险评估数据, 故该定义不再将肠化生作为诊断BE的先决条件^[9]。

我国最新的BE指南中对BE的定义为: 食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 可伴有肠化生或不伴有肠化生. 其中伴有肠化生者属于食管腺癌的癌前病变, 至于不伴有肠化生者是否属于癌前病变, 目前仍有争议^[10].

值得一提的是, 因BE最主要的组织学表现为食管正常的复层鳞状上皮被柱状上皮所取代, 因此从1950年Barrett医生描述该疾病到现在为止, 很多学者也称BE为柱状上皮食管(columnar-lined oesophagus, CLO). 在2008年, Bani-Hani等^[11]曾强烈呼吁, 用CLO代替BE, CLO在组织学上可以细分为肠型和贲门型, 因为他允许研究者可以对来自世界不同国家及地区的研究数据进行更好比较和归档, CLO的称谓在目前似乎更为适用.

2 BE的今天: 流行病学、发病机制、诊疗现状

2.1 近年来BE的流行病学

BE确切的人群患病率很难统计, 因为许多BE患者并无明显的临床症状. 不同地区的人口学危险因素不同, 所得出的患病率差异较大.

在西方国家, 20世纪90年代末期的流行病学研究结果报道普通人群患率为0.9%-4.5%, 反流性食管炎患者中患病率可高达10%-15%, 并随反流性食管炎严重程度而增加^[12]. 近期流行病学研究结果报道人群患病率为1.3%-1.6%^[13,14], 这两项研究结果包含了无症状的BE患者, 为目前BE患病率最为确切的报道, 并且写进了美国2008年BE指南^[6]与2014年英国胃肠病学会最新的BE指南^[9]. 有研究^[13,15]发现, 男性、老龄、吸烟、饮酒为BE的危险因素, 但吸烟和饮酒为BE最为显著的危险因素, 而英国指南中明确的危险因素为男性、高龄(≥ 50 岁)、反流病史, 此外7%的BE或者EAC患者存在BE家族聚集性, 提示BE具有家族遗传易感性^[9].

在我国, 根据最新的高质量流行病学研究结果报道, 国内BE一般人群患病率仅为0.06%, 远远低于西方国家, 且男性、老龄、代谢紊乱为BE的危险因素^[16].

2.2 目前对于BE发病机制的研究

在发现BE这种疾病的初期, 学者认为BE是由于胎儿早期食管鳞状上皮替代柱状上皮的过程中断所致的一种先天性改变^[1]. 从胚胎角度来讲, 人体胚胎

发育至3-16 mm阶段, 食管被覆复层柱状上皮, 以后到胚胎发育至130 mm时, 复层鳞状上皮开始逐渐取代柱状上皮. 这个过程由食管中段向两端延伸, 至出生前完成^[4]. 如果这种延伸发生障碍可能导致食管下段被覆柱状上皮或食管下段残留柱状上皮细胞.

1953年以后, 多数学者认为, BE是一种获得性病变, 他们在研究中证实, 经过长期的随访, 在原来为复层鳞状上皮被覆的食管黏膜区域出现了柱状上皮, 并且这种情况在胃食管反流病(gastro-esophageal reflux disease, GERD)的患者当中较为普遍^[2], 但是当时反流在食管黏膜异常中的作用尚不确定. 随后的研究证实临床胃食管反流与BE确实存在密切关系^[5], Bremner等^[17]应用动物模型也证实了BE是胃食管反流的结果.

随后30年间, 大量研究认为长期持续且严重的GERD是导致食管远端柱状上皮产生的病因, 认为BE是GERD病理生理的最终表现^[18]. 随后有学者认为单纯酸反流不是BE的唯一病因, 混合性反流或与BE关系更密切. 有研究表明, 十二指肠食管反流在BE的发生中起着重要作用^[19], 认为酸和胆汁的共同反流比单有酸或十二指肠液反流更易导致BE的发生^[20].

特别值得一提的是, 近期, Nguyen等^[21]建立了一项前瞻性研究, 研究结果显示先天性BE极其罕见, 或者说根本不存在.

尽管有关BE与胃食管反流之间的关系已被大多数学者接受, 但BE确切的发病机制仍不清楚. 之所以这样说是因为不少流行病学资料发现在GERD患者当中, 只有5%-10%发展为BE^[22], 且43.7%的BE患者并无胃食管反流的症状^[13].

我们所在课题组通过外科手术建立酸碱混合反流的动物模型^[23], 45 wk后, 发现吻合口以上0.5 cm的食管处发现了小岛样柱状上皮, 证实BE可通过反流诱导形成, 但BE发生率并不高.

目前认为BE与反流有关, 那么反流造成BE发生的确切机制是什么? BE的起源又是怎样的呢?

过去认为BE的柱状上皮是胃上皮向食管上皮迁移, 是食管上皮酸损伤后的一种修复机制. 但是Gillen等^[24]首次在犬类反流手术模型中否定了这一说法. 而现今, 更多的人认为BE

■ 相关报道

Ross-Innes等在BE的基因及基因组学方面有深刻的研究. Massimiliano等研究发现生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生.

■创新盘点

本文系统全面的总结讨论了BE从发现至今的定义的更新, 诊断标准的完善, 发病机制的探讨, 流行病学的变化, 目前的治疗随访策略及研究热点.

的柱状上皮是食管腺体(黏膜下腺)颈部区域多能干细胞或基底部鳞状干细胞在各种刺激因子作用下发生多向分化, 形成各种类型的柱状上皮, 来修复反流导致的上皮损伤^[25-27].

也有学者认为在长期酸和胆汁酸刺激下, 原始部位的鳞状上皮转变为多能干细胞最后分化转化为柱状上皮, 就如Yamanaka^[28]描述的将分化良好的人体细胞通过一定的条件诱导多能干细胞(induced pluripotent stem, iPS)最后转化为不同组织类型的细胞. Epperly等^[29]通过小鼠试验研究, 认为循环骨髓干细胞或许参与了反流导致的食管上皮损伤的黏膜修复和BE的形成. 但是最近的一项研究^[30]得出了相反的研究结果, 认为GERD小鼠动物模型中的柱状上皮并不是来源于骨髓. 至于这两种相互矛盾的研究结果以及小鼠的试验能否同样适用于人类还有待我们进一步探讨. 另外也有学者推测, BE的出现可能是由于阻塞的食管腺管所形成的食管潴留囊肿腔的开放造成的, 因为食管末端富有食管腺管, 可能会形成囊肿^[31]. Wang等^[32]认为BE的形成来源于鳞柱交界区残留的胚胎细胞. 本课题组研究发现: 酸或酸化胆盐导致了食管上皮紧密连接的破坏, 导致了食管上皮通透性增加, 透达食管间质的酸或胆盐刺激成纤维细胞表达BMP4等导致了上皮细胞CDX2的表达, 进而发生肠化生^[33-35]. 这些新观点的提出, 为解开BE发病机制提供了新的突破口.

2.3 近年来BE诊断标准的更新 从发现该疾病到现在, 随着对该疾病的认识和医疗技术的进步, BE诊断标准也在不断的修正, 虽然目前对BE的定义已不局限于是否发生肠上皮化生, 但其诊断标准尚未达成共识, 主要争议为是否将出现肠化生作为BE诊断的先决条件.

20世纪80年代, 由于内镜技术的飞速发展, 普通白光内镜下诊断逐渐替代了X线诊断技术. Skinner等^[36]提出内镜下正常的食管鳞状上皮被柱状上皮替代, 且受累长度 ≥ 3 cm即可诊断为BE, 这个标准在很长的一段时间内被各国医师广泛采用. 20世纪90年代末期, 美国胃肠病学会认为只要活组织检查发现肠上皮化生柱状黏膜存在, 不论长度, 均可诊断为BE^[37]. 2011年美国胃肠病学会对BE更新的指南中, 对BE的诊断标准为: 内镜下在胃食管交界处(gastroesophageal junction, GEJ)以上的食

管末端见到柱状上皮化生表现时为可疑BE, 当活组织检查证实GEJ以上有肠型上皮时可以确诊BE^[7]. 2014年英国最新BE指南诊断标准为: 内镜下食管远端Z线的任何部分上移, 且高于GEJ ≥ 1 cm, 活组织检查证实为柱状上皮^[9].

我国最新的BE指南中对BE的诊断标准为: 内镜下GEJ以上的食管末端见到柱状上皮化生表现时称为内镜下可疑BE, 经病理学检查证实有柱状细胞存在时即可诊断为BE, 发现有肠上皮化生存在时更支持BE的诊断^[10].

目前除美国外, 英国和中国诊断BE均无需肠上皮化生现象存在, 欧洲与亚洲遵循英国BE指南.

2.4 BE的治疗现状 BE本身并无症状, BE的临床症状如烧心、反酸和吞咽困难等与食管炎、溃疡、食管狭窄有关, 早期主要是对症治疗. 在认识该疾病随后的50年间, 对症状较轻的BE患者一般采用抑酸药治疗如西咪替丁; 药物治疗无效者, 建议行胃底折叠术等外科治疗; 对伴有食管狭窄或有癌变倾向的行外科食管切除术.

目前, BE治疗目的主要是控制GERD、消除症状, 预防和治疗并发症, 包括异型增生和癌变. 主要治疗方法包括药物治疗, 内镜治疗, 食管切除治疗, 抗反流手术治疗.

药物治疗: PPI是目前经典的抑酸药, 是临床上控制GERD相关反流症状的最佳选择, 但是PPI是否能降低患者癌变风险目前说法不一^[38,39]. 除此之外, 最近Schneider等^[40]的一项队列研究发现定期使用阿司匹林与BE风险下降有关, 尤其是伴有GERD症状的人群. Beales等^[41]的一项队列研究发现定期使用他汀类药物能够明显降低BE患者食管癌的发病率, 他汀类与阿司匹林结合使用发病率降低更为显著. Kohata等^[42]研究发现在大鼠GERD模型中, 与对照组相比, 瑞巴派特能够减少BE的发生. 在该研究中瑞巴派特改变了食管菌群, 与正常食管相比BE乳杆菌属表达增多, 梭菌属表达降低, 推测菌群在BE的发生中可能起重要作用.

内镜治疗: 伴有高度异型增生(high grade dysplasia, HGD)的BE患者及局限于黏膜层的早期癌患者, 目前常采用内镜治疗. 目前虽然有多种不同类型的内镜治疗方法, 但美国胃肠病学会和美国胃肠内镜外科学会推荐的内镜治疗方法有射频消融术(radiofrequency

ablation, RFA)、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)和内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)^[7,43]. RFA即使用热能或光化学能破坏食管黏膜, 但无法提供组织活检. 射频消融术需要多个步骤达到根治性治疗, 最常见的并发症为食管狭窄; PDT即向食管病变部位注射光敏剂, 然后经特定波长光照后, 引发肠化细胞或异型细胞的坏死和凋亡; EMR即使用透热圈套器切下一段食管(包括黏膜层和黏膜下层), 并送病理检查. 这项技术不仅可以用于切除治疗, 还是目前评估BE患者早期肿瘤浸润深度最准确的方法(用于TNM分期). 虽然有文献报道低度异型增生(low grade dysplasia, LGD)的BE患者通过RFA根除率为95%^[44], 但是这不足以证明LGD是临床患者内镜治疗的适应证. 英国BE指南推荐LGD的诊断应由两名病理学专家确诊, 患者进行每6 mo一次的内镜随访监测, 不推荐将RFA作为LGD的常规治疗方法^[9].

食管切除治疗: 有证据显示伴有高度异型增生的BE和局限于黏膜层的早期癌患者, 内镜治疗和手术治疗能达到同样的效果, 但是手术治疗患者容易出现并发症, 生活质量受到严重影响, 死亡率高^[45,46], 因此除非是射频治疗失败后的高度异型增生或高度怀疑癌变的BE患者采用食管切除治疗. DeMeester等^[47]建议如果必须要进行食管切除治疗, 建议行保留迷走神经的食管切除术.

抗反流手术治疗: 包括外科手术和内镜下抗反流手术, 虽然抗反流手术能阻止所有胃内容物反流(包括酸和胆汁), 可在一定程度上改善反流的症状, 但是能否降低进展为EAC的风险目前说法不一^[48-50], 因此, 如果仅仅是为了预防癌症这一目的, 并不建议采用抗反流手术.

3 BE的明天: BE与食管腺癌、BE研究热点

3.1 BE的随访与食管腺癌 BE的黏膜化生并不引起症状, 其引起临床医生重视只是因为BE可能导致食管腺癌的发生. 在20世纪70年代, 学者逐渐发现BE具有潜在恶性^[51]. 经典的BE癌变的演变过程为“慢性胃食管反流→鳞状上皮增生→食管炎→BE→柱状上皮异型增生→EAC”^[52]. 早期研究发现, BE患者进展为EAC的发生率为0.12%-0.38%^[53,54], 而近期的研究发现BE患者进展为EAC的发生率为0.5%-1.0%^[55].

自20世纪80年代起, 西方国家的EAC发病率逐渐升高^[56-58], 而自1988年开始对胃食管反流所导致的BE进行系统的筛查和监测, 从而期望诊断早期EAC, 降低EAC死亡率^[37].

美国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者每3 mo进行一次活组织检查或考虑行内镜根除治疗; 建议LGD患者每6-12 mo进行一次活组织检查; 而不伴异型增生的BE患者为3-5年^[7].

英国胃肠病学会提出的最新随访标准, 建议HGD患者进行多学科综合治疗团队(Multi-disciplinary Team, MDT)进行讨论后进行治疗干预; 建议LGD患者每6 mo进行一次活组织检查随访, 直到连续两次病理结果为不能确诊是否伴有异型增生(按照不伴异型增生随访标准)或HGD(按照HGD随访标准); 建议不伴异型增生的BE患者, 短段(≤ 3 cm)可3-5年进行1次活组织检查, 长段(> 3 cm)可2-3年进行1次活组织检查; 对不能确诊是否伴有异型增生的BE患者抑酸治疗的同时进行6 mo随访后如果确诊为异型增生者则按HGD或LGD的标准进行随访, 如果还是不能确诊是否伴有异型增生, 则按照不伴异型增生的标准进行随访^[9].

但最近研究发现, 在诊断为BE的患者中, 90%患者死因与EAC无关; 只有7%的EAC患者是通过当前对BE筛查随访策略所诊断, 而93%的EAC患者是由于晚期的报警症状而诊断的, 很显然目前的筛查效果并不理想, 这种基于临床医疗观念而监测EAC的筛查随访策略, 导致了对BE的过度诊断和对EAC的诊断不足^[59].

因此, 目前仍需更佳的方法来对BE患者进行危险程度分级, 找出那些最能从复查监测或其他手段中获益的患者. 最近随着基因和基因组学技术的进步, 越来越多的学者开始从基因方面寻找BE与EAC的关系, 从而通过掌握环境与突变过程来完善预防和早期诊断EAC的策略.

3.2 BE的研究热点 正如上文所述, 目前对BE的随访监测是基于内镜组织病理学诊断, 但是越来越多的研究发现, 当前随访策略对于BE进展为EAC预测价值极低, 且造成医疗资源浪费和BE患者巨大的精神思想负担. 因此, 最近更多的学者致力于寻找预测BE进展为EAC更好的方法.

由于基因及基因组学技术的进步, 对BE

应用要点

目前对诊断BE及BE进展为EAC的基因标志物及生物学标志物处于研究阶段, 可继续研究使之适用于临床, 以便于提高EAC的早期诊断及治疗.

同行评价

文章对BE的历史沿革, 对目前的发病机制、诊断治疗及各国指南进行了系统全面的综述, 并分析了目前和今后的研究热点和方向, 对临床工作者及研究者有一定的参考价值。

的发生及进展为EAC的基因和基因组学的研究, 寻找基因标志物成为这两年研究的热点^[60-69]。如Palles等^[62]的研究发现了两个新的增加BE发生风险的单核苷酸多态性位点, 即: rs3072(2p24.1)与rs2701108(12q24.21)。最接近的蛋白编码基因分别为*GDF7*(rs3072)与*TBX5*(rs2701108), 前者编码骨形态形成蛋白通路的一个配体, 后者编码能够调节食管和贲门发育的转录因子。Ross-Innes等^[60]研究发现BE存在多克隆和高度突变, 甚至在不伴有异型增生的情况下也是如此; 当EAC发生时, 拷贝数增加和异质性存在, 但是令人意外的是突变谱显示EAC和BE重叠很少; 尽管特定编码突变存在差异, 突变环境提示BE和EAC具有共同的致病因素。且从临床的角度来看, 异型增生的组织病理学评估似乎无法代表BE上皮内紊乱的分子组成, 因为伴有异型增生与不伴有异型增生的BE具有相同的基因特征。

Samuels等^[70]最近研究发现, 由BE化生黏膜组织合成的非酸性胃蛋白酶在BE进展为EAC的过程中起重要作用, 并且解释了目前PPI虽能改善BE相关的症状, 但不能降低EAC发生率的原因。Davelaar等^[71]研究发现, 在BE进展为EAC的过程中, 金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)活性逐渐增高。Whorton等^[72]研究发现, BE和EAC组织中双肾上腺皮质激素样激素1表达增加。van Olphen等^[73]研究发现, 非异型增生的BE进展为高度异型增生或EAC的过程, SOX2蛋白表达缺失, 且与肿瘤进展的风险相关。di Pietro等^[74]研究发现, 生物学标志物组合后能够更好的预测BE的异型增生。以自体荧光图像(autofluorescence imaging, AFI)阳性区域进行组织活检, 检测由p53, 细胞周期蛋白A和非整倍体组成的生物学标志物组合, 对BE是否伴有异型增生进行准确客观的诊断, 对高度异型增生或EAC诊断的敏感性与特异性分别为100%和85%, 这种方法能够减少传统活检组织量并且能够准确地诊断。我们所在课题组研究发现, 骨形成蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP4)能够使正常的食管上皮细胞CDX2表达上升, 而酸或酸化胆盐刺激食管间质如成纤维细胞可以使BMP4表达上升, 提示在反流情况下间质产生的BMP4在BE发生过程中的重要作用。

4 结论

BE作为恶性肿瘤EAC的癌前病变, 引起广泛关注。虽然目前在BE的发生机制及致癌机制方面提出了许多新见解, BE治疗技术也较过去更为安全高效, 但仍特别期待未来在干细胞, 微生物学, 胚胎发育信号学, 基因等方面的进一步研究, 从而使我们深入了解BE的发病机制及致癌机制, 从而能够使得人类全面认识该疾病, 并从日常生活中寻找能够降低BE发病风险的药物, 寻找BE进展为EAC更为准确且适用于临床的生物学标志物, 提高BE的诊疗技术, 降低BE进展为EAC的风险, 提高早期EAC的诊断。

5 参考文献

- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg* 1950; 38: 175-182 [PMID: 14791960]
- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax* 1953; 8: 87-101 [PMID: 13077502 DOI: 10.1136/thx.8.2.87]
- Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery* 1957; 41: 881-894 [PMID: 13442856]
- Johns BA. Developmental changes in the oesophageal epithelium in man. *J Anat* 1952; 86: 431-442 [PMID: 12999645]
- Goldman MC, Beckman RC. Barrett syndrome. Case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology* 1960; 39: 104-110 [PMID: 13850707]
- Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797 [PMID: 18341497 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x]
- 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.2011.01.030]
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-52; quiz e13 [PMID: 21376939 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.031]
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [PMID: 24165758 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372]
- 中华医学会消化病学分会. Barrett食管诊治共识(修订版, 2011年6月, 重庆). *中华消化杂志* 2011; 31:

- 555-556
- 11 Bani-Hani KE, Bani-Hani BK. Columnar-lined esophagus: time to drop the eponym of "Barrett": Historical review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 707-715 [PMID: 18410605 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05386.x]
- 12 Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology* 1999; 116: 277-285 [PMID: 9922307 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70123-X]
- 13 Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agr us L. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005; 129: 1825-1831 [PMID: 16344051 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.053]
- 14 Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57: 1354-1359 [PMID: 18424568 DOI: 10.1136/gut.2007.145177]
- 15 Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN, Vaughan TL. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 834-842 [PMID: 19319131 DOI: 10.1038/ajg.2009.137]
- 16 Tseng PH, Lee YC, Chiu HM, Huang SP, Liao WC, Chen CC, Wang HP, Wu MS, Lin JT. Prevalence and clinical characteristics of Barrett's esophagus in a Chinese general population. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1074-1079 [PMID: 18360296 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31809e7126]
- 17 Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery* 1970; 68: 209-216 [PMID: 10483471]
- 18 Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-1199 [PMID: 8898632 DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8898632]
- 19 Dixon MF, Neville PM, Mapstone NP, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001; 49: 359-363 [PMID: 11511557 DOI: 10.1136/gut.49.3.359]
- 20 Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. The need for surgical therapy re-emphasized. *Ann Surg* 1995; 222: 525-531; discussion 531-533 [PMID: 7574932]
- 21 Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, Integlia M, Henderson L, Richardson P, Fairly K, Gilger MA. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 875-880 [PMID: 21354565 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.017]
- 22 Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1465-1477 [PMID: 17900269 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03528.x]
- 23 惠洋洋, 郭俊怡, 杨沫, 陈鑫等, 王邦茂. 反流性食管炎、Barrett食管与食管腺癌的动物模型的研究进展. *实用医学杂志* 2015; 31: 302-304
- 24 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, West AB, Hennessy TP. Experimental columnar metaplasia in the canine oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 113-115 [PMID: 3349294 DOI: 10.1002/bjs.1800750208]
- 25 Hanby AM, Jankowski JA, Elia G, Poulsom R, Wright NA. Expression of the trefoil peptides pS2 and human spasmodic polypeptide (hSP) in Barrett's metaplasia and the native oesophageal epithelium: delineation of epithelial phenotype. *J Pathol* 1994; 173: 213-219 [PMID: 7931841]
- 26 Seery JP. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J Cell Sci* 2002; 115: 1783-1789 [PMID: 11956310]
- 27 Farr  R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, Fornari F, Blondeau K, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008; 57: 1366-1374 [PMID: 18593808 DOI: 10.1136/gut.2007.141804]
- 28 Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009; 137: 13-17 [PMID: 19345179 DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.034]
- 29 Epperly MW, Guo H, Shen H, Niu Y, Zhang X, Jefferson M, Sikora CA, Greenberger JS. Bone marrow origin of cells with capacity for homing and differentiation to esophageal squamous epithelium. *Radiat Res* 2004; 162: 233-240 [PMID: 15333000 DOI: 10.1667/RR3224]
- 30 Aikou S, Aida J, Takubo K, Yamagata Y, Seto Y, Kaminishi M, Nomura S. Columnar metaplasia in a surgical mouse model of gastro-esophageal reflux disease is not derived from bone marrow-derived cell. *Cancer Sci* 2013; 104: 1154-1161 [PMID: 23734763 DOI: 10.1111/cas.12213]
- 31 Meining A, Bajbouj M. Erupted cysts in the cervical esophagus result in gastric inlet patches. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 603-605 [PMID: 20801291 DOI: 10.1016/j.gie.2010.05.008]
- 32 Wang X, Ouyang H, Yamamoto Y, Kumar PA, Wei TS, Dagher R, Vincent M, Lu X, Bellizzi AM, Ho KY, Crum CP, Xian W, McKeon F. Residual embryonic cells as precursors of a Barrett's-like metaplasia. *Cell* 2011; 145: 1023-1035 [PMID: 21703447 DOI: 10.1016/j.cell.2011.05.026]
- 33 陈鑫, 魏安伟, 李姝, 姜葵, 王邦茂. 尾侧同源转录因子-2、肝素结合性表皮生长因子样生长因子和骨形态发生蛋白-4在Barrett食管中的表达及相互关系. *中华消化杂志* 2015; 35: 323-327
- 34 Chen X, Oshima T, Matsumoto T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acid and acidic bile salts modulate the human stratified squamous epithelial barrier function by modulating tight junction proteins. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2770-2770
- 35 Chen X, Oshima T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Matsumoto T, Miwa H. Acidic bile salts modulate the squamous epithelial barrier function by

- modulating tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G203-G209 [PMID: 21617116 DOI: 10.1152/ajpgi.00096.2011]
- 36 Skinner DB, Walther BC, Riddell RH, Schmidt H, Iascone C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983; 198: 554-565 [PMID: 6625723]
 - 37 Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032 [PMID: 9672324 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00362.x]
 - 38 Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, Kleibeuker JH. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999; 45: 489-494 [PMID: 10486353 DOI: 10.1136/gut.45.4.489]
 - 39 Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004060 [PMID: 20091557 DOI: 10.1002/14651858.CD004060.pub2]
 - 40 Schneider JL, Zhao WK, Corley DA. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 436-443 [PMID: 25213077 DOI: 10.1007/s10620-014-3349-2]
 - 41 Beales IL, Vardi I, Dearman L. Regular statin and aspirin use in patients with Barrett's oesophagus is associated with a reduced incidence of oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 917-923 [PMID: 22569083 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283543f01]
 - 42 Kohata Y, Nakahara K, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2654-2661 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]
 - 43 Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010; 24: 2647-2669 [PMID: 20725747 DOI: 10.1007/s00464-010-1267-8]
 - 44 Sharma VK, Jae Kim H, Das A, Wells CD, Nguyen CC, Fleischer DE. Circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus containing dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 310-317 [PMID: 19174783 DOI: 10.1038/ajg.2008.142]
 - 45 Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 2011; 254: 67-72 [PMID: 21532466 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6]
 - 46 Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 132: 1226-1233 [PMID: 17408660]
 - 47 DeMeester SR. Vagal-sparing esophagectomy: is it a useful addition? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2156-S2158 [PMID: 20494001 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.039]
 - 48 Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 706-712; discussion 712-713 [PMID: 12742201]
 - 49 Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, Waring JP, Hunter JG. Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 532-538; discussion 539 [PMID: 12127118]
 - 50 Lagergren J, Ye W, Lagergren P, Lu Y. The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2010; 138: 1297-1301 [PMID: 20080091 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.004]
 - 51 Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, Colcher H. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 1-5 [PMID: 696666 DOI: 10.1093/ajcp/70.1.1]
 - 52 Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988; 75: 540-543 [PMID: 3395818 DOI: 10.1002/bjs.1800750612]
 - 53 Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, Murray LJ. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1049-1057 [PMID: 21680910 DOI: 10.1093/jnci/djr203]
 - 54 Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011; 365: 1375-1383 [PMID: 21995385 DOI: 10.1056/NEJMoa1103042]
 - 55 Grant KS, DeMeester SR, Kreger V, Oh D, Hagen JA, Chandrasoma P, DeMeester TR. Effect of Barrett's esophagus surveillance on esophageal preservation, tumor stage, and survival with esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 31-37 [PMID: 23312980 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.058]
 - 56 Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer* 2009; 101: 855-859 [PMID: 19672254 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605246]
 - 57 Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, La Vecchia C, Lunet N. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* 2014; 25: 283-290 [PMID: 24356640 DOI: 10.1093/annonc/mdt486]
 - 58 Kroep S, Lansdorp-Vogelaar I, Rubenstein JH, Lemmens VE, van Heijningen EB, Aragonés N, van Ballegooijen M, Inadomi JM. Comparing trends in esophageal adenocarcinoma incidence and lifestyle factors between the United States, Spain, and the Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 336-343; quiz 335, 344 [PMID: 24343546 DOI: 10.1038/ajg.2013.420]
 - 59 Vaughan TL, Fitzgerald RC. Precision prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 243-248 [PMID: 25862640 DOI: 10.1007/s10620-015-3662-4]

- 2566644 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.24]
- 60 Ross-Innes CS, Becq J, Warren A, Cheetham RK, Northern H, O'Donovan M, Malhotra S, di Pietro M, Ivakhno S, He M, Weaver JM, Lynch AG, Kingsbury Z, Ross M, Humphray S, Bentley D, Fitzgerald RC. Whole-genome sequencing provides new insights into the clonal architecture of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1038-1046 [PMID: 26192915 DOI: 10.1038/ng.3357]
 - 61 Reid BJ, Paulson TG, Li X. Genetic Insights in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1142-1152.e3 [PMID: 26208895 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.010]
 - 62 Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, Peppelenbosch MP, Kovac M, Adams CL, Prenen H, Briggs S, Harrison R, Sanders S, MacDonald D, Haigh C, Tucker A, Love S, Nanji M, deCaestecker J, Ferry D, Rathbone B, Hapeshi J, Barr H, Moayyedi P, Watson P, Zietek B, Maroo N, Gay L, Underwood T, Boulter L, McMurtry H, Monk D, Patel P, Ragunath K, Al Dulaimi D, Murray I, Koss K, Veitch A, Trudgill N, Nwokolo C, Rembacken B, Atherfold P, Green E, Ang Y, Kuipers EJ, Chow W, Paterson S, Kadri S, Beales I, Grimley C, Mullins P, Beckett C, Farrant M, Dixon A, Kelly S, Johnson M, Wajed S, Dhar A, Sawyer E, Roylance R, Onstad L, Gammon MD, Corley DA, Shaheen NJ, Bird NC, Hardie LJ, Reid BJ, Ye W, Liu G, Romero Y, Bernstein L, Wu AH, Casson AG, Fitzgerald R, Whiteman DC, Risch HA, Levine DM, Vaughan TL, Verhaar AP, van den Brande J, Toxopeus EL, Spaander MC, Wijnhoven BP, van der Laan LJ, Krishnadath K, Wijnga C, Trynka G, McManus R, Reynolds JV, O'Sullivan J, MacMathuna P, McGarrigle SA, Kelleher D, Vermeire S, Cleynen I, Bisschops R, Tomlinson I, Jankowski J. Polymorphisms near TBX5 and GDF7 are associated with increased risk for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2015; 148: 367-378 [PMID: 25447851 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.041]
 - 63 Frankel A, Armour N, Nancarrow D, Krause L, Hayward N, Lampe G, Smithers BM, Barbour A. Genome-wide analysis of esophageal adenocarcinoma yields specific copy number aberrations that correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014; 53: 324-338 [PMID: 24446147 DOI: 10.1002/gcc.22143]
 - 64 Nones K, Waddell N, Wayte N, Patch AM, Bailey P, Newell F, Holmes O, Fink JL, Quinn MC, Tang YH, Lampe G, Quek K, Loffler KA, Manning S, Idrisoglu S, Miller D, Xu Q, Waddell N, Wilson PJ, Bruxner TJ, Christ AN, Harliwong I, Nourse C, Nourbakhsh E, Anderson M, Kazakoff S, Leonard C, Wood S, Simpson PT, Reid LE, Krause L, Hussey DJ, Watson DI, Lord RV, Nancarrow D, Phillips WA, Gotley D, Smithers BM, Whiteman DC, Hayward NK, Campbell PJ, Pearson JV, Grimmond SM, Barbour AP. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014; 5: 5224 [PMID: 25351503 DOI: 10.1038/ncomms6224]
 - 65 Li X, Galipeau PC, Paulson TG, Sanchez CA, Arnaudo J, Liu K, Sather CL, Kostadinov RL, Odze RD, Kuhner MK, Maley CC, Self SG, Vaughan TL, Blount PL, Reid BJ. Temporal and spatial evolution of somatic chromosomal alterations: a case-cohort study of Barrett's esophagus. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014; 7: 114-127 [PMID: 24253313 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0289]
 - 66 Streppel MM, Lata S, DelaBastide M, Montgomery EA, Wang JS, Canto MI, Macgregor-Das AM, Pai S, Morsink FH, Offerhaus GJ, Antoniou E, Maitra A, McCombie WR. Next-generation sequencing of endoscopic biopsies identifies ARID1A as a tumor-suppressor gene in Barrett's esophagus. *Oncogene* 2014; 33: 347-357 [PMID: 23318448 DOI: 10.1038/onc.2012.586]
 - 67 Slaby O, Srovnal J, Radova L, Gregar J, Juracek J, Luzna P, Svoboda M, Hajdich M, Ehrmann J. Dynamic changes in microRNA expression profiles reflect progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 2015; 36: 521-527 [PMID: 25784377 DOI: 10.1093/carcin/bgv023]
 - 68 Eluri S, Brugge WR, Daglilar ES, Jackson SA, Styn MA, Callenberg KM, Welch DC, Barr TM, Duits LC, Bergman JJ, Shaheen NJ. The Presence of Genetic Mutations at Key Loci Predicts Progression to Esophageal Adenocarcinoma in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 828-834 [PMID: 26010308 DOI: 10.1038/ajg.2015.152]
 - 69 Ek WE, Lagergren K, Cook M, Wu AH, Abnet CC, Levine D, Chow WH, Bernstein L, Risch HA, Shaheen NJ, Bird NC, Corley DA, Hardie LJ, Fitzgerald RC, Gammon MD, Romero Y, Liu G, Ye W, Vaughan TL, MacGregor S, Whiteman DC, Westberg L, Lagergren J. Polymorphisms in genes in the androgen pathway and risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2016; 138: 1146-1152 [PMID: 26414697 DOI: 10.1002/ijc.29863]
 - 70 Samuels T, Hoekzema C, Gould J, Goldblatt M, Frelich M, Bosler M, Lee SH, Johnston N. Local Synthesis of Pepsin in Barrett's Esophagus and the Role of Pepsin in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124: 893-902 [PMID: 26077392 DOI: 10.1177/0003489415590657]
 - 71 Davelaar AL, Straub D, Buttar NS, Fockens P, Krishnadath KK. Active matrix metalloproteases are expressed early on and are high during the Barrett's esophagus malignancy sequence. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 321-332 [PMID: 25562781 DOI: 10.3109/00365521.2014.940379]
 - 72 Whorton J, Sureban SM, May R, Qu D, Lightfoot SA, Madhoun M, Johnson M, Tierney WM, Maple JT, Vega KJ, Houchen CW. DCLK1 is detectable in plasma of patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 509-513 [PMID: 25283374 DOI: 10.1007/s10620-014-3347-4]
 - 73 van Olphen S, Biermann K, Spaander MC, Kastelein F, Steyerberg EW, Stoop HA, Bruno MJ, Looijenga LH. SOX2 as a novel marker to predict neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1420-1428 [PMID: 26323187 DOI: 10.1038/ajg.2015.260]

74 di Pietro M, Boerwinkel DF, Shariff MK, Liu X, Telakis E, Lao-Sirieix P, Walker E, Couch G, Mills L, Nuckcheddy-Grant T, Slininger S, O'Donovan M, Visser M, Meijer SL, Kaye PV, Wernisch L, Ragunath K, Bergman JJ, Fitzgerald RC. The

combination of autofluorescence endoscopy and molecular biomarkers is a novel diagnostic tool for dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2015; 64: 49-56 [PMID: 24721904 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305975]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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、中医医学、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。

食管裂孔疝的腹腔镜治疗

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇, 四川大学华西医院胸外科 四川省成都市 610041

陈龙奇, 教授, 博士生导师, 主要从事食管疾病的基础与临床方向的研究。

作者贡献分布: 王文凭完成论文初稿写作; 倪彭智完成部分文献查阅与数据的统计分析; 陈龙奇完成课题的整体设计与论文修改。

通讯作者: 陈龙奇, 教授, 博士生导师, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院胸外科. drchenlq@scu.edu.cn

收稿日期: 2016-04-05

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-18

Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia

Wen-Ping Wang, Peng-Zhi Ni, Long-Qi Chen

Wen-Ping Wang, Peng-Zhi Ni, Long-Qi Chen, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Long-Qi Chen, Professor, Department of Thoracic Surgery, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. drchenlq@scu.edu.cn

Received: 2016-04-05

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-18

Abstract

Types II, III and IV esophageal hiatal hernia (EHH) which presents obvious symptoms or leads to potentially fatal complications requires

surgical treatment. Laparoscopy has been used to repair EHH in the last two decades globally and proved to be minimally invasive compared to conventional open surgery. This review summarizes current status and prospectives of laparoscopic application in EHH treatment. The published articles on minimally invasive laparoscopic surgical treatment of EHH in PubMed, Cochrane Library and EMBASE databases were retrieved and analyzed. From 1992 to 2015, 86 English articles involving a total of 4771 patients receiving laparoscopic treatment for EHH were retrieved. Perioperative information including safety and feasibility of procedure, postoperative complications, and short/long-term outcome after laparoscopic repair was retrospectively analyzed. Laparoscopic surgical treatment of EHH is a safe, feasible and minimally invasive procedure with fast recovery after repair, low postoperative morbidity and recurrence.

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

Key Words: Esophageal hiatal hernia; Minimally invasive surgery; Laparoscopy

Wang WP, Ni PZ, Chen LQ. Laparoscopic surgical treatment of esophageal hiatal hernia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3087-3097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3087.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3087>

摘要

食管裂孔疝根据分型, 其II、III、IV型因为明显的临床症状和可能的致命并发症, 通常需要及时的外科手术治疗。在过去的二十

背景资料

外科修补是食管裂孔疝的主要治疗手段, 随着微创外科技术的进步, 其在食管裂孔疝的治疗中也逐渐广泛应用, 微创手术的安全性、有效性如何? 本文梳理了相关大量文献, 进行了综合分析。

同行评议者

常丽丽, 主任医师, 石家庄市第一医院消化内科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院二外内科

■ 研发前沿

合成补片用于部分情况下需用于食管裂孔疝的修补, 理想的补片材料具有高强度、高组织相容性、对周围组织器官损伤小等优点, 目前还不能达到理想条件的人工补片材料, 还需进一步的实验室研究。

年间, 腹腔镜逐步应用于食管裂孔疝的手术治疗, 并显示出作为微创外科的优势, 代替了相当部分传统的开放式手术, 目前已在全球多家医疗单位开展。本文拟对当前腹腔镜用于治疗食管裂孔疝的现状与未来展望予以综述。通过PubMed、Cochrane Library、EMBASE等数据库检索关于食管裂孔疝微创手术治疗的文献报道。通过检索, 删除参考价值不大的文献, 自1992-2015年, 共有86篇英文文献介绍食管裂孔疝的腹腔镜治疗, 共计纳入4771例患者。本文总结了腹腔镜在食管裂孔疝修补中的特点, 包括: 安全性、技术可行性、术后康复、并发症以及术后短长期治疗效果等指标。经过二十余年的发展, 相比较开放式手术, 腹腔镜修补食管裂孔疝是一项安全、技术可行、微创、术后恢复快、低并发症的外科技术, 并具有较低的术后复发率, 应用前景广阔。

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

关键词: 食管裂孔疝; 微创外科; 腹腔镜

核心提示: 本文可为读者提供食管裂孔疝微创外科治疗方面较为全面的信息, 指导手术治疗, 指导手术指针及手术方式的选择, 规避相关围术期风险, 并对发展前景提出了思考及见解。

王文凭, 倪彭智, 陈龙奇. 食管裂孔疝的腹腔镜治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3087-3097 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3087.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3087>

0 引言

1853年, Bowditch报道了第一例食管裂孔疝(esophageal hiatal hernia, HH)^[1], 根据食管胃交界部的位置和疝内容物分为四型: I型, 滑动性食管裂孔疝; II型, 食管旁疝; III型, 混合型食管裂孔疝; IV型, 复杂型, 疝内容物尚包括除胃之外的其他腹腔器官(如结肠、脾脏、网膜等)^[2]。II、III、IV型裂孔疝常因为其明显的临床症状, 并可导致威胁患者生命的并发症, 通常需要积极的外科手术治疗。1919年, Soresi通过缝合膈肌食管裂孔, 完成了世界上第一例食管裂孔疝修补手术^[1]。在这之后, 外科手术开始成为食管裂孔疝的主要治疗手段, 并逐渐演化为几个标准手术步骤: (1)胃及疝内容物的还纳入腹; (2)疝囊的完整切除; (3)食管裂孔的缝合

修补; (4)胃固定或折叠术^[3-5]。世界上第1例腹腔镜下食管裂孔疝手术于1992年英国Dundee大学Cuschieri等^[6]首先报道。到目前为止, 腹腔镜食管裂孔疝修补应用愈来愈广泛, 甚至拓展到新生儿和小儿患者的裂孔疝修补^[7], 以及食管裂孔疝急诊手术的修补等^[8]。同时, 不断还有新的微创方式被应用于食管裂孔疝的手术治疗, 如机器人辅助微创手术系统(达芬奇系统)^[9,10]。但作为一门新兴的外科技术, 仍存在各方面的挑战, 表1总结了过去20余年间, 报道例数大于50例的腹腔镜食管裂孔疝修补术^[11-28]。

1 食管裂孔疝腹腔镜修补术并发症和死亡分析

腹腔镜食管裂孔疝修补目前被普遍认为是安全和可行的外科技术, 患者整体创伤小, 术后恢复快, 并发症发生率低^[29]。报道的并发症发生率在0%-28%^[13,28]。而并发症主要包括术中并发症, 如食管穿孔、胃穿孔、气胸、胸膜破损、出血和高二氧化碳血症, 以及术后并发症, 如肺炎、胸腔积液、心律失常、手术部位感染等。其他因素, 如年龄, 术前ASA分级, 和手术类型, 也会影响术后并发症的发生^[12]。同时, 需要手术的食管裂孔疝患者往往是老年人, 许多人在60岁以上, 并存在多种术前合并症的情况, 虽然相比于年轻患者, 术后并发症发生率明显偏高, 但腹腔镜仍是老年患者的首选手术方式^[14,17,30,31]。报道^[16,18,20,21,23,25,28]的术后死亡率介于0%-2.40%之间。表2进一步总结了文献报道术中或术后的死亡原因^[11-14,16,24,26,27,32-35]。这些死亡原因中, 如食管瘘、胃瘘和延迟性脾出血, 一定程度上与术中医源性损伤相关, 并是可以预防的。大部分手术技术相关的并发症出现于文献报道病例中的前1/3部分, 可见腹腔镜修补裂孔疝对于外科医生而言, 存在一个较长的学习曲线^[26]。

如前所述, 腹腔镜裂孔疝修补一般包括胃及疝内容物的还纳入腹, 疝囊的完整切除, 扩张裂孔的缝合修补, 胃固定或折叠术等手术内容, 这与开腹手术差异不大, 但手术时间一般要长于开腹^[36]。已报道的腹腔镜手术时间为88-220 min不等^[18,21], 值得一提的是, 外科医生的操作经验能明显影响手术时间、中转开腹率和术后住院时间^[37]。Agwunobi等^[33]和Rosenberg等^[38]分别报道了简化的腹腔镜裂孔疝修补方案和快速通路手术方案, 仅将胃还纳入腹, 并于腹壁行胃固定术, 省去了疝囊切除

表 1 腹腔镜食管裂孔疝修补术的大样本报道

作者	n	患者平均年龄 (岁)	平均手术时间 (min)	中转开腹 比例(%)	术后平均住 院时间(d)	并发症发 生率(%)	死亡率 (%)
Luketich等 ^[11] 2010	662	70(19–92)	–	1.51	3.0	13.00	1.70
Larsson等 ^[12] 2009	354	64(23–90)	–	5.65	–	15.30	0.80
Pierre等 ^[13] 2002	200	67	–	1.50	3.0	28.00	0.50
Gangopadhyay等 ^[14] 2006	171	65 ± 15	173 ± 49	0.00	–	–	0.58
Andujar等 ^[15] 2004	166	68	160	1.20	3.9	8.40	–
Mattar等 ^[16] 2002	125	64(18–92)	218(55–426)	2.40	3.9	11.20	2.40
Diaz等 ^[17] 2003	116	65 ± 13	–	–	–	4.31	1.72
Luketich等 ^[18] 2000	100	68	220(120–690)	3.00	2.0	25.00	0.00
Gebhart等 ^[19] 2013	92	64	–	0.00	2.0	5.50	0.00
Poncet等 ^[20] 2010	89	65.8(14–87)	–	4.49	5.0	10.11	0.00
Dallemagne等 ^[21] 2011	85	66(37–85)	88(40–150)	0.00	3.0	9.00	0.00
Zehetner等 ^[22] 2010	73	69(60–76)	160(132–188)	9.59	3.0	11.00	0.00
Perdikis等 ^[23] 1997	65	63.6(26–90)	120	3.08	2.0	3.08	0.00
Wiechmann等 ^[24] 2001	60	53	202 ± 81	10.00	–	–	1.67
Huntington等 ^[25] 1997	58	67.3(24–90)	115	1.72	2.8	7.00	0.00
Gantert等 ^[26] 1998	55	67(35–102)	219	9.09	2.4	9.00	1.82
Leeder等 ^[27] 2003	53	71(45–92)	129(65–210)	7.55	2.0	11.32	1.89
Champion等 ^[28] 2003	52	57(32–77)	101(40–150)	–	–	0.00	0.00

创新盘点
本文在大量文献报道的基础上,对食管裂孔疝微创治疗的各项指标进行提炼、分析、总结,涵盖信息量大,时间跨度长,内容全面。

表 2 食管裂孔疝腹腔镜修补术死亡原因总结

死亡原因	报道文献	死亡(n)
食管瘘	[13,16,24,32]	5
胃瘘	[16,27,33]	3
心肌梗塞	[14,34]	2
肺栓塞	[26]	1
ARDS	[35]	1
延迟性脾出血	[35]	1
未提及	[11,12]	14

ARDS: 急性呼吸窘迫综合征。

和裂孔缝合,该方案旨在减少手术与麻醉时间以降低并发症发生率,特别是针对老年患者,通过此番简化,手术时间可分别缩至25-45 min和75 min,但术后裂孔疝复发率却明显增高,故其推广价值还需商榷。腹腔镜裂孔疝修补的术后住院时间为2-5 d^[18,20,23,27],这显著低于开腹手术^[22,36],另外,年龄、ASA分级、并发症等因素也可影响术后住院时间^[12]。相比开放手术,腹腔镜术后的患者快速恢复是其巨大优势,除住院时间缩短外,还包括如早日可恢复经口进食,早日可回归正常社会活动等,多数患者在术后1-3 wk即可完全恢复正常的工作生活状态^[23,39-41]。另一方面,患者在手术期间的疼痛体验相比开放式

手术明显减少,腹部的微创切口一般都能达到的良好、美观的愈合效果。

2 中转开腹分析

有报道^[42]对于复杂食管裂孔疝,可采用胸腔镜进行疝囊的切除和食管的松解,疝修补和胃底折叠则由腹腔镜完成,也是一种较好的解决思路。在腹腔镜裂孔疝修补术的报道中,有报道^[14,21,24]最高10%的患者因为各种原因无法继续实施腹腔镜手术,需要中转开腹,相关中转开腹原因及发生情况如表3^[11-13,15,16,18,20,22-27,30,33,36,40,43-58]。对我们检索到的所有文献进行整合计算,整体的中转开腹率为2.70%(129/4771),最常见的原因包括疝囊严重黏连、腹腔黏连、出血、食管损伤和胃损伤等。

3 腹腔镜手术效果评估

3.1 患者症状改善的评估 对需手术治疗的食管裂孔疝患者,常规的术前评估包括完整的症状记录、体格检查、上消化道造影和上消化道内镜检查。食管功能测定和食管pH监测一般未作为常规。常见的食管裂孔疝症状包括胃食管反流症状(烧心、非典型胸痛),梗阻症状(吞咽困难、呕吐、胀气感、就餐时易饱),上消化道出血症状(呕血、隐匿性出血、缺铁性贫血

同行评价

本文涉及知识面广, 与食管裂孔疝外科治疗发展方向同步, 有创新性和可读性.

表 3 食管裂孔疝腹腔镜修补术中中转开腹原因

中转开腹原因	报道文献	例数(n)
疝囊严重粘连	[11,13,15,16,18,20,23,24,26,33,36,43-47]	35
腹腔粘连	[27,48]	9
出血	[11,26,36,49,50]	8
食管损伤	[16,22,24,51,52]	7
胃损伤	[11,23,26,38]	5
食管裂孔暴露不佳	[20,30,40,43]	4
体位受限	[22,36]	3
短食管	[52,53]	2
高碳酸血症	[26]	1
气胸伴气道压升高	[36]	1
腔镜下无法缝合裂孔	[36]	1
未提及	[12,22,25,54-58]	53
总计		129

血), 肺部并发症(餐后气紧、夜间误吸、反流所致的哮喘), 疼痛症状(上腹痛、胸痛、吞咽痛), 食欲不振, 恶心感, 体质量减轻, 以及便秘等^[18,39,40,52,59-62], 这些症状有些可持续数十年. 另外, 绝大多数患者是几个症状同时具备, 也有极少部分患者可以无任何症状表现^[63]. 需要注意的是, 食管裂孔疝的患者, 都存在潜在的致命性并发症风险, 如急性胃嵌顿、胃扭转、心肺受压、消化道穿孔等, 这些都是急诊手术的绝对指针^[64].

症状描述通常受患者的主观感受左右, 难以建立统一的客观性. 早期的文献中, 作者一般仅根据患者描述的症状减轻程度及对手术效果的满意程度, 进行术前术后的比较和评估. 现在, 越来越多的症状问卷量表应用在围术期的评估中, 代替了过去简单的患者描述, 以求建立较为“客观”的症状评估系统. Andujar等^[15]最早报道了应用可视化模拟评分(Visual Analogue Scores, VAS)评价腹腔镜治疗食管裂孔疝的效果, 评分等级划分为0-10, 患者在烧心、反流、吞咽困难、胸痛诸多指标上, 术后较之术前可有平均4.7的显著改善. 胃食管反流疾病相关生活质量评分(Gastroesophageal Reflux Disease Health-Related Quality of Life, GERD-HRQOL)应用最广, 而据此评分, 86.7%-91.3%的手术患者对腹腔镜手术效果评价为好或出色^[11,22,36,45,51]. 同时, 其他的症状评分系统的结果也显示了腹腔镜食管裂孔疝术后症状显著改善, 如Eypasch指数^[65], 胃肠症状评定量表(GSRS)^[51], 反流和

消化不良生活质量评分(QOLRAD)^[30,66,67], 胃肠生活质量指数评分^[21]等.

3.2 客观检查指标对手术效果的评估 除了主观症状描述外, 客观的检查指标能够提供更准确的数据. 上消化道造影、上消化道内镜、食管pH检测、食管测压检查, 这4项是临床中用于诊断食管裂孔疝, 以及评估其严重程度和术后改善的有力工具. 术前内镜常用来观察反流症状, 通过测量食管胃交界部与膈肌压迹的距离, 辅助证明裂孔疝的诊断^[68], 内镜下的表现主要有食管炎, Barrett's食管和反流内容物等^[20,58]. 腹腔镜修补术后胃镜检查的资料报道相对较少, 这可能与未作为术后常规有关, Zaninotto等^[63]在术后36 mo复查胃镜, 显示6.67%的患者存在食管炎, 对比术前51%的比例有大幅改善. 也有部分外科医生应用胃镜术中监测有无食管或胃穿孔发生, 以策安全^[15].

食管测压和pH监测在食管裂孔疝腹腔镜修补患者中的资料报道较为稀少, 因其不作为常规检查, 术后的效果评估亦更少(表4). 食管裂孔疝主要的食管功能检查表现包括: 食管下括约肌压力降低和远端食管蠕动不良, 而食管pH监测可发现胃食管反流, 部分患者DeMeester评分可有升高. 已有的报道显示, 腹腔镜修补裂孔疝后, 受损的食管功能可有显著恢复. 需要注意的是, 由于裂孔疝使食管胃在解剖结构上处于错乱的状态, 此时测得的功能数据难免有失准确, 这可能会误导治疗^[27,41,49], 也有部分学者认为, 食管功能检查和pH监测只在患者有明显的胃食管反流症状时予以应用,

表 4 食管裂孔疝腹腔镜修补术前术后食管测压及pH监测

作者信息	n	食管功能检测		24 h pH监测	
		术前	术后	术前	术后
Casabella等 ^[43] 1996	15	7.7%远端食管压 力<30 mmHg	—	81.8%DeMeester 评分升高, 平均51.2	—
Perdikis等 ^[23] 1997	65	55.8% LES压力 降低	—	64.5%食管pH异常	—
Willekes等 ^[39] 1997	30	63.6%平均LES压 力<10 mmHg	—	—	—
Gantert等 ^[26] 1998	55	63.6% LES压力 降低; 51.5%远端 食管蠕动减弱	—	66.7%平均 DeMeester评分升高, 达101	—
Athanasakis等 ^[61] 2001	10	LES平均压力 = 15 mmHg	LES平均压力 = 20 mmHg	平均DeMeester评分 = 70(range3–165)	平均DeMeester评分 = 10(range 3–16)
Zaninotto等 ^[63] 2007	19	10.5%食管蠕动 减弱	—	33.3%pH 异常	—
Poncet等 ^[20] 2010	89	40.7%食管蠕动 减弱	2.9%食管蠕动 减弱	10.0%平均 DeMeester评分 = 315	100%DeMeester评分 均正常

LES: 食管下括约肌.

不必列为常规检查^[52,69].

3.3 腹腔镜修补术后食管裂孔疝远期效果 上消化道造影在食管裂孔疝的诊断中具有举足轻重的作用, 还用于食管裂孔疝的分型, 明确疝入胸腔的胃体积比例. 另一方面, 术后的复查也主要依赖于造影检查, 并可确定有无裂孔疝复发、胃底折叠部移位或滑动疝形成这些征象. 以术后造影确定的复发率在文献报道中差异较大, 也形成一个看似矛盾的现象, 即使患者的症状改善很显著, 并无症状上的反复, 但影像学却判定为“复发”, 主观症状与客观证据分离. Hashemi等^[70]曾报道了腹腔镜修补食管裂孔疝, 术后平均17 mo的造影检查可发现高达42%的复发率, 相比之下, 开放式手术后35 mo的复发率仅为15%, 这样的结果让人们不禁担心腹腔镜治疗食管裂孔疝的长期效果, 即便在上述很多手术及术后短期指标上腹腔镜都占尽优势, 但若长远效果不佳, 复发率高, 则无实质上的意义. 进一步的分析和讨论, 引出了“症状学复发”和“影像学复发”两个概念, 前者指术后患者出现裂孔疝的症状和对手术效果的不满意, 并需要进一步的药物治疗或再次手术, 一些研究显示, “症状学复发”与“影像学复发”之间并无明确的联系, “影像学复发”过高的判断了腹腔镜术后裂孔疝复发情况. 一些术后“影像学复发”的患者, 可没有裂孔疝复发症状, 且并不需要任何干预.

有学者提出, 患者术后裂孔疝大小只要不超过5 cm, 则不会对生活质量和手术满意度产生影响^[21]. 同时, 腹腔镜术后因为裂孔疝复发, 需要再次手术的患者所占比例很小, 与开放式手术差别不大. 表5总结了食管裂孔疝腹腔镜修补术后远期(>2年)效果^[11,15,20,21,45,56,69,71-73].

一些报道总结了腹腔镜术后复发的危险因素, 包括年轻、肥胖^[11,20,72]、术前裂孔缺损大^[74]、肺部疾病致长期咳嗽^[45]、有腹部手术史^[20]、短食管等^[40]. Puri等^[75]还报道了手术医生的经验不足、疝囊未切除干净、术后早期呕吐, 和超重等都是导致术后复发风险增加的危险因素. 这些危险因素都需要引起外科医生的注意, 并尽可能予以避免. DeMeester^[76]提出疝复发的核心问题是“张力”, 并根据经验提出了防止术后复发的几点核心措施, 包括: 疝囊切除、纵隔食管游离、膈肌脚修补和胃底折叠.

4 补片材料的使用及争议

在上世纪90年代早期, 腹腔镜修补较大的裂孔缺损开始偶尔应用合成补片^[29,77], 但并未对其长远效果进行评估. 随着对腹腔镜术后复发率的关注, 人工补片材料的使用也逐渐增多, 力图通过补片对修补效果予以增强, 防止术后复发. 一项针对胃肠内镜外科医生学会(Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons,

表 5 食管裂孔疝腹腔镜修补术后远期(>2年)效果

作者信息	n	平均随访时间 (mo)	影像学复发率 (%)	症状学复发率 (%)	因复发再次手术率 (%)
Khaitan等 ^[56] 2002	31	25	40.00	9.68	0
Jobe等 ^[71] 2002	52	39	32.00	19.00	—
Andujar ^[115] 等2004	166	24	28.30	6.02	8.62
Aly等 ^[72] 2005	100	48	30.00	20.00	4.00
White等 ^[73] 2008	52	120	32.26	—	3.85
Nason等 ^[46] 2008	185	60	15.00	—	3.78
Poncet等 ^[20] 2010	89	57	15.70	—	8.99
Luketich等 ^[11] 2010	662	30	15.70	—	3.17
Furnée等 ^[69] 2010	70	45	30.00	11.67	—
Dallemagne等 ^[21] 2011	85	155	66.00	—	1.18

表 6 食管裂孔疝腹腔镜修补术补片应用对照研究

作者信息	n (补片：单纯修补)	补片类型	手术时间 (min)	术后并发症 发生率(%)	术后裂孔疝 复发率(%)
Frantzides等 ^[68] 1999	17：18	聚四氟乙烯补片	192±18：150±12	11.7：5.5	0：16.7
Frantzides等 ^[81] 2002 ¹	36：36	聚四氟乙烯补片	156±30：126±18	5.5：2.7 ²	0：36.3
Keidar等 ^[52] 2003	10：23	6例Gore-Tex, 4 例Prolene	—	—	10：18
Müller-Stich等 ^[82] 2006	17：39	Prolene或Vicryl	140±37：125±50	13：15 ²	0：19
Ringley等 ^[83] 2006	22：22	人无细胞真皮基 质补片	121：108	0：0	0：9
Oelschläger等 ^[84] 2006	51：57	猪小肠黏膜下层 补片	201±69：185±66	24：18 ²	9：24

¹该研究为随机对照试验；²所有并发症均与补片无关。

SAGES)成员的调查问卷结果显示, 多数外科医生倾向于在面对裂孔缺损较大时使用补片, 包括生物材料, 聚四氟乙烯, 聚丙烯等材料, 但具体哪一种材料的补片具有显著优势尚不清楚^[78]。相比单纯裂孔缝合, 应用补片增强可降低术后的裂孔疝复发率^[79], 但也有报道应用补片腹腔镜术后, 复发率仍可高达50%^[80]。表6总结了腹腔镜下应用补片修补和单纯缝合裂孔的对照研究^[52,68,81-84]。应用补片会增加手术时间^[81], 并在一定程度上增加医疗费用^[68]。

需要注意的是, 随着补片材料在食管裂孔疝腹腔镜修补术中的应用, 也开始出现一些补片相关性并发症报道, 有些甚至还是严重并发症, 包括: 补片嵌入食管腔, 导致食管被迫切除^[85-87], 补片导致食管狭窄或致密纤维化, 引起吞咽困难等^[87], 甚至有补片嵌入腹主动脉导致致命性大出血的报道^[88]。这些并发症都与补片材料的不可降解性有关, 因此有一些补片开始采用新

的可降解材料, 如生物可吸收补片等。采用生物可吸收补片可降低术后的吞咽困难症状或补片侵蚀发生率^[19,89], 但这些材料的可降解性却又容易导致修补增强效果不佳, 甚至疝复发等^[78]。这些并发症, 以及其他一些补片材料的缺点, 也是反对补片使用者的理由。

当前普遍的共识是面对较大的裂孔缺损或单纯缝合较为脆弱时, 可考虑使用补片增强, 以避免修补失败^[28,68,90,91]。理想的补片材料应具备如下特点: 腹腔镜下易于处理、与膈肌表面附着良好、组织相容性好、对相邻器官无损伤^[92]。除了人工材料外, 也有报道^[48,55]应用患者自身组织来增强修补的探索, 如利用肝圆韧带就不失为一个安全有效的方法。

5 腹腔镜食管裂孔修补疝与开放手术

经检索文献, 目前尚无前瞻性随机对照实验对比腹腔镜修补裂孔疝与传统开放手术, 仅3篇^[22,36,57]

表 7 腹腔镜对比开放手术治疗食管裂孔疝

作者信息	n (微创:开放)	手术时间 (min)	术后住院时间 (d)	术后并发症 发生率(%)	住院 死亡率	术后疝 复发率(%)
Karmali等 ^[36] 2008	46 : 47	186 ± 30 : 150 ± 42 (P = 0.005)	5 : 10 (P<0.001)	22 : 53 (P = 0.002)	—	均为9
Díez Tabernilla等 ^[57] 2009	43 : 57	—	3.4 : 9.1 (P<0.05)	9.5 : 10.6	—	—
Zehetner等 ^[22] 2011	73 : 73	160 : 177 (P = 0.036)	3 : 9 (P<0.001)	8 : 26	—	12.3 : 24.7 (P = 0.09)

回顾性分析的原始性报道对两者进行了对比(表7)。以上回顾对比结果, 都较为一致的认同相比开放手术, 腹腔镜食管裂孔疝修补术后住院时间短、并发症发生率低。

6 结论

当前腹腔镜修补术也逐渐形成了常规程序: 五孔进路、胃及疝内容物的还纳入腹、疝囊的完整切除、扩张裂孔的缝合修补, 外加胃固定或胃底折叠术。目前虽尚无大样本的临床随机对照实验对微创手术与传统开放手术进行比较, 但已有的报道均证明了其具备了可靠的安全性和技术可行性。相较于开放式手术, 腹腔镜食管裂孔疝修补术后住院时间短、并发症发生率低。纵观食管裂孔疝腹腔镜修补术20余年的发展, 其为外科医生提供了一个治疗食管裂孔疝的新途径, 是外科技术未来的必然发展趋势。

7 参考文献

1 Stylopoulos N, Rattner DW. The history of hiatal hernia surgery: from Bowditch to laparoscopy. *Ann Surg* 2005; 241: 185-193 [PMID: 15622007]

2 Mitiek MO, Andrade RS. Giant hiatal hernia. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2168-S2173 [PMID: 20494004 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.022]

3 Oddsdottir M, Franco AL, Laycock WS, Waring JP, Hunter JG. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. New access, old technique. *Surg Endosc* 1995; 9: 164-168 [PMID: 7597586 DOI: 10.1007/BF00191959]

4 Patti MG, Fisichella PM. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. How I do it. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1728-1732 [PMID: 19018602 DOI: 10.1007/s11605-008-0745-y]

5 Wijnhoven BP, Watson DI. Laparoscopic repair of a giant hiatus hernia--how I do it. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1459-1464 [PMID: 18213501 DOI: 10.1007/s11605-008-0473-3]

6 Cuschieri A, Shimi S, Nathanson LK. Laparoscopic reduction, crural repair, and fundoplication of large hiatal hernia. *Am J Surg* 1992; 163: 425-430 [PMID: 1532701 DOI: 10.1016/0002-9610(92)90046-T]

7 Bradley T, Stephenson J, Drugas G, Avansino JR. Laparoscopic management of neonatal paraesophageal hernia with intrathoracic gastric volvulus. *J Pediatr Surg* 2010; 45: E21-E23 [PMID: 20713199 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.05.033]

8 Bawahab M, Mitchell P, Church N, Debru E. Management of acute paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2009; 23: 255-259 [PMID: 18855051 DOI: 10.1007/s00464-008-0190-8]

9 Draaisma WA, Gooszen HG, Consten EC, Broeders IA. Mid-term results of robot-assisted laparoscopic repair of large hiatal hernia: a symptomatic and radiological prospective cohort study. *Surg Technol Int* 2008; 17: 165-170 [PMID: 18802897]

10 Seetharamaiah R, Romero RJ, Kosanovic R, Gallas M, Verdeja JC, Rabaza J, Gonzalez AM. Robotic repair of giant paraesophageal hernias. *JSLs* 2013; 17: 570-577 [PMID: 24398199 DOI: 10.4293/108680813x13654754534594]

11 Luketich JD, Nason KS, Christie NA, Pennathur A, Jobe BA, Landreneau RJ, Schuchert MJ. Outcomes after a decade of laparoscopic giant paraesophageal hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 395-404, 404.e1 [PMID: 20004917 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.005]

12 Larusson HJ, Zingg U, Hahnloser D, Delpont K, Seifert B, Oertli D. Predictive factors for morbidity and mortality in patients undergoing laparoscopic paraesophageal hernia repair: age, ASA score and operation type influence morbidity. *World J Surg* 2009; 33: 980-985 [PMID: 19277773 DOI: 10.1007/s00268-009-9958-9]

13 Pierre AF, Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Litle VR, Schauer PR. Results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernias: 200 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1909-1915; discussion 1915-1916 [PMID: 12643372]

14 Gangopadhyay N, Perrone JM, Soper NJ, Matthews BD, Eagon JC, Klingensmith ME, Frisella MM, Brunt LM. Outcomes of laparoscopic paraesophageal hernia repair in elderly and high-risk patients. *Surgery* 2006; 140: 491-498; discussion 498-499 [PMID: 17011895 DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.001]

15 Andujar JJ, Papasavas PK, Birdas T, Robke J, Raftopoulos Y, Gagné DJ, Caushaj PF, Landreneau RJ, Keenan RJ. Laparoscopic repair of large paraesophageal hernia is associated with a low incidence of recurrence and reoperation. *Surg Endosc* 2004; 18: 444-447 [PMID: 14752653 DOI: 10.1007/s00464-003-8823-4]

- 16 Mattar SG, Bowers SP, Galloway KD, Hunter JG, Smith CD. Long-term outcome of laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2002; 16: 745-749 [PMID: 11997814 DOI: 10.1007/s00464-001-8194-7]
- 17 Diaz S, Brunt LM, Klingensmith ME, Frisella PM, Soper NJ. Laparoscopic paraesophageal hernia repair, a challenging operation: medium-term outcome of 116 patients. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 59-66; discussion 66-67 [PMID: 12559186 DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00151-8]
- 18 Luketich JD, Raja S, Fernando HC, Campbell W, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Schauer PR. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia: 100 consecutive cases. *Ann Surg* 2000; 232: 608-618 [PMID: 10998659 DOI: 10.1097/0000658-200010000-00016]
- 19 Gebhart A, Vu S, Armstrong C, Smith BR, Nguyen NT. Initial outcomes of laparoscopic paraesophageal hiatal hernia repair with mesh. *Am Surg* 2013; 79: 1017-1021 [PMID: 24160791]
- 20 Poncet G, Robert M, Roman S, Boulez JC. Laparoscopic repair of large hiatal hernia without prosthetic reinforcement: late results and relevance of anterior gastropexy. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1910-1916 [PMID: 20824385 DOI: 10.1007/s11605-010-1308-6]
- 21 Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jhaes C. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. *Ann Surg* 2011; 253: 291-296 [PMID: 21217518 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ff44c0]
- 22 Zehetner J, Lipham JC, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Chen W, Demeester SR, Sohn HJ, Banki F, Hagen JA, Dickey M, Demeester TR. A simplified technique for intrathoracic stomach repair: laparoscopic fundoplication with Vicryl mesh and BioGlue crural reinforcement. *Surg Endosc* 2010; 24: 675-679 [PMID: 19690911 DOI: 10.1007/s00464-009-0662-5]
- 23 Perdakis G, Hinder RA, Filipi CJ, Walenz T, McBride PJ, Smith SL, Katada N, Klingler PJ. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Arch Surg* 1997; 132: 586-589; discussion 590-591 [PMID: 9197849]
- 24 Wiechmann RJ, Ferguson MK, Naunheim KS, McKesey P, Hazelrigg SJ, Santucci TS, Macherey RS, Landreneau RJ. Laparoscopic management of giant paraesophageal herniation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1080-1086; discussion 1086-1087 [PMID: 11308140 DOI: 10.1016/S0003-4975(00)01229-7]
- 25 Huntington TR. Short-term outcome of laparoscopic paraesophageal hernia repair. A case series of 58 consecutive patients. *Surg Endosc* 1997; 11: 894-898 [PMID: 9294267 DOI: 10.1007/s004649900481]
- 26 Gantert WA, Patti MG, Arcerito M, Feo C, Stewart L, DePinto M, Bhoyrul S, Rangel S, Tyrrell D, Fujino Y, Mulvihill SJ, Way LW. Laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 428-432; discussion 432-433 [PMID: 9544957]
- 27 Leeder PC, Smith G, Dehn TC. Laparoscopic management of large paraesophageal hiatal hernia. *Surg Endosc* 2003; 17: 1372-1375 [PMID: 12820060 DOI: 10.1007/s00464-002-9192-0]
- 28 Champion JK, Rock D. Laparoscopic mesh cruroplasty for large paraesophageal hernias. *Surg Endosc* 2003; 17: 551-553 [PMID: 12582773 DOI: 10.1007/s00464-002-8817-7]
- 29 Kuster GG, Gilroy S. Laparoscopic technique for repair of paraesophageal hiatal hernias. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 331-338 [PMID: 8268502]
- 30 Hazebroek EJ, Ng A, Yong DH, Berry H, Leibman S, Smith GS. Evaluation of lightweight titanium-coated polypropylene mesh (TiMesh) for laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Surg Endosc* 2008; 22: 2428-2432 [PMID: 18626699 DOI: 10.1007/s00464-008-0070-2]
- 31 Mosnier H, Lepoint J, Aubert A, Guibert L, Caronia F. Videolaparoscopic treatment of paraesophageal hiatal hernia. *Chirurgie* 1998; 123: 594-599; discussion 598-599 [PMID: 9922600]
- 32 Targarona EM, Novell J, Vela S, Cerdán G, Bendahan G, Torrubia S, Kobus C, Rebasa P, Balague C, Garriga J, Trias M. Mid term analysis of safety and quality of life after the laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernia. *Surg Endosc* 2004; 18: 1045-1050 [PMID: 15156380 DOI: 10.1007/s00464-003-9227-1]
- 33 Agwunobi AO, Bancewicz J, Attwood SE. Simple laparoscopic gastropexy as the initial treatment of paraesophageal hiatal hernia. *Br J Surg* 1998; 85: 604-606 [PMID: 9635803 DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00639.x]
- 34 Rathore MA, Andrabi I, Nambi E, McMurray AH. Intermediate-term results of laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia: lack of follow-up esophagogram leads to detection bias. *JSLs* 2007; 11: 344-349 [PMID: 17931517]
- 35 Dahlberg PS, Deschamps C, Miller DL, Allen MS, Nichols FC, Pairolero PC. Laparoscopic repair of large paraesophageal hiatal hernia. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1125-1129 [PMID: 11603423 DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02972-1]
- 36 Karmali S, McFadden S, Mitchell P, Graham A, Debru E, Gelfand G, Graham J, Martin S, Tiruta C, Grondin S. Primary laparoscopic and open repair of paraesophageal hernias: a comparison of short-term outcomes. *Dis Esophagus* 2008; 21: 63-68 [PMID: 18197941 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00740.x]
- 37 Neo EL, Zingg U, Devitt PG, Jamieson GG, Watson DI. Learning curve for laparoscopic repair of very large hiatal hernia. *Surg Endosc* 2011; 25: 1775-1782 [PMID: 21136114 DOI: 10.1007/s00464-010-1461-8]
- 38 Rosenberg J, Jacobsen B, Fischer A. Fast-track giant paraesophageal hernia repair using a simplified laparoscopic technique. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 38-42 [PMID: 16391947 DOI: 10.1007/s00423-005-0008-2]
- 39 Willekes CL, Edoga JK, Frezza EE. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Ann Surg* 1997; 225: 31-38 [PMID: 8998118 DOI: 10.1097/0000658-199701000-00004]
- 40 Wu JS, Dunnegan DL, Soper NJ. Clinical and radiologic assessment of laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Surg Endosc* 1999; 13: 497-502 [PMID: 10227951 DOI: 10.1007/s004649901021]
- 41 Rosen M, Ponsky J. Laparoscopic repair of giant

- paraesophageal hernias: an update for internists. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 511-514 [PMID: 12828222 DOI: 10.3949/ccjm.70.6.511]
- 42 Molena D, Mungo B, Stem M, Lidor AO. Novel combined VATS/laparoscopic approach for giant and complicated paraesophageal hernia repair: description of technique and early results. *Surg Endosc* 2015; 29: 185-191 [PMID: 24969852 DOI: 10.1007/s00464-014-3662-z]
 - 43 Casabella F, Sinanan M, Horgan S, Pellegrini CA. Systematic use of gastric fundoplication in laparoscopic repair of paraesophageal hernias. *Am J Surg* 1996; 171: 485-489 [PMID: 8651391 DOI: 10.1016/s0002-9610(97)89609-2]
 - 44 Krähenbühl L, Schäfer M, Farhadi J, Renzulli P, Seiler CA, Büchler MW. Laparoscopic treatment of large paraesophageal hernia with totally intrathoracic stomach. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 231-237 [PMID: 9740179 DOI: 10.1016/S1072-7515(98)00156-2]
 - 45 Nason KS, Luketich JD, Qureshi I, Keeley S, Trainor S, Awais O, Shende M, Landreneau RJ, Jobe BA, Pennathur A. Laparoscopic repair of giant paraesophageal hernia results in long-term patient satisfaction and a durable repair. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2066-2075; discussion 2075-2077 [PMID: 18841422 DOI: 10.1007/s11605-008-0712-7]
 - 46 Bettolli M, Rubin SZ, Gutauskas A. Large paraesophageal hernias in children. Early experience with laparoscopic repair. *Eur J Pediatr Surg* 2008; 18: 72-74 [PMID: 18437647 DOI: 10.1055/s-2008-1038395]
 - 47 Obeidat FW, Lang RA, Knauf A, Thomas MN, Hüttl TK, Zügel NP, Jauch KW, Hüttl TP. Laparoscopic anterior hemifundoplication and hiatoplasty for the treatment of upside-down stomach: mid- and long-term results after 40 patients. *Surg Endosc* 2011; 25: 2230-2235 [PMID: 21359905 DOI: 10.1007/s00464-010-1537-5]
 - 48 Varga G, Cseke L, Kalmár K, Horváth Ors P. [New laparoscopic procedure for the treatment of large hiatal hernias: the first 20 cases]. *Magy Seb* 2005; 58: 311-315 [PMID: 16496773]
 - 49 Boushey RP, Moloo H, Burpee S, Schlachta CM, Poulin EC, Haggart F, Trottier DC, Mamazza J. Laparoscopic repair of paraesophageal hernias: a Canadian experience. *Can J Surg* 2008; 51: 355-360 [PMID: 18841230]
 - 50 Ferri LE, Feldman LS, Stanbridge D, Mayrand S, Stein L, Fried GM. Should laparoscopic paraesophageal hernia repair be abandoned in favor of the open approach? *Surg Endosc* 2005; 19: 4-8 [PMID: 15531968 DOI: 10.1007/s00464-004-8903-0]
 - 51 Parameswaran R, Ali A, Velmurugan S, Adjepong SE, Sigurdsson A. Laparoscopic repair of large paraesophageal hiatus hernia: quality of life and durability. *Surg Endosc* 2006; 20: 1221-1224 [PMID: 16865618 DOI: 10.1007/s00464-005-0691-7]
 - 52 Keidar A, Szold A. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia with selective use of mesh. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003; 13: 149-154 [PMID: 12819496 DOI: 10.1097/00129689-200306000-00002]
 - 53 Rosati R, Bona S, Fumagalli U, Chella B, Peracchia A. Laparoscopic treatment of paraesophageal and large mixed hiatal hernias. *Surg Endosc* 1996; 10: 429-431 [PMID: 8661795 DOI: 10.1007/BF00191632]
 - 54 Horgan S, Eubanks TR, Jacobsen G, Omelanczuk P, Pellegrini CA. Repair of paraesophageal hernias. *Am J Surg* 1999; 177: 354-358 [PMID: 10365868 DOI: 10.1016/S0002-9610(99)00061-6]
 - 55 Varga G, Cseke L, Kalmar K, Horvath OP. Laparoscopic repair of large hiatal hernia with teres ligament: midterm follow-up: a new surgical procedure. *Surg Endosc* 2008; 22: 881-884 [PMID: 17973164 DOI: 10.1007/s00464-007-9648-3]
 - 56 Khaitan L, Houston H, Sharp K, Holzman M, Richards W. Laparoscopic paraesophageal hernia repair has an acceptable recurrence rate. *Am Surg* 2002; 68: 546-551; discussion 551-552 [PMID: 12079137]
 - 57 Díez Tabernilla M, Ruiz-Tovar J, Grajal Marino R, Calero García P, Pina Hernández JD, Chames Vaisman A, Morales Castiñeiras V, Sanjuanbenito Dehesa A, Martínez Molina E, Fresneda Moreno V. Paraesophageal hiatal hernia. Open vs. laparoscopic surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 706-711 [PMID: 19899938]
 - 58 Smith GS, Isaacson JR, Draganic BD, Baladas HG, Falk GL. Symptomatic and radiological follow-up after para-esophageal hernia repair. *Dis Esophagus* 2004; 17: 279-284 [PMID: 15569363 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2004.00426.x]
 - 59 Kim KC, Park HJ, Yoon DS, Chi HS, Lee WJ, Lee KS, Chon CY, Park IS. A case of paraesophageal hernia repaired by laparoscopic approach. *Yonsei Med J* 1996; 37: 151-157 [PMID: 8711938 DOI: 10.3349/ymj.1996.37.2.151]
 - 60 Hawasli A, Zonca S. Laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernia. *Am Surg* 1998; 64: 703-710 [PMID: 9697897]
 - 61 Athanasakis H, Tzortzinis A, Tsiaoussis J, Vassilakis JS, Xynos E. Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Endoscopy* 2001; 33: 590-594 [PMID: 11473330 DOI: 10.1055/s-2001-15306]
 - 62 Medina L, Peetz M, Ratzer E, Fenoglio M. Laparoscopic paraesophageal hernia repair. *JSLs* 1998; 2: 269-272 [PMID: 9876752]
 - 63 Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Fiamingo P, Rampado S, Guirrola E, Nicoletti L, Ancona E. Objective follow-up after laparoscopic repair of large type III hiatal hernia. Assessment of safety and durability. *World J Surg* 2007; 31: 2177-2183 [PMID: 17726627 DOI: 10.1007/s00268-007-9212-2]
 - 64 Oddsdóttir M. Paraesophageal hernia. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1243-1252 [PMID: 10987033 DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70222-X]
 - 65 Horstmann R, Klotz A, Classen C, Palmes D. Feasibility of surgical technique and evaluation of postoperative quality of life after laparoscopic treatment of intrathoracic stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 23-31 [PMID: 14625776 DOI: 10.1007/s00423-003-0437-8]
 - 66 Hazebroek EJ, Gananadha S, Koak Y, Berry H, Leibman S, Smith GS. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: quality of life outcomes in the elderly. *Dis Esophagus* 2008; 21: 737-741 [PMID: 18459987 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2008.00831.x]
 - 67 Hazebroek EJ, Koak Y, Berry H, Leibman S, Smith GS. Critical evaluation of a novel DualMesh

- repair for large hiatal hernias. *Surg Endosc* 2009; 23: 193-196 [PMID: 18320282 DOI: 10.1007/s00464-008-9772-8]
- 68 Frantzides CT, Richards CG, Carlson MA. Laparoscopic repair of large hiatal hernia with polytetrafluoroethylene. *Surg Endosc* 1999; 13: 906-908 [PMID: 10449850 DOI: 10.1007/s004649901131]
- 69 Furnée EJ, Draaisma WA, Simmermacher RK, Stapper G, Broeders IA. Long-term symptomatic outcome and radiologic assessment of laparoscopic hiatal hernia repair. *Am J Surg* 2010; 199: 695-701 [PMID: 19892314 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.03.008]
- 70 Hashemi M, Peters JH, DeMeester TR, Huprich JE, Quek M, Hagen JA, Crookes PF, Theisen J, DeMeester SR, Sillin LF, Bremner CG. Laparoscopic repair of large type III hiatal hernia: objective followup reveals high recurrence rate. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 553-560; discussion 560-561 [PMID: 10801022 DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00260-X]
- 71 Jobe BA, Aye RW, Deveney CW, Domreis JS, Hill LD. Laparoscopic management of giant type III hiatal hernia and short esophagus. Objective follow-up at three years. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 181-188; discussion 188 [PMID: 11992803]
- 72 Aly A, Munt J, Jamieson GG, Ludemann R, Devitt PG, Watson DI. Laparoscopic repair of large hiatal hernias. *Br J Surg* 2005; 92: 648-653 [PMID: 15800954 DOI: 10.1002/bjs.4916]
- 73 White BC, Jeansonne LO, Morgenthal CB, Zagorski S, Davis SS, Smith CD, Lin E. Do recurrences after paraesophageal hernia repair matter: Ten-year follow-up after laparoscopic repair. *Surg Endosc* 2008; 22: 1107-1111 [PMID: 18330640 DOI: 10.1007/s00464-007-9649-2]
- 74 Morino M, Giaccone C, Pellegrino L, Rebecchi F. Laparoscopic management of giant hiatal hernia: factors influencing long-term outcome. *Surg Endosc* 2006; 20: 1011-1016 [PMID: 16763927 DOI: 10.1007/s00464-005-0550-6]
- 75 Puri V, Kakarlapudi GV, Awad ZT, Filipi CJ. Hiatal hernia recurrence: 2004. *Hernia* 2004; 8: 311-317 [PMID: 15300469 DOI: 10.1007/s10029-004-0255-0]
- 76 DeMeester SR. Laparoscopic paraesophageal hernia repair: critical steps and adjunct techniques to minimize recurrence. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 429-435 [PMID: 24105280 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182a12716]
- 77 Behrns KE, Schlinkert RT. Laparoscopic management of paraesophageal hernia: early results. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6: 311-317 [PMID: 8897241 DOI: 10.1089/lps.1996.6.311]
- 78 Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S, Papafili A, Luu M, Roberts J, Zeni T, Frantzides A. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surg Endosc* 2010; 24: 1017-1024 [PMID: 19997755 DOI: 10.1007/s00464-009-0718-6]
- 79 Furnée E, Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surg Endosc* 2013; 27: 3998-4008 [PMID: 23793804 DOI: 10.1007/s00464-013-3036-y]
- 80 Fumagalli U, Bona S, Caputo M, Elmore U, Battafarano F, Pestalozza A, Rosati R. Are Surgisis biomeshes effective in reducing recurrences after laparoscopic repair of large hiatal hernias? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18: 433-436 [PMID: 18936659 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181802ca7]
- 81 Frantzides CT, Madan AK, Carlson MA, Stavropoulos GP. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Arch Surg* 2002; 137: 649-652 [PMID: 12049534 DOI: 10.1001/archsurg.137.6.649]
- 82 Müller-Stich BP, Holzinger F, Kapp T, Klaiber C. Laparoscopic hiatal hernia repair: long-term outcome with the focus on the influence of mesh reinforcement. *Surg Endosc* 2006; 20: 380-384 [PMID: 16432659 DOI: 10.1007/s00464-004-2272-6]
- 83 Ringley CD, Bochkarev V, Ahmed SI, Vitamvas ML, Oleynikov D. Laparoscopic hiatal hernia repair with human acellular dermal matrix patch: our initial experience. *Am J Surg* 2006; 192: 767-772 [PMID: 17161091 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.042]
- 84 Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter J, Soper N, Brunt M, Sheppard B, Jobe B, Polissar N, Mitsumori L, Nelson J, Swanstrom L. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2006; 244: 481-490 [PMID: 16998356 DOI: 10.1097/01.sla.0000237759.42831.03]
- 85 Hazebroek EJ, Leibman S, Smith GS. Erosion of a composite PTFE/ePTFE mesh after hiatal hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 175-177 [PMID: 19390288 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a11926]
- 86 Kepenekci I, Turckapar AG. Mesh erosion as a complication of laparoscopic fundoplication with prosthetic hiatal closure: report of a case. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: e51-e54 [PMID: 19390264 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181979a45]
- 87 Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, Fitzgibbons RJ, Michael Brunt L, Hunter JG, Demeester TR, Swanstrom LL, Daniel Smith C, Filipi CJ. Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surg Endosc* 2009; 23: 1219-1226 [PMID: 19067074 DOI: 10.1007/s00464-008-0205-5]
- 88 Zügel N, Lang RA, Kox M, Hüttl TP. Severe complication of laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernia. *Surg Endosc* 2009; 23: 2563-2567 [PMID: 19440795 DOI: 10.1007/s00464-009-0456-9]
- 89 Goers TA, Cassera MA, Dunst CM, Swanström LL. Paraesophageal hernia repair with biomesh does not increase postoperative dysphagia. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1743-1749 [PMID: 21773871 DOI: 10.1007/s11605-011-1596-5]
- 90 Frantzides CT, Carlson MA. Prosthetic reinforcement of posterior cruroplasty during laparoscopic hiatal herniorrhaphy. *Surg Endosc* 1997; 11: 769-771 [PMID: 9214330 DOI: 10.1007/s004649900447]
- 91 Meyer C, Buffler A, Rohr S, Lima MC. Laparoscopic treatment of large hiatal hernias using a prosthesis. Report of ten cases. *Ann Chir*

2002; 127: 257-261 [PMID: 11980297 DOI: 10.1016/S0003-3944(02)00716-2]

92 Granderath FA, Carlson MA, Champion JK, Szold A, Basso N, Pointner R, Frantzides CT. Prosthetic

closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 367-379 [PMID: 16424984 DOI: 10.1007/s00464-005-0467-0]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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

精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战

孙学英, 王平, 姜洪池

■背景资料

继2015-01美国总统奥巴马提出“精准医疗倡议”之后, 我国成立了国家精准医疗战略专家委员会, 并启动中国版“精准医疗计划”; “精准医学研究”被列为2016年科技部优先启动的重点专项之一, 正式进入实施阶段。

孙学英, 姜洪池, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心 黑龙江省哈尔滨市 150001

王平, 哈尔滨医科大学第三附属医院介入放射科 黑龙江省哈尔滨市 150040

孙学英, 教授, 主要从事肝脏疾病研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272467, 81472321。

作者贡献分布: 孙学英负责课题设计、论文定稿和联络; 王平负责资料的查阅与论文撰写; 姜洪池负责论文的审核。

通讯作者: 孙学英, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市邮政街23号, 哈尔滨医科大学第一附属医院肝脾外科中心。
kevsun88@hotmail.com
电话: 0451-53643628

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-19
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-07-18

Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles

Xue-Ying Sun, Ping Wang, Hong-Chi Jiang

Xue-Ying Sun, Hong-Chi Jiang, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Ping Wang, Department of Interventional Radiology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272467 and 81472321.

Correspondence to: Xue-Ying Sun, Professor, Center for Hepatosplenic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 23 Youzheng Street, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. kevsun88@hotmail.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-04-19

Accepted: 2016-04-23

Published online: 2016-07-18

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers in China. HCC patients have a poor prognosis due to the lack of effective drugs. The marketing of sorafenib in 2007 has terminated the history that there is no effective drug for HCC. Unfortunately, sorafenib prolongs the survival of advanced HCC patients by only 2-3 mo, and remains the unique systemic drug as no alternative effective agents have been demonstrated to be superior to sorafenib in treating HCC. Precision medicine, a novel concept and medicinal model, has recently emerged and been spreading globally, with the development of gene sequencing techniques, bioinformatics, big data and so on. Detecting, analyzing, verifying and utilizing the specific tumor biomarkers with the advanced technology have made it possible to apply “personalized and precision therapy” in the treatment of advanced HCC. In the present article we summarize the recent progress of HCC therapy under the guidance of precision medicine, and analyze the major obstacles for its clinical application, with an aim to provide some new clues for clinicians and researchers engaged in the clinical and basic research of HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Precision medicine; Personalized medicine

■同行评议者

王阁, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院; 黄成, 副主任医师, 复旦大学附属中山医院肝外科

Sun XY, Wang P, Jiang HC. Precision medicine for hepatocellular carcinoma: Perspectives and obstacles. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3098-3105 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i20.3098>

摘要

肝细胞肝癌(简称肝癌)是我国最常见的恶性肿瘤之一,多年来由于缺乏有效的治疗药物导致预后较差. 2007年多靶点激酶抑制剂索拉菲尼的上市结束了肝癌无药可治的历史. 不幸的是,索拉菲尼仅能延长晚期肝癌患者2-3 mo的生存期,且在治疗失败后尚无有效的二线药物可以替代. 近年来,随着基因测序、生物信息学与大数据科学的快速发展,精准医学作为一种新型医学概念和医疗模式席卷全球. 通过对肿瘤生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,对特定晚期肝癌进行个性化精准治疗这一期望正逐步接近临床实践. 本文就精准医学在肝癌治疗中取得的新进展进行述评,分析存在的主要障碍,希望给从事肝癌临床和基础研究的临床工作者、科研人员提供新的思路和启发.

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

关键词: 肝细胞肝癌; 精准医学; 个体化治疗

核心提示: 精准医学作为一种新型医学模式引起全球关注,肝癌治疗有望搭乘精准医学的春风取得突破. 那么什么是精准医学? 精准医学的实施给肝癌治疗带来哪些希望? 又存在哪些困难? 本文就这些读者关心的问题进行了述评.

孙学英, 王平, 姜洪池. 精准医学在肝细胞肝癌治疗中的应用: 希望和挑战. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3098-3105 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3098.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i20.3098>

0 引言

精准医学作为一种新兴医学概念和医疗模式,席卷全球医疗健康产业圈,并跨界影响了信息技术产业、商业、金融等多个行业,影响各国政府政策的制定. 2015-01美国总统奥巴马在国情咨文中宣布了“精准医疗倡议”(Precision Medicine Initiative)^[1]. 2015-03我国成立了国家精准医疗战略专家委员会,并召开首次精准医

学战略专家会议,启动中国版“精准医疗计划”. 为全面落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020年)》的相关任务,“精准医学研究”被列为2016年我国科技部优先启动的重点专项之一,并正式进入实施阶段. 那么,什么是精准医疗? 这一新的医学模式对于我国高发且缺乏有效治疗药物的肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的治疗有何影响? 带来什么希望? 目前又存在哪些障碍呢? 本文就这些问题进行述评,希望给从事肝癌临床和基础研究的临床医生、科研人员提供新的思路,促进我国肝癌诊治水平的提高.

1 精准医学的概念

早在2008-09,美国总统科技顾问委员会(President's Council of Advisors on Science and Technology)就向当时的美国总统小布什提交了优先发展个体化医疗(Priorities for Personalized Medicine)的报告. “个体化医疗”很容易让人根据字面意思误认为按照每位患者的个体特征量体裁衣,为每个患者创制药物或医疗设备. 其实这份报告明确指出,个体化医疗是指根据患者对特定疾病的易感性或对特定治疗的反应不同,把患者细分为不同亚类,使预防或治疗性措施能更有效地针对特定人群,从而避免因患者选用无效药物而导致的额外花销或产生不良反应. 精准医学是以个体化医疗为基础,同时得益于分子生物学技术快速进步、生物信息学与大数据科学的交叉应用以及云计算构架,尤其是伴随新一代测序技术的发展、测序速度大幅度提高及费用大幅度降低而发展起来的新型医学概念与医疗模式^[2]. 精准医学的本质是利用基因组、蛋白质组等组学技术和其他医学前沿技术,对于大样本人群与特定疾病类型(例如肿瘤),进行生物标志物的分析与鉴定、验证与应用,从而精确寻找到疾病的发病机制和治疗的靶点,并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类,最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗,减少医疗浪费,把握治疗时机,使患者获得最大受益.

2 HCC治疗困境和精准治疗的紧迫性

HCC是最常见的恶性肿瘤之一,在世界范围内男性癌症致死原因中高居第2位^[3]. 我国HCC总发病人数约占全球的55%,在癌症致死原因

■ 研究前沿

精准医疗在肝癌的重点研究领域包括精准肿瘤标志物的研究与精准治疗方案的选择. 肝癌的异质性以及驱动事件的确是当前急需研究的问题.

■ 相关报道

了解精准医疗和肝癌治疗, 需要对肝癌基因的多样性、肿瘤进化的异质性、精准治疗各环节的具体操作难点及系列新技术等相关文章进行扩展阅读。

中位居第二(信息来自全国肿瘤登记中心发布的“2014中国肿瘤登记年报”)。绝大多数HCC患者在确诊时已失去手术切除机会, 而肝脏供体的短缺使肝移植无法普遍实施。HCC的辅助治疗方法很多, 如放射治疗、肝动脉栓塞化疗、射频、局部酒精注射等。然而, 一项Cochrane Database回顾性临床调查研究发现没有一种辅助治疗方法可以显著延长HCC术后患者的生存期^[4]。因此, 药物在HCC治疗中起着不可替代的作用。然而, HCC对传统的化疗药物极不敏感, 至今为止还没有标准药物或方案^[5]。2007年索拉非尼(Sorafenib)的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 开辟了HCC分子靶向治疗的新时代。但是, 索拉非尼临床试验结果并不甚满意, 与安慰剂相比较, 索拉非尼仅能延长晚期HCC患者2-3 mo的生存期^[6,7]。根据汤森路透医药信息数据库的(www.thomson-pharma.com)资料, 自2007-2015年共有25种分子靶向药物进行了治疗HCC的III期临床试验。让人沮丧的是, 迄今为止尚没有一种药物取得优于索拉非尼的临床效果。更加令人担忧的是, HCC已对索拉非尼产生获得性耐药, 严重影响了临床疗效, 尚没有一种二线药物能够在索拉非尼治疗失败后显著提高患者的生存期^[8]。

造成这些困境的原因是多方面的。有人认为, HCC临床试验的分子靶向药物多为酪氨酸激酶小分子抑制剂, 这些药物的主要作用机制为抑制新生血管生成, 而血管生成抑制剂对HCC仅有温和效果^[8]。然而, 血管生成抑制剂在治疗某些实体肿瘤中取得显著效果, 联合血管生成抑制剂和其他抗癌药物也提高某些癌症患者的生存期, 而对HCC治疗的效果并不显著^[8,9]。另外, 多数HCC患者合并肝硬化, 限制了药物剂量强度, 过量使用可导致毒性相关的死亡^[10]。目前根据皮肤不良反应和疾病进展模型来判断索拉非尼治疗效果的方法并不确切^[10,11]。更应该值得注意的是, 在过去10多年的药物临床试验中, 均没有根据肿瘤分子标志物对HCC患者进行预筛选。造成这种现象的原因在于HCC缺乏明显的“驱动癌基因”, 活检也不被作为强制性诊断的国际准则^[12]。

基因测序技术、蛋白质组学检测技术以及生物信息学与大数据科学的快速发展, 使得我们可以按照精准医疗的原则, 针对特定治疗的反应进行预测。预先把HCC患者细分为不同

的亚群, 使治疗药物更有针对性地针对特定人群, 从而提高药物的准确性。这一精准医疗的新观念和模式给HCC患者的治疗带来希望。

3 精准医学在HCC研究中的探索和进展

3.1 HCC的肿瘤标志物 生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 可以通过对大样本的分子信息进行快速准确判断分析, 寻找可靠的“标记”(Signature或Biomarker), 从而指导HCC易感性的判断和治疗方案的选择。

HCC基因易感性的研究包括孟德尔基因易感性(mendelian genetic predisposition)和多因子基因易感性(multifactorial genetic predisposition)分析。前者发病率低, 主要为代谢性疾病^[13-16]。在多因子基因易感性的研究中, 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)被认为与HCC的各个发展阶段存在相关性。由于缺乏高质量的研究标准、样本量小及缺乏独立验证, 使得SNPs在HCC中的临床应用尚不成熟^[17]。目前, 比较明确的是位于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)上的SNPs使得罹患肝硬化的高加索人种获得显著的HCC患病风险^[18]。有鉴于此, EGF抑制剂(Erlotinib)降低HCC风险的临床试验(NCT02273662)正在进行中。到目前为止, 尚没有一种药物(包括索拉非尼在内)被证实可以降低高危患者罹患HCC的风险(包括术后预防复发)^[19]。

寻找肿瘤标志物的前提是准确掌握HCC的分子表达谱, 近年来取得一定进展^[20,21]。比如, HCC患者存在染色体6p21(*VEGFA*)^[22]和染色体11q13(*FGF19/CNND1*)^[23]的高水平DNA扩增, 以及位于第9号染色体*CDKN2A*的纯合子缺失^[24]。最常见的是伴有端粒酶高表达的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, *TERT*)基因启动子的突变(60%)^[24]。当然*TERT*基因启动子也受高拷贝数变异和乙肝病毒DNA插入的影响。HCC中*TP53*和*CTNNB1*基因突变也很常见(约25%-30%)^[24,25]。除此之外, HCC细胞还存在大量的低频率突变基因(如*AXIN1*、*ARID2*、*ARID1A*、*TSC1/TSC2*、*RPS6KA3*、*KEAP1*和*MLL2*等)^[24,25]。

3.2 HCC细胞“癌基因成癌环” 具有特定变异基因的癌细胞可以依靠单一活跃的癌基因而增殖和生存, 这一现象被称为“癌基因成

癌”(oncogenic addiction)^[26]. 而“癌基因成瘾环”(oncogenic addiction loop)则是围绕特定变异基因的一系列分子生物学事件, 涉及多个分子信号通路、受配体以及抑癌基因的突变. 在这些事件中起核心作用的是“驱动基因”(driver gene)和“驱动事件”(driver event). 药物干预主要围绕驱动基因和驱动事件而展开, 如果达到一定治疗效果则称其为可操作事件(actionable event)^[27]. 针对HCC的这方面研究, 主要围绕索拉菲尼而开展的, 业已证明索拉菲尼相关的作用靶点包括b-Raf, c-Raf, VEGFR-1和-2, PDGFR- α 和- β 以及c-Met等^[28]. 新一代测序技术的出现使得研究者可以从整个基因组的角度扩大视野寻找可能的“癌基因成瘾环”和“驱动事件”. 当然一些具有规范定义的处理算法(Treatment Algorithms)^[29], 以及数据库包括MyCancerGenome、Knowledge Base for Precision Oncology和Cancer Driver Log等^[30]中的数学模型提供了新的辅助研究工具. Andre等^[27]综合诸多因素, 建立了“靶优化”(Target prioritization)的证据分级标准. 新一代的功能诊断技术(next-generation functional diagnostic technologies)通过逼真的模拟, 可以帮助筛选靶向药物^[31].

3.3 临床试验结果再分析 尽管除索拉菲尼外其他进入临床试验的药物均未达到试验终点, 但通过对这些失败临床结果进行深度分析, 仍可以找到一些有益的线索. Ramucirumab单克隆抗体与VEGFR-2特异性结合, 抑制VEGF信号通路, 在治疗HCC的III期REACH临床试验中虽没有达到预期效果^[32]. 但通过对试验结果再分析发现, 基线甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)>400 ng/mL的患者在生存期方面受益于Ramucirumab的治疗^[32]. 基于此结果, 一项新的针对AFP>400 ng/mL HCC患者的Ramucirumab III期临床试验已经开始(NCT02435433). 像这样的例子还有很多, 如III期EVOLVE-1临床试验^[33]中失败的二线药物Everolimus对乙型肝炎亚组患者有生存期获益, 并发现TSC2的丢失是一个潜在的判断Everolimus能否使HCC患者获益的标志物^[34]. 再如高表达c-Met的HCC患者受益于Tivantinib治疗^[35], 从而推动了一项新的Tivantinib(NCT01755767)和另外两种c-MET抑制剂对高表达c-Met HCC患者的临床试验(NCT01737827、NCT01988493). 以上这些结

果提示继续挖掘分析临床试验结果有潜在的意义, 另一方面也说明针对HCC的巨大异质性需要利用精准医学的理念进行更加准确的分析, 才能使药物治疗有的放矢.

3.4 新的临床药品研究方案 至今只有索拉菲尼通过III期临床试验的残酷现实提示, 既往药品临床试验方案可能存在设计方面的缺陷. 精准医疗的核心是对疾病根据基因测序结果进行重新分类, 而目前试验方案的设计主要基于组织病理学分类. 在对BASIL试验(Refametinib联合索拉菲尼治疗HCC的II期临床试验, NCT01204177)的患者检测循环游离DNA后发现4例患者(4/69)RAS基因存在突变, 而这4例患者中有3例治疗后达到部分缓解^[36]. 这一发现提示, 之前大量的失败试验也许还不应该定论, 应该对这些所谓失败的试验药物重新审视. 由于治疗和对照组的分类基础不是基因而是组织病理学层面, 很可能造成这两组没有同质性. 目前根据基因测序结果对患者进行重新分类后进行的“篮子试验”(Basket trial)、“雨伞试验”(Umbrella trial)、“多对一试验”(N-of-one trial)和美国国家癌症中心的NCI-MATCH试验均在推广探索中^[37].

3.5 循环肿瘤细胞 癌细胞在体内始终处于动态变化中^[38-41]. 同一患者不同时期(早期或晚期)、不同部位(原发灶和转移灶)、治疗前后(是否产生耐药)的肿瘤在某种程度上都会有不同^[27]. 反复HCC病灶穿刺活检存在出血和肿瘤播散的危险性. 因此, “液体活检”(Liquid biopsy)作为一种可以多次重复而且无创的技术应运而生. “液体活检”包括检测患者血液中循环肿瘤细胞及其衍生物如循环肿瘤微栓子、细胞碎片和游离肿瘤DNA等^[42]. 这一技术可以动态掌握HCC细胞的变化, 有助于HCC的预防、诊断、预后判断、治疗选择和药效观察, 也有利于精准医疗在HCC治疗中的实施.

4 精准医疗在HCC治疗中存在的主要障碍

4.1 HCC的高度异质性 精准医学的基础是对所得到的肿瘤组织标本进行检测分析, 进而准确描述肿瘤的基因组学变化(如SNPs、突变、拷贝数变异、基因重排等). HCC的高度异质性是困扰精准医疗的一大问题. HCC是一种多克隆疾病且随着病情进展、病灶位置的差异均会使其分子表达谱出现变化. 一项对多病灶

■ 创新盘点

本文用有限的篇幅及严谨的逻辑对精准医疗理念在肝癌治疗中的现状、遇到的障碍和未来的希望进行了述评.

应用要点

以本文为基础, 了解精准医疗在肝癌治疗中的应用, 扩展文献阅读进而更深入地了解两者之间的关系, 有助于开展有益的基础研究乃至临床实践。

HCC患者的基因测序研究发现, 36%患者的不同病灶实质为不同克隆, 进而印证了HCC常常表现为多中心而非单中心发病这一客观事实^[43]。另一项研究^[44]发现HCC术后患者的复发病灶与原发病灶存在多种不同的基因变异。从恶性肿瘤进化论的角度考虑, 预测其生物学行为受诸多因素影响, 包括随机过程(stochastic process), 如遗传变异和遗传漂移(genetic drift), 以及决定性过程(deterministic process)即从具有相对适应性优势的众多基因型中进行达尔文筛选(darwinian selection)。这些众多且复杂的因素使得HCC遗传信息始终处于变化且难于预测^[45]。

4.2 难以确定的驱动癌基因和可操作事件 寻找并确定“驱动癌基因”和“可操作事件”是精准医疗在HCC的最大障碍。至今对于HCC细胞中是否存在“驱动癌基因”、“驱动事件”或“癌基因成癌环”还没有明确答案。平均每个HCC细胞基因组编码区内含有大约35-80个基因变异, 这其中可能约有4-8个是“驱动癌基因”^[25]。尚不明确这些基因是“驱动基因”还是不起主要作用的“路过基因”(passenger gene)。即使能够确定驱动癌基因, 也不能明确可成为可操作事件。作为目前唯一有效的抗HCC药物, 索拉菲尼并未确定其“驱动癌基因”和“驱动事件”, 其作用机制在于多靶点抑制。很多研究试图在索拉菲尼作用靶点及其相关可能靶点中寻找找到“驱动癌基因”和“驱动事件”, 但均未成功^[46]。

4.3 获得性耐药 对索拉菲尼的耐药是困扰HCC治疗的一大难题, 部分HCC患者对索拉菲尼根本没有反应, 另一部分开始有反应但很快产生耐药^[47]。造成获得性耐药的机制包括靶点的改变、其他信号通路的代偿机制、组织学的改变和药物转运体的过表达等。针对HCC对索拉菲尼耐药的机制, 可采取的策略包括新一代分子靶点抑制剂的使用、联合用药、预防抗药性产生的周期性停药(drug holidays)、双重靶点阻滞和计划性用药(drug scheduling)等^[48]。但对索拉菲尼治疗失败后的患者进行的二线药物临床试验均以失败告终^[8,9]。

5 前景展望

如果说2007年索拉菲尼的上市结束了HCC无有效治疗药物的历史, 为HCC的治疗打开一扇

窄窄的门。那么, 新兴的精准医学模式为HCC的防治铺了一条路。尽管这条路还有很多障碍, 比如HCC的高度异质性、驱动癌基因和可操作事件的复杂和不可预测性以及肿瘤细胞通过自身和对微环境影响而产生的耐药性。伴随着基因测序、生物信息学、大数据和云计算的发展, 在寻找肿瘤标志物和“癌基因成癌环”、对既往临床试验结果的进一步挖掘以及利用循环肿瘤细胞动态检测肿瘤的生物行为等方面取得的新进展给HCC的治疗带来一线曙光。近年来, 在其他肿瘤中取得重大突破的新型免疫疗法如CART细胞治疗^[49]和免疫检查点抑制剂^[50], 也为HCC治疗开辟了新的途径。利用精准医疗的核心思想把HCC患者在分子层面细分为不同的亚群继而设计新的试验方案势在必行。随着更新基因检测技术的应用, 以及多学科间如计算机科学、数学、信息学等在肿瘤领域的应用, 必将推动精准医学的进一步发展。

6 结论

精准医学作为一种新兴的医学概念和医疗模式, 在制定HCC治疗方案方面刚刚崭露头角, 目前还存在多种障碍。一方面, 在寻找HCC“肿瘤标志物”、探索“癌基因成癌环”和药物筛选中有一定进展, 新型临床试验方案在进行中。另一方面, HCC的高度异质性、难以确定的驱动癌基因和可操作事件、获得性耐药的出现和反复失败的临床试验结果给HCC的治疗带来挫折感和困惑。然而, 随着生物信息学、大数据科学以及云计算等手段不断发展, 精准医学相关技术必将日趋完善。尽管挑战和希望并存, 我们有理由相信希望大于障碍, 精准医学理念必将成功应用于HCC治疗的临床实践, 使广大HCC患者获得最大受益。

7 参考文献

- 1 Bando H, Takebe N. Perspectives on research activity in the USA on Cancer Precision Medicine. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 106-110 [PMID: 26531706 DOI: 10.1093/jjco/hyv162]
- 2 Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15: 473-484 [PMID: 26965202 DOI: 10.1038/nrd.2016.32]
- 3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

- 4 Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD001199 [PMID: 19160192 DOI: 10.1002/14651858]
- 5 Ang C, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Targeted agents and systemic therapy in hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 225-246 [PMID: 22941024 DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0_15]
- 6 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]
- 7 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, Burack 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]
- 8 Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 77-86 [PMID: 26995632 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.008]
- 9 Villanueva A, Llovet JM. Second-line therapies in hepatocellular carcinoma: emergence of resistance to sorafenib. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1824-1826 [PMID: 22355010 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0151]
- 10 Llovet JM, Hernandez-Gea V. Hepatocellular carcinoma: reasons for phase III failure and novel perspectives on trial design. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2072-2079 [PMID: 24589894 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0547]
- 11 Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014; 61: 318-324 [PMID: 24703956 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.030]
- 12 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 13 Dragani TA. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010; 52: 252-257 [PMID: 20022654 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.015]
- 14 Calderaro J, Labruno P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prévot S, Quaglia A, Bedossa P, Libbrecht L, Terracciano L, Smit GP, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013; 58: 350-357 [PMID: 23046672 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.030]
- 15 Willson JS, Godwin TD, Wiggins GA, Guilford PJ, McCall JL. Primary hepatocellular neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation. *J Hepatol* 2013; 59: 904-907 [PMID: 23707370 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.024]
- 16 Li M, Gerber DA, Koruda M, O'Neil BH. Hepatocellular carcinoma associated with attenuated familial adenomatous polyposis: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 77-81 [PMID: 21813337 DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.007]
- 17 Nahon P, Zucman-Rossi J. Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 663-674 [PMID: 22609306 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.035]
- 18 Abu Dayyeh BK, Yang M, Fuchs BC, Karl DL, Yamada S, Sninsky JJ, O'Brien TR, Dienstag JL, Tanabe KK, Chung RT. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 141-149 [PMID: 21440548 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.045]
- 19 Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RTP, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Le Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM, STORM Investigators. STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2014; 32 Suppl 5: abstr 4006
- 20 陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 914-924
- 21 程冰冰, 李晓勇, 陈艳军, 崔卫东, 陈升阳, 刘少朋. 药物相关分子靶标检测在原发性肝癌化疗栓塞中的价值. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 5693-5698
- 22 Llovet JM. Focal gains of VEGFA: candidate predictors of sorafenib response in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 560-562 [PMID: 24823635 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.019]
- 23 Sawey ET, Chanrion M, Cai C, Wu G, Zhang J, Zender L, Zhao A, Busuttil RW, Yee H, Stein L, French DM, Finn RS, Lowe SW, Powers S. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening. *Cancer Cell* 2011; 19: 347-358 [PMID: 21397858 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.01.040]
- 24 Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkuhl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46: 1267-1273 [PMID: 25362482 DOI: 10.1038/ng.3126]
- 25 Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol

同行评价

本文比较全面的综述了肝癌精准诊断、精准治疗内容, 是一篇具有指导意义的述评文章。

- R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
- 26 Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer. *Science* 2002; 297: 63-64 [PMID: 12098689 DOI: 10.1126/science.1073096]
- 27 Andre F, Mardis E, Salm M, Soria JC, Siu LL, Swanton C. Prioritizing targets for precision cancer medicine. *Ann Oncol* 2014; 25: 2295-2303 [PMID: 25344359 DOI: 10.1093/annonc/mdl478]
- 28 Wang P, Sun X. Clinical application of Sorafenib for treating hepatocellular carcinoma and beyond. *Clinical Cancer Drugs* 2015; 2: 128-137 [DOI: 10.2174/2212697X02666150622154113]
- 29 Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, Bedard P, Pierron G, Callens C, Rouleau E, Vincent-Salomon A, Servant N, Alt M, Rouzier R, Paoletti X, Delattre O, Bièche I. Treatment Algorithms Based on Tumor Molecular Profiling: The Essence of Precision Medicine Trials. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108: pii djv362 [PMID: 26598514 DOI: 10.1093/jnci/djv362]
- 30 Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Translating cancer genomes and transcriptomes for precision oncology. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 75-88 [PMID: 26528881 DOI: 10.3322/caac.21329]
- 31 Friedman AA, Letai A, Fisher DE, Flaherty KT. Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 747-756 [PMID: 26536825 DOI: 10.1038/nrc4015]
- 32 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]
- 33 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomised clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 34 Huynh H, Hao HX, Chan SL, Chen D, Ong R, Soo KC, Pochanard P, Yang D, Ruddy D, Liu M, Derti A, Balak MN, Palmer MR, Wang Y, Lee BH, Sellami D, Zhu AX, Schlegel R, Huang A. Loss of Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) Is Frequent in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Response to mTORC1 Inhibitor Everolimus. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1224-1235 [PMID: 25724664 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0768]
- 35 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]
- 36 Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, Rau KM, Poon RT, Yeo W, Park JW, Tay MH, Hsieh WS, Kappeler C, Rajagopalan P, Krissel H, Jeffers M, Yen CJ, Tak WY. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-5985 [PMID: 25294897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3445]
- 37 Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol* 2016; 17: e81-e86 [PMID: 26868357 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00620-8]
- 38 Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009; 458: 719-724 [PMID: 19360079 DOI: 10.1038/nature07943]
- 39 Ling S, Hu Z, Yang Z, Yang F, Li Y, Lin P, Chen K, Dong L, Cao L, Tao Y, Hao L, Chen Q, Gong Q, Wu D, Li W, Zhao W, Tian X, Hao C, Hungate EA, Catenacci DV, Hudson RR, Li WH, Lu X, Wu CI. Extremely high genetic diversity in a single tumor points to prevalence of non-Darwinian cell evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E6496-E6505 [PMID: 26561581 DOI: 10.1073/pnas.1519556112]
- 40 Gay L, Baker AM, Graham TA. Tumour Cell Heterogeneity. *F1000Res* 2016; 5: pii F1000 [PMID: 26973786 DOI: 10.12688/f1000research.7210.1]
- 41 Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* 2013; 501: 328-337 [PMID: 24048065 DOI: 10.1038/nature12624]
- 42 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics* 2013; 3: 377-394 [PMID: 23781285 DOI: 10.7150/thno.5195]
- 43 Ng IO, Guan XY, Poon RT, Fan ST, Lee JM. Determination of the molecular relationship between multiple tumour nodules in hepatocellular carcinoma differentiates multicentric origin from intrahepatic metastasis. *J Pathol* 2003; 199: 345-353 [PMID: 12579536 DOI: 10.1002/path.1287]
- 44 Tao Y, Ruan J, Yeh SH, Lu X, Wang Y, Zhai W, Cai J, Ling S, Gong Q, Chong Z, Qu Z, Li Q, Liu J, Yang J, Zheng C, Zeng C, Wang HY, Zhang J, Wang SH, Hao L, Dong L, Li W, Sun M, Zou W, Yu C, Li C, Liu G, Jiang L, Xu J, Huang H, Li C, Mi S, Zhang B, Chen B, Zhao W, Hu S, Zhuang SM, Shen Y, Shi S, Brown C, White KP, Chen DS, Chen PJ, Wu CI. Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cell-population genetic analysis of whole-genome data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 12042-12047 [PMID: 21730188 DOI: 10.1073/pnas.1108715108]

- 45 Lipinski KA, Barber LJ, Davies MN, Ashenden M, Sottoriva A, Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. *Trends Cancer* 2016; 2: 49-63 [PMID: 26949746 DOI: 10.1016/j.trecan.2015.11.003]
- 46 Chuma M, Terashita K, Sakamoto N. New molecularly targeted therapies against advanced hepatocellular carcinoma: From molecular pathogenesis to clinical trials and future directions. *Hepatol Res* 2015; 45: E1-E11 [PMID: 25472913 DOI: 10.1111/hepr.12459]
- 47 Zhai B, Sun XY. Mechanisms of resistance to sorafenib and the corresponding strategies in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013; 5: 345-352 [PMID: 23898367 DOI: 10.4254/wjh.v5.i7.345]
- 48 Redmond KL, Papafili A, Lawler M, Van Schaeybroeck S. Overcoming Resistance to Targeted Therapies in Cancer. *Semin Oncol* 2015; 42: 896-908 [PMID: 26615134 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.028]
- 49 Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med* 2016; 22: 26-36 [PMID: 26735408 DOI: 10.1038/nm.4015]
- 50 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用

李勇, 沈君

■背景资料

肝脏术前对肝功能情况作出准确评估才能保证手术的成功率和术后患者的生活质量。以往评价的方法包括实验室检查和临床结合的方法, 如Child-Pugh、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)分级、吲哚菁绿试验(indocyanine green, ICG)的测量, 以及CT测量肝有效体积等, 近年来开始运用MR肝细胞特异性对比剂。

李勇, 沈君, 中山大学附属孙逸仙纪念医院放射科 广东省广州市 510120

沈君, 教授, 主任医师, 主要从事腹部医学影像的研究。

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目, No. S2013010016131。

作者贡献分布: 本研究由李勇与沈君共同完成; 沈君负责审校。

通讯作者: 沈君, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学附属孙逸仙纪念医院放射科, shenjun@mail.sysu.edu.cn
电话: 020-81332243

收稿日期: 2016-04-06

修回日期: 2016-04-25

接受日期: 2016-05-03

在线出版日期: 2016-07-18

Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery

Yong Li, Jun Shen

Yong Li, Jun Shen, Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. S2013010016131.

Correspondence to: Jun Shen, Professor, Chief Physician, Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. shenjun@mail.sysu.edu.cn

Received: 2016-04-06

Revised: 2016-04-25

Accepted: 2016-05-03

Published online: 2016-07-18

Abstract

Liver function is often assessed before liver surgery for surgical planning and prognosis prediction. The commonly used methods are not accurate as desired and cannot fully meet the clinical requirements. The advancement of imaging technology and contrast agents has made it possible to use liver-specific contrast agent-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) to estimate the total and segmental liver function. Herein, we summarize several evaluation methods currently used and their shortcomings, and describe the principle of hepatic tissue-specific MRI contrast agents, a variety of relevant methods and the latest technological advances. The hepatic tissue-specific contrast-based MRI holds a promise to become a quantitative method for preoperative evaluation of liver function, and achieve the precise assessment of liver function that is needed for precise hepatic surgery.

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

Key Words: Liver function; Magnetic resonance imaging; Gd-EOB-DTPA

Li Y, Shen J. Application of magnetic resonance imaging-based liver function assessment in hepatic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3106-3111 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3106.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3106>

摘要

肝功能是肝脏外科术前评估及预后判断的

■同行评议者

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科

一项重要指标. 临床常用的肝功能评估方法准确性不高, 不能完全满足目前精准外科的要求. 随着影像技术及对比剂的发展, 利用肝特异性对比剂磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)增强扫描获得全肝甚至肝段的肝功能成为可能. 本文简述了目前肝功能的评价方法及其不足之处, 阐述了肝细胞特异性MRI对比剂的原理, 及应用其进行肝功能评估的各种方法及最新进展. 基于肝特异性对比剂的MRI有望在不久的将来能够成为术前评价肝功能的新定量方法, 达到肝脏精准外科对肝功能评估的精确要求.

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

关键词: 肝功能; 磁共振成像; 肝特异性对比剂

核心提示: 肝脏的功能储备情况是肝疾病手术前重要的评价指标, MR扫描及相关的MR肝细胞特异性对比剂的应用使无创性的评价肝全部或部分肝段的肝功能情况成为可能. 目前评价的方法有多种, 但尚未达到完全量化的程度, 还需进一步研究.

李勇, 沈君. 基于MRI的肝功能评价在肝脏外科中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3106-3111 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3106.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3106>

0 引言

肝切除术是目前治疗各种良、恶性肝脏病变的主要手段, 随着影像技术的进步和近年来肝脏外科的快速发展, 肝脏在解剖学上的复杂性, 已不再是肝外科学发展的藩篱. 限制肝脏手术的瓶颈是肝脏功能储备的极限. 肝脏功能储备是指肝脏在部分切除或受到各种致病因子损伤后的修复和再生能力, 主要由有功能的肝细胞总数、血-肝交换量及肝细胞微粒体功能三方面决定. 正常肝脏具有强大的功能储备, 即使切除体积的75%, 也仅引起肝功能指标短暂变化. 但病变情况下, 肝脏功能储备受损、再生能力差, 脂肪肝或肝炎患者须保留30%-60%、肝硬化患者须保留40%-70%的肝体积才能维持正常生活^[1]. 以肝细胞癌为例, 在我国其伴发肝硬化率高达72.1%-82.3%, 肝切除术后并发症发生率和手术病死率分别为23.4%-40.0%和1.6%-7.5%, 术后肝功能衰竭是其主要的死亡原因, 主要与术前不能准确预测

术后有效剩余肝功能储备有关^[2,3].

在肝脏肿瘤中, 人为的缩小肝切除的范围会增加术后肿瘤复发率, 降低手术疗效. 对于肝移植术, 成人活体肝移植的主要问题是受供肝体积的限制, 小体积肝移植带来的肝功能不足和门静脉血管床容量不足, 以致造成门静脉高压和肝实质损害; 供体的安全性亦备受关注, 如缺乏对供者肝脏储备功能的评估势必增加供者的手术风险. 因此术前准确评估肝癌患者肝脏储备功能, 根据情况选择相对合理的手术方式, 可有效预防和减少术后肝功能衰竭的发生率、降低手术病死率^[4,5]. 而随着肝脏精准外科的发展, 术前评估术后剩余有效肝功能储备, 不仅需要对肝功能储备进行定量分析, 而且需结合肝脏解剖结构, 实现肝功能储备的节段性定量分析.

1 肝功能评价的常用方法及其局限性

目前临床上用于评估肝脏功能方法很多, 主要方法可分为四类: (1)Child-Pugh分级法: 是临床上最为常用的肝功能评估指标, 评估包括总胆红素、白蛋白及凝血酶原时间3个生化指标和腹水、肝性脑病2个临床指标. 该分级方法较为简单, 不够精细, 能用于预测肝硬化患者的长期生存情况, 但仅能对全肝功能进行粗略的定性评价, 无法对全肝或节段性肝功能进行定量评价, 已难适用于精准外科手术前评估^[6]; (2)吲哚菁绿试验(indocyanine green, ICG): ICG是一种色素, 静脉注入后选择性地被肝细胞摄取, 再逐步排入胆汁中. ICG不经肾排泄, 也不参加肠肝循环, 是反映肝储备功能的理想色素. 一般正常人静脉注射ICG 15 min后97%从血中代谢, 通常以15 min血中ICG滞留率(indocyanine green retention rate at 15 min, ICGR₁₅)^[7,8]或ICG最大清除率(indocyanine green maximal removal rate, ICGR_{max})^[9]作为衡量肝储备功能的指标, 也有以ICG血浆消失率(indocyanine green plasma disappearance rate, ICG-PDR)作为衡量指标^[10]. ICG排泄试验能够客观地反映肝储备功能, 对外科术式的选择, 手术时机的确有一定的参考作用. 但由于和胆红素在肝细胞转运过程中与同一载体结合, 存在竞争性抑制, 故对胆红素明显升高患者的肝功能评价价值有限; (3)肝脏体积测量: 常用的方法是CT上进行肝脏体积的测量, 主要利用CT三维成像技术, 测量肝脏切除部分及剩余肝

■ 研究前沿

目前很多研究者都在利用MR及肝细胞特异性对比剂对肝功能进行评估并已得出初步结论, 该方法可以从一定程度上反映肝功能的情况. 但如何准确的量化肝功能情况尚未有公认的好方法, 也是未来亟待解决的问题.

■ 相关报道

Yoneyama等用肝实质增强程度和标准肝体积比来评价肝功能, 发现跟单纯用肝实质的强化程度比较, 前者与ICG有更好的一致性. 而对硬化性胆管炎患者组及正常对照组的全肝及肝段的体积及功能进行的定量分析, 也显示与Child-Pugh分级明显相关, 提示有可能在肝段水平评价肝功能.

■ 创新盘点

本文为综述性文章, 简要复习并评价了临床常用肝功能评估方法的优缺点, 主要对新型肝功能评估技术EOB-MRI(肝细胞特异性MR对比剂增强扫描)的发展、原理及目前的研究状况及未来的发展进行了分析和总结。

体积及其比例^[11-13]。另一种功能性肝脏体积的测定是去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 用钆标记的去唾液酸糖蛋白类似物半乳糖化人血清白蛋白(^{99m}Tc GSA)作为配体, 用SPECT扫描测定肝脏ASGPR量^[14], 该方法不受胆红素等影响。他可以测定功能性肝脏体积, 对于确定手术范围和预测术后情况比单纯的肝体积测定更有意义, 但分辨率较低, 不能进行肝段功能的评估^[15,16]; (4)终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD): 可较准确反映终末期肝病患者病情严重程度和预后, 但容易受非肝脏疾病等因素影响^[17,18]。

以上方法中, 一种方法只能反映肝功能的某一个侧面, 具有一定的局限性。而多种检查联合使用, 不仅繁琐, 增加了患者的负担, 且仍不能完全满足临床的需要, 以上检查都是对肝脏整体的功能情况进行评价, 但对于准备进行肝脏手术的病例, 临床医生希望能了解每个肝段的功能储备情况。目前国内外尚无一个广泛认可的肝切除术前肝功能储备评估指南。随着现代影像技术的发展, 磁共振成像及其肝脏特异性对比剂的发展为我们对肝功能精准评估提供了可能。

2 肝胆特异性MR对比剂

用于肝脏MRI检查的对比剂有多种, 包括分布于细胞外的非特异性对比剂、肝细胞特异性摄取及部分分泌于胆管系统的对比剂、网状内皮系统的Kupffer细胞特异性摄取的对比剂等^[19,20]。钆塞酸二钠注射液(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)(简称EOB, 商品名: 普美显, Bayer-Schering, Berlin, Germany)是一种新型的肝细胞特异性MR对比剂, 在钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)的分子结构上添加了脂溶性的乙氧基苯甲基(ethoxybenzyl, EOB), 具有传统的细胞外对比剂的作用, 同时EOB可被肝细胞摄取, 经胆管排泄, 途径是通过正常肝细胞膜血窦面上表达的有机阴离子转运多肽1(organic anion transporting polypeptide 1, OATP1)被动转运入肝细胞内, 由肝细胞微胆管面的多药抵抗相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)分泌进入胆汁。其分泌排泄途径与胆红素相似, 故可以反映肝功能。肝肾功能正常者50%的EOB通

过胆道系统排泄, 另外一半经肾脏排泄。肝细胞对其摄取及排泄都与转运蛋白谷胱甘肽-S-转移酶相关, 与胆红素不存在竞争性, 但肝肾代谢之间存在竞争性, 一种途径障碍时可通过另一种途径代偿^[21-23]。

EOB最初主要用于提高肝内小病灶的检出率^[24,25], 由于他的亲脂性, 容易与肝细胞结合, 具有特异性, 静脉注射后50%逐渐被肝细胞摄取并经胆道系统排泄, 但其化学结构并不发生改变^[26,27], 明显优于其他肝胆特异性磁共振对比剂。药物代谢动力学研究表明, EOB进入体内1 min后肝细胞开始摄取, 15-20 min达到高峰^[28,29]。肝功能下降的患者其肝细胞膜表达OATP的数量下降, 使肝细胞摄取EOB减少, 肝的T1值下降少, 信号强度增加亦少^[30,31]。由于以上特点, 以EOB为对比剂的MRI增强扫描尤其是肝细胞期的强化程度是一种潜在的可对肝功能进行定量分析的方法(以下简称EOB-MRI)^[32]。

3 EOB-MRI肝功能评估的现状

EOB-MRI评价肝功能相对于其他方法具有更多的优势, 如EOB-MRI能够同时对肝脏病灶进行定性, 显示肝脏的精细解剖及病灶的毗邻解剖关系, EOB-MRI可实现肝脏肿瘤患者“一站式”检查, 其次结合MRI多方位、高软组织分辨率成像特点, 有可能实现肝功能节段性定量分析^[33,34]。Shimizu等^[27]用大鼠的肝缺血灌注模型进行实验, 发现受损肝叶EOB-MRI增强后的信号明显不同于正常, 可进行受损肝叶体积的定量分析。Ryeom等^[29]用兔进行的实验也显示EOB-MRI可以对肝功能进行定量估算。Utsunomiya等^[35]将^{99m}Tc与EOB-MRI的图像进行融合, 显示EOB-MRI可以在临床上对局部肝功能进行评估。目前EOB-MRI在肝功能评价中, 采用的比较多的方法有如下方法。

3.1 肝细胞期肝实质相对强化率 临床研究表明肝脏EOB-CE-MRI肝细胞期肝实质相对强化率与CPS分级明显相关。肝细胞期肝实质相对强化率是通过计算注射对比剂EOB前后肝实质相同区域的信号强度增加的幅度, 比较有代表性的是Yamada等^[36]采用的肝细胞摄取指数定量评估肝细胞功能储备, 肝细胞摄取指数(hepatocellular uptake index, HUI) = $VL \times [(L20/S20) - 1]$, VL代表肝脏体积, L20和S20分别指注

射EOB 20 min后T1WI上肝和脾的平均信号强度, 结果显示HUI与ICG清除指数有很好的相关性. 除了采用肝脾作为参照, Verloh等^[37]单纯采用肝实质的增强前后信号强度变化, 发现肝脏相对强化率(LLRE = $SI^*_{L20}/SI^*_{Lpre}-1$)与CPS分级明显相关, Matsushima等^[38]研究表明, 肝细胞摄取率(HCU = $SI^*_{L20}/SI^*_{Lpre}-SI^*_{S20}/SI^*_{Spre}$)随着CPS分级的增加而发生下降. 还有作者采用肝脾相对强化率、肝肌肉相对强化率与肝肌肉比变化率(LMS)等^[39], 如Motosugi等^[40]认为, LMS是反应肝纤维化的一个较好指标. 我们在研究中将这六种方法分别与肝功能血生化指标、肝硬化指标进行相关性分析, 结果发现LLRE相关性最好.

3.2 肝实质增强前后的T1和T2*值 MRI的信号强度并不是一个绝对值, 受很多其他因素, 如机型、磁场均匀性、扫描参数等影响, 采用信号强度测量来评价肝功能并不客观, 数值并不稳定. EOB具有缩短T1和T2*值的效应^[41,42], 测量EOB增强前后, 肝脏T1及T2*值可消除机器及扫描参数等带来的影响, 由此评价肝实质对EOB的摄取, 可较测定信号强度更加准确. Katsube等^[43]分析了EOB对不同级别功能肝脏T1和T2*值弛豫效能的改变程度, 发现增强前后肝脏T1和T2*值的变化可以评价肝功能. Haimerl等^[44]等采用T1 mapping来进行研究, 结果显示T1 mapping是评价肝硬化程度的一个有效指标, 有望对肝硬化的分级和进展进行早期检测. Kamimura等^[45]的研究也证实T1时间与ICG有很好的相关性.

3.3 节段性肝脏功能的评价 节段性肝功能的评价, 是在以上两种方法的基础上, 结合各肝段的体积进行评估. MRI技术的发展已能够较容易及较准确的获得全肝及各个肝段的体积. 将肝脏的体积与肝实质特异性对比剂后的强化程度相结合的话, 与临床指标有更好的相关性. Yoneyama等^[46]用肝实质增强程度和标准肝体积比来评价肝功能, 发现跟单纯用肝实质的强化程度进行评价比较, 前者与ICG有更好的一致性. Nilsson等^[47]采用EOB动态增强MRI, 对硬化性胆管炎患者组及正常对照组的全肝及肝段的体积及功能进行了定量分析, 结果显示与Child-Pugh分级明显相关, 并提示有可能在肝段水平评价肝功能情况. 我们的初步研究也提示, 在肝功能的分布上, 肝中央区高于周围

区, 正常或轻度肝硬化时各肝叶内肝脏功能均匀分布, 而中度肝硬化时分布不均匀, 其中肝右叶首先受到影响^[48].

4 结论

EOB-MRI具有高空间分辨率, 不仅能发现肝内的局灶性病灶并进行定性分析, 同时有望实现无损伤地对肝及肝段以下的肝功能进行定量检测, 是外科手术前预测肝切除术后肝功能的一种理想方法. 但目前的EOB-MRI定量分析方法主要是分析其与临床判定肝功能的多个指标有较好的相关性, 方法还不够完善和统一, 其正常结果及参考范围还缺乏大数据分析. 随着影像技术的不断发展, 新的研究方法的应用, 相信未来EOB能够成为一种独立的肝功能评估方法, 帮助肝脏外科医生对肝脏整体及各段的功能情况有更准确的了解, 从而选择更加安全有效的治疗方法, 提高肝脏切除术的成功率及治疗效果.

5 参考文献

- Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 798-806 [PMID: 19303376 DOI: 10.1016/j.dld.2009.01.015]
- van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28: 767-780 [PMID: 18647141 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x]
- 刘珏, 李勇. 评估肝功能储备的影像学技术新进展. *岭南现代临床外科* 2012; 12: 220-222
- 汪晋, 马金良, 许戈良, 龚卫东, 余继海, 葛永胜, 曹莹. 原发性肝癌手术预后的相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5526-5532
- 王捷, 唐启斌. 肝切除术中肝切除量的探讨. *中国实用外科杂志* 2007; 27: 58-60
- 孙伟, 李枕瑞. 不同肝功能Child-Pugh分级对巨块型肝癌TACE治疗预后的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1323-1327
- 于倩, 郭义明, 崔海珍, 纪秀杰. 吗啉菁绿排泄试验与肝脏储备功能的相关性评价. *中国实验诊断学* 2014; 18: 1776-1778
- 秦华, 王文政, 王占兰. 吗啉菁绿清除试验及肝脏有效血流量评估慢性肝炎患者肝脏储备功能的意义. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 141-144
- Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 782-784 [PMID: 22020904 DOI: 10.5754/hge11453]
- Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, Weigand MA, Schmidt J, Werner J, Stremmel W, Eisenbach C. Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 362-368

应用要点

在简要复习并评价临床常用肝功能评估方法的优缺点的基础上, 结合文献和自己的临床研究体会, 提出新型肝功能评估技术EOB-MRI的三种主要方法、优点, 并进行展望, 目的在于使读者在短时间对该研究领域的现状和发展方向有一大致了解.

■名词解释

肝细胞期: 钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)以团注方式进入静脉后, 早期具有非特异性细胞外液对比剂的特性, 可行动态增强扫描、灌注成像等。10-20 min后, 由肝细胞膜上的有机阴离子转运多肽导, 肝细胞开始摄取Gd-EOB-DTPA, 20 min时达高峰, 称为肝细胞期, 随后药物经肝细胞排泄到胆道。

- 11 [PMID: 21813383] 张艳, 袁军, 孙兴旺, 邹泽. MSCT测量肝硬化体积与肝脏储备功能关系研究. 实用放射学杂志 2014; 30: 1498-1451
- 12 李勇, 李娜, 王成伟, 韩淑华. 能谱CT容积穿刺灌注成像联合体积测量对肝硬化储备功能的评价. 实用放射学杂志 2015; 31: 242-246
- 13 董健, 朱迎, 张谓丰, 向俊西, 刘畅, 刘学民, 王博, 于良, 吕毅. 联合应用剩余肝体积与肝功能评分系统预测肝切除术后并发症. 中华普通外科杂志 2014; 29: 824-827
- 14 Igaki H, Tokuyue K, Takeda T, Sugahara S, Hata M, Hashimoto T, Fukumitsu N, Wu J, Ohnishi K, Ohara K, Akine Y. Sequential evaluation of hepatic functional reserve by ^{99m}Tc-Technetium-galactosyl human serum albumin scintigraphy after proton beam therapy: a report of three cases and a review of the literatures. *Acta Oncol* 2006; 45: 1102-1107 [PMID: 17118846]
- 15 项灿宏, 陈英茂, 邵明哲, 李灿, 刘涵生, 张锦明, 刘志伟, 段伟东, 蔡守旺. 动态SPECT ^{99m}Tc半乳糖人血清清蛋白显像技术评估硬化肝脏的储备功能. 中华外科杂志 2013; 51: 592-595
- 16 陈静, 李建生, 许戈良, 英卫东, 马金良. ^{99m}Tc-GSA SPECT显像在肝脏疾病中的应用. 中华肝胆外科杂志 2013; 19: 75-79
- 17 朱迎, 董健, 王万里, 王博, 吕毅. 终末期肝病模型评分对评价肝癌患者肝切除围手术期风险的价值. 中华肝胆外科杂志 2014; 20: 165-169
- 18 崔春吉. 终末期肝病模型在评估肝硬化患者预后中的价值. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2375-2378
- 19 Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology* 2008; 246: 926-934 [PMID: 18195377 DOI: 10.1148/radiol.2463070077]
- 20 杨钧, 靳二虎, 马大庆. 肝脏磁共振成像的临床应用现状. 世界华人消化杂志 2010; 18: 467-471
- 21 Hamm B, Staks T, Mühler A, Bollow M, Taupitz M, Frenzel T, Wolf KJ, Weinmann HJ, Lange L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 785-792 [PMID: 7754011]
- 22 Reimer P, Rummeny EJ, Shamsi K, Balzer T, Daldrup HE, Tombach B, Hesse T, Berns T, Peters PE. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177-183 [PMID: 8633143]
- 23 Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992; 183: 59-64 [PMID: 1549695]
- 24 Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, Hesse T, Balzer T, Tombach B, Peters PE. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 1997; 7: 275-280 [PMID: 9038130]
- 25 Saito K, Kotake F, Ito N, Ozuki T, Mikami R, Abe K, Shimazaki Y. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4: 1-9 [PMID: 16127248]
- 26 Clément O, Mühler A, Vexler V, Berthezène Y, Brasch RC. Gadolinium-ethoxybenzyl-DTPA, a new liver-specific magnetic resonance contrast agent. Kinetic and enhancement patterns in normal and cholestatic rats. *Invest Radiol* 1992; 27: 612-619 [PMID: 1428739]
- 27 Shimizu J, Dono K, Gotoh M, Hasuie Y, Kim T, Murakami T, Sakon M, Umeshita K, Nagano H, Nakamori S, Kato N, Miyazawa T, Nakamura H, Monden M. Evaluation of regional liver function by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1330-1337 [PMID: 10489914]
- 28 Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, Balzer T, Breuer J, Brown JJ, Casalino DD, Davis PL, Francis IR, Krinsky G, Lee FT, Lu D, Paulson EK, Schwartz LH, Siegelman ES, Small WC, Weber TM, Welber A, Shamsi K. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005; 237: 89-98 [PMID: 16126918 DOI: 10.1148/radiol.2371031842]
- 29 Ryeom HK, Kim SH, Kim JY, Kim HJ, Lee JM, Chang YM, Kim YS, Kang DS. Quantitative evaluation of liver function with MRI Using Gd-EOB-DTPA. *Korean J Radiol* 2004; 5: 231-239 [PMID: 15637473]
- 30 van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 153-157 [PMID: 10381771]
- 31 Kimura Y, Sato S, Hitomi E, Ohyama M, Adachi K, Inagaki Y, Yamakawa Y, Hirano A, Kawai H, Tsuchida K, Senoo K, Katsumi K, Joh T. Coexpression of organic anion-transporting polypeptides 1B3 and multidrug-resistant proteins 2 increases the enhancement effect of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid on hepatocellular carcinoma in magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 2014; 44: 327-337 [PMID: 23607695 DOI: 10.1111/hepr.12128]
- 32 Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Ikai I, Uemoto S. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009; 44: 793-798 [PMID: 19404564 DOI: 10.1007/s00535-009-0056-4]
- 33 Kudo M. Will Gd-EOB-MRI change the diagnostic algorithm in hepatocellular carcinoma? *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 87-93 [PMID: 20616589 DOI: 10.1159/000315235]
- 34 Saito K, Ledsam J, Sourbron S, Otaka J, Araki Y, Akata S, Tokuyue K. Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1109-1114 [PMID: 23086736 DOI: 10.1002/jmri.23907]
- 35 Utsunomiya T, Shimada M, Hanaoka J, Kanamoto M, Ikemoto T, Morine Y, Imura S, Harada M. Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for

- estimating liver functional reserve. *J Gastroenterol* 2012; 47: 470-476 [PMID: 22170416 DOI: 10.1007/s00535-011-0513-8]
- 36 Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011; 260: 727-733 [PMID: 21712472 DOI: 10.1148/radiol.11100586]
 - 37 Verloh N, Haimerl M, Rennert J, Müller-Wille R, Nießen C, Kirchner G, Scherer MN, Schreyer AG, Stroszczynski C, Fellner C, Wiggermann P. Impact of liver cirrhosis on liver enhancement at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1710-1715 [PMID: 23806531 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.05.033]
 - 38 Matsushima S, Sato Y, Yamaura H, Kato M, Kinoshita Y, Era S, Takahashi K, Inaba Y. Visualization of liver uptake function using the uptake contrast-enhanced ratio in hepatobiliary phase imaging. *Magn Reson Imaging* 2014; 32: 654-659 [PMID: 24637082 DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.017]
 - 39 罗宴吉, 蔡华崧, 汤地, 伍玲, 彭振鹏, 李子平, 郑国, 殷晓煜, 冯仕庭. 肝细胞特异性MR对比剂在肝脏功能评价中的初步研究. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2013; 3: 23-26
 - 40 Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, Matsuda M, Fujii H, Enomoto N, Araki T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 1047-1052 [PMID: 21775085 DOI: 10.1016/j.mri.2011.05.007]
 - 41 Henninger B, Kremser C, Rauch S, Eder R, Zoller H, Finkenstedt A, Michaely HJ, Schocke M. Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. *Eur Radiol* 2012; 22: 2478-2486 [PMID: 22645044 DOI: 10.1007/s00330-012-2506-2]
 - 42 Hsu JJ, Lowe IJ. Spin-lattice relaxation and a fast T1-map acquisition method in MRI with transient-state magnetization. *J Magn Reson* 2004; 169: 270-278 [PMID: 15261622]
 - 43 Katsube T, Okada M, Kumano S, Imaoka I, Kagawa Y, Hori M, Ishii K, Tanigawa N, Imai Y, Kudo M, Murakami T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 1460-1464 [PMID: 21514080 DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.073]
 - 44 Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggermann P. Assessment of clinical signs of liver cirrhosis using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *PLoS One* 2013; 8: e85658 [PMID: 24392025 DOI: 10.1371/journal.pone.0085658]
 - 45 Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, Takumi K, Tateyama A, Umanodan A, Shindo T, Kumagai Y, Ueno S, Koriyama C, Nakajo M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40: 884-889 [PMID: 24677659 DOI: 10.1002/jmri.24443]
 - 46 Yoneyama T, Fukukura Y, Kamimura K, Takumi K, Umanodan A, Ueno S, Nakajo M. Efficacy of liver parenchymal enhancement and liver volume to standard liver volume ratio on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for estimation of liver function. *Eur Radiol* 2014; 24: 857-865 [PMID: 24356768 DOI: 10.1007/s00330-013-3086-5]
 - 47 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jacobsson H, Hagen K, Bergquist A, Jonas E. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 879-886 [PMID: 24123427 DOI: 10.1002/jmri.24250]
 - 48 刘珏, Mahendru Gurung, 朱望舒, 李勇. 肝特异性对比剂对肝功能解剖分布的初步探讨. *岭南现代临床外科* 2015; 15: 96-99

同行评价

本文作者在简要复习并评价临床常用肝功能评估方法的优缺点的基础上, 结合文献和自己的临床研究体会, 提出新型肝功能评估技术EOB-MRI的三种主要方法、优点, 并进行展望. 文章切题, 条理清晰, 分析较深入、客观, 结论可信.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝内胆管结石病的精准诊断与治疗

陈晓鹏, 潘 勐

■背景资料

肝内胆管结石病(肝石病)病情复杂、病变广泛。肝内结石不仅广泛分布于肝内胆管系统各部位,还常合并有不同程度的胆管狭窄、扩张、肝纤维化萎缩或萎缩-肥大复合征及肝门旋转移位等;不少患者往往历经多次手术,肝周广泛粘连、瘢痕形成,均增加了诊断与治疗的困难。现有常用诊疗方法均有局限,而具有粗放性,即不能确切诊治。因此,肝石病诊治需进一步完善,并引入精准理念。另一方面,随着现代生物医学科技的发展、循证医学以及人文医学的兴起,21世纪外科理念也由传统外科的粗放模式向现代精准外科(precise surgery)模式转变,并深入到外科临床的众多方面。因此,倡导肝石病精准诊断与治疗,也是必然选择。

■同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

陈晓鹏, 潘勐, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科 安徽省芜湖市 241001

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆外科基础与临床研究。

作者贡献分布: 潘勐负责撰写文章初稿; 陈晓鹏负责文章修改和审核。

通讯作者: 陈晓鹏, 教授, 主任医师, 241001, 安徽省芜湖市镜湖区赭山西路92号, 皖南医学院弋矶山医院肝胆一科。
drcxp@qq.com
电话: 0553-5739625

收稿日期: 2016-04-07
修回日期: 2016-04-21
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-07-18

Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis

Xiao-Peng Chen, Meng Pan

Xiao-Peng Chen, Meng Pan, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China

Correspondence to: Xiao-Peng Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical College, 92 Zheshan West Road, Jinghu District, Wuhu 241001, Anhui Province, China. drcxp@qq.com

Received: 2016-04-07
Revised: 2016-04-21
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-07-18

Abstract

Hepatolithiasis is a complex condition and the lesion is extensive. It is necessary to introduce the notion of precise surgery during the diagnosis and treatment of hepatolithiasis because the commonly used clinical methods have their

limitations. A variety of technical means should be comprehensively applied to improve the levels of precise diagnosis and treatment, and individualized treatment strategy should be used. In addition, surgeons must attach great importance to the latest achievements of precise medicine, biomedical and intelligent technology.

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

Key Words: Hepatolithiasis; Precise surgery; Diagnosis; Treatment; Precision medicine

Chen XP, Pan M. Precise diagnosis and treatment of hepatolithiasis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3112-3118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3112.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3112>

摘要

肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病,病情复杂、病变广泛。临床常用检查与治疗方法多样,但均有局限。其整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念,综合应用多种技术手段,努力提高各种诊疗技术水平,并实现治疗方案个体化;此外,还要重视精准医学、生物医疗技术和智能技术发展的最新成果。

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

关键词: 肝内胆管结石病; 精准外科; 诊断; 治疗; 精准医学

核心提示: 结合最新文献及精准外科理念, 较为

详实地描述了肝内胆管结石病 (hepatolithiasis) 的诊治现状和进展, 提出精准诊治的原则和发展方向。

陈晓鹏, 潘勖. 肝内胆管结石病的精准诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3112-3118 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3112.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3112>

0 引言

肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病, 是世界性的疾病, 以亚洲国家多发, 是指左右肝管汇合部以上各分枝胆管内结石所致的一类病症。目前国内外研究普遍认为其形成与胆道感染、胆管狭窄、肝脏生化及代谢缺陷、胆汁成分改变、遗传与环境等多种因素有关^[1]。肝石病具有病程长、诊断与治疗困难、术后并发症多、残石率和复发率高等特点, 常伴有不同程度的胆道系统及肝实质损伤, 并可引起肝脓肿、胆源性肝硬化等严重并发症^[2], 甚至导致癌变^[3]。根本原因有两个: (1)肝石病病情复杂、病变广泛。肝内结石不仅广泛分布于肝内胆管系统各部位, 还常合并有不同程度的胆管狭窄、扩张、肝纤维化萎缩或萎缩-肥大复合征及肝门旋转移位等; 不少患者往往历经多次手术, 肝周广泛黏连、瘢痕形成, 均增加了诊断与治疗的困难; (2)现有常用诊疗方法均有局限, 而具有粗放性, 即不能确切诊治。即使目前最有诊断价值的核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)亦不能完全准确诊断肝石病及其各种并发症。手术、内镜和腔镜治疗虽各有优势, 但无一可以完全祛除结石、解除狭窄、防止结石再生和复发等^[4,5]。因此, 肝石病诊治需进一步完善, 并引入精准理念; 另一方面, 随着现代生物医学科技的发展、循证医学以及人文医学的兴起, 21世纪外科理念也由传统外科的粗放模式向现代精准外科(precise surgery)模式转变, 并深入到外科临床的众多方面。因此, 倡导肝石病精准诊断与治疗, 也是必然选择^[6]。

1 精准外科的概念

我国学者在21世纪初首先提出以精确的外科干预实现最彻底的病灶根治、最佳脏器保护和损伤控制的精准外科理念^[7,8], 并引领精准外科新时代。在这个新时代, 任何外科诊疗活动

均离不开精准理念的指导。精准外科内容广泛, 包括术前全面而准确的诊断、异常状态的纠正、精准手术及术后严密观察和精细处理等。其中最有影响的是精准肝切除, 并由此衍生出复杂肝石病的精准诊断与治疗^[2,6,9,10], 即运用现代数字影像、腔镜内镜和最新生物医疗技术等, 以提高肝石病的诊治水平和效果。但目前, 肝石病的精准诊断与治疗才刚刚起步, 也存在许多问题, 要达理想境界, 还需要不懈努力。

2 复杂肝石病的精准诊断

肝石病的临床常用诊断方法主要有B超、X线胆道造影[包括经皮肝穿刺胆管造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)、经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)、术中及术后经T管造影]、CT和MRI/MRCP, 其他还有核素显像、经皮脾门静脉造影、术中或术后胆道镜等。但各种检查方法均有一定的局限性, 需合理应用并改造, 引入更精确的技术。

2.1 诊断现状 B超是肝石病的首选检查方法, 且可用于术中引导取石、肝脏解剖学切除和术后复查等; 但超声图像客观性不强, 且当胆道被产气菌感染、Oddi括约肌松弛或失功以及胆道取石术后, 肝内胆管积气常掩盖结石回声, 诊断准确率大大下降。CT检查可显示结石分布、有无胆管扩张、肝萎缩、肥大或合并肿瘤等, 并获得肝内胆管系统的立体图像, 对于术前预判切除范围等方面优于B超; 但不易显示非含钙结石和胆管狭窄, 总的诊断符合率仅为50%-60%。PTC和ERCP虽可获得较清晰的胆管图像, 但二者均属有创检查, 且易致出血、胆漏、急性胰腺炎和肠穿孔等并发症, 一般不作为单纯诊断措施应用。MRCP可进行多平面成像, 直观显示胰胆管的连续性; 但不适于装有起搏器、金属夹的患者及危重患者, 空间分辨率低, 不能显示微细结构^[11]。核素显像和经皮脾门静脉造影设备要求高、操作较为繁琐, 应用较少。术中胆道造影和超声对评估手术难度及选择手术方案有重要指导意义; 但操作均不够方便, 且术中造影不能多方位摄片, 局限性明显。术中胆道镜不仅可直观胆管结石分布、胆管狭窄程度及Oddi括约肌功能, 还兼能取石活检; 但不能获得完整的胆管图像。术后经“T”管胆道造影和胆道镜检查, 一般仅用于了解术后有无残石和取石, 多为补救性措施。

■ 研发前沿

肝内胆管结石病(hepatolithiasis)简称肝石病, 病情复杂、病变广泛, 临床常用检查与治疗方法多样, 但均有局限。其整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平, 并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学、生物医疗技术和智能技术发展的最新成果。肝石病精准外科必须依托现代高新技术才能充分实现, 但由于我国医疗资源分布不均, 并非所有医疗机构均具有这些先进设备, 且更多的技术尚处于开发研制甚至设想之中, 故现阶段肝石病精准外科尚有许多工作要做, 而理念的普及和推广却是当务之急。

■ 创新盘点

本文首次系统地提出肝石病的精准诊断与治疗现状及展望。

2.2 精准诊断进展 鉴于以上方法的局限性, 为减少漏诊误诊, 在整个诊断过程中均应贯彻和体现精准理念, 以提高诊断准确率, 为治疗方案选择提供可靠依据。有时, 需联合应用多种检查技术, 如超声和CT、MRCP联用^[3]、影像学检查与内镜检查联用、术前和术中检查联用等, 以相互印证、相互补充, 尽量对结石大小、数量和分布、胆管狭窄的范围和程度有个比较准确的判断。此外, 还需注意检查有无肝硬化、肝脓肿、肝萎缩、肝门移位、癌变及Oddi括约肌功能等。为此, 还应熟悉肝石病的临床病理分型。肝内胆管结石的分型有日本学者提出的Nakayama分型^[12]及国内孟翔凌在此基础上的改进^[13], 各有其优缺点。2007年中华外科学分会胆道外科学组, 根据肝内结石分布、受累肝管及肝脏的病变程度、合并肝外胆管结石及Oddi括约肌功能, 将其分为2个主要类型和1个附加型^[3]。该分型不仅充分考虑到结石分布特征, 同时对肝实质病变程度加以分析, 根据术前检查结果进行准确分型, 对选择手术方案具有指导意义^[2,14]。肝石病常需行肝切除, 而肝硬化往往限制了其应用, 精确的术前肝体积测定和肝储备功能评估可为能否施行肝切除及多大范围的肝切除提供重要依据, 因此, 也是精准诊断的必需内容。常用方法有吲菁绿排泄试验(indocyanine green-R15, ICG-R15)^[15,16]、^{99m}Tc-GSA核素显像技术^[17]和螺旋CT测定^[15,18,19]等。256层多层螺旋CT配合特定软件测量肝脏体积, 不仅可以直观显示肝内血管的空间解剖, 同时可以准确定位病灶与其邻近血管的空间关系, 为临床施行精准肝切除提供个体化指导的影像学依据, 而利于手术方案的制定^[20]。近年出现的胆道三维可视化重建技术^[21,22]已开始应用于肝石病诊治, 即用腹部医学图像处理系统, 对螺旋CT资料进行肝脏及胆道三维重建, 可通过计算机随意对3D模型进行旋转、缩放、拆合、透明化和测量等操作、分析, 可以清晰显示肝内、外胆管的立体解剖, 直观地标示出肝内结石的精确部位、大小、数量、病变胆管扩张、狭窄部位和程度, 并能对肝脏进行分割、虚拟手术, 以辅助术前诊断和病理分型, 设计手术预案。研究表明其对胆管狭窄或扩展诊断的准确性优于MRCP、CT和超声; 诊断肝萎缩在准确性96.6%, 优于超声和CT, 而与MRCP相当; 诊断结石分布优

于超声和MRCP, 而与CT相当^[23]。

3 复杂肝石病的精准治疗

肝石病病情复杂, 治疗方法多样, 但必须遵循“去除病灶、取尽结石、矫正狭窄、通畅引流、防治复发”的20字原则^[3]。治疗方法多样, 说明没有任何一种方法是完美的, 适合于所有患者。

3.1 手术治疗现状 肝石病治疗主要靠外科手术, 基本术式有肝内外胆管切开取石、肝切除、胆肠吻合术以及肝移植等。肝胆管切开取石对结石广泛或有多处狭窄者, 结石不易取净, 术后残石率和结石复发率均高, 且不能解决合并的肝纤维化。肝切除术是治疗最彻底、结石取尽率最高的术式; 但如肝脏切除范围不够、遗留病变, 常导致术后并发症、结石残留和复发^[3]。胆肠吻合最常用的术式为肝门或肝内胆管空肠Roux-en-Y吻合, 其前提是必须解除吻合口近端的所有狭窄。肝门狭窄应予以切开整形, 但因其位置深在, 常需通过降低肝门板、肝方叶切除或肝中裂劈开等技术帮助显露^[24], 有时需配合U型管支撑。肝移植术适用于长期反复发作的弥漫型肝内胆管结石, 继发胆汁性肝硬化和门脉高压甚至肝功能衰竭及肝恶性肿瘤者; 但费用高、供体短缺限制了其应用。

3.2 腹腔镜和机器人手术 目前, 在大的治疗中心, 腹腔镜已普遍用于肝石病胆管切开取石和肝切除, 具有微创优势。机器人主要用于肝肿瘤肝切除^[25], 治疗肝石病经验有限, 如Kim等^[26]报道17例肝切除患者中仅1例肝内胆管结石。二者究竟谁更具优势, 目前尚无定论, 但临床研究^[27]和meta分析^[28,29]显示机器人手术耗时相对较长, 出血量及术后并发症率多与腹腔镜手术相似。对于既往多次胆道手术、病变复杂、肝周严重黏连者, 腹腔镜和机器人手术成功率会有降低, 须由条件完善、经验丰富的中心完成。近年来, 我们利用腹腔镜完成近30例复发性胆石病再手术, 总成功率在90%左右, 其中解剖性肝切除7例中仅失败中转1例, 术后恢复良好。

3.3 内镜技术 肝石病内镜治疗主要是胆道镜, 可配合术中检查、取石、活检及狭窄胆管扩张, 术后亦常经“T”管窦道取石。ERCP一般不适于肝石病治疗。经皮肝穿刺胆道镜技术(percutaneous transhepatic cholangioscopy,

PTCS)可作为单独治疗方法应用,先经皮肝穿刺胆管引流1 wk,然后分次扩张窦道至16-18 F,再置入胆道镜取石。胆管狭窄者,可行球囊导管扩张或置硅胶管支撑^[30]。PTCS能够反复多次取石,创伤小,可避免多次开腹手术;但应用较少,结石较多时,治疗周期长,也难以取出较大嵌顿结石。

3.4 精准治疗进展 伴随现代精准外科模式的来临,肝切除术式已从原来的非规则性向解剖性肝切除及精准肝切除方向发展。肝石病由于病变范围沿胆管树呈节段性分布,因此肝石病肝切除要求以肝段、肝叶为单位作解剖性或规则性肝切除,以完整切除病变胆管树及所引流的肝脏区域。这是取得优良疗效的基本条件和关键,以降低术后并发症率、残石率和复发率。术中超声^[31,32]、各种肝脏染色技术^[33,34]及计算机辅助导航系统^[35,36]均有益于病变精确定位而引导精准肝切除。肝中静脉常用于肝切除术中引导或解剖标志^[37-39]。计算机辅助胆道三维可视化技术、肝脏三维定量分析及模拟手术规划系统,可将术前二维肝脏CT影像进行三维重建,清晰显示肝脏内脉管系统的走行及解剖关系,并根据个体解剖特点辅助术前规划、虚拟切割和风险评估,实施精准肝脏手术,改善患者预后^[19,22,40]。而超声吸引刀(cavitron ultrasonic surgical aspirator, CUSA)^[41]、水刀、双极电凝配合盐水滴注冲洗^[42]等新型或改良手术器械可对肝断面不同组织施以不同的处理方法,利用超声或水流冲吸肝细胞,对余下的胆管和血管则根据其大小和粗细,分别离断结扎,以实现断肝精细化、减少术中出血和术后并发症。对于结石残留或有复发可能的病例,行胆肠吻合时可考虑皮下盲襻式胆管空肠吻合术^[3],术后可反复多次穿刺或切开皮下盲襻,结合胆道镜取石,能避免多次手术的痛苦、减少创伤和费用。国内报道用该法治疗14例肝内胆管结石,11例一次性取尽(78.6%),余3例及结石复发病例均经皮下盲襻多次胆道镜取尽^[43]。遇较大或嵌顿结石,可用超声或经胆道镜插入液电^[44]或钬激光导丝^[45],实行靶向、精准微爆破取石。有报道38例难取性胆管结石,术中和/或术后应用胆道镜联合液电碎石,结果结石取净率达94.7%(36/38),无胆管穿孔和大出血等并发症,证明其是一种安全有效的精准治疗方法^[46]。而三维可视化技术指导经硬镜靶向碎

石,治疗更精确,实现胆管结石数字化微创治疗^[47]。近年,在PTCS基础上衍生的经皮肝穿刺胆道镜碎石取石术(percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy, PTCSL)^[48],将PTCS与碎石技术结合起来,解决了前者难以取出较大取石的不足;临床应用虽少,但有研究^[49]证明,该技术结石清除率和术后住院时间明显优于PTCS。复杂肝石病常需数种术式和技术联合应用,如将三维可视化技术与肝切除、胆道镜及碎石结合等^[47,50]。由于肝石病病情复杂、病变广泛,应依据结石数量、分布范围、肝管狭窄的部位和程度、肝脏病理改变、肝功能状态及患者全身状况,选择合适的手术技术,制定并实施合理的个体化治疗方案^[3]。

4 展望

4.1 精准医学及其挑战 2015-01美国总统奥巴马在国情咨文中详尽的阐述了实施“精准医学计划(Precision Medicine Initiative)”的设想^[51,52]。即推行一种基于基因组测序技术、生物信息与大数据科学互融而生的新型医学模式,通过分子、基因和细胞的微观层面来分析和鉴定疾病的产生原因和治疗靶点,以达到疾病精准治疗的目的。其核心是个体化医疗,而不同于传统治疗的统一标准。本文前述的精准外科,则是运用现代数字影像技术、腔镜内镜技术和其他生物医疗技术,在个体宏观层面,对外科疾病所做的精准诊治。在研究层面和研究方法上,二者具有本质不同。但二者目的一致,即实现精准医学;核心都是个体化治疗。广义的精准医学应包括群体、宏观、微观等多个层面,涵盖一切精准诊治理论和技术。精准医学模式的出现,给肝石病的精准诊治提出新的挑战。例如,肝石病能否像肿瘤一样检出致病或易感基因,并实现基因治疗或基因干预?研究^[53]发现,影响胆固醇代谢的人类载脂蛋白A1基因(*Apo-A1*)、影响胆汁酸代谢的胆汁酸受体(farnesoid X receptor, *FXR*)基因^[54]、影响磷脂代谢的磷脂酰胆碱转运蛋白(phosphatidylcholine transport protein, *PCTP*)基因^[55]和影响胆红素代谢的胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(bilirubin UDP-glucuronosyltransferase, *B-UGT*)超家族基因^[56]等与胆石病发生有一定的关系,可能是一个重要研究方向。目前,肝石病基因诊断和靶向治疗尚未起步,需引起重

应用要点

肝内胆管结石病整个诊治过程应始终体现和贯彻精准外科理念,综合应用多种技术手段,努力提高各种诊疗技术水平,并实现治疗方案个体化;此外,还要重视精准医学和智能技术发展的最新成果。当前,急需普及和推广精准理念。

■ 同行评价

肝内胆管结石发病率高, 严重危害群众健康, 目前有腹腔镜或开放肝部分切除, 胆道镜取石等多种方法, 但仍有各自局限性, 治疗效果不理想。随着医学发展, 精准医疗必将成为趋势, 该文对肝石病的精准诊治作一概述, 为该病诊断和治疗方案的选择提供参考, 有实际指导意义。

视、加大研究力度。

4.2 其他新技术 目前兴起的3D打印技术可以制作出仿真组织器官模型, 并可藉此模拟手术操作, 从而制定出个体化手术方案, 提高手术的安全性和精准性^[57], 未来也会用于肝石病诊治。随着微电子、智能和纳米技术的发展, 也许在不久的将来, 胆道外科微型机器人应会研发成功, 这种新概念微型机器人可在胆管内“巡游诊断”和“驱石治疗”, 达到目前可以预期的肝石病精准诊治最高境界^[6]。

5 结论

肝石病诊断和治疗应始终体现和贯彻精准理念, 综合应用多种技术手段, 努力提高各种诊疗技术水平, 并实现治疗方案个体化; 此外, 还要重视精准医学和智能技术发展的最新成果。肝石病精准外科必须依托现代高新技术才能充分实现, 但由于我国医疗资源分布不均, 并非所有医疗机构均具有这些先进设备, 且更多的技术尚处于开发研制甚至设想之中, 故现阶段肝石病精准外科尚有许多工作要做, 而理念的普及和推广却是当务之急。

6 参考文献

- 1 Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-1083 [PMID: 17127189 DOI: 10.1016/j.bpg.2006.05.009]
- 2 何小东, 刘乔飞. 肝胆管结石病的诊断与治疗. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 275-279
- 3 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝内胆管结石病诊断治疗指南. *中华消化外科杂志* 2007; 6: 156-161
- 4 陈晓鹏, 史良会, 芮景, 房淑彬, 吴佩, 赵国海, 李涛. 胆道再手术10年变迁及其新认识. *肝胆外科杂志* 2007; 15: 439-442
- 5 陈晓鹏, 房淑彬, 瞿章, 姚凯. 胆道再手术的原因及其对策. *中国实用外科杂志* 1998; 18: 101-102
- 6 陈晓鹏, 崔巍. 精准外科时代胆管结石的诊断与治疗. *肝胆胰外科杂志* 2012; 24: 353-355
- 7 董家鸿, 黄志强. 精准肝切除—21世纪肝脏外科新理念. *中华外科杂志* 2009; 47: 1601-1605
- 8 Dong J, Yang S, Zeng J, Cai S, Ji W, Duan W, Zhang A, Ren W, Xu Y, Tan J, Bu X, Zhang N, Wang X, Wang X, Meng X, Jiang K, Gu W, Huang Z. Precision in liver surgery. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 189-203 [PMID: 23943100 DOI: 10.1055/s-0033-1351781]
- 9 刘付宝, 王国斌, 罗毅钊, 赵义军, 陈江明, 谢坤, 毛长坤, 耿小平. 精准肝脏外科理念在肝胆管结石病治疗中的临床价值. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 447-451
- 10 韦杨年, 黄海, 莫世发, 王克净, 张洪昌, 谭新华, 李泉. 精准肝切除在肝胆管结石病的临床应用. *中国普*

- 外基础与临床杂志 2011; 18: 67-72
- 11 鲁广华, 刘宗华. 磁共振胰胆管成像76例临床分析. *西部医学* 2007; 19: 119-120
- 12 Nakayama F. [Hepatolithiasis. Classification of hepatolithiasis and its statistical distribution in Japan]. *Nihon Rinsho* 1987; 45: 1560-1563 [PMID: 3669352]
- 13 孟翔凌. 肝内胆管结石分型之我见. *中华消化外科杂志* 2002; 1: 310-310
- 14 吕立升, 魏妙艳, 汤朝晖. 肝胆管结石成因及分型. *中国实用外科杂志* 2016; 36: 348-350
- 15 Hwang S, Ha TY, Song GW, Jung DH, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Lee YJ, Lee SG. Quantified Risk Assessment for Major Hepatectomy via the Indocyanine Green Clearance Rate and Liver Volumetry Combined with Standard Liver Volume. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 1305-1314 [PMID: 25947549 DOI: 10.1007/s11605-015-2846-8]
- 16 Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 782-784 [PMID: 22029094]
- 17 Kaibori M, Ha-Kawa SK, Uchida Y, Ishizaki M, Saito T, Matsui K, Hirohara J, Tanaka K, Kamiyama Y. Liver regeneration in donors evaluated by Tc-99m-GSA scintigraphy after living donor liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 850-855 [PMID: 17676394 DOI: 10.1007/s10620-007-9902-5]
- 18 陈熙, 杜正贵, 李波, 魏永刚, 严律南, 文天夫. 标准残肝体积对肝脏储备功能的评价. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1829-1833
- 19 Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Schroeder T, Peitgen HO, Frilling A, Broering DC, Broelsch CE, Malago M. Computer-assisted surgery planning for complex liver resections: when is it helpful? A single-center experience over an 8-year period. *Ann Surg* 2010; 252: 876-883 [PMID: 21037445 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fdd012]
- 20 王均干, 侯海燕, 姜建威, 金成, 殷允娟. 256层MSCT肝脏体积测量在肝肿瘤行精准肝切除中的初步应用. *中国现代手术学杂志* 2015; 19: 471-474
- 21 汤地, 梁力建, 孙灿辉, 黎东明, 彭宝岗. 64层螺旋CT胆道三维重建技术协助胆道梗阻的术前评估. *肝胆胰外科杂志* 2007; 19: 205-208
- 22 范应方, 方驰华, 陈建新, 项楠, 杨剑, 李克晓. 胆道三维重建可视化技术在精准肝胆管结石诊治中的应用. *南方医科大学学报* 2011; 31: 949-954
- 23 Li G, Fang CH, Fan YF, Wu TC, Zhong SZ. A comparative study of the diagnostic accuracy of the medical image three-dimensional visualization system, MRCP, CT and US in hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1901-1907 [PMID: 25713886]
- 24 王坚, 陈炜. 围肝门外科技术在胆道外科的应用. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 284-287
- 25 Lai EC, Tang CN, Li MK. Robot-assisted laparoscopic hemi-hepatectomy: technique and surgical outcomes. *Int J Surg* 2012; 10: 11-15 [PMID: 22079835 DOI: 10.1016/j.ijsu.2011.10.005]
- 26 Kim SR, Kim KH. Robotic liver resection: a single surgeon's experience. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 2062-2067 [PMID: 25713911]
- 27 Tsung A, Geller DA, Sukato DC, Sabbaghian S, Tohme S, Steel J, Marsh W, Reddy SK, Bartlett DL. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: a matched comparison. *Ann Surg* 2014; 259: 549-555

- [PMID: 24045442 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000250]
- 28 Montalti R, Berardi G, Patrìti A, Vivarelli M, Troisi RI. Outcomes of robotic vs laparoscopic hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8441-8451 [PMID: 26217097 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8441]
 - 29 Qiu J, Chen S, Chengyou D. A systematic review of robotic-assisted liver resection and meta-analysis of robotic versus laparoscopic hepatectomy for hepatic neoplasms. *Surg Endosc* 2016; 30: 862-875 [PMID: 26092026 DOI: 10.1007/s00464-015-4306-7]
 - 30 俞海波, 陈海川, 宋洪亮. 经皮肝胆道镜取石治疗老年肝内胆管结石. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 1149-1151
 - 31 Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010; 78 Suppl 1: 125-130 [PMID: 20616594 DOI: 10.1159/000315240]
 - 32 Shindoh J, Seyama Y, Matsuda M, Miyata Y, Shida D, Maeshiro T, Miyamoto S, Inoue S, Umekita N. Continuous ultrasound navigation for safe and precise anatomic resection of the liver. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 590-594 [PMID: 23282740]
 - 33 Qian NS, Liao YH, Cai SW, Raut V, Dong JH. Comprehensive application of modern technologies in precise liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 244-250 [PMID: 23742768 DOI: 10.1016/S1499-3872(13)60040-5]
 - 34 Ahn KS, Kang KJ, Park TJ, Kim YH, Lim TJ, Kwon JH. Benefit of systematic segmentectomy of the hepatocellular carcinoma: revisiting the dye injection method for various portal vein branches. *Ann Surg* 2013; 258: 1014-1021 [PMID: 23478518 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318281eda3]
 - 35 Peterhans M, vom Berg A, Dagon B, Inderbitzin D, Baur C, Candinas D, Weber S. A navigation system for open liver surgery: design, workflow and first clinical applications. *Int J Med Robot* 2011; 7: 7-16 [PMID: 21341357 DOI: 10.1002/rcs.360]
 - 36 Donati M, Basile F, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Navigation systems in liver surgery: the new challenge for surgical research. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 372-375 [PMID: 23410118 DOI: 10.1089/lap.2012.0510]
 - 37 Fan ST. Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 430-434 [PMID: 17690044]
 - 38 Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wang WX, Wong J. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Ann Surg* 2003; 238: 137-148 [PMID: 12832976 DOI: 10.1097/01.sla.0000077921.38307.16]
 - 39 Qiu Y, Zhu X, Zhu R, Zhou J, Zhou T, Wang Y, Ding Y. The clinical study of precise hemihepatectomy guided by middle hepatic vein. *World J Surg* 2012; 36: 2428-2435 [PMID: 22714574 DOI: 10.1007/s00268-012-1662-5]
 - 40 方驰华, 陈建新, 范应方, 杨剑, 项楠, 游锦华. 基于三维技术的保护性肝切除治疗肝胆管结石. *南方医科大学学报* 2012; 32: 835-839
 - 41 Bodzin AS, Leiby BE, Ramirez CG, Frank AM, Doria C. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12: 500-503 [PMID: 24560847 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.02.007]
 - 42 Guo JY, Li DW, Liao R, Huang P, Kong XB, Wang JM, Wang HL, Luo SQ, Yan X, Du CY. Outcomes of simple saline-coupled bipolar electrocautery for hepatic resection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8638-8645 [PMID: 25024620 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8638]
 - 43 杨聪. 皮下盲襻式胆管-空肠Roux-en-Y吻合术治疗肝内外胆管结石: 附14例报告. *中国普通外科杂志* 2008; 17: 826-827
 - 44 关庆斌, 杨晓朝, 谢永灿, 黄新英, 龙志华. 纤维胆道镜下液电碎石在肝内胆管结石中的应用. *实用医学杂志* 2007; 23: 2548-2549
 - 45 周东海, 刘京山, 赵期康. 胆道镜联合钬激光碎石治疗术后难取性肝内胆管结石. *中国微创外科杂志* 2013; 13: 231-232
 - 46 毕保洪, 李华, 李伟, 张朝永. 胆道镜联合液电碎石治疗难取性肝内外胆管结石. *中国微创外科杂志* 2015; 15: 242-244
 - 47 方驰华, 刘文瑛, 范应方, 杨剑, 项楠, 曾宁. 三维可视化技术指导经硬镜靶向碎石治疗肝胆管结石. *中华外科杂志* 2014; 52: 117-121
 - 48 王平, 陈小伍, 王槐志, 罗康宁. 经皮肝胆道镜碎石在治疗肝胆管结石中的应用. *中国内镜杂志* 2013; 19: 511-515
 - 49 Wang P, Sun B, Huang B, Xie J, Liu Y, Zhu C, Ye C, Zhou Z. Comparison Between Percutaneous Transhepatic Rigid Cholangioscopic Lithotripsy and Conventional Percutaneous Transhepatic Cholangioscopic Surgery for Hepatolithiasis Treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 54-59 [PMID: 26679679 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000222]
 - 50 项楠, 方驰华. 三维可视化指导肝段切除联合胆道硬镜治疗复杂肝胆管结石. *中华外科杂志* 2015; 53: 335-339
 - 51 Edwards KL, Korngiebel DM, Pfeifer L, Goodman D, Renz A, Wenzel L, Bowen DJ, Condit CM. Participant views on consent in cancer genetics research: preparing for the precision medicine era. *J Community Genet* 2016; 7: 133-143 [PMID: 26801345 DOI: 10.1007/s12687-015-0259-8]
 - 52 顾晋. 精确医学时代-外科医生能做什么? *中国实用外科杂志* 2015; 35: 471-472
 - 53 Ohta T, Nagakawa T, Takeda T, Fonseca L, Kanno M, Mori K, Kayahara M, Ueno K, Miyazaki I, Terada T. Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic cholesterol stones, including immunohistochemical staining against apolipoprotein A-1. *Hepatology* 1993; 17: 531-537 [PMID: 8477959 DOI: 10.1002/hep.1840170402]
 - 54 Anakk S, Watanabe M, Ochsner SA, McKenna NJ, Finegold MJ, Moore DD. Combined deletion of Fxr and Shp in mice induces Cyp17a1 and results in juvenile onset cholestasis. *J Clin Invest* 2011; 121: 86-95 [PMID: 21123943 DOI: 10.1172/JCI42846]
 - 55 Shoda J, Inada Y, Osuga T. Molecular pathogenesis of hepatolithiasis--a type of low phospholipid-associated cholelithiasis. *Front Biosci* 2006; 11:

- 669-675 [PMID: 16146760 DOI: 10.2741/1826]
- 56 Chu CH, Yang AM, Kao JH, Liu CY, Chang WH, Yang WS. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism is associated with choledocholithiasis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1559-1561 [PMID: 19486253 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05867.x]
- 57 Rankin TM, Giovinco NA, Cucher DJ, Watts G, Hurwitz B, Armstrong DG. Three-dimensional printing surgical instruments: are we there yet? *J Surg Res* 2014; 189: 193-197 [PMID: 24721602 DOI: 10.1016/j.jss.2014.02.020]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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_{1/2}, 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*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.

奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政, 重庆医科大学附属第一医院消化内科 重庆市 400016

曾俊, 重庆医科大学2014级消化内科在读硕士, 主要从事消化系统疾病的诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由曾俊、李林青及姜政设计; 研究过程由曾俊、程洁、王双及陈欣操作完成; 数据分析由曾俊与陈欣完成; 本论文写作由曾俊完成。

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

收稿日期: 2016-05-26

修回日期: 2016-06-21

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis

Jun Zeng, Lin-Qing Li, Jie Cheng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang

Jun Zeng, Lin-Qing Li, Jie Cheng, Shuang Wang, Xin Chen, Zheng Jiang, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Zheng Jiang, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 1 Youyi Road, Yuzhong District, Chongqing 400016, China. jiangz1753@163.com

Received: 2016-05-26

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To systematically evaluate the effectiveness

and safety of octreotide combined with alprostadil in the treatment of acute pancreatitis (AP).

METHODS: Relevant randomized controlled trials (RCTs) were searched *via* databases including PubMed, CBM, VIP, CNKI and WanFang Data from their inception to October 2015, and the references of the included studies were also screened. Two reviewers screened the literature, assessed the quality of studies and extracted the data. RevMan 5.2 software was used to complete the meta-analysis.

RESULTS: Eighteen trials involving 1277 participants were included. The results of the systematic review showed that compared with the control group, the experimental group was superior with regard to clinical effective rate (RR = 1.20, 95%CI: 1.15-1.26), time to relief of bellyache [SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25)], time to relief of signs of abdominal tenderness [SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30)], time to recovery of blood amylase [SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76)], incidence of AP complications (RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69), and average length of hospital stay [SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29)].

CONCLUSION: Octreotide combined with alprostadil for treating AP is superior to octreotide alone. Due to the limited quality of the included studies, our conclusion needs to be verified by more high quality studies.

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

Key Words: Octreotide; Alprostadil; Acute pancreatitis; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Systematic

背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见疾病,具有起病急、变化快、并发症多、病死率高特点,且发病率呈上升趋势。在常规治疗的基础上,寻找更为有效的方法治疗该病显得尤为重要。

同行评议者

王长森, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外科; 黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科

■ 研究前沿

目前,有大量临床研究显示,在常规治疗+奥曲肽治疗胰腺炎的基础上,加用前列地尔,能够显著提高临床疗效。但是,该治疗方法缺乏循证医学证据,不能得到进一步推广。故本文系统评价奥曲肽联合前列地尔治疗AP的安全性及有效性。

review

Zeng J, Li LQ, Cheng J, Wang S, Chen X, Jiang Z. Meta-analysis of effectiveness and safety of octreotide combined with alprostadil for acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3119-3127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3119.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3119>

摘要

目的: 系统评价奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的安全性及有效性。

方法: 计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、维普、中国知网)、万方数据库,查找有关应用奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),并追索纳入文献的参考文献,检索时限:建库至2015-10。由2名评价者独立选择试验、提取资料和评估方法学质量后,采用RevMan5.2软件进行Meta分析。

结果: 最终纳入18个研究,共1277例受试者。Meta分析结果显示:奥曲肽与前列地尔联用在以下方面均优于常规治疗+奥曲肽治疗,且差异有统计学意义:总有效率(RR = 1.20, 95%CI: 1.15-1.26),腹部症状缓解时间[SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25)],腹部体征缓解时间[SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30)],血淀粉酶恢复正常时间[SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76)],并发症发生率(RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69),平均住院时间[SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29)]。

结论: 本Meta分析结果提示,奥曲肽与前列地尔联用优于单用奥曲肽治疗,为急性胰腺炎的治疗提供了一个新的选择。但本研究纳入研究的样本量小、质量偏低,上述结论尚需要更多高质量的研究验证。

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

关键词: 奥曲肽; 前列地尔; 急性胰腺炎; 随机对照试验; Meta分析; 系统评价

核心提示: 本文纳入18个研究,合计1277例急性胰腺炎患者。结果证实,与常规治疗+奥曲肽治疗胰腺炎相比,奥曲肽与前列地尔联用能够提高总有效率,缩短腹痛、腹部体征、血淀粉酶

异常及平均住院时间,降低并发症发生率。因此,在治疗胰腺炎时,建议在常规治疗的基础上,联合使用奥曲肽与前列地尔。

曾俊, 李林青, 程洁, 王双, 陈欣, 姜政. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3119-3127 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3119.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3119>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP),其病因甚多,常见的病因为胆石症、大量饮酒和暴饮暴食。AP为临床上较常见的急腹症,主要表现为急性腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹部压痛及反跳痛等不适。根据其典型的临床表现、血及尿淀粉酶增高、影像学发现胰腺水肿坏死可诊断^[1]。此病有起病急、变化快、并发症多、病死率高等特点,且近年来其发病率呈上升趋势。在AP的治疗方面,经历了从积极手术到药物保守治疗的演变,目前病死率波动在5%-10%,危重AP的死亡率可高达70.0%^[2]。目前有大量的文献报道奥曲肽联合前列地尔治疗AP有良好疗效,但是缺乏循证医学证据,故本研究通过对目前资料进行Meta分析,系统评价该治疗的临床疗效,为临床工作者提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 以英文关键词“Octreotide、Alprostadil、Acute pancreatitis、RCTs”计算机检索PubMed;同时以中文关键词“奥曲肽、前列地尔、急性胰腺炎”计算机检索中国生物医学文献服务系统(Chinese BioMedical Literature on disc, CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台,检索时限为建库至2015-10,中文/英文公开发表的随机对照试验。文献纳入标准:(1)文献类型原始文献的试验为随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),无论是否采用盲法;(2)纳入研究对象:所有患者均符合中华医学会外科学会制定的关于AP的相关诊断标准^[3,4];(3)干预措施。试验组:常规治疗加用奥曲肽联合前列地尔治疗;对照组:常规治疗加用奥曲肽,相应研究试验组与对照组药物用量及用法相同;(4)结局指标主要包括:总有

效率; 腹部症状(呕吐、腹痛、腹胀等)消失时间; 主要体征(腹部压痛、反跳痛、肌紧张、肠鸣音等)恢复时间; 血淀粉酶恢复时间; 并发症发生率; 平均住院时间; 转手术率. 排除标准: (1)不符合纳入标准; (2)重要资料报告不全; (3)重复发表的文献, 仅纳入最新或者最全的报告.

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价: 每篇RCT质量的评价均由2名评价员按照Cochrane系统评价员手册5.0.2版质量评价标准^[5]进行独立评价, 若有分歧, 则第三位评价员介入, 商量最终纳入还是剔除该文献. 标准包括: (1)随机分配方法; (2)分配方案隐藏; (3)研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法; (4)结果数据的完整性; (5)选择性报告研究结果; (6)其他偏倚来源. 针对上述6条采用“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”的评价, 完全满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性最小, 为A级; 部分满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为中度, 为B级; 完全不满足上述质量标准, 发生偏倚的可能性为高度, 为C级.

1.2.2 资料提取: 阅读全文后进行数据提取, 内容包括: 文献第一作者姓名, 发表年限, 样本量, 年龄, 干预的措施, 结局指标. 分别提取各纳入研究的随机方法、分配隐藏和盲法的具体实施情况.

统计学处理 采用RevMan 5.2软件对资料进行Meta分析. 首先通过 χ^2 对同类研究间的异质性进行评价, 若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 说明研究间具有同质性, 使用固定效应模型进行Meta分析; 若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 则认为研究间存在异质性, 应先分析异质性来源, 根据研究设计、不同治疗方案等进行亚组分析, 排除研究设计质量、治疗方案等方面的问题后, 可采用随机效应模型合并效应量, 并谨慎解释研究结果. 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)作为分析统计量, 对连续性资料, 则采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)进行分析. 所有分析均计算95%CI, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义. 若临床试验提供数据不足, 只对其进行描述性分析. 同时, 采用漏斗图进行发表偏倚的分析^[6].

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征

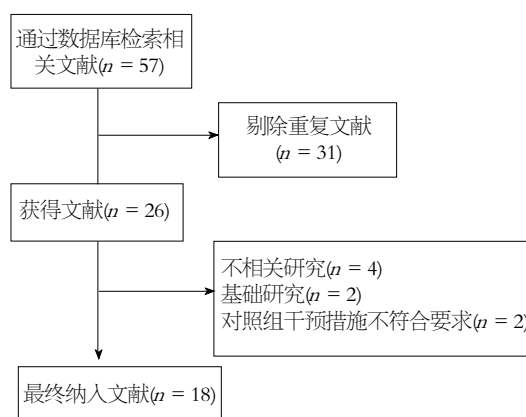


图1 文献检索流程及结果.

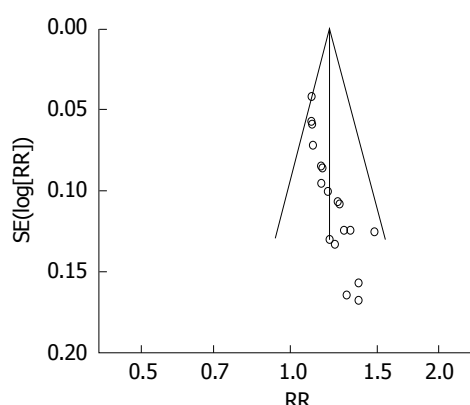


图2 纳入研究发表偏倚的漏斗图分析.

略, 共查到相关文献57篇(全为中文文献), 去重后获得文献26篇, 通过阅读题目及摘要筛选出文献20篇, 其中不相关研究4篇, 基础研究2篇, 再通过阅读全文, 对照组干预措施不符合要求2篇, 最终纳入18个研究^[7-24], 合计1277例急性胰腺炎患者, 其中试验组644例, 对照组633例. 文献检索流程及结果如图1. 纳入文献基本特征如表1, 纳入文献的质量评价如表2.

2.2 发表偏倚分析 18个研究在治疗结束后均采用总有效率作为疗效判定指标, 对所纳入的研究作漏斗图, 其图形较对称, 且主要集中在中部, 提示无明显发表偏倚(图2).

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率: 18个研究报告总有效率, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.59$; $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与对照组相比, 联合用药提高总疗效1.20倍, 其差异有统计学意义($RR = 1.20$, 95%CI: 1.15-1.26, $P < 0.00001$)(图3A).

2.3.2 主要症状消失时间: 9个研究报告了腹部

创新亮点

本文在全面检索及严格评价的基础上, 全面评价了奥曲肽联合前列地尔治疗胰腺炎效果, 避免了各研究样本量较小的缺陷.

应用要点

目前, 仅少数医疗机构运用奥曲肽联合前列地尔治疗胰腺炎。本文通过对纳入研究进行Meta分析, 肯定了联合用药的安全性及有效性, 为临床工作提供了一个新的选择。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	n (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	干预措施		结局指标
			试验组	对照组	
赵光丽 ^[7] 2008	36/32	43/40	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)
曹慧颖等 ^[8] 2011	32/31	43/40	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)
陈宏超等 ^[9] 2010	24/18	23-55	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
陈世川 ^[10] 2012	17/19	34.7	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(4)
陈于兰等 ^[11] 2012	40/45	43.1/42.9	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
聂正义等 ^[12] 2012	27/26	44.8 ± 5.7/ 44.5 ± 6.8	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
周斌等 ^[13] 2012	24/24	48.45 ± 12.21/ 47.23 ± 11.98	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(7)
米婷婷 ^[14] 2014	38/38	48.6 ± 12.5	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(4)、(6)
钱进 ^[15] 2014	33/33	49.56 ± 4.74	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(4)、(6)
林裕豪 ^[16] 2014	30/29	46.6 ± 11.5	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(5)
魏俊霞 ^[17] 2014	19/19	47.1/42.6	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
张坤峰等 ^[18] 2014	51/47	45.2 ± 6.2/ 43.3 ± 5.4	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(5)
梅安辉等 ^[19] 2014	40/49	39 ± 1.2	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
袁一平 ^[20] 2014	31/31	44.51 ± 1.16/ 44.01 ± 1.21	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
黄勇 ^[21] 2015	37/35	39.2 ± 3.1	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(2)、(3)、(4)
胡海波 ^[22] 2015	35/27	38.7 ± 4.2/ 39.4 ± 5.1	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
何云天 ^[23] 2015	55/55	48.2 ± 10.02/ 45.7 ± 12.4	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)
张瑜等 ^[24] 2015	75/75	43.1 ± 3.3/ 43.3 ± 3.2	常规治疗+奥曲肽+前列地尔	常规治疗+奥曲肽	(1)、(6)

T: 试验组; C: 对照组; (1): 总有效率; (2): 腹部症状缓解时间; (3): 腹部体征缓解时间; (4): 血淀粉酶恢复时间; (5): 并发症; (6): 平均住院时间; (7): 转手术率。

症状缓解时间, 各研究结果间有统计学异质性, 但无临床异质性($P = 0.0002$; $I^2 = 74\%$), 考虑误差来源可能与判断标准不统一、就诊时间、病情轻重有关, 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 试验组腹痛缓解时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -2.68, 95%CI: -3.11-(-2.25), $P < 0.00001$](图3B)。

2.3.3 腹部体征缓解时间: 7个研究报告腹部体征缓解时间, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.16$; $I^2 = 36\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 实验组腹部体征缓解时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -2.54, 95%CI: -2.79-(-2.30), $P < 0.00001$](图3C)。

2.3.4 血淀粉酶恢复正常时间: 9个研究报告血

淀粉酶恢复正常时间, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.50$; $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 实验组血淀粉酶恢复正常时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -1.95, 95%CI: -2.15-(-1.76), $P < 0.00001$](图3D)。

2.3.5 并发症发生率: 5个研究报告并发症发生情况, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.95$; $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 联合用药降低并发症发生率0.30倍, 其差异有统计学意义(RR = 0.30, 95%CI: 0.13-0.69, $P = 0.005$)(图3E)。

2.3.6 平均住院时间: 3个研究报告平均住院时间, 各研究结果间有统计学异质性($P < 0.00001$; $I^2 = 97\%$), 考虑患者间病情的轻重程度、诊治及时程度不一、患者经济水平等因素相关, 故

表 2 纳入文献的质量评价

纳入研究	随机分配	隐藏方案	盲法	研究数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚	质量等级
赵光丽 ^[7] 2008	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
曹慧颖等 ^[8] 2011	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈宏超等 ^[9] 2010	随机数字表	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈世川 ^[10] 2012	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
陈于兰等 ^[11] 2012	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
聂正义等 ^[12] 2012	数字随机法	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
周斌等 ^[13] 2012	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
米婷婷 ^[14] 2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
钱进 ^[15] 2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
林裕豪 ^[16] 2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
魏俊霞 ^[17] 2014	提及随机	不清楚	双盲	是	否	不清楚	B级
张坤峰等 ^[18] 2014	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
梅安辉等 ^[19] 2014	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
袁一平 ^[20] 2014	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
黄勇 ^[21] 2015	提及随机	不清楚	双盲	是	否	不清楚	B级
胡海波 ^[22] 2015	随机数字表	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
何云天 ^[23] 2015	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级
张瑜等 ^[24] 2015	提及随机	不清楚	未提及	是	否	不清楚	B级

■名词解释

胰腺微循环: 组成胰腺组织的基本单位为胰腺小叶, 胰腺小叶通常由多独支小叶内动脉供给血液, 分支间通常无吻合存在, 属终末动脉。胰腺组织包含内外分泌部, 血液由从内分泌部向流向外分泌部, 内分泌部优于外分泌部得到血供, 因此, 胰腺腺泡细胞更容易受到缺血损害。

采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 实验组平均住院时间明显少于对照组, 差异具有统计学意义[SMD = -8.95, 95%CI: -13.61-(-4.29), $P = 0.00002$](图3F)。

2.3.7 转手术率: 3个研究报告转手术率, 各研究结果间无统计学异质性($P = 0.97$; $I^2 = 0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与对照组相比, 联合用药转手术率较对照组低, 但其差异无统计学意义(RR = 0.26, 95%CI: 0.06-1.09, $P = 0.07$)(图3G)。

3 讨论

正常情况下, 胰腺腺泡细胞内酶蛋白的形成与分泌处于与细胞质隔绝状态。胰酶在进入十二指肠前, 均处于无活性或者微活性的酶原形式。正常情况下, 正常胰管具有黏膜屏障作用, 可以抵挡少量蛋白酶的消化。任何原因所致酶原异常激活, 胰腺导管的通透性增加, 可导致胰腺自身消化, 形成胰腺炎。近年来的相关研究提示, AP胰腺组织的损伤过程中, 产生一系列炎性介质, 如肿瘤坏死因子、血小板活化因子、白介素等^[25], 这些炎性介质和血管活性物质如NO、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)等导致胰腺微循环障碍。胰蛋白酶、炎性介质、血管活性物质等物质共同作用导致全身炎症

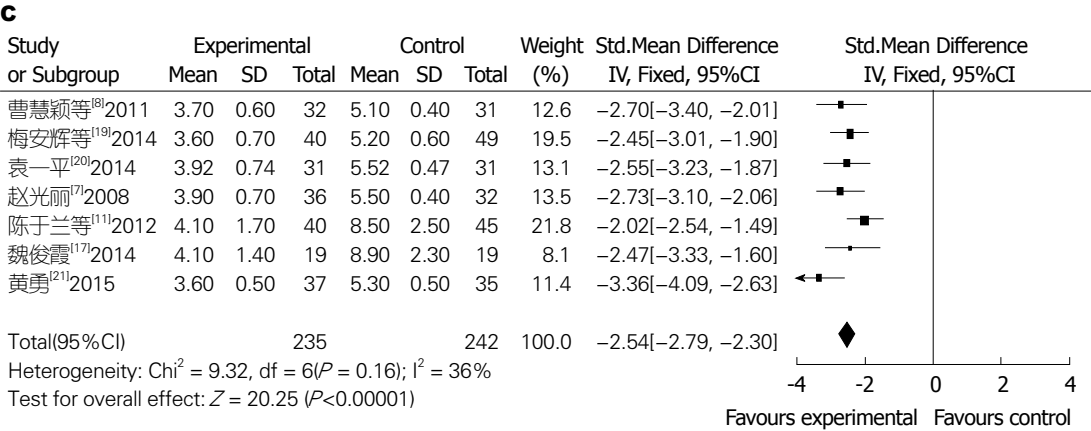
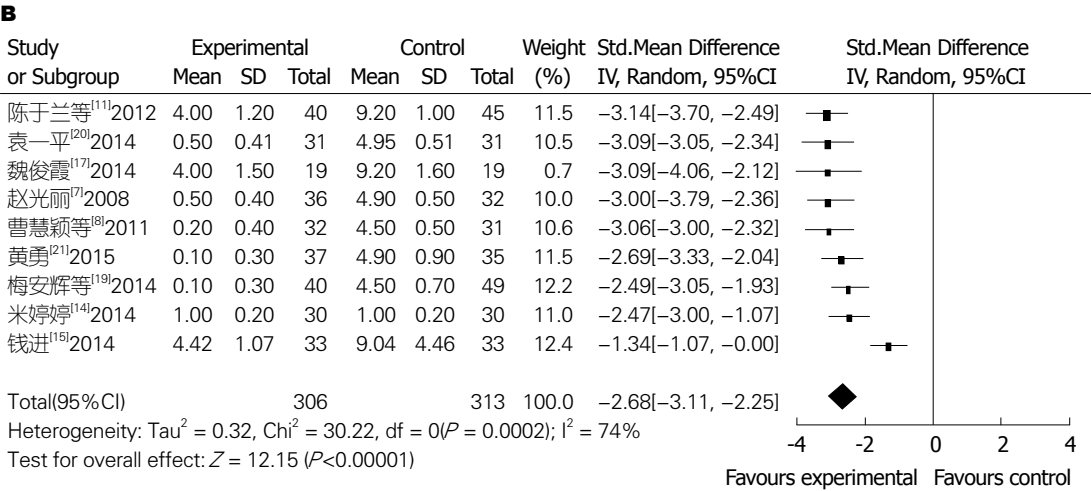
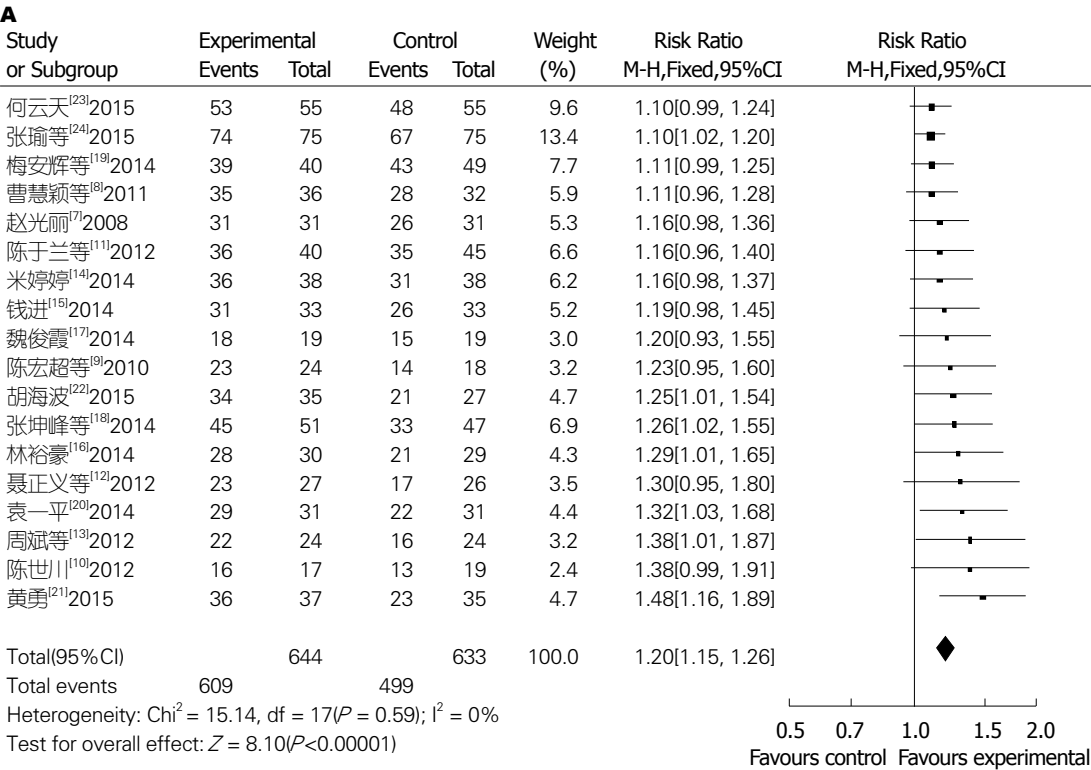
反应综合征及多器官功能衰竭^[26]。

奥曲肽是人工合成的生长抑素的八肽衍生物, 药物效应为天然生长抑素的4-8倍, 其可以抑制胃及胰腺分泌, 使胰液量、碳酸氢盐和消化酶分泌减少, 抑制上述物质在肠内的重吸收, 并抑制胰酶活性和磷脂酶A₂的活性、降低胰管内压、消除坏死性毒素、促进肠道水和电解质吸收、松弛Oddi括约肌等^[27-29]。前列地尔是一种前列腺素E₁脂微球载体制剂, 是一种强扩张血管药物, 使血管平滑肌扩张, 改善胰腺微循环; 具有抑制多种外源性及内源性刺激引起的胰腺分泌功能, 稳定溶酶体膜, 抑制胰酶的释放; 此外, 他可保持体内TXA₂/PGI₂平衡的功能, 抑制TXA₂释放, 抑制血小板聚集, 防止血栓形成。在AP的多种并发症中, 通过扩张肾血管, 增加血流量, 抑制炎症细胞浸润从而改善急性器官功能损害^[30-33]。因此, 奥曲肽和前列地尔可以从不同的方面对AP起治疗和抑制其进一步恶化的作用。

Meta分析是指针对某具体问题, 将多个独立、可以合成的临床研究综合起来进行定量分析, 以具备统计学研究所需要的样本量, 因此, Meta分析对以往的研究结果给予更客观、综合的反映。本研究共系统回顾了18篇随机对照试验, 共1277例受试者, 结果显示, 奥曲肽与

同行评价

本文研究奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的Meta分析, 选择发表奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的文献, 选题明确, 有一定的临床意义。



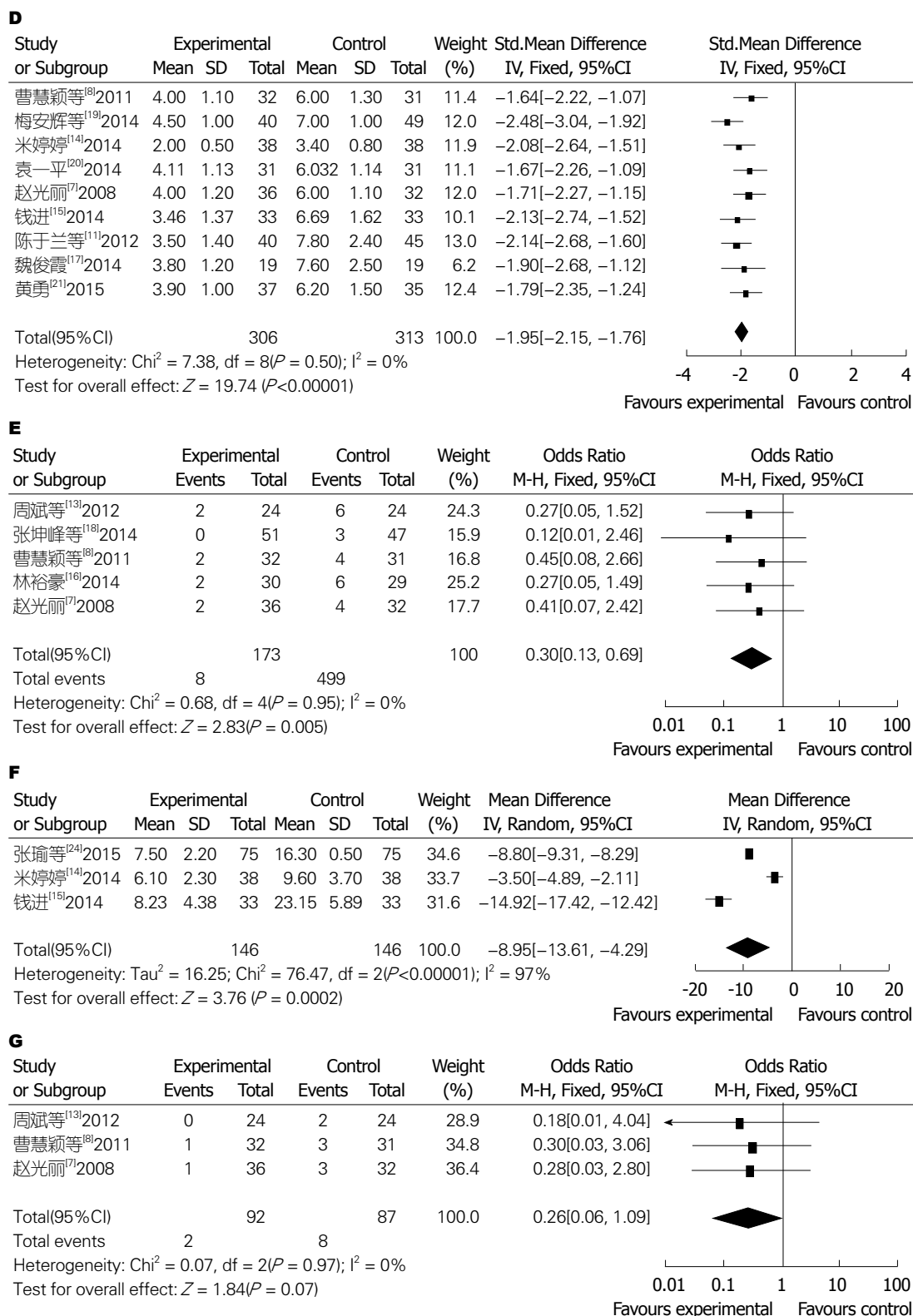


图 3 治疗后两组相关指标比较的Meta分析. A: 总有效率; B: 腹部症状缓解时间; C: 腹部体征缓解时间; D: 血淀粉酶恢复正常时间; E: 并发症发生率; F: 平均住院时间; G: 转手术率.

前列地尔联合应用于治疗AP时,在总有效率、腹部症状缓解时间、腹部体征缓解时间、血淀粉酶恢复正常、平均住院时间都优于单用奥曲肽治疗,且差异具有统计学意义.

本研究根据设定的纳入标准对18篇文献进行了Meta分析,这18篇文献提供了详细的基线资料,且文献[5-14,16-18]进行了基线数据的可比性检验($P > 0.05$),故试验组与对照组具有可比

性。但是本研究仍存在以下不足: (1)纳入研究18个研究中只有3篇报道了使用随机数字表, 所有研究都不清楚有无隐藏方案, 仅2篇报道运用双盲, 文献质量均为B级; (2)虽然在PubMed数据库中检索文献, 但无相关研究, 导致所有纳入研究均为国内研究, 存在较大的语种偏倚, 可能影响Meta分析的结论及外推性; (3)临床上, 重症AP和轻症AP在病情进展、预后等存在显著差异, 因此, 药物的疗效及安全性评价应将重症和轻症AP进行亚组分析, 纳入研究中仅有极少数试验能提供相关数据, 故不能进行Meta分析; (4)个别文献的原始样本量较小, 个别研究的测定指标少, 也对本研究的评价结果产生影响, 削弱了其论证力度; (5)所有资料均采用已发表研究, 缺乏灰色文献, 可能存在文献选择性偏倚。

总之, 在常规治疗的基础上, 奥曲肽联合前列地尔治疗AP优于单用奥曲肽治疗, 因此, 奥曲肽联合前列地尔治疗AP值得在临床上进一步推广。针对此研究中发现的问题, 建议在今后开展更多高质量大样本的RCT对其疗效性进行进一步验证。

4 参考文献

- 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]
- 吴东, 芦波, 杨红, 李景南, 钱家鸣. 重症急性胰腺炎三分类的单中心探索研究. *中华内科杂志* 2014; 53: 937-940
- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). *中华消化杂志* 2004; 24: 190
- 张圣道, 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治原则草案. *中华外科杂志* 2001; 39: 963-964
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2* [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009 Accessed 18 May 2009. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
- Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316: 61-66 [PMID: 9451274]
- 赵光丽. 奥曲肽与前列地尔联合治疗急性胰腺炎疗效观察. *牡丹江医学院学报* 2008; 29: 46-47
- 曹慧颖, 邵鹏, 石金升. 前列地尔联合奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效观察. *河北医科大学学报* 2011; 32: 937-939
- 陈宏超, 梁倩萍, 方立峰. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床观察. *实用临床医药杂志* 2010; 14: 34-36
- 陈世川. 前列地尔联合奥曲肽治疗高脂血症性急性胰腺炎临床疗效分析. *现代预防医学* 2012; 39: 238-239
- 陈于兰, 陈于祥, 杨勇. 85例高脂血症性急性胰腺炎的临床治疗分析. *局解手术学杂志* 2012; 21: 303-304
- 聂正义, 魏文霞. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的疗效观察. *中国保健营养(下旬刊)* 2012; 22: 2806
- 周斌, 孔爱民. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的临床研究. *当代医学* 2012; 18: 101-102
- 米婷婷. 奥曲肽联合前列地尔在急性胰腺炎临床治疗中的疗效分析. *中国保健营养(中旬刊)* 2014; 24: 2602
- 钱进. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎33例效果观察. *交通医学* 2014; 28: 138-139
- 林裕豪. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎临床效果观察. *延边医学* 2014; 9: 99-100
- 魏俊霞. 38例高脂血症性急性胰腺炎的临床治疗分析. *中国医药指南* 2014; 12: 220-221
- 张坤峰, 郑向东, 李凡, 闫怀香. 急性胰腺炎采用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床疗效观察. *药物与人* 2014; 27: 120
- 梅安辉, 周光丽. 急性胰腺炎应用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床分析. *大家健康(学术版)* 2014; 8: 170
- 袁一平. 急性胰腺炎采用奥曲肽联合前列地尔治疗的临床观察. *现代妇女: 医学前沿* 2014; (11): I15-I16
- 黄勇. 奥曲肽与前列地尔联合治疗急性胰腺炎的效果观察. *当代医学* 2015; 21: 128-129
- 胡海波. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎的临床疗效. *中国医药指南* 2015; 13: 6-7
- 何云天. 奥曲肽联合前列地尔治疗急性胰腺炎临床疗效观察. *数理医药学杂志* 2015; 28: 1032-1033
- 张瑜, 刘阳成, 冯娅. 奥曲肽联合前列地尔在急性胰腺炎临床治疗中的疗效观察. *世界最新医学信息文摘* 2015; 15: 111-112
- Liu LR, Xia SH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 539-545 [PMID: 16489665 DOI: 10.3748/wjg.v12.i4.539]
- Sha H, Ma Q, Jha RK. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis. *Med Hypotheses* 2009; 72: 180-182 [PMID: 18938042 DOI: 10.1016/j.mehy.2008.09.007]
- Güler O, Akturan S, Kisli E, Dolapçı I, Caydere M, Akova A. Acute pancreatitis, bacterial translocation, and different octreotide regimens: an experimental study. *Surg Today* 2009; 39: 876-883 [PMID: 19784727 DOI: 10.1007/s00595-009-3972-2]
- Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 264-286 [PMID: 18333137 DOI: 10.1080/13651820500467358]
- Di Francesco V, Angelini G, Bovo P, Casarini MB, Filippini M, Vaona B, Frulloni L, Rigo L, Brunori MP, Cavallini G. Effect of octreotide on sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis: a manometric study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2392-2396 [PMID: 9011448 DOI: 10.1007/BF02100133]
- Soares BL, Freitas MA, Montero EF, Pitta GB, Miranda F. Alprostadil attenuates inflammatory aspects and leucocytes adhesion on renal ischemia and reperfusion injury in rats. *Acta Cir Bras* 2014; 29 Suppl 2: 55-60 [PMID: 25229516 DOI: 10.1590/S0102-8650201400140011]
- Huk I, Brovkovich V, Nanobashvili J, Neumayer C, Polterauer P, Prager M, Patton S, Malinski T. Prostaglandin E1 reduces ischemia/reperfusion injury by normalizing nitric oxide and superoxide release. *Shock* 2000; 14: 234-242 [PMID: 10947172 DOI: 10.1097/00024382-200014020-00026]

- 32 Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin E1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 316-321 [PMID: 11562038]
- 33 Lindemann S, Gierer C, Darius H. Prostacyclin

inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Res Cardiol* 2003; 98: 8-15 [PMID: 12494264 DOI: 10.1007/s00395-003-0383-1]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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/wcjd/ch/index.aspx>

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

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

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

MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展

邓力琿, 夏庆

■背景资料

微小RNA(micro RNAs, miRNAs)是一类非编码的转录后调节的小RNA分子,参与机体生长发育过程以及多种疾病发生过程。近年来的研究资料显示,miRNAs参与了急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的疾病过程,但miRNAs在AP中的作用尚不明确,需要深入研究。

邓力琿, 夏庆, 四川大学华西医院中西医结合科 四川省成都市 610041

邓力琿, 助理研究员, 主要从事重症急性胰腺炎的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81300358; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20130181120050。

作者贡献分布: 本文综述由邓力琿完成; 夏庆审校。

通讯作者: 夏庆, 教授, 主任医师, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院中西医结合科。
xiaqing@medmail.com.cn
电话: 028-85423373

收稿日期: 2016-05-23
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

MicroRNAs in acute pancreatitis

Li-Hui Deng, Qing Xia

Li-Hui Deng, Qing Xia, Department of Integrated Traditional and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300358; Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20130181120050.

Correspondence to: Qing Xia, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Wuhou District, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. xiaqing@medmail.com.cn

Received: 2016-05-23
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

Acute pancreatitis is an acute inflammatory condition of the pancreas that can develop into a complicated clinical course with severe local and systemic complications, resulting in a prolonged clinical course with considerable mortality. MicroRNAs (miRNAs), a class of small non-coding RNA molecules that negatively regulate gene expression, have potential value in clinical research and biomarker discovery. In recent years, accumulating evidence suggests that miRNAs may act as potential biomarkers for pancreatic tissue injury, and much attention has been paid to those miRNAs involved in acute pancreatitis. However, the role of miRNAs in acute pancreatitis has been validated in very few clinical studies. A better understanding of the role that miRNAs play in acute pancreatitis can lead to the development of new diagnostic and prognostic tools for future clinical applications.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Biomarker; MicroRNA; Gene expression regulation; Pancreatic injury

Deng LH, Xia Q. MicroRNAs in acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3128-3134
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3128.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3128>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的胰腺外分泌腺急性炎症性疾病,可引起严重的局部和全身并发症,死亡率高。微小

■同行评议者

梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院; 张淑坤, 副研究员, 南开医院急腹症研究所 细胞及分子生物学实验室

RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码的转录后调控因子,随着miRNA研究的深入,多项研究显示miRNA参与机体生长发育过程以及多种疾病发生过程。miRNA在AP发病过程中的作用尚不明确。本文总结近年来的研究结果,对AP与相关miRNA的研究进展作一综述。

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

关键词: 急性胰腺炎; 生物标志物; 微小RNA; 基因表达调控; 胰腺损伤

核心提示: 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制不明,早期预警疾病的严重程度可能改善预后降低病死率。近年来的研究显示,微小RNA参与了胰腺损伤和AP的发病过程,在AP的发生和发展过程中起到重要作用。

邓力晖, 夏庆. MicroRNA在急性胰腺炎中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3128-3134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3128.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3128>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺外分泌腺的急性炎症性疾病,目前该病发病机制仍未完全明了,还没有特异性治疗方法,一旦发展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),病死率高达36%-50%,给个人家庭和社会造成了巨大的经济和心理负担^[1,2]。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类约由19-24个核苷酸组成的内源性非编码单链RNA分子,抑制mRNA的翻译过程最终阻断蛋白质合成^[3]。诸多研究表明miRNA参与机体生长发育以及多种疾病发生过程。近年来的研究资料显示,miRNA参与了AP的发病机制,可能作为胰腺炎的生物标志物。

1 miRNA的生物合成、作用机制和功能

1993年Lee等^[4]在秀丽杆线虫发育的研究中首次发现了控制细胞发育时序的长度约为22 nt的小分子miRNA Lin-4, Reinhart等^[5]在线虫中发现另一种调控发育时序的miRNA let-7,研究发现miRNA广泛存在各自动物、植物和病毒中,随后miRNA逐步受到关注。

miRNA由基因组DNA在RNA聚合酶 II

用下转录为pri-miRNA,经RNA聚合酶III剪切约为70 nt的具有茎环结构的pre-miRNA,再通过exportin-5由细胞核转运至细胞质,在胞质中由RNase II 核酸酶Dicer酶切断pre-miRNA的末端环,形成19-24个核苷酸组成的成熟miRNA^[6-13]。成熟的miRNA整合到RNA诱导的基因沉默复合物(RNA induced silencing complex)中,该复合物能够结合至靶mRNA上,或阻碍了该基因的翻译,或引起基因的降解,最终抑制靶基因表达阻碍蛋白的合成。

由于miRNA在基因表达调控方面起重要作用,参与生命体的个体发育、细胞分化、增殖、凋亡、病毒侵染和炎症反应等生命过程^[14]。同时miRNA的表达失调可以引起人类多种疾病,在疾病的诊断、治疗和指导预后中发挥重要的调控作用^[15-18]。

2 外周血循环中的miRNA

近年来研究发现miRNA具有组织特异性^[19-22],除此之外,miRNA在血液、尿液、唾液、眼泪、胸水、支气管灌洗液、脑脊髓液等不同的细胞外体液中均可稳定表达^[23,24]。2007年, Lawrie等^[25]首次检测到了血循环中的miRNA。miRNAs进入体内循环的机制尚不清楚,目前认为循环中的miRNAs并不是单纯的细胞溶解产物,可能是包裹于微粒体内或简单的由argonaute 2或nucleophosmin保护而防止其发生降解^[26-28]。循环miRNA表达稳定, RNA酶、高温、极低或极高的pH环境等处理条件,长时间储存以及多次冻融均不会影响其表达的含量^[29]。越来越多的研究支持循环miRNA成为新一类生物标志物,例如,风湿性关节炎患者,即便抗环瓜氨酸多肽抗体阴性,血浆miR-24和miR-125a-5p也可以作为潜在的诊断标志物;心血管疾病患者血循环中miR-1和miR-133a主要来源于受损的心肌,可作为心肌细胞死亡的标志物^[30];血清miRNA-146a和miR-223可以作为脓毒血症的新标志物,具有高特异性和敏感性^[31];循环miR-323-3p可作为异位妊娠的标志物^[32];大量研究认为循环miRNA鉴别病变的良恶性、早期诊断恶性肿瘤、鉴别恶性肿瘤的组织来源、预测肿瘤病变的预后,甚至筛查化疗的敏感性指导临床诊疗方案^[33-40]。

3 miRNA与AP的研究进展

AP的具体发病机制还没有完全明确,miRNA这

■ 研究前沿

miRNAs具有组织特异性,还可在细胞外体液中稳定表达,循环miRNAs成为新一类生物标志物,已成为研究的热点。目前已在AP患者的血清中筛选及检测到一些能够预测AP严重程度的miRNAs。

■ 相关报道

大量文献报道 miRNA 参与生命体的个体发育、细胞分化、增殖、凋亡、病毒感染和炎症反应等生命过程, 在疾病的诊断、治疗和指导预后中发挥重要的调控作用, miRNAs 也参与了胰腺损伤和 AP 的发病过程。

一类小分子在整个疾病过程中作用也所知甚少。随着对胰腺中 miRNA 认识的深入, 越来越多的研究者开始着手研究 miRNA 与 AP 的关系。

3.1 miRNAs 在胰腺损伤和 AP 中的作用 miR-216(包括高度同源的 miR-216a 和 miR-216b) 是胰腺组织特异性表达的 miRNA^[41-44], 当组织受损伤时, 组织特异性 miRNA 释放入血, 因此可作为组织损伤的标志物。Kong 等^[45]检测 SD 大鼠的多种组织器官后发现, miR-216a 在胰腺中的表达量最高, 提示 miR-216a 在胰腺组织中特异性表达, 精氨酸诱导的 AP 大鼠血清中 miR-216a 表达增高, 优于淀粉酶、脂肪酶等生化指标, 可作为胰腺损伤检测的特异性标志物。该观点被 Endo 等^[46]的研究结果进一步证实。Usborne 等^[47]分别用雨蛙肽和 1-氰基-2-羟基-3-丁烯(cyanohydroxybutene)引起大鼠外分泌胰腺损伤模型中发现 miR-216a 在胰腺损伤后的 24 h 达高峰, 是 AP 的潜在标志物。Goodwin 等^[48]分别在大鼠和小鼠中使用雨蛙肽、L-精氨酸和胰管结扎三种经典造模方式, 虽然在不同模型中血清 miRNA-216a 表达有差异, 但其还是能较好的反映胰腺损伤。Zhang 等^[49]研究发现转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)刺激大鼠胰腺腺泡细胞株后可引起剂量依赖性 miRNA-216a 升高, TGF- β 抑制剂可显著降低胰腺组织和血清中的 miRNA-216a 的表达量, 同时发现 miRNA-216a 通过作用于 PTEN 和 Smad7 参与 AP 病机过程中的 PI3K/Akt 信号通路和 TGF- β 通路。王春全等^[50]对 60 例患 AP 患者的外周血样本进行检测发现其外周血细胞 miR-216a 的表达显著高于健康对照者, 提示 miRNA 可作为 AP 的诊断依据之一。值得提出的是, Blenkiron 等^[51]在 AP 模型大鼠的肠系膜淋巴结中检测到 miR-216a, -375, -217, -148a 等 7 个 miRNAs 在 AP 大鼠肠系膜淋巴结有所增加, 且上调程度与 AP 严重程度呈正相关; 在临床研究中, 血浆 miR-216a 在轻症和中度 AP 患者中都显著升高。该研究首次证明 miRNA 稳定存在于 AP 大鼠血液和淋巴结中, AP 患者血循环中也存在特定 miRNA 的改变, 提出 miRNA 可被探索作为 AP 新的生物标志物。

除了 miR-216, 一些文献报道了其他 miRNAs 在 AP 动物中的作用。Tian 等^[52]观察到 SAP 过度的炎症反应导致肿瘤坏死因子 α 等炎症因子过度释放, 诱导肠上皮 miR-155 过度表

达, 使 *RhoA* 基因转录后表达失调而抑制 RhoA 蛋白合成, 从而下调紧密黏连蛋白 1(zonula occludens-1, ZO-1) 和 E-钙黏蛋白(E-cadherin, ED) 的表达, 这两种蛋白是 AJC 的重要组成部分, 过程最终导致 SAP 肠屏障功能障碍。miR-19b 在 ANP 大鼠和 TLC-S 处理的 AR42J 细胞中 miR-19b 表达升高, 其表达升高与胰腺腺泡细胞坏死的程度相关, 其表达确实可降低腺泡细胞坏死率^[53]。miR-9 的表达与胰腺纤维化呈正相关, 提示 miR-9 可作为 AP 转化为慢性胰腺炎的标志物, 参与 AP 的转归^[54]。血清 miRNA 可作为早期筛选 AP 中胰腺上皮内瘤变等良性肿瘤的生物标志物^[55]。

3.2 miRNA 调控腺泡细胞凋亡与自噬 秦涛等^[56]在大鼠 AP 凋亡相关 miRNA 表达谱的研究中发现, 其中有 5 条 miRNA 上调, 有 3 条 miRNA 下调。付强等^[57]用 miRNA 芯片技术筛选出 miR-19b、miR-15b、miR-92、miR-99b、miR-363、miR-135a、miR-22、miR-614 等八种可能与 AP 腺泡细胞凋亡相关的 miRNA。Qin 等^[58]在轻度水肿性胰腺炎小鼠模型中发现, AP 胰腺组织中 miR-22 和 miR-135a 在胰腺组织中表达显著升高, 上调的 miR-22 和 miR-135a 分别通过抑制 ErbB3 和 Ptk2 的表达来促进腺泡细胞的凋亡, 从而在轻症 AP 中起到保护作用。

miRNAs 调节自噬相关基因的表达参与维持自噬的过程^[59], 饥饿诱导 AR42J 细胞建立胰腺腺泡细胞自噬模型, 用 miRNA 芯片检测到 10 个差异表达 miRNAs, 生物信息学分析预测 miRNAs 的靶基因, 分析差异表达 miRNA 的功能。结果显示仅仅有 miR-148b-3p 表达下调, 预测 593 个靶基因, 为自噬推动的 AP 发病机制与治疗提供了新的靶向。miR-141 直接抑制小鼠 hepatic 6 细胞 HMGB1 表达, 精氨酸 AP 体内模型中 miR-141 调节自噬下游蛋白 Beclin-1 表达, 减少自噬体和自噬溶酶体的形成, 降低 LC3-II 水平, 升高自噬负调节蛋白 p62, miR-141 或可为 AP 的治疗提供基因治疗的新靶点^[60]。miR-21 与 AP 腺泡细胞损伤和坏死性凋亡有关, miR-21 基因缺失能保护雨蛙肽或精氨酸诱导的小鼠 AP, 降低 TNF 导致的全身炎症反应综合征, miR-21 能负性调节肿瘤抑制基因相关的死亡受体调节的体内凋亡通路而增强细胞坏死, 可能作为阻断胰腺病理性坏死的治疗靶点^[61]。

3.3 血清 miRNA 作为预测 AP 的生物标志物 在

不同程度AP患者的外周血中发现, 血清miR-92b, miR-10a, 和miR-7在AP患者中表达降低, 可能有助于早期诊断AP, 并且miR-551b-5p可以作为预测AP严重性的潜在标志物^[62]. 研究^[63]发现高甘油三酯血症AP患者血清miR-24-3p, 361-5p, 246和222-3p显著升高, miR-181a-5p显著性下调, 这5个miRNA在区分重症AP与中度重症AP方面均显示较好的敏感性和特异性, 其中尤以miR-181a-5p最为显著; miR-181a-5p是唯一表达下调的miRNA, 与甘油三酯、总胆固醇和空腹血糖呈负相关, 而与钙离子呈正相关, 这些研究数据表明血清miRNA具有很好的HTAP生物标志物的潜力. 还有研究^[64]检测到AP患者血清miR-126-5p, -148a-3p, -216a-5p, -551b-5p, 以及miR-375的表达, 结果显示miR-126-5p和miR-551b-5p能够预测AP的严重程度.

4 展望

将miRNAs应用于AP的早期诊断, 研究AP及其并发症的发生机制, 为AP的治疗提供新的治疗途径. 通过调节miRNAs的表达研究调控相关蛋白表达, 也将是一种新型治疗手段. 更多或更大样本量的临床研究需要进行来进一步证实miRNA在临床早期预测AP病情严重程度中的价值, 可能在临床应用中会有良好的发展前景, 带来生物标志物领域的新变革.

5 结论

探索无创、简便、准确可靠的预测病情方式, 早期及时筛选出真正危重的患者, 采取积极的救治方法和手段, 对于降低SAP总体病死率具有十分重要的意义. miRNAs在AP中表现出异常表达, 而这些异常表达的 miRNAs 可能在疾病的临床诊断中有重要作用, 同时具备成为疾病生物标志物的潜力, 可以用于预测AP的严重程度或预后.

6 参考文献

- 1 Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-115; 1416 [PMID: 23896955 DOI: 10.1038/ajg.2013.218]
- 2 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsotos 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]
- 3 Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; 136: 215-233 [PMID: 19167326 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002]
- 4 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]
- 5 Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906 [PMID: 10706289]
- 6 Zeng Y, Cullen BR. Efficient processing of primary microRNA hairpins by Droscha requires flanking nonstructured RNA sequences. *J Biol Chem* 2005; 280: 27595-27603 [PMID: 15932881]
- 7 Tomari Y, Du T, Zamore PD. Sorting of *Drosophila* small silencing RNAs. *Cell* 2007; 130: 299-308 [PMID: 17662944]
- 8 Meister G, Landthaler M, Patkaniowska A, Dorsett Y, Teng G, Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell* 2004; 15: 185-197 [PMID: 15260970]
- 9 Liu J, Carmell MA, Rivas FV, Marsden CG, Thomson JM, Song JJ, Hammond SM, Joshua-Tor L, Hannon GJ. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi. *Science* 2004; 305: 1437-1441 [PMID: 15284456]
- 10 Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the *let-7* small temporal RNA. *Science* 2001; 293: 834-838 [PMID: 11452083]
- 11 Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors. *Mol Cell* 2004; 16: 861-865 [PMID: 15610730]
- 12 Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, Norman J, Cooch N, Nishikura K, Shiekhattar R. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature* 2005; 436: 740-744 [PMID: 15973356]
- 13 Agrawal N, Dasaradhi PV, Mohammed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK. RNA interference: biology, mechanism, and applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67: 657-685 [PMID: 14665679]
- 14 Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11: 441-450 [PMID: 17011485]
- 15 Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, Croce CM. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7024-7029 [PMID: 16641092]
- 16 Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, Xiao T, Schafer J, Lee ML, Schmittgen TD, Nana-Sinkam SP, Jarjoura D, Marsh CB. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One* 2008; 3: e3694 [PMID: 19002258 DOI: 10.1371/journal.pone.0003694]
- 17 Gandy SZ, Linnstaedt SD, Muralidhar S,

■ 创新盘点

目前基础与临床研究结果支持循环miRNA成为新一类生物标志物. 研究发现, miRNA在各系统疾病中有表达谱变化, 其在胰腺炎中表达变化对疾病的诊断、病情严重程度预警、预后判断等方面有一定的意义.

■应用要点

AP至今尚无特异性治疗。发现调节AP发病的关键miRNAs, 或可找到AP的治疗靶点; 若能筛选鉴定出反映AP病情变化发展、预警重症患者的miRNAs, 则可作为疾病生物标志物开发转化应用, 有理论和实际意义。

- Cashman KA, Rosenthal LJ, Casey JL. RNA editing of the human herpesvirus 8 kaposin transcript eliminates its transforming activity and is induced during lytic replication. *J Virol* 2007; 81: 13544-13551 [PMID: 17913828]
- 18 Macha MA, Seshacharyulu P, Krishn SR, Pai P, Rachagani S, Jain M, Batra SK. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker(s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 5287-5297 [PMID: 24479799]
- 19 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caude A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656 [PMID: 18291553 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.019]
- 20 Tömböl Z, Szabó PM, Molnár V, Wiener Z, Tölgyesi G, Horányi J, Riesz P, Reismann P, Patócs A, Likó I, Gaillard RC, Falus A, Rácz K, Igaz P. Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 895-906 [PMID: 19546168 DOI: 10.1677/ERC-09-0096]
- 21 Rosenberg MI, Georges SA, Asawachaicharn A, Analau E, Tapscott SJ. MyoD inhibits Fstl1 and Utn expression by inducing transcription of miR-206. *J Cell Biol* 2006; 175: 77-85 [PMID: 17030984]
- 22 Beuvink I, Kolb FA, Budach W, Garnier A, Lange J, Natt F, Dengler U, Hall J, Filipowicz W, Weiler J. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: e52 [PMID: 17355992]
- 23 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741 [PMID: 20847327 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405]
- 24 Molina-Pinelo S, Suárez R, Pastor MD, Nogal A, Márquez-Martín E, Martín-Juan J, Carnero A, Paz-Ares L. Association between the miRNA signatures in plasma and bronchoalveolar fluid in respiratory pathologies. *Dis Markers* 2012; 32: 221-230 [PMID: 22430188 DOI: 10.3233/DMA-2011-0882]
- 25 Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, Banham AH, Pezzella F, Boulwood J, Wainscoat JS, Hatton CS, Harris AL. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 672-675 [PMID: 18318758 DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x]
- 26 Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654-659 [PMID: 17486113]
- 27 Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, Mitchell PS, Bennett CF, Pogosova-Agadjanyan EL, Stirewalt DL, Tait JF, Tewari M. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 5003-5008 [PMID: 21383194 DOI: 10.1073/pnas.1019055108]
- 28 Wang K, Zhang S, Weber J, Baxter D, Galas DJ. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 7248-7259 [PMID: 20615901 DOI: 10.1093/nar/gkq601]
- 29 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 30 Kuwabara Y, Ono K, Horie T, Nishi H, Nagao K, Kinoshita M, Watanabe S, Baba O, Kojima Y, Shizuta S, Imai M, Tamura T, Kita T, Kimura T. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446-454 [PMID: 21642241 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958975]
- 31 Wang JF, Yu ML, Yu G, Bian JJ, Deng XM, Wan XJ, Zhu KM. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 184-188 [PMID: 20188071 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.145]
- 32 Zhao Z, Zhao Q, Warrick J, Lockwood CM, Woodworth A, Moley KH, Gronowski AM. Circulating microRNA miR-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy. *Clin Chem* 2012; 58: 896-905 [PMID: 22395025 DOI: 10.1373/clinchem.2011.179283]
- 33 De Guire V, Robitaille R, Tétreault N, Guérin R, Ménard C, Bambace N, Sapieha P. Circulating miRNAs as sensitive and specific biomarkers for the diagnosis and monitoring of human diseases: promises and challenges. *Clin Biochem* 2013; 46: 846-860 [PMID: 23562576 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.015]
- 34 Li C, Li JF, Cai Q, Qiu QQ, Yan M, Liu BY, Zhu ZG. MiRNA-199a-3p: A potential circulating diagnostic biomarker for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 89-92 [PMID: 23733518 DOI: 10.1002/jso.23358]
- 35 Wang H, Tan G, Dong L, Cheng L, Li K, Wang Z, Luo H. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e34210 [PMID: 22523546 DOI: 10.1371/journal.pone.0034210]
- 36 Nair N, Kumar S, Gongora E, Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol Cell Biochem* 2013; 376: 33-40 [PMID: 23247724 DOI: 10.1007/s11010-012-1546-x]
- 37 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19: 92-105 [PMID: 18955434]
- 38 Murata K, Furu M, Yoshitomi H, Ishikawa M, Shibuya H, Hashimoto M, Imura Y, Fujii T, Ito H, Mimori T, Matsuda S. Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013; 8: e69118 [PMID: 23874885 DOI: 10.1371/journal.pone.0069118]

- 10.1371/journal.pone.0069118]
- 39 Kumar P, Dezo Z, MacKenzie C, Oestreicher J, Agoulunik S, Byrne M, Bernier F, Yanagimachi M, Aoshima K, Oda Y. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013; 8: e69807 [PMID: 23922807 DOI: 10.1371/journal.pone.0069807]
- 40 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 41 Sood P, Krek A, Zavolan M, Macino G, Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2746-2751 [PMID: 16477010]
- 42 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814]
- 43 Baskerville S, Bartel DP. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA* 2005; 11: 241-247 [PMID: 15701730]
- 44 Shingara J, Keiger K, Shelton J, Laosinchai-Wolf W, Powers P, Conrad R, Brown D, Labourier E. An optimized isolation and labeling platform for accurate microRNA expression profiling. *RNA* 2005; 11: 1461-1470 [PMID: 16043497]
- 45 Kong XY, Du YQ, Li L, Liu JQ, Wang GK, Zhu JQ, Man XH, Gong YF, Xiao LN, Zheng YZ, Deng SX, Gu JJ, Li ZS. Plasma miR-216a as a potential marker of pancreatic injury in a rat model of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4599-4604 [PMID: 20857533 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4599]
- 46 Endo K, Weng H, Kito N, Fukushima Y, Iwai N. MiR-216a and miR-216b as markers for acute phased pancreatic injury. *Biomed Res* 2013; 34: 179-188 [PMID: 23995054]
- 47 Osborne AL, Smith AT, Engle SK, Watson DE, Sullivan JM, Walgren JL. Biomarkers of exocrine pancreatic injury in 2 rat acute pancreatitis models. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 195-203 [PMID: 24285669 DOI: 10.1177/0192623313512030]
- 48 Goodwin D, Rosenzweig B, Zhang J, Xu L, Stewart S, Thompson K, Rouse R. Evaluation of miR-216a and miR-217 as potential biomarkers of acute pancreatic injury in rats and mice. *Biomarkers* 2014; 19: 517-529 [PMID: 25059555 DOI: 10.3109/1354750X.2014.944217]
- 49 Zhang J, Ning X, Cui W, Bi M, Zhang D, Zhang J. Transforming growth factor (TGF)- β -induced microRNA-216a promotes acute pancreatitis via Akt and TGF- β pathway in mice. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 127-135 [PMID: 25501921 DOI: 10.1007/s10620-014-3261-9]
- 50 王春全, 陈景祥, 杨进军, 唐小卿, 简华刚. miR-216a在急性胰腺炎患者外周血的表达及临床意义. *免疫学杂志* 2013; 29: 47-49
- 51 Blenkiron C, Askelund KJ, Shanbhag ST, Chakraborty M, Petrov MS, Delahunt B, Windsor JA, Phillips AR. MicroRNAs in mesenteric lymph and plasma during acute pancreatitis. *Ann Surg* 2014; 260: 341-347 [PMID: 24509209 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000447]
- 52 Tian R, Wang RL, Xie H, Jin W, Yu KL. Overexpressed miRNA-155 dysregulates intestinal epithelial apical junctional complex in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8282-8291 [PMID: 24363519 DOI: 10.3748/wjg.v19.i45.8282]
- 53 Hu MX, Zhang HW, Fu Q, Qin T, Liu CJ, Wang YZ, Tang Q, Chen YX. Functional role of MicroRNA-19b in acinar cell necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 221-225 [PMID: 27072966 DOI: 10.1007/s11596-016-1570-2]
- 54 韩非, 王春友, 章孟詹. 血浆miR-9在小鼠急性胰腺炎向慢性胰腺炎转化过程中的表达及意义. *中华实验外科杂志* 2012; 29: 560-565
- 55 Hong X, Zhang J, Wu Q, Wang W, Ye AY, Song W, Dai H, Wang X, Wu F, You L, Wu W, Zhao Y. Challenges in detecting pre-malignant pancreatic lesions during acute pancreatitis using a serum microRNA assay: a study based on KrasG12D transgenic mice. *Oncotarget* 2016 Mar 17. [Epub ahead of print] [PMID: 27009811 DOI: 10.18632/oncotarget.8148]
- 56 秦涛, 李杰, 张宏伟, 刘传江, 刘健康. 大鼠急性胰腺炎凋亡相关微小RNA表达谱分析. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 416-418
- 57 付强, 张宏伟, 秦涛, 刘传江, 胡明星, 唐强, 王玉柱, 薛飞, 张莉. 微小RNA-92b在大鼠急性胰腺炎中对腺泡细胞凋亡的影响. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1672-167558
- 58 Qin T, Fu Q, Pan YF, Liu CJ, Wang YZ, Hu MX, Tang Q, Zhang HW. Expressions of miR-22 and miR-135a in acute pancreatitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014; 34: 225-233 [PMID: 24710937]
- 59 Gao B, Wang D, Sun W, Meng X, Zhang W, Xue D. Differentially expressed microRNA identification and target gene function analysis in starvation-induced autophagy of AR42J pancreatic acinar cells. *Mol Med Rep* 2016; 14: 590-598 [PMID: 27175615 DOI: 10.3892/mmr.2016.5240]
- 60 Zhu H, Huang L, Zhu S, Li X, Li Z, Yu C, Yu X. Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in l-arginine-induced acute pancreatitis in vivo. *Pancreatol* 2016; 16: 337-346 [PMID: 27017485 DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.004]
- 61 Ma X, Conklin DJ, Li F, Dai Z, Hua X, Li Y, Xu-Monette ZY, Young KH, Xiong W, Wysoczynski M, Sithu SD, Srivastava S, Bhatnagar A, Li Y. The oncogenic microRNA miR-21 promotes regulated necrosis in mice. *Nat Commun* 2015; 6: 7151 [PMID: 25990308 DOI: 10.1038/ncomms8151]
- 62 Liu P, Xia L, Zhang WL, Ke HJ, Su T, Deng LB, Chen YX, Lv NH. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis. *Pancreatol* 2014; 14: 159-166 [PMID: 24854610 DOI: 10.1016/j.pan.2014.03.019]
- 63 An F, Zhan Q, Xia M, Jiang L, Lu G, Huang M, Guo J, Liu S. From moderately severe to severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis:

■名词解释

miRNAs: 是一类约为19-24个核苷酸的内源性非编码单链RNA, 由70-90个碱基大小的单链前体pre-miRNA, 经Dicer加工产生为成熟miRNA, 诱导靶mRNA的翻译抑制或剪切降解。

■ 同行评价

作者总结近年来AP与miRNA的基础与临床研究结果,对深入研究AP的发病机制具有一定指导作用,并有助于推动miRNA作为该疾病生物标志物的研究,具有良好的科学意义和学术价值。

circulating miRNAs play role as potential biomarkers. *PLoS One* 2014; 9: e111058 [PMID: 25365448 DOI: 10.1371/journal.pone.0111058]
64 Kuśnierz-Cabala B, Nowak E, Sporek M, Kowalik A, Kuźniewski M, Enguita FJ, Stępień E. Serum

levels of unique miR-551-5p and endothelial-specific miR-126a-5p allow discrimination of patients in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015; 15: 344-351 [PMID: 26094040 DOI: 10.1016/j.pan.2015.05.475]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

B7-H1与胃肠道肿瘤

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科 湖北省武汉市 430022

邓瑞, 在读博士, 主要从事胃肠道肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81572413.

作者贡献分布: 本文综述由邓瑞与崔金元完成; 陶凯雄审核.

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科. tao_kaixiong@163.com
电话: 027-85351619

收稿日期: 2016-05-03

修回日期: 2016-06-21

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer

Rui Deng, Jin-Yuan Cui, Kai-Xiong Tao

Rui Deng, Jin-Yuan Cui, Kai-Xiong Tao, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81572413.

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2016-05-03

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

Immune evasion is a hallmark of cancer. Although

cancer cells have been shown to be able to be recognized by T cells, host immune system fails to develop effective antitumor activity and tumor control. B7-H1, an immune inhibitory molecule, plays an important role in the immune evasion process. B7-H1 inhibits T cell immunity during immune priming and effector phases and is also implicated in intrinsic proliferation, apoptosis and migration of tumor cells. Targeting B7-H1 using blockade antibodies has generated immense antitumor activity in preclinical tumor models. Durable response for a variety of tumor types was also documented in clinical trials. Thus, B7-H1 targeted immune therapy offers a new line of tumor treatment. Gastrointestinal cancer is one of the leading causes of tumor morbidity. However, traditional therapy has not been able to effectively improve survival. This review will focus on the role of B7-H1 in immune evasion and the latest progression of the B7-H1 blockade immune therapy in gastrointestinal cancer.

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

Key Words: B7-H1; Immune evasion; Gastrointestinal cancer

Deng R, Cui JY, Tao KX. Role of B7-H1 in gastrointestinal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3135-3141 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3135>

摘要

恶性肿瘤发生发展过程中会产生突变蛋白, 可作为抗原而被免疫系统识别. 然而机体往

背景资料

B7-H1是新近发现的B7抑制性共刺激分子家族的一员, 被认为是免疫调控的检查点(immune checkpoint). 由肿瘤疫苗等正向刺激肿瘤免疫, 到阻断免疫负调控节点, 是近年来肿瘤免疫研究的重大转变.

同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房; 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

■ 研发前沿

针对B7-H1的阻断性抗体已被美国批准应用于晚期膀胱癌的治疗。在胃肠道肿瘤患者中的临床试验结果显示安全性, 以及不同亚群的肿瘤对治疗的反应有显著差异。如何进行正确的疗效预测, 是目前研究的热点。

往难以产生有效控制肿瘤的免疫反应, 即形成所谓肿瘤的免疫逃逸状态。B7-H1是表达在免疫和肿瘤细胞中的B7家族分子, 被发现是维持免疫逃逸的重要机制。B7-H1作为共刺激分子, 能够在T细胞免疫起始和效应阶段下调抗肿瘤免疫反应; 又参与调节肿瘤细胞自身增殖、凋亡和侵袭等生物学行为。阻断B7-H1, 在临床前肿瘤模型和临床试验中显现出巨大的抗肿瘤效应。B7-H1阻断可能为胃肠道肿瘤提供新的治疗途径。本文就B7-H1参与肿瘤免疫逃逸的机制及在胃肠道肿瘤中的研究进展作一综述。

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

关键词: B7-H1; 免疫逃逸; 胃肠道肿瘤

核心提示: B7-H1在肿瘤组织中高表达, 可抑制特异性T细胞应答效应和诱导T细胞凋亡, 形成肿瘤免疫逃逸状态。B7-H1还参与调节肿瘤细胞自身增殖、凋亡和侵袭等生物学行为。B7-H1阻断性单克隆抗体, 在临床试验中显现出巨大的抗肿瘤效应。

邓瑞, 崔金元, 陶凯雄. B7-H1与胃肠道肿瘤. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3135-3141 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3135.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3135>

0 引言

免疫逃逸是恶性肿瘤的标志性特征之一^[1]。尽管肿瘤能够产生被免疫系统识别的新生抗原, 有效的免疫应答与肿瘤控制却很少自然发生。以激发正向肿瘤免疫应答为目的的免疫治疗手段, 如肿瘤抗原疫苗、树突状细胞疫苗和T细胞过继疗法尚未在实际应用中取得良好效果^[2,3]。近年理念的主要转变在于, 认识到肿瘤能够诱导形成抑制性免疫微环境, 而治疗应针对这种免疫抑制机制而开展^[4]。其中B7同源物1(B7 homolog 1, B7-H1)是B7共刺激分子家族的一员, 能够抑制T细胞免疫应答, 是T细胞免疫反应的“免疫检查点”^[5]。B7-H1在免疫起始和效应阶段抑制T细胞活化。阻断B7-H1的单克隆抗体在临床前模型和临床试验中展现出对多种晚期肿瘤的治疗效应, 有着巨大的应用前景^[6]。

胃肠道肿瘤是我国常见的肿瘤类型, 尤其是胃癌和结直肠癌, 发病率高, 晚期患者预后

差^[7,8]。传统的治疗手段, 即手术和放化疗是主流方案, 然而对患者生存率的提高作用仍然有限^[9,10]。B7-H1免疫疗法的出现, 为胃肠道肿瘤的治疗提供了新的途径。本文将就B7-H1参与免疫逃逸的机制以及在胃癌和结直肠癌中的研究进展作一综述。

1 B7-H1参与免疫负调节

1.1 B7-H1的表达 *B7-H1*基因最初由对B7共刺激家族成员B7-1和B7-2的同源搜索而得到克隆, 表达一个含290个氨基酸的I型跨膜蛋白。其mRNA在心脏、骨骼肌、胎盘和肺广泛表达, 而蛋白质在正常组织中几乎无表达, 仅单核细胞来源的谱系组成性表达^[11]。但在多种肿瘤, 如肺、结肠、卵巢、黑色素瘤和胃癌组织中B7-H1广泛表达^[12]。干扰素(interferon γ , IFN- γ)是B7-H1表达的强诱导剂^[11,13]。研究认为, 肿瘤B7-H1的高表达代表了肿瘤对抗瘤免疫的适应性反应。将黑色素瘤细胞种植在免疫功能健全小鼠皮下, 肿瘤细胞的B7-H1表达不久后即发生上调; 而种植在CD8⁺T细胞剔除或IFN- γ 缺陷的小鼠中, B7-H1表达没有变化^[14]。黑色素瘤组织中, B7-H1阳性的肿瘤细胞总是与浸润的淋巴细胞相近, 且局部检测到IFN- γ 的表达^[15]。这些结果提示, 肿瘤发展过程中, 先有CD8⁺T细胞浸润, 然后肿瘤微环境中IFN- γ 上调了肿瘤B7-H1表达。

肿瘤中B7-H1的表达的预后价值有待探讨。如果B7-H1代表了对预先存在的抗肿瘤活动的适应, 另一方面也提示抗肿瘤活性在早期则可能起到保护作用。对56例转移性黑色素瘤患者的分析显示B7-H1表达的患者生存率较高^[15]。然而另一项研究中, B7-H1表达则是黑色素瘤患者预后不良的独立因素^[16]。一项包含了胃癌、结直肠癌和食管癌共2993例患者的Meta分析指出, 50%的肿瘤表达B7-H1, 是预后的危险因素^[17]。

1.2 B7-H1调节T细胞应答起始 尽管最初的研究显示B7-H1可以刺激T细胞增殖, 之后的大部分研究缺乏这种效应^[12]。*B7-H1*基因敲除小鼠体内树突状细胞(dendritic cell, DC)和T细胞都显示较正常水平升高的刺激和活化能力, 还有自身免疫病的出现, 支持B7-H1起免疫抑制作用的观点^[18]。抗原提呈阶段, 在成熟DC上表达的B7-H1可为T细胞活化提供共抑

制性信号. B7-H1的受体之一, 程序死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)在T细胞活化早期即有表达. 成熟DC B7-H1与PD-1结合后, 可下调T细胞表面受体(T cell receptor, TCR)在T细胞膜上的表达水平. 阻断B7-H1的作用后, DC刺激产生高反应性的、高增殖的T细胞^[19]. 这项研究提示B7-H1在应答起始即可限制T细胞活化程度. 小鼠膀胱癌模型中, 转染入DC小干扰RNA来沉默B7-H1的表达, 能够使DC分泌高水平白介素12(interleukin 12, IL-12), 降低IL-10分泌, 增强DC刺激T细胞增殖的效应. 经此种DC刺激得到的细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)分泌更多的IFN- γ , 具有更强的细胞毒作用^[20].

B7-H1的刺激有助于调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的产生^[21]. B7-H1缺陷的抗原提呈细胞较正常抗原提呈细胞在转化生长因子 β (translational growth factor β , TGF- β)作用下诱导Treg产生的能力下降. PD-L1(-/-)PD-L2(-/-) Rag(-/-)小鼠接受初始T细胞输注后, 相较Rag(-/-)小鼠转化为Treg的细胞数目降低了10倍^[22]. TGF- β 本身可上调B7-H1的表达, 进而诱导Treg的产生, 说明TGF- β 与B7-H1具有协同作用^[23].

B7-H1与T细胞PD-1结合后, 可诱导T细胞失能^[24]. 用单克隆抗体阻断DC上B7-H1, 甚至可以重新激活失能T细胞, 使其活化增殖^[25]. 这对于DC疫苗为基础的免疫疗法有重要意义.

1.3 B7-H1调节T细胞应答效应阶段 肿瘤抗原激发的免疫应答反应, 最终由效应细胞来完成. CTL是主要的效应细胞. 通过TCR识别特异性主要组织相容性复合体-抗原肽复合物, 在合适的共刺激信号和细胞因子作用下, CTL分泌颗粒酶、穿孔素和利用Fas配体杀伤肿瘤细胞. 大量研究证明, 肿瘤细胞高表达B7-H1, 而活化的T细胞表达PD-1, B7-H1通过PD-1向效应T细胞传递抑制性信号. PD-1是一个免疫抑制性受体, *PD-1*基因敲除小鼠出现狼疮样肾炎、关节炎等自身免疫病的表型^[26]. B7-H1与PD-1结合后, 可直接抑制TCR信号转导, 引起T细胞增殖和IL-2和IFN- γ 的分泌水平下降^[13].

B7-H1还可诱导T细胞凋亡. 体外实验中, 肿瘤细胞与抗原特异性CD8⁺ T细胞克隆共培养, CD8⁺ T细胞凋亡率在表达B7-H1的肿瘤细

胞刺激下明显升高. 2C T细胞能够特异识别P815肿瘤细胞, 将活化的2C T细胞过继转移至种植有转染表达B7-H1的P815肿瘤小鼠和种植有不表达B7-H1的P815肿瘤小鼠, 前者缺乏2C T细胞的初始扩增现象, 且8 h后2C T细胞凋亡率明显升高^[12].

肿瘤组织虽然发生CD8⁺ T细胞浸润, 但其分泌细胞因子、细胞毒功能与正常效应T细胞相比却处于抑制状态, 类似于慢性感染中的耗竭状态(T cell exhaustion)^[27,28]. T细胞耗竭指在长期抗原刺激下, T细胞逐渐丧失效应功能和增殖能力. B7-H1/PD-1通路在慢性感染中引起T细胞耗竭已有大量研究. 慢性粒细胞性白血病中B7-H1/PD-1通路已被证明导致了肿瘤特异性CTL的耗竭状态^[29].

B7-H1可以限制效应性T细胞向记忆性T细胞转化. 抗原免疫后, B7-H1缺陷的小鼠相较野生型小鼠CD8⁺ T细胞增殖增加, 出现保护性CD8⁺ T细胞记忆. 机制研究表明, 激活的CD8⁺ T细胞接受B7-H1的刺激后, 发生了凋亡^[30]. 此外, T细胞表达B7-H1对自身存活具有促进作用. B7-H1阴性的CD8⁺ T细胞转移疗法不能起到对肿瘤的抑制作用^[31]. B7-1是新近发现的B7-H1的另一受体, 与B7-H1结合后可双向抑制T细胞增殖和功能, 为B7-H1的作用又增添了一层复杂性^[32].

2 B7-H1参与调节肿瘤细胞生物学行为

在众多的实验体系中, B7-H1阳性的肿瘤细胞能够抵抗CTL的杀伤作用, 阻断B7-H1能增强杀伤效应. 对这种现象的解释之一是B7-H1阳性的细胞抑制了T细胞功能. 然而将B7-H1阳性和B7-H1阴性的肿瘤细胞与CTL共培养, CTL选择性杀伤B7-H1阴性的细胞, 提示T细胞功能并未明显受损^[33]. 另外的解释是B7-H1可以作为受体向肿瘤细胞传递保护性信号. 尽管B7-H1胞浆区仅含有30个氨基酸, 没有已知的功能模体, 研究仍证实这种信号确实存在. PD-1刺激B7-H1引起的信号, 抵抗了CTL的杀伤以及Fas配体和药物诱导的凋亡作用^[34,35]. 我们课题组发现B7-H1还可向胃癌干细胞内传递促增殖信号^[36]. 在胰腺癌细胞中过表达B7-H1, S期细胞减少, G₁和G₂期细胞比例增加^[37]. 敲低结肠癌细胞中的B7-H1表达, 细胞迁移和侵袭能力下降^[38]. B7-H1可促进肿瘤上皮间充质转

■ 相关报道

一般认为, B7-H1与程序死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)结合后, 通过PD-1向T细胞内传递抑制性信号. Azuma等报道, B7-H1还可作为受体, 向肿瘤细胞内传递抗凋亡信号, 提示B7-H1本身参与肿瘤生物学行为的调节.

■ 创新盘点

本文综述了B7-H1在肿瘤免疫中的研究进展, 同时以胃肠道肿瘤为重点, 论述了B7-H1阻断治疗的临床应用价值。

化的发生^[39]。多柔比星处理乳腺癌细胞, 能够通过蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)促使B7-H1由膜表面向核内的转位; 抑制AKT, 转位减少, 细胞凋亡增加, 提示B7-H1可能有新颖的核内作用^[40]。

B7-H1的表达受到多条细胞生长信号通路的调节。磷酸酶-张力蛋白类似物基因(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)是重要的抑癌基因。*PTEN*缺失可导致B7-H1表达上调^[41,42]。非小细胞肺癌中表皮生长因子受体激活或突变可通过p-ERK1/2/p-c-Jun上调B7-H1表达^[43]。肺癌中, 棘皮动物微管相关蛋白4-间变性淋巴瘤酶融合基因(echinoderm microtubule protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, *EML4-ALK*)是一个重要的癌基因。*EML4-ALK*融合基因阳性的细胞系显示出更高的B7-H1的表达水平。抑制ALK, MEK/ERK或PI3K-AKT通路, B7-H1表达随之受到抑制。肺癌组织标本中B7-H1表达与*EML4-ALK*表达成正相关^[44]。这些研究提示癌基因信号通路与B7-H1表达存在内在联系, 可能为联合靶向药物与免疫治疗提供理论依据。

3 抗B7-H1单克隆抗体在胃肠道肿瘤中的应用

B7-H1在肿瘤免疫中的作用研究迅速催生了阻断B7-H1能够用于治疗肿瘤的假设, 抗B7-H1单克隆抗体已开展多项针对各种肿瘤的临床试验。

BMS-936559, B7-H1阻断性单抗, I期试验纳入207例晚期肿瘤患者, 包括18例结直肠癌和7例胃癌患者。结直肠癌患者中未出现客观反应, 而胃癌病例未进入效应分析。在黑色素瘤患者中, 客观反应率在3 mg剂量最高为29%。许多其他患者观察到疾病稳定(24 wk时比例为12%-41%)。毒性作用大多数为1、2级, 糖皮质激素可缓解。9%的患者出现3或4级治疗相关毒性反应。免疫相关的不良反应包括红疹、甲低、肝炎、肾上腺功能不足和重症肌无力等^[45]。

MPDL3280A, B7-H1阻断性单抗, I期试验中175例晚期肿瘤患者参与效应评价, 包括6例结直肠癌患者和1例胃癌患者。毒性作用包括疲劳、高血糖和肿瘤溶解综合征。共32例出现客观反应。1例胃癌患者出现客观反应, 最终30 wk后进展; 1例结直肠癌患者出现客观反应, 48 wk停药后反应持续^[46]。

MEDI4736, B7-H1阻断性单抗, I期试验初步结果显示毒性作用在耐受范围内, 胃肠道肿瘤中已出现客观反应^[47]。

从以上初步结果来看, 首先, B7-H1阻断抗体的安全性是可靠的。相较于其他免疫检查点抑制剂, 如CTLA-4和PD-1单克隆抗体, 严重的免疫相关毒性, 如肺炎、结肠炎少见。然而其自有独特的毒性作用, 在用于治疗胃肠道肿瘤时要予以考虑, 如内分泌毒性、胃肠道毒性和肝毒性; 其次, 肿瘤反应率在胃肠道患者中相对偏低。如何准确预测肿瘤反应是研究的方向。Pembrolizumab, 一个PD-1阻断性单克隆抗体, 在错配修复缺陷的结直肠癌患者的反应率达到40%(4/10)而在错配修复正常的患者反应率为0(0/18)^[48]。这凸显了不同亚群肿瘤患者对治疗反应的差异性。错配修复患者被认为带有更多突变蛋白, 因而更容易被免疫系统攻击。而且微卫星不稳定性与B7-H1表达上调相关^[49]。错配修复缺陷、B7-H1高表达及其他可能的疗效预测指标是研究的热点。虽然反应率偏低, 一部分患者出现了持久的反应和肿瘤控制, 这是有别于传统疗法的特点。此外, 临床观察到肿瘤在免疫治疗初期, 反应不明显, 甚至影像学上有进展, 之后肿瘤才缩小。这种独特的反应模式对标准疗效评价系统提出了挑战^[50]。目前已有许多临床试验考虑免疫检查点阻断抗体与其他药物联用, 如两种免疫检查点阻断抗体联用, 免疫检查点阻断抗体与靶向药物联用等, 可能是未来临床应用的方向^[51]。

4 结论

B7-H1是T细胞的重要共抑制分子, 与受体结合后, 直接抑制T细胞活化, 促进初始T细胞向Treg分化, 还可促进T细胞凋亡。除了免疫抑制作用, B7-H1参与调节肿瘤细胞的增殖、存活和迁移行为, 促进上皮间充质转化的发生。阻断B7-H1的单克隆抗体在临床试验中显现出良好的安全性与抗肿瘤作用, 在胃肠道肿瘤中的应用前景巨大。对肿瘤患者进行正确的亚群分析, 有助于预测疗效; 将B7-H1阻断抗体与其他疗法连用, 可能为胃肠道肿瘤开辟新的治疗途径。

5 参考文献

- 1 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]

- 2 Vacchelli E, Vitale I, Eggermont A, Fridman WH, Fučíková J, Cremer I, Galon J, Tartour E, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013; 2: e25771 [PMID: 24286020 DOI: 10.4161/onci.25771]
- 3 Fousek K, Ahmed N. The Evolution of T-cell Therapies for Solid Malignancies. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3384-3392 [PMID: 26240290 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-2675]
- 4 Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 263-274 [PMID: 15776005 DOI: 10.1038/nrc1586]
- 5 Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 467-477 [PMID: 18500231 DOI: 10.1038/nri2326]
- 6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- 7 Zou XN, Duan JJ, Huangfu XM, Chen WQ, Zhao P. [Analysis of stomach cancer mortality in the national retrospective sampling survey of death causes in China, 2004 - 2005]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2010; 44: 390-397 [PMID: 20654226 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.05.006]
- 8 Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]
- 9 de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Volet J, Kianmanesh R, Bouché O. Recent insights in the therapeutic management of patients with gastric cancer. *Dig Liver Dis* 2016 Apr 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27156069 DOI: 10.1016/j.dld.2016.04.010]
- 10 Jou E, Rajdev L. Current and emerging therapies in unresectable and recurrent gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4812-4823 [PMID: 27239108 DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4812]
- 11 Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999; 5: 1365-1369 [PMID: 10581077 DOI: 10.1038/70932]
- 12 Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800 [PMID: 12091876 DOI: 10.1038/nm730]
- 13 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]
- 14 Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT, Gajewski TF. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med* 2013; 5: 200ra116 [PMID: 23986400 DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504]
- 15 Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4: 127ra37 [PMID: 22461641 DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689]
- 16 Massi D, Brusa D, Merelli B, Ciano M, Audrito V, Serra S, Buonincontri R, Baroni G, Nassini R, Minocci D, Cattaneo L, Tamborini E, Carobbio A, Rulli E, Deaglio S, Mandalà M. PD-L1 marks a subset of melanomas with a shorter overall survival and distinct genetic and morphological characteristics. *Ann Oncol* 2014; 25: 2433-2442 [PMID: 25223485 DOI: 10.1093/annonc/mdl452]
- 17 Huang B, Chen L, Bao C, Sun C, Li J, Wang L, Zhang X. The expression status and prognostic significance of programmed cell death 1 ligand 1 in gastrointestinal tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2617-2625 [PMID: 26451118 DOI: 10.2147/ott.s91025]
- 18 Latchman YE, Liang SC, Wu Y, Chernova T, Sobel RA, Klemm M, Kuchroo VK, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10691-10696 [PMID: 15249675 DOI: 10.1073/pnas.0307252101]
- 19 Karwacz K, Bricogne C, MacDonald D, Arce F, Bennett CL, Collins M, Escors D. PD-L1 co-stimulation contributes to ligand-induced T cell receptor down-modulation on CD8+ T cells. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 581-592 [PMID: 21739608 DOI: 10.1002/emmm.201100165]
- 20 Wang S, Wang Y, Liu J, Shao S, Li X, Gao J, Niu H, Wang X. Silencing B7-H1 enhances the anti-tumor effect of bladder cancer antigen-loaded dendritic cell vaccine in vitro. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 1389-1396 [PMID: 25120371 DOI: 10.2147/ott.s65367]
- 21 Wang L, Pino-Lagos K, de Vries VC, Guleria I, Sayegh MH, Noelle RJ. Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Foxp3+CD4+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 9331-9336 [PMID: 18599457 DOI: 10.1073/pnas.0710441105]
- 22 Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, Vanguri VK, Freeman GJ, Kuchroo VK, Sharpe AH. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009; 206: 3015-3029 [PMID: 20008522 DOI: 10.1084/jem.20090847]
- 23 Song S, Yuan P, Wu H, Chen J, Fu J, Li P, Lu J, Wei W. Dendritic cells with an increased PD-L1 by TGF- β induce T cell anergy for the cytotoxicity of hepatocellular carcinoma cells. *Int Immunopharmacol* 2014; 20: 117-123 [PMID: 24606770 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.027]
- 24 Tsushima F, Yao S, Shin T, Flies A, Flies S, Xu H, Tamada K, Pardoll DM, Chen L. Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation

应用要点

B7-H1阻断抗体已在临床试验中显现出针对多种肿瘤包括胃肠道肿瘤的有效性,对B7-H1的研究有助于进一步明确机制和筛选疗效预测的标志。

■名词解释

免疫逃逸: 肿瘤在发生发展过程中会产生肿瘤相关或特异抗原, 从而诱发免疫系统识别, 产生抗肿瘤免疫反应, 以致清除肿瘤。然而多种免疫抑制成分和机制, 如MHC I类分子的低表达, 调节性T细胞、骨髓来源的抑制性T细胞、IL-10、TGF- β 、B7-H1等导致的免疫应答效应减弱, 无法抑制肿瘤生长, 即形成肿瘤免疫逃逸;

免疫检查点: 指活化T细胞的表面分子CTLA-4和PD-1与配体结合后, 能抑制T细胞免疫应答, 维持免疫耐受, 避免正常组织的免疫损伤。肿瘤细胞可利用免疫检查点逃脱杀伤。

- and reversal of T-cell anergy. *Blood* 2007; 110: 180-185 [PMID: 17289811 DOI: 10.1182/blood-2006-11-060087]
- 25 Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, Höfler G, Guthann E, Korthäuer U, Zlabinger G, Steinberger P, Pickl WF, Stockinger H, Knapp W, Stöckl J. B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. *J Immunol* 2003; 170: 3637-3644 [PMID: 12646628 DOI: 10.4049/jimmunol.170.7.3637]
- 26 Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol* 2001; 22: 265-268 [PMID: 11323285 DOI: 10.1016/S1471-4906(01)01888-9]
- 27 Baitsch L, Baumgaertner P, Devèvre E, Raghav SK, Legat A, Barba L, Wieckowski S, Bouzourene H, Deplancke B, Romero P, Rufer N, Speiser DE. Exhaustion of tumor-specific CD8+ T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest* 2011; 121: 2350-2360 [PMID: 21555851 DOI: 10.1172/jci46102]
- 28 Riches JC, Davies JK, McClanahan F, Fatah R, Iqbal S, Agrawal S, Ramsay AG, Gribben JG. T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood* 2013; 121: 1612-1621 [PMID: 23247726 DOI: 10.1182/blood-2012-09-457531]
- 29 Mumprecht S, Schürch C, Schwaller J, Solenthaler M, Ochsenbein AF. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 2009; 114: 1528-1536 [PMID: 19420358 DOI: 10.1182/blood-2008-09-179697]
- 30 Gibbons RM1, Liu X, Pulko V, Harrington SM, Krco CJ, Kwon ED, Dong H. B7-H1 limits the entry of effector CD8(+) T cells to the memory pool by upregulating Bim. *Oncoimmunology* 2012; 1: 1061-1073 [PMID: 23170254 DOI: 10.4161/onci.20850]
- 31 Pulko V, Harris KJ, Liu X, Gibbons RM, Harrington SM, Krco CJ, Kwon ED, Dong H. B7-h1 expressed by activated CD8 T cells is essential for their survival. *J Immunol* 2011; 187: 5606-5614 [PMID: 22025548 DOI: 10.4049/jimmunol.1003976]
- 32 Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111-122 [PMID: 17629517 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.05.016]
- 33 Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, Rietz C, Flies DB, Lau JS, Zhu G, Tamada K, Chen L. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005; 65: 1089-1096 [PMID: 15705911]
- 34 Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, Flies SJ, Chen L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2008; 111: 3635-3643 [PMID: 18223165 DOI: 10.1182/blood-2007-11-123141]
- 35 Wang F, Ma J, Liu J, Jin H, Huang D. Synthetic small peptides acting on B7H1 enhance apoptosis in pancreatic cancer cells. *Mol Med Rep* 2012; 6: 553-557 [PMID: 22752249 DOI: 10.3892/mmr.2012.970]
- 36 Yang Y, Wu KE, Zhao E, Li W, Shi L, Xie G, Jiang B, Wang Y, Li R, Zhang P, Shuai X, Wang G, Tao K. B7-H1 enhances proliferation ability of gastric cancer stem-like cells as a receptor. *Oncol Lett* 2015; 9: 1833-1838 [PMID: 25789052 DOI: 10.3892/ol.2015.2949]
- 37 Song X, Liu J, Lu Y, Jin H, Huang D. Overexpression of B7-H1 correlates with malignant cell proliferation in pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2014; 31: 1191-1198 [PMID: 24378899 DOI: 10.3892/or.2013.2955]
- 38 Shi SJ, Wang LJ, Wang GD, Guo ZY, Wei M, Meng YL, Yang AG, Wen WH. B7-H1 expression is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma and regulates the proliferation and invasion of HCT116 colorectal cancer cells. *PLoS One* 2013; 8: e76012 [PMID: 24124529 DOI: 10.1371/journal.pone.0076012]
- 39 Wang Y, Wang H, Zhao Q, Xia Y, Hu X, Guo J. PD-L1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via activating SREBP-1c in renal cell carcinoma. *Med Oncol* 2015; 32: 212 [PMID: 26141060 DOI: 10.1007/s12032-015-0655-2]
- 40 Ghebeh H, Lehe C, Barhoush E, Al-Romaih K, Tulbah A, Al-Alwan M, Hendrayani SF, Manogaran P, Alaiya A, Al-Tweigeri T, Aboussekhra A, Dermime S. Doxorubicin downregulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells: role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule. *Breast Cancer Res* 2010; 12: R48 [PMID: 20626886 DOI: 10.1186/bcr2605]
- 41 Song M, Chen D, Lu B, Wang C, Zhang J, Huang L, Wang X, Timmons CL, Hu J, Liu B, Wu X, Wang L, Wang J, Liu H. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e65821 [PMID: 23785454 DOI: 10.1371/journal.pone.0065821]
- 42 Zhang Y, Zhang J, Xu K, Xiao Z, Sun J, Xu J, Wang J, Tang Q. PTEN/PI3K/mTOR/B7-H1 signaling pathway regulates cell progression and immuno-resistance in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1766-1772 [PMID: 24624456]
- 43 Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, Zhang Y, He X, Zhou T, Qin T, Huang Y, Yi X, Zhang L. Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 910-923 [PMID: 25658629 DOI: 10.1097/jto.0000000000000500]
- 44 Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, Harada T, Matsumoto K, Takayama K, Takamori S, Kage M, Hoshino T, Nakanishi Y, Okamoto I. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4014-4021 [PMID: 26019170 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0016]
- 45 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton

- JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
- 46 Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DE, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrín A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; 515: 563-567 [PMID: 25428504 DOI: 10.1038/nature14011]
- 47 Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, Vasselli J, Ibrahim RA, Lutzky J, Khleif S. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3002
- 48 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 49 Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 16-18 [PMID: 25583798 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-14-1397]
- 50 Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5300-5309 [PMID: 24089443 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143]
- 51 Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 893-903 [PMID: 26412280 DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004]

同行评价

文章选题恰当, 针对B7-H1在肿瘤中的研究进展展开论述, 抓住热点, 条理清晰, 应用文献新颖, 有较高的学术价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肠道菌群的检测方法及研究进展

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君

背景资料

肠道菌群对人体的健康起着保护作用, 但是菌群在数量、种属、比例等方面失调与疾病的发生有关, 随着检测技术的进展, 对肠道菌群的认识也在不断推进, 本文就几种常用的分子生物学技术检测方法作简要阐述。

刘玉婷, 温红珠, 邵兰君, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化科 上海市 200437

刘玉婷, 硕士研究生, 主要从事中医药防治胃肠疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81403362; 国家中医临床研究基地龙医团队基金资助项目, No. LYTD-09; 2012年度上海市自然科学基金资助项目, No. 12ZR1432000。

作者贡献分布: 本文由郝微微指导完成; 资料搜集与分析由刘玉婷完成; 资料筛选由温红珠与邵兰君完成; 综述由刘玉婷完成。

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

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Intestinal flora: Detection methods and research advances

Yu-Ting Liu, Wei-Wei Hao, Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao

Yu-Ting Liu, Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Wei-Wei Hao, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200437, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403362; National TCM Clinical Research Base Longyi Team Project, No. LYTD-09; 2012 Shanghai Natural Science Foundation, No. 12ZR1432000.

Correspondence to: Wei-Wei Hao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, 110 Ganhe

Road, Shanghai 200437, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2016-04-25

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

There are a large number of microorganisms in the human intestine, and they play an important role in digestion and absorption, energy metabolism, immune regulation, disease-resistant ability and so on, and are associated with the development of many diseases. The intestinal flora is of important significance for clinical treatment. This review focuses on a variety of molecular biology technologies for intestinal flora research, such as polymerase chain reaction (PCR), PCR-based 16 S rDNA fingerprinting, fluorescence in situ hybridization, gene chip, metagenome sequencing and so on, as well as the prospects for the research of intestinal flora.

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

Key Words: Intestinal flora; Detection methods; Molecular biology techniques

Liu YT, Hao WW, Wen HZ, Shao LJ. Intestinal flora: Detection methods and research advances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3142-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3142.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3142>

摘要

人的肠道中栖息着大量微生物, 在消化吸

同行评议者

谭周进, 教授, 湖南中医药大学

收、能量代谢、免疫调节、抗病能力等方面发挥着重要作用,与很多疾病的发生发展相关。研究肠道菌群对临床治疗具有非常重要的意义。本综述着重论述聚合酶链式反应技术(polymerase chain reaction, PCR)、基于PCR基础上的16S rDNA指纹图谱技术、荧光原位杂交、基因芯片、宏基因组测序技术等多种分子生物学技术在肠道菌群研究方面的应用,并对未来肠道菌群方面的研究进行展望,希望为临床研究提供参考。

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

关键词: 肠道菌群; 检测方法; 分子生物学技术

核心提示: 分子生物学技术为菌群的研究提供了一个新视角,然而人类已经不仅仅满足于从定性和定量的角度去分析肠道菌群的变化,测序技术使大规模菌群多样性研究成为可能。

刘玉婷, 郝微微, 温红珠, 邵兰君. 肠道菌群的检测方法与研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3142-3148 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3142.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3142>

0 引言

人的肠道中寄存着数量巨大、组成复杂的细菌群,也是人体最庞大、最复杂的微生物群落,包括大约30属1000多种细菌^[1]。一般情况下,肠道菌群与人体及外部环境保持着一个平衡状态,对人体的健康起着保护作用。然而,一旦菌群在数量、种属、比例等方面失调,这种平衡被打破,就可引起疾病。比如,有研究^[2-4]发现溃疡性结肠炎患者粪便中双歧杆菌的数量明显减少,肠球菌增加。肝硬化患者肠杆菌科细菌明显增多,双歧杆菌和乳酸杆菌减少^[5,6]。同时,许多疾病也可以引起菌群的失调,从而加重病情。肠道细菌的分析是一种非常复杂的工作,随着检测技术的进展,对肠道细菌的认识也在不断推进。下面就几种常用的检测方法作简要分析。

1 细菌培养

传统培养法是微生物鉴定的基本方法,但存在耗时长、培养要求高、影响因素多等问题。更重要的是,因为有些微生物要求的生长条件苛刻,有些是绝对的严格厌氧菌,还有些是在自然环境中与其他微生物形成共生关系,实验室

很难模拟自然环境的条件,因而无法得到其纯培养物;而且细菌培养涉及多种培养基的选择和对微生物的检测,这在很大程度上取决于技术人员的经验和技巧^[7]。此外,培养法只能培养活的细菌,而死的细菌却无法计数,因此,培养法得出菌群失调的理论不够精确。而分子生物学技术方法的出现则为这些细菌的检测提供了可能,它具有检测时间短、灵敏度高、结果准确等优势,弥补了传统培养法的诸多不足,被广泛地应用于肠道微生态生物研究^[8]。

2 聚合酶链式反应技术

聚合酶链式反应技术(polymerase chain reaction, PCR)是一种用于放大扩增特定DNA片段的分子生物学技术,主要通过变性、退火、延伸三个步骤完成。参与复制的主要因素有DNA聚合酶、连接酶、引物、核苷酸原料等。

2.1 针对16S rRNA/DNA的PCR 16SrRNA基因是编码rRNA相对应的DNA序列,存在于所有细菌的基因组中,具有高度保守性及变异性。根据保守性设计出细菌通用引物,而可变区的差异可以用来区分不同的细菌,一个16SrRNA的基因序列就代表着一种原核生物^[9]。Tiveljung等^[10]使用16SrDNA扩增技术,在克隆恩病患者病变肠组织中检测到李斯特菌和大肠埃希菌,从而推测出菌群紊乱与发病有关。但是该方法存在一定的局限性。

2.2 实时荧光定量PCR 实时荧光定量PCR(real-time quantitative polymerase chain reaction, qRT-PCR)反应中,引入荧光化学物质,随着PCR反应的进行,产物不断累积,荧光信号也不断增强,这时对荧光信号进行检测,通过标准曲线对未知模板进行分析,从而实现起始模板的定量和定性分析。因此,与常规PCR相比,实时荧光定量分析具有特异性强、灵敏度高、重复性好、自动化程度高的特点,与DGGE等传统分子技术相比,该技术可定量到种的水平,具有其独特的优势^[11]。

国内已有学者建立了较为系统的包括硬壁菌门菌等在内的9种肠道菌群及总量的荧光定量PCR检测体系,不仅可以检测肠道各菌群的组成及特征,还可以定量分析,动态监测肠道菌群的数量变化,相对于之前的检测方法更加系统和全面^[12-14]。Li等^[15]采用实时荧光定量PCR研究急性重症胰腺炎大鼠肠道菌群的变

■ 研究前沿

宏基因组测序为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供重要的理论依据。已有学者提出将宏基因组学与代谢组学结合,通过检测肠道菌群及其代谢产物来评价药物、食物等对人体的功效。

■ 相关报道

国外Håkansson采用T-RFLP分析溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠的肠道菌群的多样性和群落结构,发现肠道菌群发生了改变,从而证明肠道菌群在UC的发病中起了一定的作用。

化,发现盲肠部位的大肠杆菌数量增多,而乳杆菌和双歧杆菌的数量大大减少。Kim等^[16]采用实时荧光定量PCR对30例功能性便秘患者的研究发现,他们肠道菌群的双歧杆菌和拟杆菌的数量减少,通过益生菌的治疗,肠道菌群可以恢复正常。

2.3 基于PCR基础上的16S rDNA指纹技术

2.3.1 肠道细菌基因间重复序列-PCR: 肠道细菌基因间重复序列(enterobacterial repetitive intergenic consensus, ERIC)是由Sharple等于1990年在肠道细菌(霍乱弧菌*V. cholerae*除外)基因组中发现的长约124-127 bp的非编码保守重复序列,ERIC-PCR扩增产物的大小为50-3000 bp,每种菌株均存在着数目不等的各自独特的电泳带型,且主带型能够重复稳定出现,可用来区别不同种的细菌和同一种细菌中不同菌株^[17]。Di Giovanni等^[18]于1999年首次将这种ERIC-PCR技术应用到混合菌群群落结构的分析研究上,得到能够反映菌群组成差异的、重复性好而又稳定的指纹图谱。因此,ERIC-PCR的指纹图谱能很好地记录混合菌群的微生物生态结构信息。在医学研究中,该技术主要用来分析肠道菌群的多样性,通过不同样品间条带的分布、亮度和数量的变化,推测出菌群的变化,也可回收DNA主带,进行克隆测序,可知样品中的优势菌群,探讨菌群与疾病的关系。鲁海峰曾采用ERIC-PCR的方法对熊猫肠道微生物结构进行研究,得到大熊猫不同个体肠道微生物群落结构比较相似且稳定的结论^[19]。Li等^[20]也采用ERIC-PCR技术研究IBD患者的肠道菌群,证明了健康人比IBD患者的肠道菌群多样性更明显。

2.3.2 变性梯度凝胶电泳/TGGE-PCR: 变性梯度凝胶电泳(denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE)技术是由Fischer于1979年提出的一种用于检测DNA突变的电泳技术,起初主要用于医学上,Muyzer等^[21]在1993年首次将这项技术应用到微生物群落结构研究方面,发现其在研究微生物种群方面具有很大的优势。他既可以对比分析不同的微生物群落之间的差异,也可以研究同一微生物群落的变化情况。DGGE的原理是使用具有化学变性剂梯度的聚丙烯酰胺凝胶,双链DNA片段在聚丙烯酰胺凝胶电泳时的迁移行为主要取决于其分子的大小和带电荷的多少,使同样长度但序列

不同的DNA片段区分开来。DGGE分辨率高,适用于检测100-500 bp的片段,不需同位素掺入,避免了同位素污染。由于肠道微生物种类很多,只有占群落1%以上的种群才能被检测出来^[21,22]。DGGE具有技术可靠、可重复、快速和容易操作的特点,可直接显示微生物群落中优势组成成分,可同时对多个样品进行分析^[23,24]。

周帅等^[25]采用DGGE-PCR方法研究脓毒症大鼠肠道菌群的变化,发现回肠部大肠杆菌增多,乳酸菌和毛螺旋菌科细菌减少,而结肠部大肠杆菌和口腔普雷沃菌增加,乳杆菌减少,证明了回肠和结肠的菌群发生显著改变,不同肠段的菌群变化规律也不同。

温度梯度凝胶电泳(temperature gradient gel electrophoresis, TGGE)技术的基本原理与DGGE技术相似,凝胶温度梯度呈线性增加,可以有效分离PCR产物及目的片段。TGGE技术与化学变性剂形成梯度的DGGE技术相比,梯度形成更加便捷,重现性更强^[26]。Wei等^[27]采用TGGE-PCR对三只大熊猫的肠道菌群进行研究,认为熊猫的肠道细菌的种类与其他食草动物有很大区别,而肠道菌群的失衡导致竹子在肠道中不易被消化。国内学者用TGGE技术分析人肠道中双歧杆菌的组成。之所以采用TGGE技术,是因为其可以显著节约样品DNA。通常用于TGGE分析的DNA仅需十到几十纳克,而DGGE一般需180-300 ng,对一些肠道内双歧杆菌含量较少的个体的样品,选择TGGE更为灵敏^[28]。

2.3.3 末端限制性片段长度多态性分析: 末端限制性片段长度多态性分析(Terminal-restriction fragment length polymorphism, T-RFLP)技术综合了PCR技术、DNA限制性酶切技术、毛细管电泳技术、荧光标记技术和DNA自动测序仪等技术,通过对特定DNA片段多态性的测定来分析比较微生物的群落结构。T-RFLP技术不仅可以进行微生物种类的定性分析,也可以进行定量分析。此外, RFLP还显示出各菌株间的DNA差异,故可用作种以下菌株的鉴定。熊婧采用T-RFLP技术分析微生物群落中双歧杆菌的特异性^[29]。

Håkansson等^[30]采用T-RFLP分析DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠的肠道菌群的多样性和群落结构,发现肠道菌群的总量及乳杆菌、大肠杆菌等的数量均发生了改变,从而证明肠

道菌群在溃疡性结肠炎的发病中起了一定的作用。Wang等^[31]采用T-RFLP技术分析哺乳期前后婴儿肠道菌群的变化, 并指出T-RFLP技术在研究粪便微生物群变化方面有很大的优势。此外, 国内也有学者建立了人粪便菌群柔嫩梭菌类群特异性的T-RFLP方法, 并认为, 虽然T-RFLP与DGGE灵敏度相同, 但T-RFLP技术重复性更好, 定量更准确, 实验流程也比DGGE的操作步骤简单很多, 适用于大规模样品的比对, 且不同批次的样品之间误差较小, 减少人为误差, 并能最低检测到群落中比例为1%的细菌, 具有高重复性、高通量、易于数字化等特点^[32]。但是T-RFLP的成本要比DGGE高。

3 分子探针技术及基因芯片技术

3.1 荧光原位杂交 荧光原位杂交(fluorescent in situ hybridization, FISH)是在放射性原位杂交基础上, 以荧光标记取代同位素标记而形成的一种杂交方法。将带有荧光标记的寡核苷酸探针直接与经过处理的细胞杂交, 使探针渗透到细胞内的核酸, 用荧光显微镜即可观察到带有杂交荧光标记探针的细胞, 通过计算杂交率来定量检测和鉴定细菌。他不需要通过纯化或扩增步骤, 即可在自然或人工的微生物环境中监测和鉴定不同的微生物个体, 同时对群落组成进行分析。在临床工作中, 荧光原位杂交技术一般用于对已知菌群的检测, 却不能检测未知菌群。钟燕等^[33]选用5种特异性的16S rRNA寡核苷酸探针, 应用荧光原位杂交技术分析乳糖不耐受者双歧杆菌的构成。但是, 由于部分微生物也会发出免疫荧光, 所以会产生一定的假阳性和假阴性, 而且, 若细菌中rRNA含量较低, 则检出率也会下降, 这些都会造成实验误差。

3.2 基因芯片技术 基因芯片又称为DNA微阵列, 是在分子杂交技术基础上发展起来的一种新型分子生物技术。基本原理是将大量探针固定于支持物上, 然后与标记的样品进行杂交, 通过荧光扫描及计算机分析样品中的基因序列及表达信息, 有高通量、高信息量、快速、样品用量少、造价低、用途广泛等优点。可以同时对上千个基因进行快速分析, 因此对像肠道菌群这样成分复杂的样品, 基因芯片展现出很大的优势极大提高了检测效率^[34,35]。翟俊辉等^[36]成功制备了大肠埃希菌、伤寒沙门菌等20多种细菌的基因芯片, 成功的检测到临床常

见的感染性细菌。

陈燕飞^[37]运用美国俄克拉荷马大学环境基因研究中心研发的第5代功能基因芯片, 对酒精性肝硬化、乙型肝炎肝硬化和正常对照三组研究人群的粪便微生物功能结构进行分析, 发现肝硬化患者肠道微生物功能基因结构与正常对照显著不同、涉及营养物质代谢的功能基因显著减少。

临床上, 基因芯片技术多用于对致病菌的检测。毛正果等^[38]建立的针对16SrRNA序列的基因芯片检测系统, 能够成功地鉴定临床常见的14种肠道致病菌。王军等^[39]也对7种腹泻病致病菌进行检测, 检测阳性符合率为100%, 敏感性高于粪便培养方法^[40,41]。

虽然基因芯片技术已经广泛应用于微生物研究领域, 但也存在一定的缺陷。基因芯片的提取纯化过程需要手动操作, 不可避免会引起人为误差, 所以, 选择误差较小的提取方法是整个检测的基础^[42]。而且, 由于探针的杂交有一定的错配率, 如何区分由此所造成的假阳性是临床微生物芯片面临的主要挑战。另外, 基因芯片的技术成本昂贵、复杂、无法鉴定亚群以及灵敏度等问题也限制了基因芯片的发展。

4 宏基因组(metagenome)测序

宏基因组是指环境中全部微小生物(目前主要包括细菌和真菌)DNA的总和, 宏基因组学是由Pace和andelsman于上世纪90年代提出的一门应用学科, 直接提取环境样品中的宏基因组进行高通量测序和生物信息学分析, 寻找和发现新的功能基因及活性代谢产物的一种方法。Relman实验室和美国基因组研究所于2005年第一次全面开展人类肠道宏基因组学的研究, 完善我们对肠道微生物多样性的认识^[43]。国外Manichanh等^[44]首次采用宏基因组学方法发现克隆恩病(Crohn's disease, CD)患者粪便样品中厚壁菌门的多样性较健康人群明显减少, 发现了一种新物种的存在。2010年, 欧盟资助的“人类肠道元基因组计划(MetaHIT)”进行了迄今最大的肠道细菌基因研究, 为后续研究肠道微生物与人的肥胖、肠炎等疾病的关系提供重要的理论依^[45]。国内学者利用宏基因组学的方法, 对乙型肝炎肝硬化患者肠道微生物群落结构及功能代谢进行了全面分析, 发现乙型

应用要点

肠道菌群的研究是目前的研究热点, 该综述主要介绍各种检测方法, 为临床科研工作提供参考价值。

■名词解释

宏基因组: 一种以环境样品中的微生物群体基因组为研究对象, 以功能基因筛选和测序分析为研究手段, 以微生物多样性、种群结构、进化关系、功能活性、相互协作关系及与环境之间的关系为研究目的的新的微生物研究方法。

肝炎肝硬化患者肠道菌群结构发生改变, 为肝硬化患者的微生态治疗提供理论依据^[46]。虽然宏基因组测序使大量的新的微生物种群和新的基因得以发现, 但无法完成某一菌体的具体数量。还有学者提出宏基因组学与代谢组学的联合应用可以为疾病发生机制的探讨提供理论依据, 也可以通过检测肠道菌群及其代谢产物来评价药物、食物等对人体的功效^[47]。

5 结论

就目前现状看, 肠道菌群的检测方法研究已经发展到相当高的水平, 传统细菌培养法已经不能满足人们对菌群的认识。分子生物学技术的开展, 为研究者们提供了一个新的视角。然而随着科学的发展, 人类也逐渐不仅仅满足于从定性和定量的角度去分析肠道菌群的变化, 而且分子生物技术过程繁琐复杂, 结果相对不精确, 覆盖物种有限的缺点也越来越不能满足科学的严谨性。测序技术能直接对PCR扩增的16S rDNA片段进行测序, 全面、平行分析多个样本中的微生物群落信息, 使大规模菌群多样性研究成为可能, 为认识肠道菌群打开了一扇大门^[48]。近几年来, 国外学者采用测序技术研究肠道菌群的多样性及与疾病的关系^[49]。目前粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)在很多消化道疾病的治疗上取得了一定的进步, 已有不少研究者采用分子生物学技术研究FMT后患者粪便菌群的变化。FMT也逐渐成为研究的热点, 但是对于其具体的作用机制尚不清楚, 能否通过测序技术明确具体的功能菌群, 提高移植的安全性, 尚有待研究^[50]。从发展趋势来看, 将不同的研究技术相互结合起来研究肠道菌群, 将这有助于我们更进一步了解胃肠道微生态系统, 为临床治疗提供新的思路和方法。

6 参考文献

- 1 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592]
- 2 Sha S, Xu B, Wang X, Zhang Y, Wang H, Kong X, Zhu H, Wu K. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 245-251 [PMID: 23276768 DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.022]
- 3 Schwiertz A, Jacobi M, Frick JS, Richter M, Rusch K, Köhler H. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2010; 157:

- 240-244.e1 [PMID: 20400104 DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.046]
- 4 Macfarlane S, Furrie E, Cummings JH, Macfarlane GT. Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1690-1699 [PMID: 15227614 DOI: 10.1086/420823]
- 5 Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1493-1502 [PMID: 16570339 DOI: 10.3748/wjg.v12.i10.1493]
- 6 Zhao HY, Wang HJ, Lu Z, Xu SZ. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *Chin J Dig Dis* 2004; 5: 64-67 [PMID: 15612659 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2004.00157.x]
- 7 Vocale C, Rimoldi SG, Pagani C, Grande R, Pedna F, Arghittu M, Lunghi G, Maraschini A, Gismondo MR, Landini MP, Torresani E, Topin F, Sambri V. Comparative evaluation of the new xTAG GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis. Clinical assessment and potential application from a multicentre Italian study. *Int J Infect Dis* 2015; 34: 33-37 [PMID: 25749649 DOI: 10.1016/j.ijid.2015.02.011]
- 8 马素霞, 李小丽, 郑晓燕. PCR法与细菌培养法在急性腹泻患者沙门氏菌检测中的应用比较. *中国病原生物学杂志* 2008; 3: 735-737
- 9 廖炆, 刘作义. 分子生物学技术对肠道菌群检测分析的研究现状. *中国微生态学杂志* 2009; 21: 285-287
- 10 Tiveljung A, Söderholm JD, Olaison G, Jonasson J, Monstein HJ. Presence of eubacteria in biopsies from Crohn's disease inflammatory lesions as determined by 16S rRNA gene-based PCR. *J Med Microbiol* 1999; 48: 263-268 [PMID: 10334593 DOI: 10.1099/00222615-48-3-263]
- 11 赵洁, 马晨, 席晓敏. 实时荧光定量PCR技术在肠道微生物领域中的研究进展. *生物技术通报* 2014; 12: 61-66
- 12 程悦, 左浩江, 廖虹瑜. 肠道常见菌群荧光定量PCR检测方法的建立. *现代预防医学* 2014; 41: 4338-4341
- 13 郭世奎, 包维民, 龚昆梅. SYBR Green I实时荧光定量PCR法分析结直肠癌患者肠道菌群变化. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 463-466
- 14 Castillo M, Martín-Orúe SM, Manzanilla EG, Badiola I, Martín M, Gasa J. Quantification of total bacteria, enterobacteria and lactobacilli populations in pig digesta by real-time PCR. *Vet Microbiol* 2006; 114: 165-170 [PMID: 16384658 DOI: 10.1016/j.vetmic.2005.11.055]
- 15 Li Y, Wu H, Deng Y, Liao R, Xi L, Yao P. [Changes of Intestinal Mucosal Barrier and Intestinal Flora in Rats with Severe Acute Pancreatitis]. *Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi* 2015; 32: 412-417 [PMID: 26211263]
- 16 Kim SE, Choi SC, Park KS, Park MI, Shin JE, Lee TH, Jung KW, Koo HS, Myung SJ. Change of Fecal Flora and Effectiveness of the Short-term VSL#3 Probiotic Treatment in Patients With Functional Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21: 111-120 [PMID: 25537674 DOI: 10.5056/jnm14048]
- 17 Lupski JR, Weinstock GM. Short, interspersed repetitive DNA sequences in prokaryotic genomes. *J Bacteriol* 1992; 174: 4525-4529 [PMID:

- 1624445]
- 18 Di Giovanni GD, Watrud LS, Seidler RJ, Widmer F. Fingerprinting of mixed bacterial strains and BIOLOG gram-negative (GN) substrate communities by enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence-PCR (ERIC-PCR). *Curr Microbiol* 1999; 38: 217-223 [PMID: 10069857]
- 19 鲁海峰, 魏桂芳, 李仲达. ERIC-PCR分子杂交技术分析大熊猫肠道菌群结构. *中国微生物杂志* 2005; 17: 81-84
- 20 Li RM, Han Y, Wang JH, Wang ZH. [An analysis of the DNA fingerprinting of intestinal flora in inflammatory bowel disease]. *Zhonghua Neike Zazhi* 2007; 46: 96-98 [PMID: 17445429]
- 21 Muyzer G. DGGE/TGGE a method for identifying genes from natural ecosystems. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 317-322 [PMID: 10383868 DOI: 10.1016/S1369-5274(99)80055-1]
- 22 Meroth CB, Walter J, Hertel C, Brandt MJ, Hammes WP. Monitoring the bacterial population dynamics in sourdough fermentation processes by using PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 475-482 [PMID: 12514030 DOI: 10.1128/AEM.69.1.475-482.2003]
- 23 刘霞. 应用PCR-DGGE和rep-PCR技术对大鼠及成人肝硬化肝移植后肠道菌群多样性的研究. 杭州: 浙江大学, 2011
- 24 Dar SA, Kuenen JG, Muyzer G. Nested PCR-denaturing gradient gel electrophoresis approach to determine the diversity of sulfate-reducing bacteria in complex microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2325-2330 [PMID: 15870318]
- 25 周帅, 王晨阳, 范朝刚. 变形梯度凝胶电泳研究脓毒症大鼠肠道菌群的变化. *肠外与肠内营养* 2014; 21: 236-240
- 26 官曼丽, 任南琪, 邢德峰. DGGE/TGGE技术及其在微生物分子生态学中的应用. *微生物学报* 2004; 44: 845-848
- 27 Wei G, Lu H, Zhou Z, Xie H, Wang A, Nelson K, Zhao L. The microbial community in the feces of the giant panda (*Ailuropoda melanoleuca*) as determined by PCR-TGGE profiling and clone library analysis. *Microb Ecol* 2007; 54: 194-202 [PMID: 17394039 DOI: 10.1007/s00248-007-9225-2]
- 28 庞小燕, 张宝让, 魏桂芳. 应用TGGE技术分析人肠道中双歧杆菌的组成. *微生物学报* 2005; 45: 738-743
- 29 熊婧, 张思璐, 魏霜. 属特异性T-RFLP技术在双歧杆菌群落分析中的应用. *微生物学通报* 2014; 41: 2538-2546
- 30 Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, Xu J, Molin G, Hagslätt ML, Karlsson C, Jeppsson B, Cilio CM, Ahrné S. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice. *Clin Exp Med* 2015; 15: 107-120 [PMID: 24414342 DOI: 10.1007/s10238-013-0270-5]
- 31 Wang M, Ahrné S, Antonsson M, Molin G. T-RFLP combined with principal component analysis and 16S rRNA gene sequencing: an effective strategy for comparison of fecal microbiota in infants of different ages. *J Microbiol Methods* 2004; 59: 53-69 [PMID: 15325753 DOI: 10.1016/j.mimet.2004.06.002]
- 32 柳欣源, 申剑, 王婷婷. T-RFLP技术在人肠道柔嫩梭菌类群的组成分析中的应用. *中国微生态学杂志* 2009; 21: 696-700
- 33 钟燕, 黄承钰. 应用荧光原位杂交技术分析乳糖不耐受者结肠菌群. *营养学报* 2003; 25: 415-417
- 34 Dobrindt U, Agerer F, Michaelis K, Janka A, Buchrieser C, Samuelson M, Svanborg C, Gottschalk G, Karch H, Hacker J. Analysis of genome plasticity in pathogenic and commensal *Escherichia coli* isolates by use of DNA arrays. *J Bacteriol* 2003; 185: 1831-1840 [PMID: 12618447 DOI: 10.1128/JB.185.6.1831-1840.2003]
- 35 Wang J, Puel JL. From cochlear cell death pathways to new pharmacological therapies. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 1006-1019 [PMID: 18782053 DOI: 10.2174/138955708785740599]
- 36 翟俊辉, 郭兆彪. 16SrDNA基因芯片检测临床常见感染性细菌. *临床检验杂志* 2002; 20: 133-136
- 37 陈燕飞. 肝硬化患者肠道微生态研究: 从结构到功能. 杭州: 浙江大学, 2013
- 38 毛正果, 郑浩轩, 王新颖. 基因芯片检测常见肠道致病菌感染的评价. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 809-812
- 39 王军, 逢建涛, 刘玉瑜. 基因芯片检测7种常见腹泻病致病菌方法研究. *中国人兽共患病学报* 2012; 28: 938-941
- 40 Liu Y, Bowen NJ, Matyunina L, McDonald J, Prausnitz MR. Gene transfection enhanced by ultrasound exposure combined with drug treatment guided by gene chip analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28: 349-361 [PMID: 22621736 DOI: 10.3109/02656736.2012.669513]
- 41 Østerberg FW, Rizzi G, Donolato M, Bejhed RS, Mezger A, Strömberg M, Nilsson M, Strømme M, Svedlindh P, Hansen MF. On-chip detection of rolling circle amplified DNA molecules from *Bacillus globigii* spores and *Vibrio cholerae*. *Small* 2014; 10: 2877-2882 [PMID: 24616417 DOI: 10.1002/sml.201303325]
- 42 Salonen A, Nikkilä J, Jalanka-Tuovinen J, Immonen O, Rajilić-Stojanović M, Kekkonen RA, Palva A, de Vos WM. Comparative analysis of fecal DNA extraction methods with phylogenetic microarray: effective recovery of bacterial and archaeal DNA using mechanical cell lysis. *J Microbiol Methods* 2010; 81: 127-134 [PMID: 20171997 DOI: 10.1016/j.mimet.2010.02.007]
- 43 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638 [PMID: 15831718 DOI: 10.1126/science.1110591]
- 44 Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211 [PMID: 16188921 DOI: 10.1136/gut.2005.073817]
- 45 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Bork

同行评价

本文综述了肠道菌群检测方法, 能较全面概括目前常用的分子生物学技术, 为选择何种检测方法提供了指导, 因此, 本综述具有较强的临床意义。

- P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 46 魏晓. 乙型肝炎肝硬化患者肠道微生物宏基因组学的研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2012
- 47 Tuohy KM, Gougoulas C, Shen Q, Walton G, Fava F, Ramnani P. Studying the human gut microbiota in the trans-omics era--focus on metagenomics and metabonomics. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1415-1427 [PMID: 19442166]
- 48 黄卫强, 张和平. 分子生物学技术在肠道菌群研究中的进展. *微生物学通报* 2014; 41: 1195-1202
- 49 Kaakoush NO, Day AS, Huinao KD, Leach ST, Lemberg DA, Dowd SE, Mitchell HM. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3258-3266 [PMID: 22837318 DOI: 10.1128/JCM.01396-12]
- 50 Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551-561 [PMID: 20716985 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e5d06b]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11567 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

溃疡性结肠炎内科治疗的进展

周凤, 吴静

周凤, 兰州大学第一医院消化内科 甘肃省胃肠病重点实验室 甘肃省兰州市 730000

吴静, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

周凤, 主要从事消化内科疾病临床方面的研究.

作者贡献分布: 本文由周凤设计完成; 吴静审校.

通讯作者: 吴静, 教授, 主任医师, 100038, 北京市海淀区羊坊店铁医路10号, 首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科.
wujing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2016-06-03

修回日期: 2016-06-28

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2016-07-18

Progress in medical treatment of ulcerative colitis

Feng Zhou, Jing Wu

Feng Zhou, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Gastrointestinal Disease in Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Jing Wu, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2016-06-03

Revised: 2016-06-28

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2016-07-18

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a kind of chronic inflammatory disease and its etiology and pathogenesis are not clear. Accumulating evidence has indicated that the interactions among genotype, immune system and intestinal microbiota of patients play a significant role in the pathogenesis of UC. At present, it is difficult to cure UC. The main goals of UC treatment include inducing remission rapidly, maintaining the remission stage for a long time and preventing the occurrence of complications. As the incidence of UC keeps rising sharply in the recent 20 years, and a portion of patients have no response to the treatments or the effects are not satisfying, it is necessary to make further research for the treatment of UC. There are some main medical treatments for UC, such as 5-ASA, immune inhibitors, biological agents, Chinese herbal medicine, antibiotics and probiotics. In recent years, some new treatments such as stem cell transplantation, fecal bacteria transplantation and CO enema treatment are becoming the hot spot of research. This article will make a summary of the progress in medical treatment of UC in recent years.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Immune inhibitors; Biological agents; Stem cell transplantation; Chinese herbal medicine

Zhou F, Wu J. Progress in medical treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3149-3158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/>

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 近年我国 UC 的发病率不断上升, UC 患者的生活质量严重下降, 随着基础研究与临床试验的不断深入, 治疗 UC 的手段层出不穷, 但针对不同 UC 病情的患者, 治疗方法的选择尚不明确统一, 本文就各种 UC 不同的治疗方法及其特点做一汇总, 希望对 UC 的临床治疗带来一些参考意见.

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

■ 研发前沿

目前临床治疗UC以传统药物为主, 生物制剂仍为治疗UC的热点, 其安全性及经济性问题还需解决; 新开展的干细胞移植、粪菌移植等具有很好的研发前景, 在小样本实验及动物实验中有良好的疗效, 但对于其用法、安全性、可行性还需要大量样本实验进一步研究; 中草药的安全性及疗效还需进一步确定。

full/v24/i20/3149.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3149>

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用。针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持, 同时预防并发症的发生; 由于近20年UC的发病率不断升高, 且一些患者对传统治疗手段不反应或反应不完全, 所以对UC的治疗手段需进一步研究。目前对UC的内科治疗手段主要有5-氨基水杨酸、免疫抑制剂、生物制剂及辅助的中草药、抗生素、益生菌, 近年新开展的干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等治疗手段成为研究的热点, 本文就UC近年来内科治疗手段的进展作一总结。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 免疫抑制剂; 生物制剂; 干细胞移植; 中草药

核心提示: 近年来溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率不断上升, 对UC治疗的研究也不断的深入, 本文依据国内外相关基础研究及临床试验, 从UC传统治疗药物的革新、新型生物制剂的发展、辅助药物的应用到新治疗手段(干细胞移植、粪菌移植、CO灌肠等)的开展进行总结, 为UC的临床治疗提供参考。

周凤, 吴静. 溃疡性结肠炎内科治疗的进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3149-3158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3149.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3149>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及发病机制尚未明确的慢性炎症性肠道疾病, 有大量证据表明患者基因型、免疫系统和肠道微生物群之间的相互作用在UC发病机制中起着至关重要的作用^[1]。针对UC的病因治疗较为困难, 目前治疗的主要目的是对疾病活动期的快速诱导缓解和缓解期的长期维持,

同时预防并发症的发生, 近20年UC的发病率不断升高^[2]。UC通常从直肠开始向近端结肠发展, 可累及全结肠及末端回肠, 呈反复发作, 可发病于任何年龄, 表现为长期的腹泻、黏液脓血便、腹痛、营养不良等, 可严重影响患者的生活, 而且中性粒细胞、巨噬细胞在结肠黏膜炎症期间长期活跃, 并伴随着一些细胞因子的释放, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 和活性氧, 诱导基因突变, 导致原癌基因的激活, 增加结肠癌的发生风险, 在无法根治UC的情况下应积极寻找减轻肠道炎症、降低并发症及癌变发生风险的治疗手段, 尽量避免外科手术的机会。近年UC的治疗手段越来越多, 如何选择合理的治疗方案仍是一难题, 以下就对UC内科治疗的进展作一综述。

1 传统药物对UC的治疗

UC在传统的治疗药物上有以下几种, 5-氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素、免疫抑制剂。

1.1 5-ASA 如柳氮磺吡啶(Salazosulfapyridine, SASP)、美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮, 被作为UC诱导和维持缓解的一线药物, 其机制主要是依靠有效成分5-ASA来发挥抗炎作用。SASP为5-ASA的前体药物, 由有效成分5-ASA和作为载体的磺胺吡啶(sulfapyridine, SP)组成, 由于SP可引起头痛、胃肠道反应、荨麻疹等不良反应较多, 故仅适用于轻度UC患者短期服用。为减少不良反应的发生可通过改造5-ASA结构及剂型来使患者能更好地耐受药物的治疗作用。改造其结构的有美沙拉嗪、奥沙拉嗪、巴柳氮等, 改进其剂型如缓释剂、控释剂、栓剂、灌肠剂等。根据病变范围的不同应选用不同的制剂, 如美沙拉嗪的肠溶控释剂适用于病变位于回肠末端及右半结肠的患者, 而另一种纤维素膜包裹的5-ASA微球美沙拉嗪控释剂主要用于小肠病变者^[3]。我国2012版治疗指南提出病变局限直肠或直乙状结肠者强调局部用药; 结肠两端受累者口服与局部联合用药, 美沙拉嗪口服联合灌肠效果更佳, 且不良反应较少^[4]; 栓剂仅在直肠持续作用, 液体灌肠剂可达结肠脾区。病情不同的UC患者其药物的用法及种类有较大的差异, 活动期的UC患者目前推荐5-ASA有效剂量为: SASP 4-6 g/d;

美沙拉嗪2.4-4.8 g/d; 奥沙拉秦1-3 g/d; 巴柳氮6.75 g/d。5-ASA类药物对于大多数患者是安全、可耐受的,最近美沙拉嗪每日给药1次的剂型(MMX-美沙拉嗪)已被批准用于UC的治疗,每日给药1次可提高患者的依从性从而降低复发率^[5]。缓解期维持用药的剂量尚不统一,Paoluzi等^[6]对156例缓解期UC患者进行治疗观察,分别给予5-ASA 2.4 g/d和1.2 g/d,治疗1年后两者的复发率相似,但高剂量不会导致不良反应发生且能维持更长的缓解时间,所以建议维持治疗应采用和诱导缓解相同的量。缓解期的维持治疗时间也无统一论,应根据患者具体情况而定。目前缺乏足够的证据表明5-ASA哪种类型更好,Green等^[7]在研究含有相同量5-ASA的美沙拉嗪和巴柳氮的随机、双盲试验中,表明巴柳氮比美沙拉嗪能够获得更快的缓解,对于新诊断的UC或未曾治疗的UC患者,巴柳氮的治疗效果及患者对其耐受性优于SASP^[8]。以上药物对维持缓解都有效,但也有呕吐、恶心、过敏、肝功能损害等不良反应发生^[9],所以需根据患者的个体情况来制订方案,实行个体化原则,因为患者的耐受性可能影响依从性,从而影响疗效。

1.2 糖皮质激素 我国炎症性肠病诊断治疗指南推荐对于中重度UC,糖皮质激素为一线用药,用于疾病的诱导缓解。糖皮质激素通过下调促炎基因的转录、抑制免疫细胞及黏附分子在炎症组织的表达而发挥作用。传统的糖皮质激素有泼尼松、琥珀酸氢化可的松、甲基泼尼松龙,新型的糖皮质激素如布地奈德等,其制剂有口服制剂、静脉制剂、局部灌肠制剂,治疗原则起始需足量,如按照泼尼松0.75-1.00 mg/(kg·d)给药,其他类型的全身激素按泼尼松的剂量折算,达到缓解后需缓慢减量至停药,最多用药不超过半年,对维持治疗无效^[10]。如病变局限于直肠或左半结肠,可给予激素局部灌肠,局部应用糖皮质激素联合5-氨基水杨酸治疗比单一治疗效果更佳^[11]。新型激素如布地奈德引起的不良反应少,但是治疗效果不如传统激素敏感,长期使用糖皮质激素,即使在低剂量下也有骨质疏松、代谢综合征、心血管疾病等不良反应的产生^[12]。且有些UC患者存在激素抵抗或依赖,所以使用激素时应密切观察患者的反应情况,以便及时调整治疗方案。

1.3 免疫抑制剂 主要包括硫唑嘌呤(azathioprine,

AZA)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、环孢素A、他克莫司等。AZA、6-MP为巯嘌呤类药物,其作用机制还未完全清楚,可能与其通过各种不同机制抑制T淋巴细胞的激活和增殖,降低细胞毒性T细胞的作用从而抑制免疫反应性炎症有关^[13]。主要用于对氨基水杨酸盐治疗后反复复发或者不耐受、糖皮质激素依赖或需静脉注射糖皮质激素诱导缓解的UC患者。通常起效作用较慢,不适用于急性病期或单用于活动性病变,主要用于维持缓解,每日给予AZA 1.5-2.5 mg/kg或6-MP 0.75-1.50 mg/kg可维持缓解治疗^[14]。早期应用巯嘌呤类药物可减少患者再住院机会及手术率^[15,16]。对于停药时间尚无定论,Cassinotti等^[17]在临床研究中发现,127例接受AZA维持缓解治疗的UC患者停药后,1、2和5年的复发率为33.3%、50.0%、66.6%。多因素分析示复发与UC的广泛程度和使用AZA的时间有关。其可增加患者淋巴瘤患病的几率,需定期复查血常规、肝功等,使用该类药物需权衡利弊。MTX为叶酸拮抗剂,每周25 mg皮下或肌肉注射可有效诱导UC缓解,Wahed等^[18]研究认为巯嘌呤比MTX能更好地诱导缓解。MTX主要用于AZA无效或不能耐受的UC患者,但长期使用MTX会导致肝细胞变性、坏死,甚至发生肝硬化,故其对于UC的治疗有争议,还需进一步的探索研究。环孢素A是一种强力的免疫抑制剂,适用于重度和糖皮质激素治疗无效的UC,环孢素A静脉注射起效快,短期有效率达60%-80%,有助于避免外科手术治疗^[19],但其具有肝肾毒性,故可作为长期免疫调节治疗的暂时过渡性用药,是UC的二线用药。他克莫司的免疫抑制机制与环孢素A相似,但作用更强,目前缺乏关于他克莫司的临床对照研究和长期安全性数据,最佳的血药浓度也有待确定,故其治疗UC还需谨慎。UC是一种慢性肠病,需要长期药物治疗,免疫抑制剂作用较慢,其使用剂量及使用时间难以把握,影响治疗效果,故还需进一步的临床研究探讨其作用特点,以便更好地服务于临床。

2 生物制剂对UC的治疗

在治疗UC上,生物制剂的使用具有重要意义,如TNF- α 拮抗剂、黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等,最常用的为TNF- α 拮抗剂,可以抑

应用要点

本文根据近几年国内外实验研究, 阐述了相关治疗的实施方案、药物的用法及用量, 肯定联合用药优于单一用药, 对治疗方法的安全性、经济性、有效性及患者依从性综合评价分析, 对UC的临床治疗具有一定的指导意义。

制UC患者结肠组织中TNF- α ^[20], 促使损伤黏膜愈合, 减轻炎症反应, 改善患者预后, TNF- α 拮抗剂现已用于临床, 相对安全, 黏附分子拮抗剂、JAK激酶抑制剂等还需进一步研究。

2.1 TNF- α 拮抗剂 如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗等。正常水平TNF- α 是一种炎性细胞因子, 参与机体的防御、炎症反应、细胞凋亡和淋巴细胞的激活, 过多会与其他因子一起造成病理损伤^[21]。TNF- α 拮抗剂能够有效地诱导缓解中重度UC、修复受损黏膜组织、减少激素用量^[22]。2010年TNF- α 拮抗剂被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床UC的治疗, 其中英夫利昔单抗是最早用于UC, 是众所周知的一个可以改善预后、减少结肠切除术的生物制剂^[23,24]。对于重症难治性UC效果比环孢素更佳^[25], 与AZA有协同作用, 常规量5 mg/kg, 静脉滴注应超过2 h, 诱导缓解阶段分别于0、2、6 wk注射1次, 无效停用, 有效者以后每隔8 wk进行1次维持治疗可达到较好的临床缓解。英夫利昔单抗为鼠源性TNF- α 拮抗剂, 患者因过敏而无法耐受的现象较多, 且输液反应、感染等不良反应增加, 且有13%UC患者对英夫利昔单抗无应答^[26], 此时可选用阿达木单抗, 实验表明阿达木单抗比传统常规治疗方法能更有效维持缓解中重度UC患者^[27]。对于英夫利昔单抗无应答的患者使用阿达木单抗会有效, 且没有严重并发症出现^[28], 用法为每隔2 wk 40 mg皮下注射。2013年欧盟委员会批准了戈利木单抗用于中重度活动性UC, 最初200 mg皮下注射, 第2周减至100 mg, 以后每4 wk 50 mg(体质量<80 kg的患者)或100 mg(体质量>80 kg的患者)。以上3种TNF- α 拮抗剂对诱导缓解和维持治疗均有较好的疗效, 具体选用哪一种TNF- α 拮抗剂应根据患者和医生的情况而定。

2.2 黏附分子拮抗剂 如vedolizumab、etrolizumab。白细胞黏附内皮细胞是由整合素、趋化因子受体和内皮细胞黏附分子如细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)调节的, 黏附分子拮抗剂通过干扰内皮细胞和循环免疫细胞的相互黏附作用来减少炎症反应。在一项多中心、随机、双盲对照研究中

vedolizumab能有效缓解UC患者的肠道症状及改善内镜下的肠道黏膜病变^[29]。Vedolizumab在诱导缓解及维持治疗UC中效果显著^[30], 2013-12已被FDA推荐用于对常规治疗(包括激素和免疫抑制剂)或TNF- α 拮抗剂治疗不敏感、无效或耐药的中重度活动性UC患者。Etrolizumab正处于临床试验阶段, 还需进一步的研究探索。

2.3 JAK激酶抑制剂 酪氨酸激酶如JAK1和JAK3是细胞内信号传输的重要分子, Tofacitinib作为JAK激酶抑制剂可阻断细胞信号传导从而被开发利用。研究对194例重度UC患者(未接受激素、免疫抑制剂、生物制剂治疗)进行双盲、对照研究, 分为5组, 分别每天使用Tofacitinib 0.5、3、10、15 mg、安慰剂2次, 治疗8 wk, 对患者随访4 wk发现, 每天使用Tofacitinib 15 mg组能给重度UC患者带来临床反应和临床缓解^[31], 由于对Tofacitinib只有短期的实验研究, 没有维持缓解的长期临床数据, 故未来还需做大规模的研究来证实其对UC患者有效性及安全性。

随着生物制剂的引入, 对于重度UC的治疗模式发生了变化, 通常免疫抑制剂和生物制剂联合使用比单一应用生物制剂治疗效果更佳, 但由于生物制剂价格较昂贵, 部分患者使用后效果不佳, 且生物制剂有与免疫原性有关的过敏反应, 感染风险及肿瘤发生率的增加, 所以应用生物制剂时需要严格把握患者适应证及个体差异。

3 抗生素及益生菌对UC的治疗

资料显示活动期及缓解期UC患者肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等优势菌减少^[32], 机会致病菌增多, 导致肠道菌群失调, 致使肠管黏膜的免疫屏障作用下降; 另外, 长期服用免疫抑制剂易引起感染并发症, 这两方面使得UC使用抗生素是不可或缺的, 可作为UC的辅助治疗, 目的在于抑制有害细菌的生长从而减轻疾病的严重程度、减少复发的风险^[33]。为维持肠道菌群平衡, 还需要肠道益生菌, 有益的细菌可能会改变基因表达模式, 调节宿主免疫反应及组织代谢来发挥作用^[34], 如嗜热微生物可以诱导缓解轻到中度的活动性UC^[35]。刘勇等^[36]对58例UC患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予美沙拉嗪联合益生菌合剂, 对照组只给

予美沙拉嗪治疗, 结果显示治疗组有效率达93.3%, 6 mo复发率7.1%; 对照组有效率79.3%, 6 mo复发率26.1%, 可以看出益生菌对于UC的预防复发、诱导缓解具有良好的作用, 目前市场上益生菌种类繁多, 对其合理的选择没有统一的认识和标准, 大部分益生菌不能和抗生素同服, 且对于急性暴发性伴有肠穿孔的UC患者效果不佳, 但对轻或中度UC患者联合5-ASA有着明显的效果, 故在临床工作中可把益生菌作为UC的常规辅助治疗。

4 干细胞移植对UC的治疗

应用传统药物及生物制剂治疗UC, 仍有很多患者得不到缓解或无法耐受其不良反应, 然而新型的治疗方法干细胞移植可用于难治性UC患者, 他的目标是维持长期缓解、促进肠道黏膜修复、恢复肠道正常功能、甚至治愈UC, 在将来可能会代替常规疗法。干细胞根据发育阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞, 成体干细胞分为造血干细胞、间充质干细胞、肠道干细胞, 由于肠道干细胞数量有限, 在体外不能长期培养扩增, 故主要应用骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)及造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)。

4.1 BMSCs 2007年Okamoto等^[37,38]在UC大鼠动物模型进行BMSCs移植实验中发现这类干细胞能定居于受损的肠道上皮, 可能受损肠道对BMSCs具有趋化作用, 对UC大鼠模型进行BMSCs移植发现, 迁移至受损结肠的BMSCs高于正常结肠^[39]。移植后的BMSCs能定位于UC大鼠模型肠道中^[40], BMSCs可分化为UC大鼠结肠上皮细胞^[41]。BMSCs可抑制肠道异常免疫反应^[42]、参与受损肠道微环境的重建^[43]、修复受损伤的黏膜及参与功能重建^[44]。通过实验证明注入的BMSCs可以帮助恢复UC小鼠上皮屏障完整性和改善结肠炎引起的受损隐窝, 改善体质量下降及腹泻症状。杨波等^[45]对17例UC患者随机分组的实验, 7例分在细胞治疗组, 在肠镜直视下对肠道局部黏膜多点注射BMSCs; 另10例给予规范化药物治疗, 结果细胞治疗组有效率100%, 药物治疗组有效率90%, 随访3-14 mo后发现细胞治疗组无复发, 药物治疗组有多例复发患者, 提示BMSCs治疗UC是一种可行办法。

4.2 HSCs HSCs可为肠道隐窝中存在的肠道干

细胞提供各种因子或微环境, 增强肠道干细胞分裂增殖能力, 使UC肠黏膜得到修复; HSCs可分化成熟为T、B细胞, 增强体内的细胞免疫和体液免疫, 达到移植后免疫的重建。在肠道中成纤维细胞可产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 主要作用为调控代谢、降解细胞外基质, 阻止其大量沉积, 在UC患者中细胞外基质的沉淀与降解处于不平衡状态^[46], 活化的T淋巴细胞可激活成纤维细胞生成MMPs, 移植后的HSCs调节T淋巴细胞使肠道生成正常的MMPs也可能是其治疗UC的机制。

干细胞移植主要有自体干细胞移植和同种异体干细胞移植, 虽然前景很广但都处于临床实验性阶段, UC的发病机制尚未明确, 一定程度上限制了干细胞治疗UC的研究, 而且还有许多问题需要解决如干细胞调节肠道免疫和修复上皮组织的详细机制、干细胞移植的最佳时机、移植前的准备、移植后的治疗及并发症的防治、干细胞移植与诱导新生肿瘤的关系等, 对于干细胞移植的治疗选择不能盲目的跟风尝试, 应理性对待, 需要大量样本的研究去评估疗效, 相信将来干细胞移植会成为难治性UC的重要治疗手段。

5 粪菌移植对UC的治疗

肠道微生物群在UC发病机制中起着重要的作用, 肠道菌群紊乱引起肠道固有免疫的异常激活可致UC患者症状的持续反复发作, 近年来粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)引起了广泛关注, 对于经标准治疗效果不佳的UC患者具有一定的疗效。FMT是将来自供菌者含有肠道菌群的粪便提取物移植到患者肠道内, 重建肠道菌群来治疗疾病的一种方法。1989年首例UC患者接受FMT治疗后出现持续性临床及病理组织学治愈^[47]。Moayyedi等^[48]在一项实验中纳入75例经治疗仍处于活动期的成人UC患者, 在38例患者通过保留灌肠途径进行FMT治疗(1次/wk, 共6 wk), 有9例在接受治疗7 wk后获得病情缓解(24%), 而安慰剂组(安慰剂为水)只有2例病情缓解, 疗效有统计学差异, 不良反应无统计学差异。Borody等^[49]认为UC患者行FMT治疗需多次, 每日给予灌肠共14 d, 随后每2 d 1次渐转每周3次、2次、1次, 同步记录临床反应, 于12 wk在无肠

■名词解释

黏附分子: 由细胞产生存在于细胞表面或细胞外基质中, 大多数为糖蛋白, 通过受体与配体结合的形式参与细胞的识别、信号的传导、细胞增殖与分化、肿瘤转移等一系列重要的生理和病理过程。

同行评价

本文综述UC药物治疗的方方面面,有一定的临床价值和临床实用意义。

道清洗条件下行结肠镜检查进行疗效评估。目前移植途径多种多样,上消化道如经鼻胃管、胃镜等;中消化道如经鼻空肠管、盲肠造口置管等;下消化道如经结肠镜、保留灌肠等,或几种方式联合使用,选用何种方式,应视具体情况而定^[50]。

FMT的途径、剂量及如何联合其他药物无系统的疗效评价分析,缺乏大样本的随机对照试验及长时间的随访观察,且目前FMT由于其供体选择的复杂性、粪便制作过程的繁琐性以及目前尚未观察到但可能存在的长期不良反应等原因,无足够的证据证明FMT对UC患者的有效性及安全性,使其在临床上的应用仍较为局限,所以该方法应用于临床还需进一步的研究。当然标准化的FMT将来可能成为UC的重要辅助治疗。

6 中草药对UC的治疗

近年来,中草药治疗UC越来越广泛的应用于临床,其最常见的形式为替代和补充治疗,从基础研究到临床应用的探索已证实中草药的生物活性,用法主要有中草药灌肠、内服或者内服加灌肠,联合治疗要优于单一治疗^[51]。常见的中草药有芦荟凝胶、丁酸盐,直立委陵菜提取物,小麦草汁,姜黄素等。

6.1 芦荟凝胶 在治疗UC具有良好的效果,其作用机制为可抑制前列腺素E₂和白介素(interleukin, IL)-8的分泌,抑制活性氧的产生,但不影响血栓素在人类结肠黏膜的产生^[52]。Langmead等^[53]在一个随机、双盲、对照试验中,对44个轻度或中度UC住院患者口服芦荟凝胶及安慰剂,每天200 mL,治疗4 wk后发现口服芦荟凝胶组的患者结肠炎活动指数下降,但内镜下两组的变化无差异性,说明其对UC有治疗效果,但对黏膜的修复效果不明显。所以对于轻或中度且肠道黏膜病变较轻的患者可适用。

6.2 丁酸盐 是一种短链脂肪酸,是肠道细菌分解未被吸收的碳水化合物的代谢产物,也是肠道上皮细胞的主要能源物质^[54,55]。通过补充丁酸盐,可减少中性粒细胞的浸润缓解肠道炎症^[56],也可通过增加结肠黏膜中与黏膜修复相关的TGF-β1表达加速UC黏膜的损伤修复,并通过上调IL-10及下调IL-8分泌使促炎细胞因子与抗炎细胞因子平衡,并通过抑制促炎细胞因子

信号通路而发挥抗炎效应。Wan等^[57]在对25个活动期UC患者进行治疗观察中发现,每日服用丁酸盐4 g联合美沙拉嗪效果相比单用美沙拉嗪明显改善患者的疾病活动,而且组织学及内镜下观察疾病活动指数也有改善。丁酸盐灌肠也有类似效果^[58-60]。所以对于肠道黏膜病变较重的活动期患者可考虑丁酸盐口服或者灌肠治疗。

6.3 直立委陵菜提取物 其中含有大量的单宁酸,单宁酸具有清除过氧化物的作用,同时直立委陵菜对腹泻及肠道炎症有治疗作用,在体外他的抗炎、抗氧化、调节细菌生长也被研究证实^[61,62]。Huber等^[63]在治疗观察中发现16例活动性UC患者每日口服直立委陵菜提取物2400 mg后,疾病临床活动指数和C反应蛋白降低,停止治疗时所有患者临床活动指数提高,且观察到药物没有明显的不良反应。在临床上一些C反应蛋白较高或肠道炎症较重的患者口服直立委陵菜提取物是较好的选择。

6.4 小麦草汁 已经被用于治疗各种肠道炎症和地中海贫血,小麦草汁具有抗氧化、抑制促炎细胞因子产生的作用^[64],其对于UC的治疗有临床数据的报道,能显著减少炎症活动。Ben-Arye等^[65]进行一个随机双盲实验,24例左半UC活动期患者,分别于第1日服用20 mL小麦草汁或安慰剂,以后每日增加20 mL,第5天加至100 mL,治疗1 mo后评价发现,小麦草汁组患者的直肠出血、大便次数、腹痛症状较安慰剂组改善,而小麦草汁的最大不良反应为恶心。所以针对左半结肠及直肠段特别是有活动性出血的UC患者,每日服用小麦草汁100 mL有不错的效果。

6.5 姜黄素 是一种从姜科植物姜黄提取的一种色素,为酸性多酚类物质。姜黄素具有抑制促炎细胞因子产生,抑制中性粒细胞的趋化和化学增殖现象及抑制趋化因子的表达来抑制结肠炎症。对UC还具有抗氧化应激、抗细胞凋亡等作用^[66]。Larmonier等^[67]在实验中,观察轻到中度的45例UC患者,分别口服5-氨基水杨酸联合姜黄素灌肠(140 mg溶于20 mL水中)或安慰剂灌肠,结果显示使用姜黄素灌肠治疗的患者其疾病活动性得到改善。联合传统药物柳氮磺胺吡啶治疗有明显的抗炎效果^[68]。Hanai等^[69]对89例被诊断为静止期UC的患者进行治疗观察,其中45个使用姜黄素早晚各1 g联合柳氮磺

吡啶或氨基水杨酸, 44个患者接受安慰剂和柳氮磺吡啶或氨基水杨酸治疗, 结果示接受姜黄素治疗明显改善了患者的临床活动指数和内镜指数评分, 能够缓解静止期UC患者的复发。虽然中草药用于治疗UC被证实有疗效, 但目前对于中草药使用的安全性还没有权威的说明指南, 一些研究人员质疑中草药对肝脏及肾脏有损害作用, 而且中草药内包含大量混合成分, 具体哪种成分起作用还没有彻底研究清楚, 所以对中草药的安全性及长期应用上需要深入的研究。

7 CO对UC的治疗

CO作为一个内生防守气态分子可减少炎症反应和各器官组织损伤, 包括肠道炎症^[70]。内源性CO是血红素在血红素加氧酶作用后的3个产物之一, 另外两个是 Fe^{2+} 及胆绿素。血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)的诱导型HO-1, 通过其抗炎、抗凋亡、抗氧化的不同机制而发挥强大的细胞保护作用。有资料证明抑制HO-1的活性可加重以小鼠为模型的实验性结肠炎^[71], 增加HO-1的表达显著减弱了小鼠的结肠炎症, HO-1的抗炎及细胞保护作用与他的最终产物CO有关^[72]。有趣的是, Lunney等^[73]研究表明在结肠炎症的患者中, 吸烟可降低肠道炎症并发症的产生, 这说明吸烟可能对大肠有保护作用, CO就是香烟的组成成分之一。以上证据表明CO可作为治疗UC的治疗手段。外源性CO可经直肠进入肠腔抑制肠道炎症, 而且不增加血CO的浓度, 这是一种安全的治疗途径^[74]。尽管还需要进一步的研究来阐明CO对肠道炎症的作用, 但CO作为一种新的治疗分子有很大的潜力。

8 结论

UC有不同临床阶段, 如缓解期或活动期UC、病变局限或病变广泛UC、轻中重度UC等, 其治疗策略也不同, 所以应根据患者具体情况, 实行个体化治疗原则。当前的治疗手段因多方面的因素还不能完全的控制病情, 进一步的研究是必须的, 所以改善已有的治疗方法开展新的治疗思路才能实现更好的效果。在干细胞移植、粪菌移植等治疗方法还未成熟时, 传统治疗UC药物在临床的治疗中仍为主要手段, 根据患者的实际情况, 遵循安全、有效、经济

的原则选用药物或者方法, 尽临床医生最大的努力来控制病情及减轻患者的痛苦, 所以对于UC治疗的还需更深入的研究。

9 参考文献

- 1 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]
- 2 Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182 [PMID: 19086963 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x]
- 3 李舒, 李世荣, 盛剑秋. 5-氨基水杨酸在炎症性肠病中的应用. *胃肠病学* 2016; 21: 250-252
- 4 张恒斌. 美沙拉嗪不同给药方式对溃疡性结肠炎患者疗效与安全性的影响. *现代医学* 2016; 14: 183-186
- 5 Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, Lyne A, Stephenson D, Palmen M, Joseph RE. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66-75; quiz 432-433 [PMID: 17241860 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.011]
- 6 Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, Rivera M, Paoluzi P. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1111-1119 [PMID: 15854173 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02458.x]
- 7 Green JR, Lobo AJ, Holdsworth CD, Leicester RJ, Gibson JA, Kerr GD, Hodgson HJ, Parkins KJ, Taylor MD. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 15-22 [PMID: 9428213 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70627-4]
- 8 Green JR, Mansfield JC, Gibson JA, Kerr GD, Thornton PC. A double-blind comparison of balsalazide, 6.75 g daily, and sulfasalazine, 3 g daily, in patients with newly diagnosed or relapsed active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 61-68 [PMID: 11856079 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01150.x]
- 9 Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-189 [PMID: 14723609 DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x]
- 10 朱芳丽, 李秀荣, 张晓岚. 重度溃疡性结肠炎的治疗进展. *临床药物治疗杂志* 2010; 8: 33-37
- 11 Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549-553 [PMID: 8823568]
- 12 Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid

- therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 590-599; quiz 600 [PMID: 21407179 DOI: 10.1038/ajg.2011.70]
- 13 Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, Sreekumar R, Jelinek D, McKean DJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ, Egan LJ. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312: 537-545 [PMID: 15388785 DOI: 10.1124/jpet.104.074815]
 - 14 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16 [PMID: 15306569 DOI: 10.1136/gut.2004.043372]
 - 15 Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238 [PMID: 18485129 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03732.x]
 - 16 Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Otley A, Rosh J, Pfefferkorn M, Mack D, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Mezzoff A, Leleiko N, Keljo D, Crandall W. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 949-954 [PMID: 18306311 DOI: 10.1002/ibd.20412]
 - 17 Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E, Annese V, D'Albasio G, Manes G, Travis S, Porro GB, Ardizzone S. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2760-2767 [PMID: 19623172 DOI: 10.1038/ajg.2009.410]
 - 18 Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, Bloom SL. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine /mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 614-620 [PMID: 19552632 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04073.x]
 - 19 Cheifetz AS, Stern J, Garud S, Galdstein E, Malter L, Moss AC, Present DH. Cyclosporine is safe and effective in patients with severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 107-112 [PMID: 20679905 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e883dd]
 - 20 Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 543-557 [PMID: 20951917 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.018]
 - 21 谭兵, 李瑜元, 聂玉强. 抗肿瘤坏死因子- α 治疗的研究进展. *国际内科学杂志* 2007; 34: 143-147, 158
 - 22 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
 - 23 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137: 1250-1260; quiz 1520 [PMID: 19596014 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.061]
 - 24 Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, Viscido A, Annese V, Riegler G, Meucci G, Marrollo M, Sostegni R, Gasbarrini A, Peralta S, Prantera C. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 747-756 [PMID: 17697208 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03415.x]
 - 25 Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915 [PMID: 23063316 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8]
 - 26 Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-767 [PMID: 19174781 DOI: 10.1038/ajg.2008.88]
 - 27 Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.e1-3 [PMID: 22062358 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032]
 - 28 Tursi A, Elisei W, Picchio M, Penna A, Forti G, Giorgetti GM, Faggiani R, Zampalèta C, Pelecca G, Brandimarte G. Effectiveness of adalimumab for ambulatory ulcerative colitis patients after failure of infliximab treatment: a first "real-life" experience in primary gastroenterology centers in Italy. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 369-373 [PMID: 25331091]
 - 29 Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507 [PMID: 15958805 DOI: 10.1056/NEJMoa042982]
 - 30 Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710 [PMID: 23964932 DOI: 10.1056/NEJMoa1215734]
 - 31 Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616-624 [PMID: 22894574 DOI: 10.1056/NEJMoa1112168]
 - 32 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms

- of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
- 33 Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, Summers R, Mekhjian H, Greenberger N, Kelly M. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-1075 [PMID: 1916494 DOI: 10.1136/gut.32.9.1071]
 - 34 Petrof EO, Claud EC, Sun J, Abramova T, Guo Y, Waypa TS, He SM, Nakagawa Y, Chang EB. Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NF-kappaB pathways and inhibits proteasome function. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1537-1547 [PMID: 19373789 DOI: 10.1002/ibd.20930]
 - 35 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: 1202-129, 1209.e1 [PMID: 19631292 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.016]
 - 36 刘勇, 谭瑞明. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察. *吉林医学* 2010; 31: 2228-2230
 - 37 Okamoto R, Watanabe M. Cellular and molecular mechanisms of the epithelial repair in IBD. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S34-S38 [PMID: 16184419 DOI: 10.1007/s10620-005-2804-5]
 - 38 Okamoto R, Watanabe M. Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1-6 [PMID: 14767727 DOI: 10.1007/s00535-003-1259-8]
 - 39 段征, 徐艳华, 陈小云, 汪维伟. 间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎大鼠体内的迁移. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 1152-1155
 - 40 段进粮, 聂玉强, 李瑜元, 杜艳蕾, 沙卫红, 何慧华, 董伟华. 大鼠骨髓间充质干细胞移植后在溃疡性结肠炎模型肠道的定位. *广州医学院学报* 2006; 34: 1-4
 - 41 张夏梦, 寿折星, 陈望隆, 张继红, 马泽洪, 任俊红. 骨髓间充质干细胞可分化为溃疡性结肠炎大鼠结肠组织上皮细胞. *基础医学与临床* 2015: 1325-1330
 - 42 Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal interactions between human mesenchymal stem cells and gammadelta T cells or invariant natural killer T cells. *Stem Cells* 2009; 27: 693-702 [PMID: 19096038 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0687]
 - 43 Gong Z, Niklason LE. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hMSCs). *FASEB J* 2008; 22: 1635-1648 [PMID: 18199698 DOI: 10.1096/fj.07-087924]
 - 44 Yabana T, Arimura Y, Tanaka H, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, Yamamoto H, Adachi Y, Sasaki Y, Isobe M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y. Enhancing epithelial engraftment of rat mesenchymal stem cells restores epithelial barrier integrity. *J Pathol* 2009; 218: 350-359 [PMID: 19291714 DOI: 10.1002/path.2535]
 - 45 杨波, 赵振林, 樊强. 自体骨髓间充质干细胞治疗溃疡性结肠炎疗效分析. *临床医药实践* 2015: 493-497
 - 46 Ince MN, Elliott DE. Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 681-696 [PMID: 17560420 DOI: 10.1016/j.suc.2007.03.005]
 - 47 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91183-5]
 - 48 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
 - 49 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 97-105 [PMID: 24257037 DOI: 10.1097/mog.000000000000027]
 - 50 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercos E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [PMID: 24467987 DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]
 - 51 Chen Q, Zhang H. Clinical study on 118 cases of ulcerative colitis treated by integration of traditional Chinese and Western medicine. *J Tradit Chin Med* 1999; 19: 163-165 [PMID: 10921142]
 - 52 Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa in vitro. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 521-527 [PMID: 14987320 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01874.x]
 - 53 Langmead L, Feakins RM, Goldthorpe S, Holt H, Tsironi E, De Silva A, Jewell DP, Rampton DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral aloe vera gel for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 739-747 [PMID: 15043514 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01902.x]
 - 54 Vermeiren J, Van den Abbeele P, Laukens D, Vigsnaes LK, De Vos M, Boon N, Van de Wiele T. Decreased colonization of fecal *Clostridium coccoides*/*Eubacterium rectale* species from ulcerative colitis patients in an in vitro dynamic gut model with mucin environment. *FEMS Microbiol Ecol* 2012; 79: 685-696 [PMID: 22092917 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2011.01252.x]
 - 55 Kumari R, Ahuja V, Paul J. Fluctuations in butyrate-producing bacteria in ulcerative colitis patients of North India. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3404-3414 [PMID: 23801832 DOI: 10.3748/wjg.v19.i22.3404]
 - 56 Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrão NR, Costa TF, Ferreira TM, Gomes-Santos AC, Faria AM, Peluzio MC, Cara DC, Alvarez-Leite JI. Oral administration of sodium butyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimental acute ulcerative colitis. *J Nutr Biochem* 2012; 23: 430-436 [PMID: 21658926 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.007]
 - 57 Wan P, Chen H, Guo Y, Bai AP. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14099-14104 [PMID: 25339799 DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14099]
 - 58 Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, Kasper H. Effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*

- 1992; 103: 51-56 [PMID: 1612357 DOI: 10.1016/0016-5085(92)91094-K]
- 59 Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2254-2259 [PMID: 8943981 DOI: 10.1007/BF02071409]
- 60 Patz J, Jacobsohn WZ, Gottschalk-Sabag S, Zeides S, Braverman DZ. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 731-734 [PMID: 8677939]
- 61 Bos MA, Vennat B, Meunier MT, Pouget MP, Pourrat A, Fialip J. Procyanidins from tormentil: antioxidant properties towards lipoperoxidation and anti-elastase activity. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 146-148 [PMID: 8820929 DOI: 10.1248/bpb.19.146]
- 62 Vennat B, Bos MA, Pourrat A, Bastide P. Procyanidins from tormentil: fractionation and study of the anti-radical activity towards superoxide anion. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1613-1615 [PMID: 7735205 DOI: 10.1248/bpb.17.1613]
- 63 Huber R, Dittfurth AV, Amann F, Güthlin C, Rostock M, Trittler R, Kümmerer K, Merfort I. Tormentil for active ulcerative colitis: an open-label, dose-escalating study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 834-838 [PMID: 17881930 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31804b2173]
- 64 Nicholas C, Batra S, Vargo MA, Voss OH, Gavrillin MA, Wewers MD, Guttridge DC, Grotewold E, Doseff AI. Apigenin blocks lipopolysaccharide-induced lethality in vivo and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF-kappaB through the suppression of p65 phosphorylation. *J Immunol* 2007; 179: 7121-7127 [PMID: 17982104 DOI: 10.4049/jimmunol.179.10.7121]
- 65 Ben-Arye E, Goldin E, Wengrower D, Stamper A, Kohn R, Berry E. Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 444-449 [PMID: 11989836 DOI: 10.1080/003655202317316088]
- 66 郭琳, 李昌平. 姜黄素对溃疡性结肠炎作用机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2863-2869
- 67 Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, Laubitz D, Janikashvili N, Larmonier N, Ghishan FK, Kiela PR. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 503-515 [PMID: 20629184 DOI: 10.1002/ibd.21391]
- 68 Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK, Rai T, Choudhury BN, Verma P, Deb R, Tiwari V, Rohatgi S, Dhingra R, Kedia S, Sharma PK, Makharia G, Ahuja V. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 208-214 [PMID: 24011514 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.08.006]
- 69 Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Mitsuyama K, Sata M, Yamada M, Iwaoka Y, Kanke K, Hiraishi H, Hirayama K, Arai H, Yoshii S, Uchijima M, Nagata T, Koide Y. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1502-1506 [PMID: 17101300 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.08.008]
- 70 Takagi T, Naito Y, Inoue M, Akagiri S, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Inhalation of carbon monoxide ameliorates collagen-induced arthritis in mice and regulates the articular expression of IL-1beta and MCP-1. *Inflammation* 2009; 32: 83-88 [PMID: 19214726 DOI: 10.1007/s10753-009-9106-6]
- 71 Morse D, Choi AM. Heme oxygenase-1: from bench to bedside. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 660-670 [PMID: 15901614 DOI: 10.1164/rccm.200404-465SO]
- 72 Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, Yoshikawa T. Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Gastroenterol* 2013; 48: 897-909 [PMID: 23188093 DOI: 10.1007/s00535-012-0719-4]
- 73 Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 997-1008 [PMID: 23072629 DOI: 10.1111/apt.12086]
- 74 Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Suzuki T, Tsuboi H, Mizushima K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Colonic insufflation with carbon monoxide gas inhibits the development of intestinal inflammation in rats. *Med Gas Res* 2012; 2: 23 [PMID: 22943587 DOI: 10.1186/2045-9912-2-23]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展

朱佳杰, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 刘珊, 魏玮

朱佳杰, 苏晓兰, 魏玮, 中国中医科学院望京医院脾胃病科
功能性胃肠病中医诊治北京市重点实验室 北京市 100102

朱佳杰, 郭宇, 李依洁, 北京中医药大学东直门医院脾胃病
科 北京市 100700

刘珊, 北京中医药大学基础医学院 北京市 100029

朱佳杰, 北京中医药大学在读博士, 主要从事中西医结合消化
病学研究。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, Nos. 81273746,
81573806.

作者贡献分布: 本文综述由朱佳杰、苏晓兰、郭宇、李依洁
及刘珊共同完成; 魏玮审校。

通讯作者: 魏玮, 教授, 主任医师, 100102, 北京市朝阳区望京
中环南路6号, 中国中医科学院望京医院脾胃病科。
sxxy@sina.com
电话: 010-84739187

收稿日期: 2016-05-21
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Effect of physical exercises on chronic constipation and underlying mechanisms

Jia-Jie Zhu, Xiao-Lan Su, Yu Guo, Yi-Jie Li, Shan Liu,
Wei Wei

Jia-Jie Zhu, Xiao-Lan Su, Wei Wei, Department of
Gastroenterology, Wangjing Hospital, China Academy
of Chinese Medical Sciences; Beijing Key Laboratory
of Functional Gastrointestinal Disorders Diagnosis and
Treatment of Traditional Chinese Medicine, Beijing
100102, China

Jia-Jie Zhu, Yu Guo, Yi-Jie Li, Department of Gastroen-
terology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of
Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Shan Liu, Basic Medical College, Beijing University of
Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, Nos. 81273746 and 81573806.

Correspondence to: Wei Wei, Professor, Chief Physician,
Department of Gastroenterology, Wangjing Hospital,
China Academy of Chinese Medical Sciences, 6 Wangjing
Zhonghuan South Road, Chaoyang District, Beijing
100102, China. sxxy@sina.com

Received: 2016-05-21
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

Chronic constipation is a very common clinical
condition with an increasing incidence. As
one of the effective interventions, physical
exercise can improve chronic constipation
through multiple mechanisms. This paper
aims to review the underlying mechanisms
with regard to psychology, intestinal motility,
gastrointestinal hormones and gut microflora.

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

Key Words: Constipation; Physical exercise; Mechanism

Zhu JJ, Su XL, Guo Y, Li YJ, Liu S, Wei W. Effect
of physical exercises on chronic constipation and
underlying mechanisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi
2016; 24(20): 3159-3163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3159>

摘要

慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其
发病率呈逐年上升趋势。运动是其有效的干
预手段之一, 其具体机制是多方面的。本文

背景资料

我国成年人慢性
便秘的发病率已
达4%-6%, 并呈
上升趋势, 其病
因多样, 其病因
多样, 且在结直
肠肿瘤等疾病的
发生中可能起重
要作用, 亦是心脑
血管意外事件的
一个常见诱因, 加
之患者常反复就
医, 造成了极大的
医疗费用负担。

同行评议者

王兵, 主任医师,
上海交通大学附
属第六人民医院
中医科

■ 研究前沿

既往研究多以胃肠道动力、激素等方面为切入点。随着“生物-社会-心理”医疗模式理念的不断深入, 心理因素越来越受重视。而近年来肠道微生态的研究成为热点之一。

从精神心理、肠道运动、胃肠道激素以及肠道微生态等四个方面对运动干预便秘的作用及机制进行了综述。

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

关键词: 便秘; 运动; 机制

核心提示: 慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其发病率呈逐年上升趋势。运动是其有效的干预手段之一, 其具体机制可能通过精神心理、肠道运动、胃肠道激素以及肠道微生态等四个方面。

朱佳杰, 苏晓兰, 郭宇, 李依洁, 刘珊, 魏玮. 运动对慢性便秘的干预作用及其机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3159-3163 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3159.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3159>

0 引言

慢性便秘是临床上一个极为常见的疾病, 其表现为排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 且病程 ≥ 6 mo^[1,2]。我国成年人慢性便秘的发病率已达4%-6%, 并呈上升趋势, 其病因多样, 与精神压力、性别、肥胖、文化程度、饮食结构、药物使用等均有一定关系^[3], 并且在结直肠肿瘤、阿尔茨海默病等疾病的发生中可能起重要作用, 亦是心脑血管意外事件的一个常见诱因。加之慢性便秘患者常反复就医, 造成了极大的医疗费用负担^[3,4], 故临床急需一种经济、简便的治疗方法。

有研究显示运动可减少便秘的发生, Dukas等^[5]对62036名中青年女性调查, 发现每天坚持适度运动者便秘的发生率更低(PR = 0.56, 95%CI: 0.44-0.70)。Chien等^[4]研究显示, 在台湾青少年中久坐是便秘的一个危险因素, 增加体育活动, 甚至是站立、行走都能减少便秘的发生。

1 运动的作用及机制

国内外研究均证实运动可减少便秘的发生, 而其具体机制可能有以下几方面。

1.1 改善心理状态 随着生物-心理-社会医学模式, 精神心理因素在便秘中的作用越来越被人们所重视。

国内一项纳入561例患者的多中心调查

显示, 慢性便秘人群中焦虑、抑郁发生率高达29.7%和50.7%, 且随着便秘严重程度的加重而加重^[6]。徐伟等^[7]研究发现, 心理应激可导致大鼠胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MOT)水平降低, 胃肠排空延长, 引发便秘。心理因素导致便秘的具体机制尚不清楚, 有学者认为长期的社会心理因素使患者处于慢性应激状态, 导致其情感中枢、植物神经中枢和神经内分泌中枢的功能降低, 抑制了胃肠运动, 最终导致便秘^[8]。

而运动能有效的兴奋人体主管情感的大脑右半球, 使人情绪愉悦, 精神振奋, 并能增强体质, 从而干预多种心理障碍, 如抑郁症、焦虑症、恐惧症、神经症、网瘾等^[9]。王泽军等^[10]发现, 运动能诱导成年人海马神经发生以及神经营养因子的表达增加, 从而发挥抗抑郁作用。赵越等^[11]以处方式登山运动对肠易激综合征进行干预, 与马来酸曲美布汀片对照组相比, 腹痛、腹胀、腹泻3种症状的改善率无明显差异($P>0.05$), 但便秘的改善率优于对照组($P<0.05$)。登山运动不仅可直接刺激胃肠蠕动, 改善消化道功能; 还可改善人际关系, 缓解焦虑、抑郁情绪^[12], 并促进 β -内啡肽的分泌, 使人处于愉悦轻松的状态^[13]。

1.2 促进肠道运动 肠道动力异常是便秘, 尤其是慢传输型及排便障碍型便秘极其重要的一个因素。适度的运动可提高胰蛋白酶、脂肪酶等物质的生物活性, 明显缩短胃肠排空时间, 增加肠道排空率, 改善消化系统的功能^[14], 缓解便秘。

刘彦琦等^[15]对60例便秘儿童进行直肠肛管测压, 发现其肛管最大收缩压高于正常儿童, 提示便秘儿童存在不同程度的直肠肛管区动力学异常; 其模拟排便时肛管压力及最大容量感觉阈值高于正常儿童, 提示便秘儿童对粪便刺激的感觉能力差, 从而可造成粪便长期滞留于肠道, 水分吸收多而导致便秘。经Logistic多元回归分析, 活动量小是造成便秘的第四大因素, 其OR值为6.532。其次, 妊娠期妇女由于孕激素的水平增高, 使肠道平滑肌张力下降, 肠道蠕动减慢, 造成便秘高发^[16], 而适度运动的可改善便秘症状^[17]。此外, Kim等^[18]研究显示步行活动可以改善肠镜患者的肠道准备, 说明运动可促进肠道运动, 加速肠道内容物及管腔内气体的排出^[19]。邵回龙等^[20]发现, 适宜的运动

■ 相关报道

Clarke发现运动员肠道微生态的多样性为正常人群的2倍, Mika以动物实验证实运动可增加大鼠肠道菌群的种类和数量, 这可能是运动干预便秘的作用机制之一。

可改善老年慢性便秘患者的心率变异性(heart rate variability, HRV), 通过改善自主神经功能, 恢复交感神经及迷走神经平衡, 调节肠道运动, 从而改善便秘症状。

1.3 调节胃肠激素 胃肠道可分泌多种激素, 以调节整个消化道的功能。激素水平紊乱是便秘的另一个重要原因^[21]。

徐伟等^[22]观察不同强度运动下大鼠为排空率、GAS和MOT的变化, 结果显示, 和空白对照组对比, 低强度运动组胃排空率和GAS较空白中有所上升, MOT明显升高($P<0.05$)。说明适当的运动可增加MOT的分泌, 对消化功能有良好的促进作用。乔德才等^[23]研究显示, 中等强度的运动可促进机体GAS和MOT的分泌, 对消化功能起一定的促进作用。

MOT作为一种兴奋性胃肠激素, 具有广泛的胃肠道运动促进作用, 能加速胃肠内容物的转运^[24], GAS能促进胃酸及胰液的分泌, 与胃动素具有类似的促排空作用, 两者协同, 具有调节胃肠动力的作用, 对便秘有一定的预防作用^[25]。

1.4 改善肠道微生态 肠道菌群失调亦可引起便秘^[21], 而随着近年来人们对肠道微生态认识的不断加深, 其重要性不断提升, 甚至有学者认为微生态的多样性将一个新的健康评价指标^[26]。

肠道正常菌群减少, 使得食物在肠道内酵解速度减慢, 粪便形成减少、减慢, 还可使肠道动力学改变, 导致粪便在肠道中滞留, 引起排便次数减少、粪质改变、排便困难、肛门阻塞感等^[27,28]。而运动被证实可改变肠道微生态^[29], Ray^[30]、Clarke等^[31]研究发现, 运动员在肠道微生态的多样性上比普通人群高出一倍(22门 vs 11门, 68科 vs 33科, 113属 vs 65属), 但其具体机制目前还未明确, 有学者认为激素、生理的改变以及脑-肠轴的存在可能发挥者重要的作用^[32]。

肠道微生物可释放儿茶酚胺、组胺等多种神经递质, 直接作用与肠道或通过脑-肠轴, 调节肠道的运动^[33]。Mika等^[34]发现, 大鼠的跑笼运动可增加拟杆菌门, 减少厚壁菌门, 这种变化可使大鼠增加能量消耗、减少脂肪的堆积、体型向瘦转变^[35]; 相反, 如果增加厚壁菌门, 减少拟杆菌门已被证实和肥胖症相关^[36], 而肥胖被公认为是便秘的一个危险因素^[3]。其次, 跑笼运动可增加双歧杆菌属^[34], 而双歧杆

菌的增加被证明可减轻焦虑^[37]和抑郁^[38]。此外, 双歧杆菌等益生菌还能发酵碳水化合物, 产生醋酸和乳酸等多种有机酸, 降低肠道pH值, 刺激肠道蠕动, 减少水分吸收, 促进粪便排出^[39]。

学者发现便秘患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌数量明显减少, 以微生态制剂干预后, 随着肠道微生态的改善, 便秘症状明显缓解, 其有效率可达69.05%-90.0%^[40-42]。

2 锻炼强度

运动作为一种应激源, 在适度的状态下可使大脑皮层兴奋性增强, 通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴, 促进胃肠激素的释放, 而胃肠激素水平的上升又促进各种消化液的分泌及消化道平滑肌的蠕动, 有利于胃肠运动功能^[23]。但高强度的运动可以激活皮质醇及其受体通路^[43,44], 增加肿瘤坏死因子等促炎细胞因子的表达, 又能诱导肠道氧化应激增强, 导致肠道淋巴细胞凋亡^[45,46], 还可抑制肠道IgA的合成、影响SIgA的合成, 抑制肠道免疫功能^[47], 此外, 高强度的运动还可使机体血液重新分配, 可导致胃肠道缺血, 损伤肠道黏膜上皮, 破坏肠道屏障, 引起内毒素入血^[48]。

目前尚无关于慢性便秘患者适宜运动量的定量研究, 参考美国运动医学会和美国心脏病协会对维持健康的运动量推荐^[49]: 每周至少5次持续30 min的轻度有氧运动, 如快走; 或每周至少3次持续20 min的高强度有氧运动, 如慢跑。此外, 周勇等^[50]观察太极拳及聚乙醇对功能性便秘的疗效, 显示太极拳疗效优于药物, 认为太极拳通过腹式呼吸, 按摩内脏, 促进胃肠道的蠕动以及消化液的分泌, 调节情绪, 降低心理应激等机制改善便秘症状。

总之, 运动可通过改善患者的心理状态, 促进胃肠道的运动, 调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态等方面缓解便秘症状。在锻炼方式上, 以温和的运动, 如太极拳、慢跑等更为适合。

3 结论

随着对胃肠道领域研究的不端深入, 肠道作为“第二大脑”的地位得到巩固, 加之近年来肠道菌群研究的广泛开展、“脑-肠-菌”轴概念的提出, 人们越来越意识到胃肠道是一个复杂的调控网络, 他涉及精神心理、免疫、内分泌、胃肠动力、微生态等多个方面, 且互相交

创新盘点

本文综合国内外相关文献, 对不同学者的研究结果进行分析讨论, 总结了精神心理、肠道运动、胃肠激素以及肠道微生态可能是运动干预便秘的作用机制。

■应用要点

我国慢性便秘的患病率呈逐年上升趋势, 患者常反复就医, 造成了巨大的医疗负担。运动作为一种非药物疗法, 融入患者的日常生活中, 易被接受, 且不造成任何经济负担, 是一种值得推广的有效方案。

织、互相影响^[51,52]。运动干预便秘的作用机制不仅是单一地改善患者的心理状态, 促进胃肠道的运动, 调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态, 这4个方面之间也存在着密切的关联, 而其互相之间如何影响、如何调控, 则需要我们进一步深入的研究。

4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
- 2 Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 18-25; quiz 26 [PMID: 21989145 DOI: 10.1038/ajg.2011.349]
- 3 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013, 武汉). *胃肠病学* 2013; 18: 605-612
- 4 Chien LY, Liou YM, Chang P. Low defaecation frequency in Taiwanese adolescents: association with dietary intake, physical activity and sedentary behaviour. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 381-386 [PMID: 21309885 DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01990.x]
- 5 Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1790-1796 [PMID: 12907334]
- 6 吴嘉媛, 刘晓红, 刘巍, 柯美云, 方秀才, 赵洪川, 张玫, 谢鹏雁, 郝建宇, 徐欣萍, 钱冬梅, 徐宝宏, 蓝宇, 龙峻标. 慢性便秘患者精神心理状况及生活质量调查—多中心临床调查. *中国实用内科杂志* 2009; 29: 237-239
- 7 徐伟, 孙维峰, 孙桂华, 梁静, 张娴娴, 刘玲, 李丽. 高强度运动及心理应激对大鼠胃排空及胃肠激素的影响. *解放军医学杂志* 2009; 34: 575-577
- 8 何红艳, 贺平. 功能性便秘的精神心理因素研究. *结直肠肝门外科* 2008; 14: 400-402
- 9 傅旭东, 杨建国. 大学生常见心理障碍的体育运动疗法. *福建体育科技* 2008; 27: 60-62
- 10 王泽军, 季浏, 褚昕宇. 运动抗抑郁作用的神经营养假说. *心理科学进展* 2010; 18: 1458-1467
- 11 赵越, 徐建乐, 卢盛明, 彭连刚. 处方式登山运动治疗肠易激综合征疗效观察. *中国疗养医学* 2013; 22: 618-619
- 12 刘柏青, 邱远. 登山锻炼对大学生体质、心理素质和心理健康水平的影响. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 6006-6009
- 13 马隽, 刘丽萍, 白文忠. β -内啡肽与运动行为的关系. *沈阳体育学院学报* 2005; 24: 60-63
- 14 李秀明, 袁建明, 曾令清, 付世建, 张耀光. 有氧运动训练对中华倒刺鲃幼鱼肠道排空及其数学模型选择的影响. *水生生物学报* 2015; 39: 1012-1018
- 15 刘彦琦, 苏秉忠. 儿童功能性便秘的肛门直肠动力学特点及危险因素分析. *中国儿童保健杂志* 2012; 20: 844-846
- 16 李薇. 妊娠便秘的中医治疗思辨. *辽宁中医药大学学报* 2006; 8: 92-93
- 17 梁珊瑚, 文萍, 叶新平, 郭志芬, 刘仕春, 任晓飞. 乳果糖辅以适度活动治疗妊娠期便秘的初步研究. *中华疾病控制杂志* 2009; 13: 598-599
- 18 Kim HS, Park DH, Kim JW, Jee MG, Baik SK,

- Kwon SO, Lee DK. Effectiveness of walking exercise as a bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1964-1969 [PMID: 16128940]
- 19 de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 533-538 [PMID: 19535976 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832e6776]
- 20 邵回龙, 姜新荣, 田翠环, 张红民. 老年慢性便秘患者自主神经功能变化与运动锻炼的关系. *中国现代医学杂志* 2003; 13: 62-64
- 21 张虹, 刘保延. 功能性便秘的病因研究. *河南中医* 2014; 34: 1423-1426
- 22 徐伟, 孙维峰, 孙桂华, 梁静, 张娴娴, 刘玲, 李丽. 不同强度运动对大鼠胃排空及胃肠激素变化的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2009; 17: 242-244
- 23 乔德才, 时晓响, 刘晓莉. 不同强度运动对体育专业女大学生胃肠激素和免疫物质的影. *中国运动医学杂志* 2008; 27: 735-737
- 24 周世庆, 宋玉环. 胃动素对消化道动力的影响. *现代实用医学* 2005; 17: 122-126
- 25 王郁金, 周永学, 张红, 闫曙光, 谢培, 满思艺. 功能性便秘大鼠在体结肠肌电及血清中胃动素、胃泌素的变化. *陕西中医* 2014; 35: 1256-1257
- 26 Shanahan F. Probiotics in perspective. *Gastroenterology* 2010; 139: 1808-1812 [PMID: 20965190 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.025]
- 27 Jayasimhan S, Yap NY, Roest Y, Rajandram R, Chin KF. Efficacy of microbial cell preparation in improving chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2013; 32: 928-934 [PMID: 23561636 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.03.004]
- 28 Mazlyn MM, Nagarajah LH, Fatimah A, Norimah AK, Goh KL. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1141-1147 [PMID: 23432408 DOI: 10.1111/jgh.12168]
- 29 Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, Gomes CP, Fernandes GR, Kruger RH, Pereira RW, Franco OL. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics* 2014; 15: 511 [PMID: 24952588 DOI: 10.1186/1471-2164-15-511]
- 30 Ray K. Gut microbiota. Tackling the effects of diet and exercise on the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 456 [PMID: 24957009 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.109]
- 31 Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, Hayes P, O'Reilly M, Jeffery IB, Wood-Martin R, Kerins DM, Quigley E, Ross RP, O'Toole PW, Molloy MG, Falvey E, Shanahan F, Cotter PD. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014; 63: 1913-1920 [PMID: 25021423 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541]
- 32 Liu TW, Park YM, Holscher HD, Padilla J, Scroggins RJ, Welly R, Britton SL, Koch LG, Vieira-Potter VJ, Swanson KS. Physical Activity Differentially Affects the Cecal Microbiota of Ovariectomized Female Rats Selectively Bred for High and Low Aerobic Capacity. *PLoS One* 2015; 10: e0136150 [PMID: 26301712 DOI: 10.1371/journal.pone.0136150]
- 33 Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and

- disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem* 2015; 71: 509-525 [PMID: 25749935 DOI: 10.1007/s13105-015-0390-3]
- 34 Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLoS One* 2015; 10: e0125889 [PMID: 26016739 DOI: 10.1371/journal.pone.0125889]
 - 35 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
 - 36 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
 - 37 Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnestock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 1132-1139 [PMID: 21988661]
 - 38 Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174 [PMID: 18456279 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009]
 - 39 李慧芬. 微生态制剂治疗便秘的药理和临床研究进展. *中国新药杂志* 2014; 23: 1146-1148
 - 40 周景欣, 袁杰利, 迟俐, 张新星. 双歧杆菌低聚果糖制剂对便秘人群肠道菌群的调整作用. *中国微生态学杂志* 2006; 18: 399-400
 - 41 余英. 老年性便秘与肠道菌群失调的相关性及药物干预性研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1133-1135
 - 42 陈方, 姚莉亚, 潘勇裕. 培菲康在肠道菌群失调中的双向调节作用. *中国医药导报* 2008; 10: 418-419
 - 43 Krüger K, Agnischock S, Lechtermann A, Tiwari S, Mishra M, Pilat C, Wagner A, Tweddell C, Gramlich I, Mooren FC. Intensive resistance exercise induces lymphocyte apoptosis via cortisol and glucocorticoid receptor-dependent pathways. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110: 1226-1232 [PMID: 21393471 DOI: 10.1152/jappphysiol.01295.2010]
 - 44 Cox SS, Speaker KJ, Beninson LA, Craig WC, Paton MM, Fleshner M. Adrenergic and glucocorticoid modulation of the sterile inflammatory response. *Brain Behav Immun* 2014; 36: 183-192 [PMID: 24321216 DOI: 10.1016/j.bbi.2013.11.018]
 - 45 Quadrilatero J, Hoffman-Goetz L. N-acetyl-L-cysteine inhibits exercise-induced lymphocyte apoptotic protein alterations. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 53-56 [PMID: 15632668]
 - 46 Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA. Effect of repeated exercise stress on caspase 3, Bcl-2, HSP 70 and CuZn-SOD protein expression in mouse intestinal lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 94-101 [PMID: 17561270]
 - 47 金其贯, 胡要娟, 金爱娜, 刘霞, 武倩倩, 王云峰. 不同模式的低氧运动训练对大鼠肠道体液免疫功能的影响. *中国运动医学杂志* 2015; 34: 764-769
 - 48 Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, Conn C, Dokladny K, Moseley P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med* 2014; 48: 980-986 [PMID: 23134759 DOI: 10.1136/bjsports-2012-091585]
 - 49 Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423-1434 [PMID: 17762377]
 - 50 周勇, 梁磊, 李虹, 李靖. 24式太极拳锻炼对功能性便秘患者的康复影响. *辽宁体育科技* 2015; 37: 52-54
 - 51 Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27144624 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027]
 - 52 Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, Quigley EM, Santos J, Vanner S, Vergnolle N, Zoetendal EG. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print] [PMID: 27144620 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.028]

同行评价

本文从运动干预便秘的作用及机制(改善患者的心理状态、促进胃肠道的运动、调节胃肠激素的分泌以及肠道微生态等)和锻炼方式选择的国内外最新研究进展做系统综述,对慢性便秘的临床防治具有很好的理论指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择

曹传坤, 孔德润

■背景资料

食管胃静脉曲张破裂出血 (esophago-gastric variceal bleeding, EGVB) 是肝硬化常见并发症, 病情凶险, 病死率高, 患者生活质量差。随着内镜技术的发展, 内镜下硬化剂注射术、内镜下静脉曲张套扎术、组织胶注射术对食管胃静脉曲张急诊止血和预防再出血有良好的临床效果。食管胃静脉曲张内镜治疗部位对疗效具有明显影响。单一内镜下治疗并发症多, 静脉曲张改善率低, 并发症多, 且再发出血率较高。内镜下联合治疗疗效好。

曹传坤, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022

曹传坤, 淮南东方医院集团总院消化内科 安徽省淮南市 232001

曹传坤, 主治医师, 主要从事门脉高压及其防治方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81271736。

作者贡献分布: 此课题由孔德润设计, 同时参与临床操作治疗及文章审核; 论文检索、采集数据、数据分析及论文写作由曹传坤完成。

通讯作者: 孔德润, 教授, 博士生导师, 230022, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。
kongderun168@163.com
电话: 0551-62922039

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices

Chuan-Kun Cao, De-Run Kong

Chuan-Kun Cao, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Chuan-Kun Cao, Department of Gastroenterology, Huainan Eastern Hospital, Huainan 232001, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81271736.

Correspondence to: De-Run Kong, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 230022, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2016-05-30

Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the therapeutics effects of precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices and observe the disappearance of blood vessels and side effects.

METHODS: One hundred and four patients with esophagogastric variceal bleeding who underwent precision endoscopic treatment were divided into three treatment groups: treatment above the cardia ($n = 68$), below the cardia ($n = 15$) and the combination of both ($n = 21$). The total effective rate, rate of improvement, rate of significant improvement, rebleeding rate and rate of complications were compared among the three groups.

RESULTS: The total effective rates, improvement rates and significant improve rates were 63.2%, 23.5% and 39.7%, respectively, for the group treated above the cardia; the corresponding percentages were 80.0%, 20.0% and 60.0% for the group treated below the cardia, and 90.5%, 28.6% and 61.9% for the combination group. There were significant differences in the total effective rate ($\chi^2 = 6.444$, $P = 0.039$) as well as the improvement rate and significant improvement rate ($\chi^2 = 6.235$, $P = 0.044$). The rebleeding rates at 2 wk and 3 mo after treatment were 11.8% and 19.1% for the group treated above the cardia, 6.7% and 13.3% for that below the cardia, and 9.5% and 14.3% for the combination group. There were no statistical differences in the rebleeding rates among the three groups

■同行评议者

刘爱群, 副主任
医师, 广西医科大学
附属肿瘤医院内科

($P > 0.05$). No serious complications occurred in all the three groups. The incidence rates of complications in the three groups were 30.9%, 33.3% and 38.1%, respectively, and there was no statistical difference among them ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The combination group had the best curative effect.

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

Key Words: Gastroesophageal varices; Precision; Endoscopy; Liver cirrhosis

Cao CK, Kong DR. Selective precision endoscopic treatment of gastroesophageal varices. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3164-3170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3164.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3164>

摘要

目的: 比较食管胃静脉曲张精准内镜治疗, 在贲门上方治疗组、贲门下方治疗组、贲门上方和下方联合治疗组3组的疗效, 观察血管消失及不良作用。

方法: 食管胃静脉曲张破裂出血患者104例, 精准内镜治疗分为贲门上方治疗组68例, 贲门下方治疗组15例, 贲门上方和下方联合治疗组21例。比较3组静脉曲张治疗的总有效率、有效率、显效率、再出血率、并发症发生率。

结果: 治疗后3组静脉曲张总改善率、有效率、显效率, 贲门上方组为63.2%、23.5%和39.7%, 贲门下方组为80.0%、20.0%和60.0%, 贲门上和下方联合治疗组90.5%、28.6%和61.9%。3组患者治疗后食管胃静脉曲张总有效率有统计学差异($\chi^2 = 6.444$, $P = 0.039$), 有效率、显效率有统计学差异($\chi^2 = 6.235$, $P = 0.044$)。治疗后2 wk和3 mo内再出血率, 贲门上方治疗组为11.8%和19.1%, 贲门下方治疗组为6.7%和13.3%, 贲门上方和下方联合治疗组为9.5%和14.3%。3组再出血率均很低, 但无统计学差异($P > 0.05$)。3组均无严重并发症发生, 3组间并发症的发生率分别为30.9%、33.3%和38.1%, 没有统计学差异($P > 0.05$)。

结论: 食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方和下方联合治疗疗效好。

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

关键词: 食管胃静脉曲张; 精准; 内镜; 肝硬化

核心提示: Le,g型食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方与贲门下方联合治疗, “逐条静脉逐点”在血管来源支精准断流, 提高了治疗的效率, 且操作简便安全。

曹传坤, 孔德润. 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3164-3170 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3164.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3164>

0 引言

食管胃静脉曲张破裂出血(esophago-gastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化常见并发症, 病情凶险, 病死率高。随着内镜技术的发展, 内镜下硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)和组织胶注射术对食管胃静脉曲张急诊止血和预防再出血有良好的临床效果。食管胃静脉曲张内镜治疗部位对疗效具有明显影响, 能否精准断流治疗关系到疗效, 目前尚缺少更多的临床研究。为比较食管胃静脉曲张内镜下不同部位治疗的疗效, 我们对2009-12/2015-11安徽医科大学第一附属医院消化内科住院的肝硬化伴EGVB患者, 从中筛选出食管曲张静脉与胃曲张静脉完全相通的食管胃静脉曲张104例^[1,2]。按精准内镜治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组、贲门下方治疗组、贲门上方和下方联合治疗组, 进行了回顾性对照研究, 重点比较3组治疗后静脉曲张改善的总有效率、有效率、显效率、再出血率、并发症发生率。

1 材料和方法

1.1 材料 病例资料来源于2009-12/2015-11安徽医科大学第一附属医院消化内科初次行内镜下治疗的EGVB的患者。纳入标准: (1)符合2000-09西安全国传染病与寄生虫病学术会议肝硬化诊断标准及门脉高压症的诊断标准^[3]; (2)食管曲张静脉与胃曲张静脉相通; (3)既往或近期有静脉曲张破裂出血史。排除标准: (1)既往接受过内镜下静脉曲张治疗或介入、手

■ 研究前沿

以往对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张, 常给予单一或分次处理, 有诱发出血的风险, 也不能一次性达到治疗目的。如何精准断流治疗, 提高疗效, 减少治疗次数, 减少并发症, 是临床亟待解决的问题。

■ 相关报道

曹立军报道急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血是一项安全可靠的方法, 治疗效果高于单一内镜下止血治疗。程文芳报道内镜胃静脉曲张组织胶注射后立即行食管曲张静脉套扎治疗食管胃静脉曲张安全有效。

表 1 3组患者一般情况比较

项目	贲门上方组(n = 68)	贲门下方组(n = 15)	上+下方组(n = 21)
男/女	5/23	8/7	17/4
年龄	51.07 ± 9.592	55.33 ± 12.046	51.84 ± 9.597
血红蛋白(g/L)	78.59 ± 20.686	77.60 ± 29.842	77.76 ± 19.692
Child-Pugh分级(A级/B级/C级)	18/44/6	5/9/1	8/13/0
静脉曲张程度(中/重度)	0/68	0/15	0/21

术等治疗者; (2)合并心功能衰竭、呼吸功能衰竭、非肝脏恶性肿瘤、精神性疾病或不能配合者等。最终纳入患者104例, 其中男70例, 女34例, 最小年龄27岁, 最大年龄73岁, 平均年龄43岁。按肝硬化病因: 乙型肝炎60例、丙型肝炎3例、酒精3例、自身免疫8例、乙型肝炎+酒精3例、酒精+药物1例、酒精+血吸虫1例、酒精+自身免疫1例、药物3例、血吸虫4例、不明原因17例。参照Sarin分类法^[4]将患者分为两个亚型: GOV1型(指食管曲张静脉延续至胃底小弯侧2-5 cm, 形态多呈直线)患者93例, GOV2型(指食管曲张静脉延续至胃底大弯侧, 曲张静脉多呈结节状)患者11例。根据治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组68例, 贲门下方治疗组16例, 贲门上方和下方联合治疗组21例。3组患者性别、年龄、血红蛋白、肝功能分级、静脉曲张程度经方差分析、 χ^2 检验或秩和检验, 差异无显著($P>0.05$), 具有可比性(表1)。胃镜, 日本Olympus公司, GIF-XQ260型电子胃镜; 注射针, 美国COOK公司, 可调式一次性注射针; 硬化剂, 陕西天宇有限公司, 聚桂醇注射液; 套扎器, 美国COOK公司, 6环套扎器; 组织胶, 德国贝朗公司, N-丁基A-氰基丙烯酸酯; 碘化油, 法国Guerbet公司生产。

1.2 方法

1.2.1 术前精确评估规划: 术前常规给予降门脉压力、止血及对症支持等治疗, 贫血较重的患者予输悬浮红细胞治疗。通过血清生化检查、影像学检查、Child-Pugh和MELD评分系统等评估肝脏储备功能。通过门静脉CTA影像学检查评估门脉血管以及侧枝循环血管的走行和分布, 尤其是对胃静脉曲张分流状态进行评估。术前行胃镜检查, 并规划内镜治疗部位和方式, 同时对套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量进行评估。患者签署知情同意书, 建立静脉通道, 并监测血压、心率、脉氧, 备

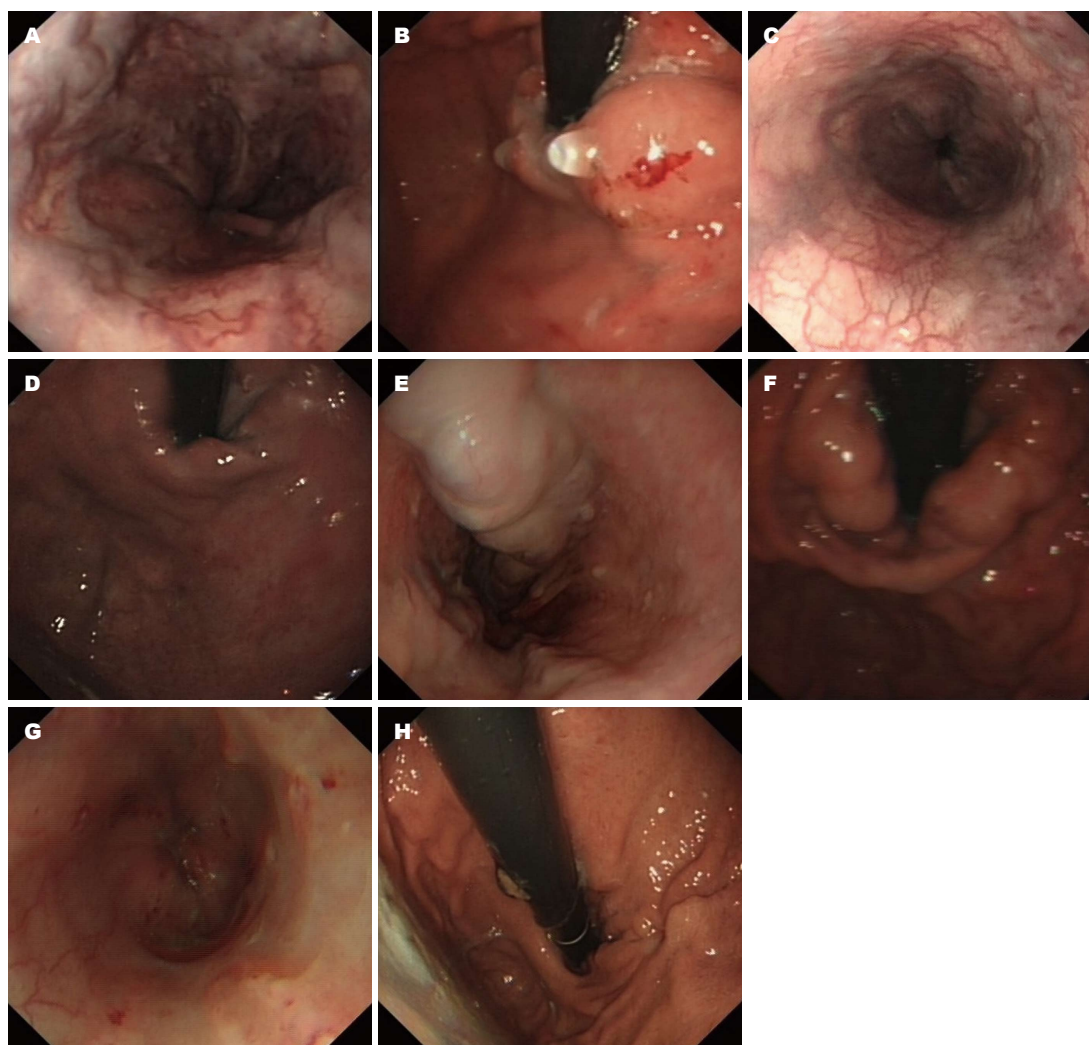
血、三腔二囊管等。

1.2.2 精准内镜治疗: 强调“血管来源支精准断流”治疗, 套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量根据血管大小、在来源支血管均应控制精准, 保证治疗的高效性。按精准内镜治疗部位不同, 分为贲门上方治疗组, 选择内镜治疗的部位位于贲门上方, 包括EIS和EVL; 贲门下方治疗组, 选择内镜治疗的部位位于贲门下方, 主要为组织胶注射术; 贲门上方和下方联合治疗组, 选择内镜治疗的部位为贲门上方和贲门下方联合治疗, 包括EIS+组织胶注射术和EVL+组织胶注射术。其中(1)EIS: 在贲门上方, 曲张静脉内注射, 每次1-4点, 每个点聚桂醇注射量4-10 mL, 一次总量一般不超过40 mL; (2)EVL: 在贲门上方, 从食管胃结合部开始, 螺旋形向口侧食管移动进行套扎, 每次5-10环, 2个环之间间隔1.5 cm左右; (3)组织胶注射术: 在贲门下方, 曲张静脉内注射, 采用“碘油-组织胶-碘油”三明治夹心法, 组织胶注射量为1-3 mL。

1.2.3 术后精良管理: 内镜治疗后密切观察生命体征, 有无出血征象。禁食24 h, 流质饮食1 wk。给予降门脉压、抑酸等治疗, 术后常规使用抗生素3-5 d预防感染。同时指导患者长期综合治疗, 定期复查, 如果病情需要则再次行内镜治疗。

1.2.4 分级标准: 食管静脉曲张可按食管静脉曲张形态、有无红色征及出血危险程度, 分轻、中、重3度。轻度(G1): 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 无红色征; 中度(G2): 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 有红色征或食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起但无红色征; 重度(G3): 食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起且有红色征或食管静脉曲张呈串珠状、结节状或瘤状(不论是否有红色征)^[2]。

1.2.5 观察指标及疗效评估: 随访1-6 mo, 观察并记录术后再出血、并发症发生情况。患者随



■创新盘点

既往内镜下治疗食管胃静脉曲张多数为单一治疗,静脉曲张改善率低,并发症多,且再发出血率较高。本文重点介绍了联合治疗,同时提出食管胃静脉曲张精准内镜治疗的理念,“逐条静脉逐点”在血管来源支精准断流,提高了疗效,降低再发出血率,减少了内镜下治疗次数。

图1 食管胃曲张静脉贲门上方和下方联合治疗前后的比较。A-D: EVL+组织胶治疗前后的情况; E-H: EIS+组织胶治疗前后情况。A, E: 治疗前食管重度静脉曲张; B, F: 治疗前胃底瘤状静脉曲张; C, G: 治疗后食管曲张静脉基本消失; D, H: 治疗后胃曲张静脉基本消失。

访截止曲张静脉基本消失或第二次内镜下治疗。术后1-6 mo复查胃镜观察疗效,内镜下曲张静脉特征的评估由固定人员操作。参照消化内镜学会2009年消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案,参考过去的经验^[5-7],设定疗效评估方法如下: (1)显效: 食管曲张静脉形态变为中度以下同时红色征消失者,且胃底曲张静脉团变为条索状并缩小超过50%者; (2)有效: 食管曲张静脉形态变为中度以下但红色征未消失或仅有红色征消失者,且胃底曲张静脉团块缩小25%-50%者; (3)无效: 除显效和有效外均视为无效; (4)总改善例数=显效例数+有效例数。

统计学处理 采用SPSS22.0统计学软件对数据进行分析,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,采用方差分析进行比较。计数资料以率的形式表

示,采用 χ^2 检验进行比较。等级资料采用秩和检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管胃静脉曲张改善情况 贲门上方组68例,显效27例(39.7%),有效16例(23.5%),无效25例,总改善43例(63.2%);贲门下方组15例,显效9例(60.0%),有效3例(20.0%),无效3例,总改善12例(80.0%);贲门上+下方组21例,显效13例(61.9%),有效6例(28.6%),无效2例,总改善19例(90.5%)。食管胃曲张静脉贲门上方和下方联合治疗前后的比较如图1所示。3组食管胃静脉曲张总改善率比较,经Fisher确切概率法检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.444, P = 0.039$)。3组食管胃静脉曲张显效率、有效率比较,经秩和检验,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.235, P = 0.044$)。

应用要点

对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张, 联合治疗优于单独治疗, 对于临床治疗, 具有一定的指导意义及实用性.

表 2 3组并发症发生率比较

分组	n	胸痛	上腹部不适	发热	吞咽困难或哽咽感	合计	并发症发生率(%)
贲门上方组	68	8	2	9	2	21	30.9
贲门下方组	15	1	2	2	0	5	33.3
贲门上+下方组	21	3	2	3	0	8	38.1

2.2 再出血情况 贲门上方组68例术后2 wk内再出血8例(11.8%), 术后3 mo内再出血13例(19.1%); 贲门下方组15例术后2 wk内再出血1例(6.7%), 术后3 mo内再出血2例(13.3%); 贲门上+下方组21例术后2 wk内再出血2例(9.5%), 术后3 mo内再出血3例(14.3%). 经 χ^2 检验, 再出血率3组同时比较及两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$). 由于3组再出血率均较低, 且样本量少, 因此无统计学差异.

2.3 并发症 表2所示: 3组均无异位栓塞、消化道穿孔、食管狭窄等严重并发症. 术后常见并发症有: 胸痛, 可以忍受, 经抑酸剂、黏膜保护剂等应用2-3 d后可缓解; 上腹部不适, 可忍受, 经抑酸剂应用2-3 d后可缓解; 吞咽困难或哽咽感, 一般3-5 d后可自行缓解; 发热, 体温常在37.5℃-38.5℃之间, 常予抗生素及对症处理后2-3 d后退热. 经 χ^2 检验, 3组之间并发症发生率没有差别($P>0.05$).

3 讨论

EGVB是常见的肝硬化严重并发症. 约50%的肝硬化患者存在胃食管静脉曲张, 每年约7%的肝硬化患者发展为静脉曲张, 每年约7%的肝硬化患者由小静脉曲张发展为大静脉曲张, 静脉曲张的年发生率为12%, 再出血的年发生率近60%^[8]. 近年由于诊断和治疗技术的快速发展, 急性静脉曲张出血的预后获改善, 但一次急性出血事件的6 wk病死率仍高达20%^[9]. 因此临床上控制静脉曲张急性出血及预防静脉曲张出血是极其重要的. 目前套扎治疗、硬化治疗和组织胶注射治疗均是内镜治疗食管胃静脉曲张出血的一线疗法^[10].

食管胃静脉曲张可见于约50%的肝硬化患者, 胃静脉曲张发生率可见于33.0%-72.4%的门静脉高压患者^[2]. 目前我国食管胃静脉曲张分类分级标准, 推荐使用LDRf分类方法^[12,11]. 食管曲张静脉与胃曲张静脉完全相通的食管

胃静脉曲张, 即为Le,g型食管胃静脉曲张, 是一种特殊类型的静脉曲张^[1,2]. 参考李兆申等的研究^[12-15], 在LDRf分型中, Le,g型食管胃静脉曲张存在数量约50%-67%, 这与安徽医科大学第一附属医院Le,g型食管胃静脉曲张占比基本一致. 同时, 胃静脉曲张相对于食管静脉曲张, 出血量大、凶险且不易控制, 死亡率高达10%-30%, 胃静脉曲张在出血自动停止后的再出血率非常高, 达35%-90%^[16,17]. 因此对于Le,g型食管胃静脉曲张, 临床工作中仅处理食管静脉曲张是很片面的. 因此, 本研究着重探讨Le,g型食管胃静脉曲张在二级预防中精准内镜治疗方法的选择.

精准内镜治疗是以经验医学和循证医学为基础, 相对于个体化医疗, 更加重视疾病深度特征以及内镜治疗和药物的高度精准性, 其操作性和实施性更强, 具有前瞻性、精准性、预防性、个体性、微创性和便利性的特点. 精准内镜治疗的策略包括: 术前精确评估规划、术中精准内镜治疗、术后精良管理3个方面. 最大化的消除静脉曲张, 最小创伤侵袭, 最少的并发症发生是食管胃静脉曲张精准内镜治疗追求的目标. 静脉曲张精准内镜治疗的术前精确评估规划: 包括肝脏储备功能的精确评估、门静脉CT血管造影(CT angiography, CTA)影像学评估、内镜治疗部位和方式的选择与用药评估. 术中精准内镜治疗: 内镜治疗技术和过程是精准内镜治疗的重点, 要体现出“精于术中”: (1)按术前内镜治疗规划在术中再次仔细观察评估, 确定或修订治疗计划; (2)采用术者熟悉的设备和技术, “逐条静脉逐点”在血管来源支进行治疗, 强调治疗的精确性. 套扎使用橡皮圈的环数、硬化剂和组织胶用量均应控制得当; (3)选择合适的内镜治疗部位和方法; (4)掌控内镜治疗进程, 确保安全, 应达到确切止血、最少出血、最小损伤的目的. 术后精良管理: 强调有始有终的良好而细致的术

后管理, 努力做到使患者术后在精神、心理和机体三方面同时快速康复. 恰当、及时的药物治疗, 如降门脉压药物、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和抗生素等, 同时预防、发现并及时处理可能的并发症. 指导患者长期综合治疗, 定期复查, 如果病情需要则再次行内镜治疗, 是提高患者远期生存, 改善生命质量的重要措施.

本研究中, 我们根据治疗部位进行分组, 依据曲张静脉部位和直径采取不同的内镜治疗方法. 贲门上方组采用EIS或EVL; 贲门下方治疗组, 采用组织胶注射术; 贲门上方和下方联合治疗组, 采用EIS+组织胶注射术或EVL+组织胶注射术. 104例患者均顺利完成内镜下治疗. 术后随访1-6 mo. 静脉曲张总改善率、有效率、显效率, 贲门上方组为63.2%、23.5%和39.7%, 贲门下方组为80.0%、20.0%和60.0%, 贲门上和下方联合治疗组90.5%、28.6%和61.9%. 贲门上方和下方联合治疗组明显优于其他两组.

2 wk和3 mo内再出血率, 贲门上方治疗组为11.8%和19.1%, 贲门下方治疗组为6.7%和13.3%, 贲门上方和下方联合治疗组为9.5%和14.3%. 由于3组再出血率均较低, 且样本量少, 因此无统计学差异.

患者术后随访时间为1-6 mo, 再出血率仅统计3 mo内, 因为部分患者于首次治疗后2-3 mo行第二次内镜下治疗, 因此如果统计较长时间的再出血率, 再次内镜治疗势必会影响对治疗疗效及再出血率的判断.

3组患者术后并发症主要为术后胸痛、上腹部不适、吞咽困难和发热, 并发症发生比例较低, 给予相应处理后, 均可明显缓解. 3组均无异位栓塞、消化道穿孔、食管狭窄等严重并发症发生. 内镜治疗常会引起一些并发症, 其中感染为术后常见的问题, 本研究中术后发热的比例较高. 相关研究显示, 内镜治疗后菌血症的发生率可达到35%^[18]. 未使用抗生素的患者, 内镜治疗后血浆内毒素及降钙素原水平增加, 因此对于肝功能代偿较差的Child-Pugh B、C级患者, 内镜治疗术后应考虑预防应用抗生素^[19]. 有些学者亦建议内镜治疗前预防应用抗生素, 可减少菌血症和自发性细菌性腹膜炎的发生^[20]. 安徽医科大学第一附属医院食管胃静脉曲张内镜治疗后常规应用抗生素3-5 d, 获得了较好的效果.

对于Le,g型食管胃静脉曲张的治疗, 单一EIS: 从食管静脉曲张内注射的硬化剂对胃静脉曲张可以起到治疗作用; 单一组织胶注射: 从胃静脉曲张注射的组织胶可以对食管静脉曲张达到治疗作用; 联合序贯治疗: 首先对胃静脉曲张进行组织胶治疗, 同时或择期再对食管静脉曲张进行套扎或硬化治疗^[2]. 以往对同时存在食管静脉曲张和胃静脉曲张, 常给予单一或分次处理, 有诱发出血的风险, 也不能一次性达到治疗目的. 安徽医科大学第一附属医院采用联合治疗的方案, 为贲门上方与下方联合治疗, 贲门上方即食管曲张静脉采用EIS或EVL, 贲门下方即胃曲张静脉采用组织胶注射术, 一次性治疗食管和胃静脉曲张, 相比单一方法及分次序贯治疗, 具有操作简便、疗效好、并发症少、住院时间短、住院费用少等优点, 既可以用于二级预防, 也可用于急诊止血. 该联合治疗的方案符合精准内镜治疗的理念.

目前国内大部分学者均认为EVL会加重胃静脉曲张^[1,21-23]. 因此对于对Le,g型食管胃静脉曲张的治疗, 不推荐单一EVL治疗. 如果组织胶注射术联合EVL, 将可避免EVL加重胃静脉曲张的可能.

总之, 精准内镜治疗作为一种理念, 一个努力方向, 是值得强调和鼓励的. Le,g型食管胃静脉曲张精准内镜治疗选择贲门上方与贲门下方联合治疗, 是安全、有效、可行的, 值得临床推广应用. 然而我们的病例样本量仍较少, 随访时间较短, 其远期疗效、再出血率及病死率等尚需更多的临床病例进一步观察、验证.

4 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009). 中华消化内镜杂志 2010; 27: 1-4
- 2 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志 2016; 55: 57-72
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会分会. 病毒性肝炎防治方案. 肝脏 2000; 5: 257-263
- 4 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890 DOI: 10.1002/hep.1840160607]
- 5 冀明, 王沧海, 于中麟, 张澍田. 国产组织粘合剂注射加套扎治疗食管胃底静脉曲张. 中华消化内镜杂志 2006; 23: 361-363
- 6 乔晓, 高宝芹, 马兴刚, 费素娟. 两种方式内镜下治

■名词解释

食管胃静脉曲张精准内镜治疗: 是一种理念, 一个努力方向, 强调“逐条静脉逐点”在血管来源支进行治疗, 精准断流.

同行评价

本文对食管胃静脉曲张三种治疗方式进行了比较, 指出联合治疗优于单独治疗, 符合临床治疗原则, 可为临床医师或内镜医师在治疗选择时提供有意义的参考, 具有一定的指导意义及实用性, 具有一定的学术价值。

- 7 曹立军, 贺学强, 张清勇, 沈林艳, 唐婷, 熊红, 熊君. 急诊内镜下组织胶注射术联合硬化-套扎术同步序贯治疗食管胃底静脉曲张出血58例. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5136-5143
- 8 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-832 [PMID: 20200386 DOI: 10.1056/NEJMra0901512]
- 9 Herrera JL. Management of acute variceal bleeding. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 347-357 [PMID: 24679499 DOI: 10.1016/j.cld.2014.01.001]
- 10 Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis GV, Leandro G, Samonakis D, Cholongitas E, Burroughs AK. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy* 2006; 38: 797-807 [PMID: 17001564 DOI: 10.1055/s-2006-944566]
- 11 令狐恩强. 一种新的内镜下静脉曲张分型方法初步探讨. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 505-506
- 12 李兆申, 王雯, 许国铭. 胃静脉曲张分类、诊断与治疗进展. 华人消化杂志 1998; 6: 342-344
- 13 吴云林, 吴巍, 史珩, 江凤翔, 林孜, 陆玮. 静脉曲张患者胃静脉曲张的内镜识别和分类. 胃肠病学 2007; 12: 335-338
- 14 朱春燕, 史珩, 吴云林, 杨蒲芳. 门脉高压胃静脉曲张的内镜分类. 临床消化病杂志 2008; 20: 273-276
- 15 李莉, 张文辉, 韩军, 王新真, 刘亭亭, 刘影, 向璐, 祁小宝, 金波, 李捍卫. 1078例食管胃静脉曲张内镜下表现特点. 中国内镜杂志 2014; 20: 157-160
- 16 Crisan D, Tantau M, Tantau A. Endoscopic management of bleeding gastric varices--an updated overview. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 413 [PMID: 25189661 DOI: 10.1007/s11894-014-0413-1]
- 17 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]
- 18 Poza Cordon J, Froilan Torres C, Burgos García A, Gea Rodriguez F, Suárez de Parga JM. Endoscopic management of esophageal varices. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 312-322 [PMID: 22816012 DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.312]
- 19 张兴光, 冯志杰, 蒋树林. 食管胃底静脉曲张内镜治疗后血浆内毒素及降钙素原的测定及临床意义. 中华消化内镜杂志 2015; 32: 171-174
- 20 Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1790-1796 [PMID: 24587656 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1790]
- 21 贾丽萍, 袁晓英, 向明确, 王丹, 沈洲立. 内镜下治疗食管静脉曲张对门脉高压性胃病及胃底静脉曲张的影响. 重庆医学 2010; 39: 584-585
- 22 王奎, 陈伟庆, 高健, 何松, 邱烈旺, 何璐, 吴素华, 梅浙川. 食管静脉曲张结扎术对胃静脉曲张及其出血的影响. 第三军医大学学报 2012; 34: 1117-1119
- 23 郝建宇, 吴东方, 王月增, 尚占民, 张杰, 刘正新, 张冬磊. 内镜下组织粘合剂注射联合套扎治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 75-76

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比

杨静文, 杨婷, 王冠华, 张瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君

杨静文, 杨婷, 张瑞, 张宏飞, 杨文君, 宁夏医科大学大学生力保持教育部重点实验室 宁夏医科大学总医院肿瘤研究所 宁夏回族自治区银川市 750004

杨静文, 杨婷, 杨文君, 宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏回族自治区银川市 750004

王冠华, 宁夏医科大学总医院心脑血管病医院心胸外科 宁夏回族自治区银川市 750002

王宁菊, 宁夏医科大学总医院肿瘤内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨少奇, 阮继刚, 宁夏医科大学总医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

杨静文, 主要从事肿瘤与营养方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 30860320, 81460434.

作者贡献分布: 此课题由杨文君设计; 由杨婷、王冠华、张瑞及张宏飞收集数据; 由杨静文统计分析数据; 由王宁菊、杨少奇及阮继刚提供临床指导; 论文撰写由杨静文与杨文君完成。

通讯作者: 杨文君, 教授, 750004, 宁夏银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学大学生力保持教育部重点实验室, 总医院肿瘤研究所. yw001@nxmu.edu.cn
电话: 0951-6980092

收稿日期: 2016-05-30
修回日期: 2016-06-28
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-07-18

Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer in Ningxia

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Guan-Hua Wang, Rui Zhang, Ning-Ju Wang, Hong-Fei Zhang, Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Wen-Jun Yang

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Rui Zhang, Hong-Fei Zhang,

Wen-Jun Yang, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education); Cancer Institute of the General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jing-Wen Yang, Ting Yang, Wen-Jun Yang, College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Guan-Hua Wang, Department of Cardio-Thoracic Surgery, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Ning-Ju Wang, Department of Medical Oncology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Shao-Qi Yang, Ji-Gang Ruan, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30860320 and 81460434.

Correspondence to: Wen-Jun Yang, Professor, Key Laboratory of Fertility Preservation and Maintenance (Ministry of Education); Cancer Institute of the General Hospital, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. yw001@nxmu.edu.cn

Received: 2016-05-30
Revised: 2016-06-28
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To retrospectively analyze the clinical biological characteristics and prognosis of Hui and Han patients with esophageal cancer (EC) in Ningxia.

METHODS: A total of 794 EC patients hospitalized at the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2003 to December

■背景资料

宁夏地处我国西北, 是回族聚集区。本研究通过回顾性分析2003-2012年宁夏医科大学总医院食管癌手术患者的临床生物学特征及预后对比分析, 了解其在宁夏回汉族患者中食管癌的情况, 探究食管癌发生发展现状, 为临床食管癌手术患者的诊治提供参考依据。

■同行评议者

王军, 主任医师, 河北医科大学第四医院放疗一科; 王雅捷, 教授, 主任医师, 北京军区总医院放疗科; 陈晓, 教授, 副主任医师, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室

■ 研究前沿

我国食管癌高发, 但是目前宁夏地区针对回、汉族食管癌手术患者的临床生物学特征及预后对比分析还鲜有报道。本研究将针对794例回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析, 以探讨回、汉族食管癌患者的发病特点, 为临床食管癌患者的诊治提供参考依据。

2012 were involved. There were 117 (14.7%) Hui and 677 (85.3%) Han patients. All EC patients were diagnosed gastroscopically and pathologically. Clinical data, including age, gender, occupation, blood type, family history, alcohol addiction, pathological differentiation, tumor length, tumor location, pathological type, and TNM stage were collected and analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS18.0 software by the χ^2 test. Kaplan-Meier analysis was employed to estimate the survival time.

RESULTS: There were no statistically significant differences between Hui and Han patients in age, gender, or occupation ($\chi^2 = 3.100$, $P = 0.212$; $\chi^2 = 0.520$, $P = 0.471$; $\chi^2 = 7.094$, $P = 0.069$), but there were statistically significant differences in smoking and drinking history ($\chi^2 = 31.089$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 30.647$, $P = 0.000$). There were no statistically significant differences between Hui and Han patients in family medical history, ABO blood types ($\chi^2 = 0.707$, $P = 0.400$; $\chi^2 = 4.706$, $P = 0.319$), tumor size distribution ($\chi^2 = 0.450$, $P = 0.799$), pathological differentiation type ($\chi^2 = 1.534$, $P = 0.674$), tumor location ($\chi^2 = 1.878$, $P = 0.598$), and TNM stage ($\chi^2 = 5.201$, $P = 0.392$). Although there was no significant difference between the two groups in pathological types ($\chi^2 = 3.632$, $P = 0.304$), the pathological differentiation types of the two groups were mainly moderate or low. The median survival time of Hui and Han EC patients was 29 mo and 38 mo, and there was no statistically significant difference between them ($\chi^2 = 0.655$, $P = 0.418$).

CONCLUSION: Hui and Han EC patients have no significant differences in the majority of clinical biological characteristics and prognosis. Both groups of EC patients are mainly elderly males with smoking and drinking history. The differentiation is mainly moderate or low differentiation with a poor prognosis.

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

Key Words: Esophageal cancer; Ethnic group; Clinical biological characteristics; Prognosis

Yang JW, Yang T, Wang GH, Zhang R, Wang NJ, Zhang HF, Yang SQ, Ruan JG, Yang WJ. Comparative analysis of clinical biological characteristics and prognosis between Hui and Han patients with esophageal cancer

in Ningxia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3171-3176 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3171.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3171>

摘要

目的: 回顾性分析宁夏回族自治区794例回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析。

方法: 选择2003-01-01/2012-12-31在宁夏医科大学总院住院治疗的794例回、汉族食管癌手术患者为研究对象, 所有患者均经胃镜和病理证实, 其中回族117例(14.7%), 汉族677例(85.3%)。收集整理包括年龄、性别、职业、血型、家族史、烟酒嗜好、病理分化、肿瘤长度、肿瘤部位、病理类型及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库。采用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析, 计数资料均采用 χ^2 检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法。

结果: 794例回、汉族食管癌患者在年龄构成上均以老年(≥ 60 岁)为主(54.7% vs 61.4%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 3.100$, $P = 0.212$); 回、汉族食管癌手术患者的性别构成均以男性为主(74.4% vs 77.4%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.520$, $P = 0.471$); 回、汉族食管癌患者在职业构成上均以农民为主(51.3% vs 38.7%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 7.094$, $P = 0.069$); 回、汉族食管癌患者在吸烟、饮酒方面, 两民族间分布差异有统计学意义($\chi^2 = 31.089$, $P < 0.0001$; $\chi^2 = 30.647$, $P < 0.0001$); 回、汉族食管癌患者在家族史、ABO血型分布构成上皆无统计学意义($\chi^2 = 0.707$, $P = 0.400$; $\chi^2 = 4.706$, $P = 0.319$); 回、汉族食管癌患者肿瘤长度和TNM分期在两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.450$, $P = 0.799$, $\chi^2 = 5.201$, $P = 0.392$); 回、汉族食管癌患者的病理类型均以鳞癌为主(86.3% vs 89.2%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.534$, $P = 0.674$); 回、汉族食管癌患者肿瘤位置均以胸中段为主(63.3% vs 53.6%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.878$, $P = 0.598$); 回、汉族食管癌手术患者间分化程度皆以中低分化为主(74.4% vs 81.6%), 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 3.632$, $P = 0.304$); 回、汉族患者中位生存时间分别为29 mo和38 mo, 两民族间生存时间差别无统计学意义($\chi^2 = 0.655$, $P = 0.418$)。

■ 相关报道

陈志峰等发现, 西北部的新疆、甘肃也存在食管癌高发区域, 特别是在我国少数民族哈萨克族食管癌高发, 但是目前针对回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析还鲜有报道。

结论: 宁夏回、汉族食管癌手术患者在大部分临床生物学特征及预后等因素方面均无明显差异. 两个民族食管癌手术患者均多见于中老年男性, 病理类型以鳞癌多见, 分化程度以中低分化为主, 预后及生存差.

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

关键词: 食管癌; 民族; 临床生物学特性; 预后

核心提示: 回顾性分析宁夏回族自治区794例食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析. 研究观察到回、汉族食管癌患者在吸烟饮酒史方面有差异性, 提示健康的生活方式和生活环境是预防食管癌发生发展的重点.

杨静文, 杨婷, 王冠华, 张瑞, 王宁菊, 张宏飞, 杨少奇, 阮继刚, 杨文君. 宁夏回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3171-3176 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3171.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3171>

0 引言

我国食管癌的发病呈明显的地区差异, 据全国防癌办公室第三次肿瘤普查资料显示, 我国食管癌居高不下的现状仍然持续, 如西北部的新疆、甘肃是食管癌的高发区域^[1], 特别哈萨克族的食管癌发病率位居我国少数民族前列^[2], 宁夏地处我国的西北, 是我国回族聚居区, 回族与哈萨克族具有相似的生活习惯, 目前针对回、汉族食管癌临床生物学特征的对比分析还鲜有报道. 全国3次死因回顾调查结果显示, 20世纪70年代食管癌死亡位居癌症死因的第2位, 90年代与21世纪初, 食管癌死亡位居癌症死因的第4位, 死亡率分别为16.75/10万、17.38/10万和15.21/10万; 同期宁夏食管癌的标化死亡率分别为15.68/10万、13.37/10万和8.17/10万^[3,4], 接近或低于全国同期水平, 本课题拟通过对宁夏医科大学总医院2003-2012年经胃镜、病理确诊的794例回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析, 以明确宁夏回、汉族食管癌发病特点, 为临床食管癌手术患者的诊治提供参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-01-01/2012-12-31在宁夏医科大学总院确诊并进行手术治疗的794例食管

癌患者为研究对象进行回顾性分析. 其中回族117例, 年龄33-80岁, 男性87例, 女性30例; 汉族677例, 年龄11-91岁, 男性524例, 女性153例. 食管癌组织学分型依据《实用外科病理学》, 将食管癌病理类型分为鳞癌、腺癌、小细胞癌. 食管癌分期参照2009年UICC国际TNM分期标准第7版, 统计时将I A及I B期归入I期, II A及II B期归入II期. 全部患者的临床资料如表1.

1.2 方法 利用宁夏医科大学总院病理科病案统计室查询系统, 查询在2003-01-01/2012-12-31确诊的经手术治疗的食管癌手术患者资料. 收集整理包括年龄、性别、职业、血型、家族史、烟酒嗜好、分化程度、病理类型、肿瘤长度及TNM分期等指标, 输入Excel表格, 建立数据库, 进行统计分析. 随访: 采用电话方式对整组患者进行随访. 随访内容包括: 生存状态、生存时间、死亡时间等. 生存期按患者手术日起计算, 以月为测度单位, 总生存时间定义为从手术日至死亡或末次随访的时间, 随访截止日期为2016-01-26.

统计学处理 将各项指标结果数量化, 用SPSS18.0统计软件对各项指标进行统计学分析. 其中, 计数资料均采用 χ^2 检验, 采用寿命表法计算中位生存时间, 单因素分析中生存分布采用Kaplan-Meier计算患者生存率, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 宁夏回、汉族食管癌手术患者的临床生物学特征比较 回、汉族食管癌患者年龄构成、性别构成及职业构成特点: 回、汉族食管癌手术患者以老年患者为主, 年龄构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 3.100, P = 0.212$). 回、汉族食管癌手术患者以男性居多, 回族患者男女比例为2.90 : 1; 汉族患者男女比例为3.42 : 1, 两民族间性别构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 0.520, P = 0.471$). 回、汉族食管癌手术患者均以农民为主, 职业构成分布差异无统计学意义($\chi^2 = 7.094, P = 0.069$)(表1).

回、汉族食管癌患者吸烟、饮酒史及家族史分布特点: 回、汉族食管癌患者有吸烟史者分别为37例和402例(31.6% vs 59.4%), 分布差异有统计学意义($\chi^2 = 31.089, P < 0.0001$). 回族食管癌患者有饮酒史者12例, 低于汉族

■ 创新盘点

本文系统回顾分析回、汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后差异, 结果显示回汉族食管癌患者皆好发于老年男性, 有吸烟饮酒史者. 此外, 研究对象病理类型以鳞癌多见, 但腺癌所占比例明显高于国内相关文献报道值, 值得关注和继续研究.

应用要点

本研究将针对794例回汉族食管癌手术患者临床生物学特征及预后对比分析, 为探讨回汉族食管癌发病特点提供询证依据, 为临床食管癌的预防及诊治提供参考依据。

表 1 794例回汉族食管癌手术患者情况描述

项目	回族(n = 117)	汉族(n = 677)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			3.100	0.212
≤40	4(3.4)	11(1.6)		
40-60	49(41.9)	250(36.9)		
≥60	64(54.7)	416(61.4)		
性别			0.520	0.471
男	87(74.4)	524(77.4)		
女	30(25.6)	153(22.6)		
职业			7.094	0.069
农民	60(51.3)	262(38.7)		
工人	12(10.3)	77(11.4)		
其他	24(20.5)	198(29.2)		
无	21(17.9)	140(20.7)		
吸烟			31.089	0.000
是	37(31.6)	402(59.4)		
否	80(68.4)	275(40.6)		
饮酒			30.647	0.000
是	12(10.3)	245(36.2)		
否	105(89.7)	432(63.8)		
家族史			0.707	0.400
有	18(15.4)	85(12.6)		
无	99(84.6)	592(87.4)		
血型			4.706	0.319
A	35(29.9)	176(26.0)		
B	28(23.9)	202(29.8)		
AB	10(8.5)	64(9.5)		
O	43(36.8)	213(31.5)		
肿瘤部位			1.878	0.598
上	6(20.0)	27(17.6)		
中	19(63.3)	82(53.6)		
下	4(13.3)	35(22.9)		
病理类型			1.534	0.674
鳞癌	101(86.3)	604(89.2)		
腺癌	8(6.8)	41(6.1)		
小细胞癌	1(0.9)	2(0.3)		
分化程度			3.632	0.304
高	19(16.2)	75(11.1)		
中	43(36.8)	284(41.9)		
低	44(37.6)	269(39.7)		
肿瘤长度(cm)			0.450	0.799
<5	45(38.5)	266(39.3)		
≥5	54(46.2)	293(43.3)		
TNM分期			5.201	0.392
0期	7(6.00)	36(5.30)		
I 期	38(32.5)	179(26.4)		
II 期	38(32.5)	246(36.3)		
III期	28(23.9)	154(22.7)		
IV期	5(4.3)	32(4.7)		

食管癌患者245例(10.3% vs 36.2%), 分布差异有统计学意义($\chi^2 = 30.647, P<0.0001$)。回、汉族食管癌患者有家族史者分别为18例和85例(15.4% vs 12.6%), 分布差异无统计学意义($\chi^2 =$

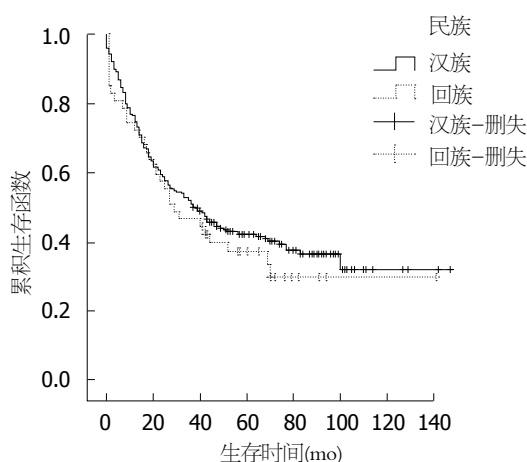


图1 宁夏回汉族食管癌手术患者生存曲线图。

0.707, $P = 0.400$)(表1)。

回、汉族食管癌患者的ABO血型、肿瘤长度及肿瘤位置分布特点: 回、汉族食管癌患者ABO血型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 4.706$, $P = 0.319$)。回、汉族食管癌患者均以肿瘤 ≥ 5 cm者为主, 两民族间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.450$, $P = 0.799$)。回、汉族食管癌患者肿瘤位置均以胸中段为主, 两民族间分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.878$, $P = 0.598$)(表1)。

回、汉族食管癌患者的病理类型、分化程度及TNM分型特点: 回、汉族食管癌均以鳞癌为主, 两民族间病理类型分布差异无统计学意义($\chi^2 = 1.534$, $P = 0.674$)。回、汉族食管癌手术患者以低、中分化为主, 两民族间病理分化程度分布差异无统计学意义($\chi^2 = 3.632$, $P = 0.304$)。回、汉族食管癌手术患者TNM分期以I、II期为主, 两民族间TNM分期分布差异无统计学意义($\chi^2 = 5.201$, $P = 0.392$)。

2.2 宁夏回、汉族食管癌患者预后分析 对宁夏回族自治区2003-2012年回、汉族食管癌患者进行预后分析, 电话回访到316例, 占39.80%(316/794), 其中回族47例, 汉族269例, 死亡例数分别为回族31例(66.0%), 汉族162例(60.0%), 截尾数据为535例, 占67.3%(535/794)。回、汉族中位生存时间分别为29 mo vs 38 mo, 汉族食管癌手术患者预后生存时间略长于回族患者(图1), 两民族间生存时间差别无统计学意义($\chi^2 = 0.655$, $P = 0.418$)。

3 讨论

食管癌是我国最常见的恶性消化道肿瘤之一。据研究报道, 我国在河北、河南、山西三省交

界的太行山南部地区, 发病率高达100/10万以上^[5], 位居世界首位。本研究通过对宁夏回族自治区794例回、汉族食管癌手术患者对比分析, 发现两民族间临床生物学特征及预后无显著性差异。此外, 研究数据显示回、汉族食管癌发病年龄主要集中于60岁及以上年龄段(分别为54.7%和61.4%), 这与文献报道一致^[6,7]。

长期以来多数文献支持我国食管癌的组织病理类型以鳞癌为主, 有别于西方国家食管癌患者以腺癌为主^[8,9]。李秀敏等^[10]关于食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理特点的变化分析显示食管癌患者中鳞癌占96.2%, 腺癌占2.1%。本研究中回、汉族食管癌患者病理类型皆以鳞癌为主, 分别为86.3%和89.2%, 但是腺癌达到6%以上(分别为6.8%和6.1%), 此外, 本研究中食管癌多发于食管中段(分别为63.3和53.6), 下段、上段次之, 与李秀敏等^[10]关于食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理特点的变化分析结果一致。

本研究统计结果还表明, 食管癌回族患者男女比例为2.90:1; 汉族患者男女比例为3.42:1, 据陈万青等^[7]关于2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析显示, 我国食管癌患者男女比例大约为2.29:1。对于男性较女性患病比例高的确切原因, 目前尚不清楚, 据余红平等^[11]的荟萃分析显示, 可能与男性吸烟饮酒率较高有关。

刘伯齐等^[12]在中国103个地区(涉及1.5亿人口)开展的吸烟与食管癌风险的病例对照研究显示, 吸烟为食管癌的重要危险因素。谭丽等^[13]关于环境因素与食管癌发病关系的研究发现, 饮酒是食管癌发病的危险因素。可能是由于烟草中含有促进肿瘤发生的N-亚硝基化合物、芳香族胺、多聚芳香族碳氢化合物、多种醛类等致癌物质^[14]。本研究数据发现宁夏汉族食管癌手术患者吸烟史达到59.4%。另外, 汉族食管癌手术患者饮酒比率也较高, 可能是由于酒精会刺激损伤食管黏膜, 长期饮酒可直接造成食管黏膜反复损伤、变性、坏死和增生, 最后可能导致癌变; 而且长期饮酒可使机体免疫功能低下, 成为肿瘤发生的一个前提条件。本研究中我们发现回族患者中吸烟、饮酒人数明显少于汉族患者, 这与回族信仰伊斯兰教, 视烟酒为禁忌的生活习俗相符。同时, 我们也观察到回族食管癌患者有吸烟、饮酒史者

■名词解释

截尾数据: 如果在规定的结束时间, 由于失访, 死亡, 未愈(未复发、病菌未转阴)等没有出现结果事件者称之为截尾, 从起点到截止期的时间称为截尾数据。

■ 同行评价

本研究回顾汉族食管癌手术患者的临床生物学特征发现回汉族患者间在多个方面并无明显差异,但在吸烟饮酒史方面有差异性,提示食管癌与一些生活习惯有关。文章设计合理,数据可靠,对流行病学研究有一定的参考价值。

也存在一定比率(吸烟31.6%, 饮酒10.3%),可能是随着社会发展,信息的多元化和共享方式的多样性以及文化的融合,使得回族聚居的传统格局和生活习俗逐渐被打破,许多回族居民的生活习惯受到其他民族人群不同程度影响所致。

既往研究^[15,16]表明,ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性,曹建桥等^[17]关于宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌血型研究结果显示A>O>B>AB,推测A型血患食管胃交界部腺癌的风险可能性大。此外,杨婷等^[18]关于宁夏回族自治区回、汉族胃癌的血型分布B>A>O>AB,显示B型血患者患胃癌的可能性高于其他血型。哈丽娜等^[19]针对回、汉族宁夏大学生血型分布的流调资料显示:B型与O型血分布接近,高于A型。我们关于宁夏回族自治区回、汉族食管癌的血型研究结果显示回汉族食管癌手术患者O(36.8%)>A(29.9%)>B(23.9),汉族食管癌手术患者O(31.5%)>B(29.8%)>A(26.0%),我们注意到无论回、汉族,O型血均高于其他血型,其中汉族患者的血型与哈丽娜等^[19]的研究血型分布接近,综合分析,O型血患食管癌的风险较大,具体原因和机制还有待于进一步探究。

总之,本研究数据显示宁夏回、汉族食管癌患者在多数临床生物学特征及预后方面无差异性。对于宁夏地区食管癌今后治疗方案的选择和预后的评估有一定的意义,但仍需要更多的实践资料及更深入的研究证实。积极开展食管癌的一级预防,并开展早期食管癌的筛查工作,做到早诊早治,防治结合,最大限度降低食管癌发病率,提高人群的健康水平。

4 参考文献

- 赫捷,邵康.中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策.中国癌症杂志 2011; 21: 501-504
- 陈志峰,董稚明.食管-胃交界腺癌地域发病特点与思考.中国肿瘤 2011; 38: 57-60
- 张思维,张敏,李光琳,魏文强,孟凡书,刘志才,郑荣寿,李霓,陈万青.2003-2007年中国食管癌发病与死亡分析.中国肿瘤 2012; 21: 241-247
- 李正直,郭东更,赵建华,郭忠琴,赵金明,张学明,冯月梅.宁夏地区消化系统恶性肿瘤死亡率变化趋势分析.上海医学 2007; 30: 61-63

- 贺晓,赵志敏,许浩,李秀敏.豫北社区不同诊断年龄食管癌患者生存质量调查.新乡医学院 2013; 40: 3771-3774
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 陈万青,郑荣寿,张思维,曾红梅,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
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
- Fritz A, Percy C, Jack A. International Classification of Diseases for Oncology. 3rd edition. Geneva: World Health Organization, 2000
- 李秀敏,赵志敏,常廷民,张渊智,周福有,王建坡,王立东,常扶保,郭涛,孔国强,张连群,侯晓华.食管癌高发区1259例食管癌患者临床病理与遗传易感性.世界华人消化杂志 2009; 17: 2367-2373
- 余红平,施倡元,么鸿雁.吸烟与食管癌关系的Meta分析.数理医药学杂志 2002; 15: 1-2
- 刘伯齐,姜晶梅,陈铮鸣,陈君石,张孔来,曾宪嘉,赵平, Jillian Boreham, 武燕平,黎均耀, Richard Peto. 中国103个地区吸烟与食管癌风险研究: 死因调查中的病例对照方法学研究.中华医学杂志 2006; 86: 380-385
- 谭丽,王茜,景学安.环境因素与食管癌发病关系的研究.泰山医学院学报 2010; 31: 376-378
- Stoner GD, Gupta A. Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1737-1746 [PMID: 11698334 DOI: 10.1093/carcin/22.11.1737]
- 彭敏飞,余素飞,王静,王冬莲.ABO血型与8种恶性肿瘤发生的危险度关系研究.中国卫生检验杂志 2014; 24: 811-813
- Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, Corley DA, Sharp L, Lagergren J. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2067-2076 [PMID: 20456945 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.03.032]
- 曹建桥,王冠华,杨文君,代国锋,张宏飞,谢琳,于梦雅,叶晓锋.宁夏回族自治区回、汉族食管胃交界部腺癌临床病理特征对比分析1524例.世界华人消化杂志 2015; 23: 1949-1955
- 杨婷,王冠华,杨明,张瑞,马占兵,张宏飞,谢琳,于梦雅,杨文君.宁夏回族自治区回、汉族胃癌临床病理特征及预后对比分析2106例.世界华人消化杂志 2015; 23: 4880-4886
- 哈丽娜,周学莹,于欣,安乾飞.宁夏医学类院校本科大学生血型分布状况调查分析.中国卫生统计 2013; 30: 751-752

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



药物性肝损伤患者的回顾性分析122例

徐琴, 刘浩, 张跃新

徐琴, 刘浩, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

徐琴, 主治医师, 主要从事肝病及感染性疾病方面的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会基金资助项目, No. TQGB2015 0252.

作者贡献分布: 本文撰写由徐琴完成; 课题设计及文章审校由张跃新完成; 数据收集由刘浩完成.

通讯作者: 张跃新, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心. zhangyx3103@163.com

收稿日期: 2016-05-26

修回日期: 2016-06-22

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Causes of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: China Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. TQGB20150252.

Correspondence to: Yue-Xin Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangyx3103@163.com

Received: 2016-05-26

Revised: 2016-06-22

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To analyze the type of drugs that induce liver injury, in order to improve doctors' and pharmacists' awareness of drug-induced liver injury.

METHODS: One hundred and twenty-two patients with drug-induced liver injury diagnosed from March 2012 to December 2014 were enrolled and retrospectively studied. Each case was assessed with RUCAM scale and got a score ≥ 3 points. Data were analyzed by rank sum test.

RESULTS: The top three types of drugs that induced liver injury in the 122 patients were antituberculous agents (29.51%), immunosuppressants and chemotherapeutics (24.59%), and traditional Chinese herbs (19.67%). There was no significant difference in the severity of liver injury or prognosis among the three clinical types ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Antituberculous drugs have become the main cause of drug-induced liver injury in Xinjiang. Liver function monitoring should be strengthened to prevent the occurrence of drug-induced liver injury.

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

Key Words: Drug-induced liver injury; Clinical type; Prognosis

Xu Q, Liu H, Zhang YX. Cause of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3177-3181 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3177>

背景资料

药物性肝损伤是临床上最常见和最严重的药物不良反应之一. 通过分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 可以帮助临床医师提高对该病的认识.

同行评议者

邢卉春, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病科

■ 研究背景

目前欧美等发达国家已先后建立了药物性肝损伤的注册系统和科研协作网络, 我国也创建了Hepatox网站, 通过记录千余种常见药物的肝损伤信息, 为临床医师处方潜在肝毒性药物及评估风险与收益提供了重要依据。

摘要

目的: 分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 提高临床医师对该病的认识, 为临床预防提供参考。

方法: 采用回顾性研究方法, 对2012-03/2014-12间于新疆医科大学第一附属医院住院治疗的RUCAM评分 ≥ 3 分的122例药物性肝损伤病例进行数据统计, 采用秩和检验进行统计学分析。

结果: 最常见的导致药物性肝损伤的药物为抗结核药(29.51%), 其次为化疗及免疫抑制药(24.59%)、中药(19.67%); 三种临床分型间的肝损伤严重程度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 三种临床分型间的预后比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 抗结核药已成为目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗结核治疗过程中的肝功监测, 防治药物性肝损伤的发生。

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

关键词: 药物性肝损伤; 临床分型; 预后

核心提示: 药物性肝损伤涉及药物种类繁多、发病机制复杂, 其临床类型、肝损伤严重程度及预后在人群中的个体差异性也很大。目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因。

徐琴, 刘浩, 张跃新. 药物性肝损伤患者的回顾性分析122例. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3177-3181 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3177>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤, 是最常见和最严重的药物不良反应之一^[1-3]。在临床上, 药物性肝损伤可表现为一过性的肝功能异常, 患者无明显的自觉症状或仅有轻度的乏力、恶心等消化道症状; 也可表现为进行性黄疸、凝血功能异常, 出现肝性脑病、腹水等严重并发症, 甚至发生肝功能衰竭, 而危及生命。因此, 药物性肝损伤在药物的临床毒性监测中, 需引起足够的重视。我们对

2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治的DILI病例进行了回顾性研究, 以期临床安全诊治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治住院的药物性肝损伤患者122例, 男性57例, 女性65例, 男女比例为1:1.14, 年龄在2-75岁, 平均年龄 37.15 ± 20.78 岁。其中, 汉族64例, 维吾尔族32例, 回族10例, 哈萨克族8例, 蒙古族4例, 满族、柯尔克孜族、仫佬族及塔吉克族各1例。DILI纳入标准: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[4], 推荐将Rousel Ucalf因果关系评估法(Rousel Ucalf causality assessment method, RUCAM)^[5,6]作为DILI临床诊断的应用量表, 该量表包括: (1)用药史, 用药或停药至起病的时间; (2)病程长短和生化异常的动态特点; (3)有无危险因子如酒精和/或怀孕以及年龄(年龄 ≥ 55 岁); (4)伴随用药情况; (5)肝损伤非药物性因素的排除或权重, 血液生化异常非肝损伤相关因素的排除; (6)药物既往肝损害的报告; (7)药物再刺激反应。根据量表逐项评分, 结果判断标准为: >8 分非常可能; $6-8$ 分很可能; $3-5$ 分可能; $1-2$ 分不太可能; ≤ 0 分无关。本组纳入的122例患者RUCAM评分均 ≥ 3 分, 其中评分为 $6-8$ 分(很可能)者62例, $3-5$ 分(可能)者60例。DILI的临床分型: 参照国际药物性肝损伤分型标准^[7-9], 将药物性肝损伤分为三型: (1)肝细胞损伤型: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) $\geq 3 \times$ 正常值上限(ULN)且 $R \geq 5$ ($R = \text{ALT/ULN} : \text{ALP/ULN}$); (2)胆汁淤积型: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $\geq 2 \text{ ULN}$ 且 $R \leq 2$; (3)混合型: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $2 < R < 5$ 。DILI严重程度分级: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议发布《药物性肝损伤诊治指南》^[4]中DILI严重程度分级, 分为五级: 0级(无肝损伤): 患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应。1级(轻度肝损伤): 血清ALT和/或ALP呈可恢复性升高, 总胆红素(total bilirubin, TBil) $< 2.5 \text{ ULN}$ (2.5 mg/dL 或 $42.75 \mu\text{mol/L}$), 且 $\text{INR} < 1.5$ 。多数患者可适应, 但有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。2级(中度肝损伤): 血清

■ 相关报道

Jeong等认为药物性肝损伤三种临床类型的肝损伤严重程度及预后均无明显差异。我国学者柳海环通过临床分析发现抗结核药物为药物性肝损伤的主要病因。

ALT和/或ALP升高, TBil \geq 2.5 ULN, 或虽无TBil升高但INR \geq 1.5. 上述症状可有加重. 3级(重度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, TBil \geq 5 ULN(5 mg/dL或85.5 μ mol/L), 伴或不伴INR \geq 1.5. 患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长. 4级(急性肝衰竭): 血清ALT和/或ALP升高, TBil \geq 10 ULN(10 mg/dL或171 μ mol/L)或每日上升 \geq 17.1 μ mol/L(1 mg/dL), INR \geq 2.0或PTA $<$ 40%, 可同时出现: 腹水或肝性脑病; 或与DILI相关的其他脏器功能衰竭. 5级(致命): 因DILI死亡, 或需接受肝移植才能存活. 疗效标准包括: (1)治愈, 临床症状、体征完全消失或明显改善, ALT、ALP、天门冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素恢复至正常值上限的2倍以内; (2)好转, 临床症状、体征部分缓解, 上述指标有所恢复, 但仍超过正常值上限的2倍; (3)未愈, 症状体征无改善, 肝功能指标改善不明显、病情加重及死亡.

1.2 方法 收集记录患者的一般情况、用药史、饮酒史、临床症状、并发症、停药后治疗效果和各项检测指标. 生化指标包括: ALT、TBIL、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶; 凝血功能指标包括: 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原时间国际标准化比率(INR). 病原学检测指标包括: 嗜肝病毒包括HBV、HCV、HAV、HEV、EBV、CMV等的抗体检测(主要为Ig-M)和/或病毒载量检测. 结缔组织系列检测指标包括: 抗肝抗原抗体谱、肝脏循环免疫、结缔组织基本系列等.

统计学处理 应用SPSS软件包进行统计分析. 计量资料统计学描述以mean \pm SD标准差表示, 计数资料统计学描述采用构成比. 等级资料的比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 导致药物性肝损伤的药物 本组病例导致DILI的药物种类繁多, 按治疗原发病分类统计如表1所示. 其中排在前三位的分别是: 抗结核药物(36例, 占29.51%)、化疗及免疫抑制药物(30例, 占24.59%), 中药(24例, 占19.67%).

2.2 不同临床分型肝损伤严重程度的分析 对

表 1 导致药物性肝损伤的药物分类

药物分类	<i>n</i>	比例(%)
抗结核药物	36	29.51
化疗及免疫抑制药物	30	24.59
中药	24	19.67
内分泌药物	9	7.38
其他抗生素	5	4.10
精神神经用药	2	1.64
其他	16	13.11
合计	122	100.00

122例DILI患者进行临床分型, 肝细胞损伤型95例, 胆汁淤积型20例, 混合型7例. 判断所有DILI患者的肝损伤严重程度, 肝损伤严重程度为0级者0例, 1级者64例, 2级者13例, 3级者30例, 4级者15例, 5级者0例. 将不同临床分型间的肝损伤严重程度应用等级资料的秩和检验进行比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 不同临床类型的预后分析 122例DILI患者均停用引起肝损伤的药物, 并给予保肝、退黄、对症治疗, 其中对于DILI严重程度分级为4级以上的部分患者给予人工肝治疗, 本组患者有31例治愈, 85例好转, 6例未愈. 不同临床分型间的预后比较应用等级资料的秩和检验, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

肝脏是人体内最大的消化器官, 具有分泌胆汁、合成生命活动所必需的蛋白质、免疫调节等作用, 同时他也承担着药物的转化和代谢功能. 无论什么药物通过什么方式, 最终均可经肝动脉和门静脉两套血液循环系统进入肝脏, 肝细胞由于缺少血管屏障可直接与血液接触, 暴露于各种药物或其代谢产物之中, 从而相对于其他脏器肝脏更易出现细胞毒性损伤或变态反应性损伤, 即药物性肝损伤. 目前认为DILI的发病机制主要包括: (1)药物直接肝毒性: 某些药物及其代谢产物可直接造成肝细胞损伤, 并进一步引发免疫和炎症应答等其他肝损伤机制, 这种肝细胞损伤往往呈剂量依赖性, 通常可以预测; (2)特异质性肝毒性: 主要机制有药物基因组学相关的遗传多态性、氧化应激及线粒体损伤、内质网应激、适应性免疫攻击及恢复性肝细胞修复等.

本组研究对122例药物性肝损伤患者进行

■ 创新盘点

抗结核药物是目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 但其各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为大家今后研究的主要方向.

■ 应用要点

目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗药过程中的肝功监测.

■名词解释

药物性肝损伤: 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝细胞毒性损伤或肝脏的变态反应所致的病理过程。

表 2 临床分型与肝损伤严重程度分级 n(%)

临床类型	肝损伤严重程度				合计
	1	2	3	4	
肝细胞损害型	48(50.5)	10(10.5)	24(25.3)	13(13.7)	95(100)
胆汁淤积型	12(60.0)	2(10.0)	4(20.0)	2(10.0)	20(100)
混合型	4(57.1)	1(14.3)	2(28.6)	0(0.0)	7(100)
合计	64(52.5)	13(10.7)	30(24.6)	15(12.3)	122(100)

表 3 临床分型与预后 n(%)

临床类型	预后			合计
	治愈	好转	未愈	
肝细胞损害型	25(26.3)	64(67.4)	6(6.3)	95(100)
胆汁淤积型	5(25)	15(75)	0(0.0)	20(100)
混合型	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	7(100)
合计	31(25.4)	85(69.7)	6(4.9)	122(100)

临床分型, 肝细胞损害型占多数为77.9%与国内外报道一致^[10,11], 其次为胆汁淤积型16.4%, 混合型最少占5.7%。122例DILI患者的严重程度分级均在2级以上, 考虑与入选的病例均为因病情相对较重而需要住院的患者有关。所有患者经积极治疗后, 有6例未愈, 其余116例患者均预后良好。本组研究发现三种临床类型DILI的肝损伤严重程度并无明显差异, 且预后也无明显差异, 此结果与韩国一项回顾性研究的结果一致^[12]。然而, 目前多数研究却认为三种临床类型中肝细胞损害型DILI的预后最差。临床研究发现不同的年龄、性别, 不同的营养状态和饮食习惯, DILI的临床类型和预后也不同^[13,14]。我们考虑造成研究结果不一致的原因可能与纳入研究的人群、人种不同, 且纳入的病例数也相对较少有关。

本组研究中导致DILI的主要药物有抗结核药、化疗免疫抑制药及中药等, 其中抗结核药所占比例最高达29.51%, 这与多数研究结果相近^[15]。我国最近一次结核病流行病学调查报告显示, 我国活动性、痰涂阳性和菌培养阳性肺结核的患病率分别为459/10万、66/10万和119/10万, 而新疆为1526/10万、196/10万、433/10万, 明显高于全国平均水平, 说明我国为结核病的高发地区, 而新疆又是结核病发病的重灾区。要有效的控制结核病、阻断其传播, 最佳措施是对患者进行规范的抗结核治疗。目前世界各国多采用以四个一线抗结核药物利

福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇为核心的短程治疗方案, 其中利福平、异烟肼、吡嗪酰胺三种抗结核药物有明确肝脏毒性, 且联合用药时还有协同作用, 可导致DILI。结核患者抗结核治疗刻不容缓, 但另一方面抗结核治疗过程中一旦出现DILI常易导致抗痨治疗的中断, 抗结核药物耐药等严重后果。因此在临床工作中, 对于抗结核患者的肝功监测尤其重要, 不仅有利于早期发现和诊断药物性肝损伤, 对已发展为DILI的患者通过监测肝功也可以早期判断患者是否有肝损害重症化的趋势, 以便及早采取有效措施, 防治肝衰竭, 减少病死率。抗结核患者发生DILI时应积极给予处理, 严密观察, 合理调配抗结核药物种类的组合, 在保证肝功平稳的情况下, 完成抗结核的满疗程治疗。

随着对DILI认识的不断提高, 以及药物不良反应报告系统的日臻完善, 促使我们对导致DILI的单一药物的发病机制及临床表现会给予更多的关注, 为临床医师和药师的安全用药, 及DILI早期诊断和防治提供有效的依据。新疆为结核病的高发地区, 诱导抗结核药物性肝损伤中各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为我们今后研究的主要方向。

4 参考文献

1 Daly AK, Day CP. Genetic factors in the pathogenesis

- of drug-induced liver injury. In: Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-Induced Liver Disease. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2013: 215-225
- 2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
 - 3 Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1139-1154 [PMID: 22761169 DOI: 10.1002/pds.3309]
 - 4 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊疗指南(第1版). 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 37-41
 - 5 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]
 - 6 Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785 [PMID: 19058303 DOI: 10.3748/wjg.14.6774]
 - 7 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
 - 8 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
 - 9 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
 - 10 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损害的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 78-80
 - 11 Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 337-347 [PMID: 19826967 DOI: 10.1055/s-0029-1240002]
 - 12 Jeong R, Lee YS, Sohn C, Jeon J, Ahn S, Lim KS. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 439-446 [PMID: 25639449 DOI: 10.3109/00365521.2014.958094]
 - 13 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
 - 14 Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gómez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Díaz M, Rodríguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martínez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009 [PMID: 19475693 DOI: 10.1002/hep.22895]
 - 15 柳海环. 药物性肝病的临床特点和危险因素分析. *中国药理学杂志* 2010; 45: 234-236

同行评价

本文为回顾性研究, 对122例药物性肝损伤进行了系统分析。论文写作层次清晰, 材料与研究方法得当, 结论合理。研究结果具有一定临床意义, 对今后的临床工作有一定的指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



慢性丙型肝炎CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞的检测价值

武晓丽

背景资料

调节性T细胞可能参与了丙型肝炎患者的机体免疫抑制过程,其反应强弱与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的自然转归相关,可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标。

武晓丽, 山东省禹城市人民医院感染科 山东省禹城市 251200

武晓丽, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎诊断与治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题设计、研究过程、数据分析及论文写作均由武晓丽完成。

通讯作者: 武晓丽, 副主任医师, 251200, 山东省禹城市禹城开拓路753号, 山东省禹城市人民医院感染科。

ycyywxl@163.com
 电话: 0534-7260263

收稿日期: 2016-05-18
 修回日期: 2016-06-29
 接受日期: 2016-07-05
 在线出版日期: 2016-07-18

Significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in hepatitis C

Xiao-Li Wu

Xiao-Li Wu, Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Yucheng City, Yucheng 251200, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiao-Li Wu, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Yucheng City, 753 Yucheng Kaituo Road, Yucheng 251200, Shandong Province, China. ycyywxl@163.com

Received: 2016-05-18
 Revised: 2016-06-29
 Accepted: 2016-07-05
 Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To investigate the diagnostic and therapeutic significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T (Treg) cell ratio in peripheral blood of patients

with chronic hepatitis C.

METHODS: Ninety-six chronic hepatitis C patients undergoing polyethylene glycol interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) therapy at Yucheng People's Hospital were assigned to an observation group, and 65 healthy volunteers were included in a control group. CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg ratio was detected at baseline and 24 wk after treatment. The changes of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg ratio with different viral levels and liver injury were analyzed. According to whether the patients achieved a virologic response in 24 wk after withdrawal, they were divided into a sustained virologic response (SVR) group or a non-SVR group. The differences between the two groups in CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg ratios were analyzed at baseline and 24 wk after treatment.

RESULTS: The proportion of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cells at baseline in the observation group was significantly higher than that at baseline in the control group and that at the end of treatment in the observation group ($P < 0.05$). CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cell ratios of patients with different load of HCV RNA were different. With the increase in HCV RNA load, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cell proportion continued to rise significantly ($P < 0.05$). At 24 wk after withdrawal, the rate of SVR in the observation group was 78.3%. The proportion of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cells in SVR patients was significantly lower than that of patients without SVR ($P < 0.05$) no matter whether at baseline or at 24 wk after treatment. Correlation analysis showed that the baseline CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cell proportion was positively correlated with the liver function index AST/ALT ($P < 0.05$).

同行评议者

丁向春, 副教授, 主任医师, 宁夏医科大学总医院感染性疾病科; 阴赅宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

CONCLUSION: CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cells may be involved in the pathogenesis of chronic hepatitis, and clinical detection of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cell ratio may be helpful for disease diagnosis and prognosis evaluation.

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

Key Words: Chronic hepatitis C; CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg cells; Viral load; Sustained virologic response

Wu XL. Significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in hepatitis C. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3182-3187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3182.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3182>

摘要

目的: 探讨慢性丙型肝炎患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例对其临床诊治的指导意义。

方法: 以禹城市人民医院收治并采用派罗欣联合利巴韦林治疗的69例慢性丙型肝炎患者为观察组, 同期入院体检的65例健康志愿者为对照组。分别于基线和治疗24 wk后检测CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg比例。分析基线不同病毒载量及肝损伤程度CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg比例的变化。同时根据停药后24 wk是否获得病毒学应答分为获得持续病毒学应答(sustained virologic response, SVR)组和未获得SVR组, 并分析两组CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg比例在治疗24 wk前后的差异。

结果: 观察组治疗前外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例高于对照组和治疗($P<0.05$)。不同HCV RNA载量的患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例不同, 随着HCV RNA载量的升高, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例也持续升高, 组与组之间差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗48 wk随访24 wk后, 观察组SVR率78.3%。无论是基线还是治疗24 wk, 获得SVR患者的CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例均明显低于未获得SVR者($P<0.05$)。此外, 经相关性分析发现, 基线CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性($P<0.05$)。

结论: CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞可能参与了慢性丙型肝炎的发病过程, 其临床检测

对患者病情诊断和预后评估有指导意义。

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

关键词: 慢性丙型肝炎; CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞; 病毒载量; 持续病毒学应答

核心提示: 调节性T细胞是T淋巴细胞中的一个特殊群体, 主导免疫抑制效应。本文研究显示CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞可能参与了慢性丙型肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义。

武晓丽. 慢性丙型肝炎CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞的检测价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3182-3187 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3182.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3182>

0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)常使机体发生免疫功能紊乱和免疫耐受, 这是丙型肝炎临床症状隐匿、易于发展为慢性病变的主要原因^[1]。调节性T细胞是T淋巴细胞中的一个特殊群体, 表面高表达CD25, 主导免疫抑制效应, 其功能紊乱被认为是发生免疫逃逸和免疫耐受的重要原因之一^[2,3]。近年, 在HCV的病理性研究中发现调节性T细胞的异常高表达, 越来越多的学者指出调节性T细胞可能参与了HCV患者的机体免疫抑制过程, 其反应强弱与HCV的自然转归相关, 可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标^[4,5]。本研究对比69例慢性丙型肝炎患者治疗前后的调节性T细胞比例, 并分析其水平的变化与病毒载量、肝损伤程度及抗病毒疗效的关系, 旨在探讨调节性T细胞对慢性丙型肝炎临床诊治的指导意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取禹城市人民医院2011-07/2013-05收治、并以派罗欣联合利巴韦林治疗的慢性丙型肝炎患者69例为观察组开展的一项前瞻性研究。纳入标准: (1)符合2008版《丙型肝炎防治指南》中丙型肝炎的诊断标准; (2)病毒载量 $>10^3$ 拷贝/mL; (3)无干扰素治疗禁忌证; (4)无其他类型肝炎合并症。排除标准: (1)失代偿性肝硬化; (2)肿瘤或癌症; (3)情志或意识障碍; (4)全身炎症性疾病; (5)酒精或药物成瘾。另以65例同期入院体检的健康志愿者为对照组。69

■ 研究前沿

免疫耐受是导致丙型肝炎症状隐匿和病毒持续复制的主要原因, 调节性T细胞可能参与了这一过程。然而, 其具体的作用及对诊断和抗病毒治疗预后评估的价值有待进一步研究。

■ 相关报道

近年, 在HCV的病理性研究中发现调节性T细胞的异常高表达, 越来越多的学者指出调节性T细胞可能参与了HCV患者的机体免疫抑制过程, 其反应强弱与HCV的自然转归相关, 可以作为HCV感染的诊断指标和抗病毒治疗疗效的预测指标。

■ 创新盘点

分别于基线和
治疗24 wk后检测
CD4⁺CD25⁺
CD127^{low/-} Treg比
例。分析基线不同
病毒载量及肝损
伤程度CD4⁺CD25⁺
CD127^{low/-} Treg比
例的变化。同时根
据停药后24 wk是
否获得病毒学应
答分析两组CD4⁺
CD25⁺CD127^{low/-}
Treg比例在治疗
24 wk前后的差异。

表 1 SVR+和SVR-患者治疗24 wk前后CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例(mean ± SD, %)

分组	n	治疗前	治疗24 wk	t值	P值
SVR+	54	7.22 ± 0.82	4.05 ± 0.37	25.894	<0.001
SVR-	15	9.45 ± 1.03	8.46 ± 0.52	3.460	<0.001
t值		8.802	31.780		
P值		<0.001	<0.001		

例观察组中, 男性37例, 女性32例。年龄41.3岁 ± 8.2岁(18-63岁)。病程3.1年 ± 0.7年(1-11年)。基因1型41例; 非1型28例。HCV RNA载量为5.8 log10 copies/mL ± 1.3 log10 copies/mL。65例对照组中, 男性33例, 女性32例。年龄42.1岁 ± 7.6岁(21-70岁)。两组患者在年龄、性别及基础内科合并症方面差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究方案符合人体试验伦理学标准, 并得到伦理委员会的批准, 受试者在受试前已知情, 且获得书面同意。利巴韦林片, 山东齐都药业有限公司, 国药准字: H20073892。规格: 0.1g/片; 聚乙二醇干扰素 α -2a, 派罗欣, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字: J20070055; HCV RNA检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供; 全自动生化分析仪, AU5800, Beckman, 试剂盒由波音特生物科技有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 采用干扰素与利巴韦林联合治疗方案: 利巴韦林片, 口服, 900-1200 mg/d, 根据体质质量适当增减。聚乙二醇干扰素 α -2a, 皮下注射, 180 μ g/wk。48 wk为1疗程, 治疗1疗程后停药观察24 wk, 复发患者再行治疗。

1.2.2 观察指标: (1)CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例: 对照组患者入院体检时抽取清晨空腹肘静脉血, 观察组分别于治疗前1 d和治疗24 wk后抽取清晨空腹肘静脉血, 采用流式细胞法检测外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例。主要步骤: 取两个EP管(A+B), 各加入100 μ L外周血, EDTA抗凝, 管A为样品管, 加入PercP标记的CD4抗体、FITC标记的D25抗体各10 μ L, PE标记的CD127抗体10 μ L; 管B为阴性对照管, 加入CD4、CD25同型阴性对照剂; 所用抗体和试剂均由美国ebioscience公司提供。置入震荡培养箱, 35 $^{\circ}$ C恒温避光孵育20 min。滴加红细胞裂解液, 继续孵育10 min, 1500 r/min离心5 min, 离心半径为8 cm, 弃上清。PBS液洗涤并重悬后即可行流式细胞仪检测, 先圈定CD4⁺ T亚群, 再通过CD25和CD127荧

光标志定位CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞, 采用Cellquest软件分析CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞所占CD4⁺ T亚群比例; (2)病毒载量: 于基线、4、12、24、48 wk及停药24 wk时检测HCV RNA, 采用实时荧光定量法检测患者外周血HCV RNA, 最低检测限10³ copies/mL。SVR定义为停药后24 wk, HCV RNA低于10³ copies/mL; (3)肝功能: 分别于治疗前和治疗48 wk后抽取观察组患者空腹肘静脉血, 分离血清, 采用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平。

统计学处理 所得数据均采用统计学软件GraphPad Prism 5.0进行分析; 计量资料以mean ± SD表示, 观察组治疗前后的比较行配对设计的t检验, 观察组和对照组之间的比较采用t检验; 不同层次HCV RNA载量之间的比较采用方差分析; 计数资料以构成比或率表示, 行 χ^2 检验; 检验水准: $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例 治疗前, 观察组、对照组外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例分别为8.33% ± 0.94%、3.81% ± 0.27%, 两者相比, 差异有统计学意义($t = 37.336, P<0.05$); 治疗24 wk后, 观察组CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例为4.21% ± 0.56%, 与治疗前差异有统计学意义($P<0.05$); 其典型病例的流式细胞图如图1所示。

2.2 获得与未获得SVR患者CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例的差异 治疗48 wk随访24 wk后, 观察组69例患者, 获得SVR 54例, 未获得SVR 15例, SVR率为78.3%。获得SVR患者(SVR+)治疗前和治疗24 wk后CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例均明显低于未获得SVR(SVR-)的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表1)。

2.3 基线HCV RNA载量与CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-}

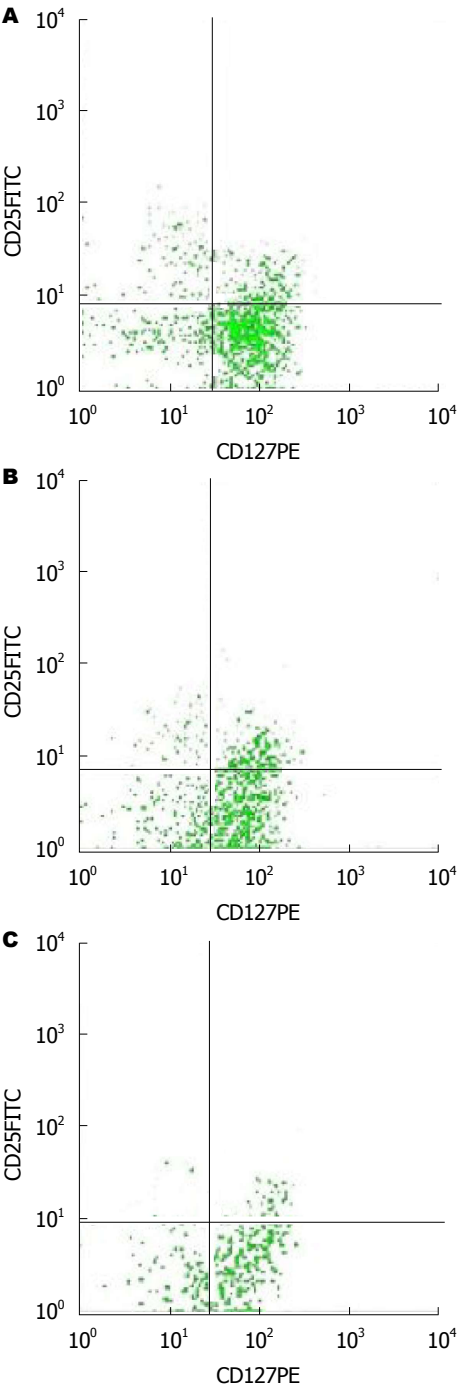


图 1 两组典型病例CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞检测流式细胞图. A: 观察组治疗前, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞(左上旋)比例为8.94%; B: 观察组同一病例治疗后, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞(左上旋)比例为3.98%; C: 对照组, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞(左上旋)比例为3.25%.

Treg细胞比例的关系 进一步分析基线时69例不同HCV RNA载量患者的外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例, 差异存在统计学意义($F = 8.267, P < 0.001$), 随着HCV RNA载量的升高, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例也持续升高, 且组与组之间的差异均有

表 2 不同HCV RNA载量患者CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例 (mean \pm SD, %)

HCV RNA (log ₁₀ copies/mL)	<i>n</i>	CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{low/-} Treg
10 ³	5	4.87 \pm 0.38
10 ⁴	11	6.33 \pm 0.71 ^a
10 ⁵	24	8.04 \pm 0.68 ^{ac}
10 ⁶	21	9.25 \pm 0.76 ^{ace}
$\geq 10^7$	8	10.20 \pm 0.83 ^{aceg}

^a $P < 0.01$ vs 10³ log₁₀ copies/mL组; ^c $P < 0.01$ vs 10⁴ log₁₀ copies/mL组; ^a $P < 0.01$ vs 10⁵ log₁₀ copies/mL组; ^g $P < 0.01$ vs 10⁶ log₁₀ copies/mL组. HCV: 丙型肝炎病毒.

统计学意义($P < 0.05$)(表2).

2.4 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例与基线肝功能的相关性 相关性分析进一步显示: 观察组患者治疗前CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性($P < 0.05$)(图2).

3 讨论

丙型肝炎早期临床表现与乙型肝炎相比, 症状隐匿, 更容易发展成为肝纤维化、肝硬化乃至肝癌. 研究^[6]表明, HCV抑制宿主固有免疫系统和特异性免疫系统功能, 产生免疫耐受是导致其症状隐匿和病毒持续复制的主要原因, 具体作用机制可总结为两点^[7]: (1)破坏Toll样受体介导的信号通路, 阻断天然免疫应答, 包括巨噬细胞、树突状细胞及自然杀伤细胞等; (2)增强调节性T细胞的免疫抑制功能, 削弱T、B淋巴细胞的应答能力. 天然的调节性T细胞表面高表达CD25, 同时也表达CD4, 然而CD4⁺与CD25⁺均不具备专属性, 故而CD4⁺CD25⁺ Treg不足以表达调节性T细胞. 关于调节性T细胞的特异性标志, 学术界比较公认的是Foxp3⁺和CD127^{low}. 实质上, 诸多研究已证实Foxp3表达与CD127低表达具有密切相关性^[8-10], 考虑到Foxp3为胞内蛋白, 需细胞固化、穿孔后才可鉴定, 本研究以CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞作为调节性T细胞的衡量标准.

结果显示, 慢性丙型肝炎患者外周血CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例明显高于健康人群, 采用派罗欣和利巴韦林联合干预后, CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例有所降低, 初步证实了CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞

应用要点
CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞可能参与了慢性病毒性肝炎的发病过程, 其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义.

■名词解释

流式细胞术工作原理是在细胞分子水平上通过单克隆抗体对单个细胞或其他生物粒子进行多参数、快速的定量分析。他可以高速分析上万个细胞，并能同时从一个细胞中测得多个参数，具有速度快、精度高、准确性好的优点，是当代最先进的细胞定量分析技术之一。

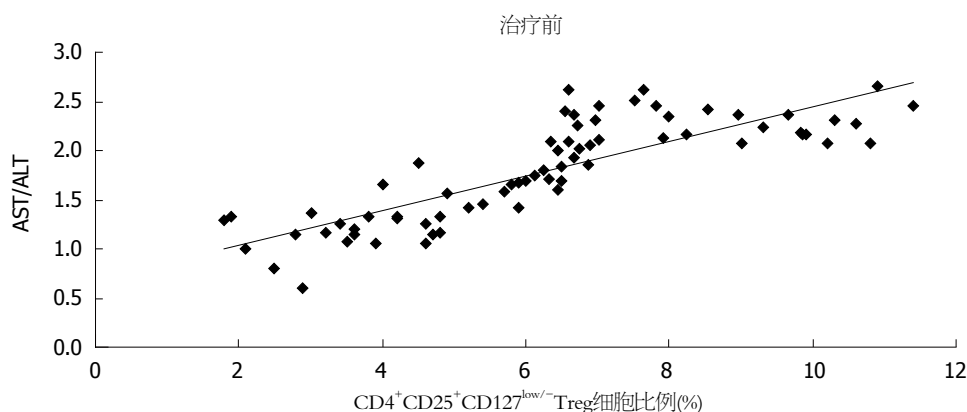


图2 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例与AST/ALT的相关直线。R² = 0.6912, P<0.05。AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶。

可能参与了慢性丙型肝炎的发病过程。进一步研究发现患者的CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例与病毒载量密切相关，随着HCV RNA的升高CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例也持续升高，说明两者存在相辅相成的关系。此外，本研究还发现获得SVR的患者治疗24 wk前后CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例较未获得SVR的患者偏低并且下降更明显，说明高CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞水平可导致HCV清除障碍。据悉^[11-13]，细胞免疫在清除HCV时发挥重要作用，慢性丙型肝炎患者CD3⁺T细胞减少，CD4⁺/CD8⁺升高，呈现出典型的细胞免疫抑制状态。以往也有研究指出CD4⁺CD25⁺ Treg细胞是通过抑制HCV特异性T细胞的免疫应答，能够导致HCV病毒在体内持续性复制^[14,15]，与本研究结果基本一致，均说明高水平的CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞水平不利于HCV清除。

此外，本研究还发现观察组患者治疗前CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例均与肝功能指标AST/ALT呈正相关性。ALT主要存在于肝细胞质，其含量增加能反应肝功能障碍，却不能反应肝实质损伤。AST分布于线粒体，主要反应肝细胞的凋亡程度，故而AST>ALT时，往往已经发生较严重的肝实质损伤。国内学者戚应杰等^[16]指出AST、ALT的检查结果有助于了解HCV在患者体内的复制水平和肝脏炎症损伤程度。本研究证实CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例与基线AST/ALT有密切相关性，说明CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞比例也能从一定程度上预测肝细胞损伤程度，与患者预后息息相关。

总之，CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞可

能参与了慢性丙型肝炎的发病过程，其临床检测对患者病情诊断和抗病毒治疗预后评估有一定指导意义。当然，本研究也存在一定的局限性；只检测了基线和治疗后24 wk的CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg细胞水平，对于其他多个时间点的动态变化有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 Roque-Cuellar MC, Sánchez B, García-Lozano JR, Praena-Fernández JM, Márquez-Galán JL, Núñez-Roldán A, Aguilar-Reina J. Hepatitis C virus-specific cellular immune responses in sustained virological responders with viral persistence in peripheral blood mononuclear cells. *Liver Int* 2014; 34: e80-e88 [PMID: 24127783 DOI: 10.1111/liv.12320]
- 2 Fernandez-Ponce C, Dominguez-Villar M, Aguado E, Garcia-Cozar F. CD4⁺ primary T cells expressing HCV-core protein upregulate Foxp3 and IL-10, suppressing CD4 and CD8 T cells. *PLoS One* 2014; 9: e85191 [PMID: 24465502 DOI: 10.1371/journal.pone.0085191]
- 3 吕红, 潘宗琴, 胡世芸, 邱隆敏. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与不同HBV感染状态的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1373-1377
- 4 Ji XJ, Ma CJ, Wang JM, Wu XY, Niki T, Hirashima M, Moorman JP, Yao ZQ. HCV-infected hepatocytes drive CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T-cell development through the Tim-3/Gal-9 pathway. *Eur J Immunol* 2013; 43: 458-467 [PMID: 23161469 DOI: 10.1002/eji.201242768]
- 5 Claassen MA, de Knecht RJ, Janssen HL, Boonstra A. Retention of CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in the liver after therapy-induced hepatitis C virus eradication in humans. *J Virol* 2011; 85: 5323-5330 [PMID: 21450832 DOI: 10.1128/JVI.02551-10]
- 6 Losikoff PT, Mishra S, Terry F, Gutierrez A, Ardito MT, Fast L, Nevala M, Martin WD, Bailey-Kellogg C, De Groot AS, Gregory SH. HCV epitope, homologous to multiple human protein sequences, induces a regulatory T cell response in infected patients. *J Hepatol* 2015; 62: 48-55 [PMID: 25157982 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.026]

- 7 Kong F, Zhang W, Feng B, Zhang H, Rao H, Wang J, Cong X, Wei L. Abnormal CD4⁺ T helper (Th) 1 cells and activated memory B cells are associated with type III asymptomatic mixed cryoglobulinemia in HCV infection. *Viral J* 2015; 12: 100 [PMID: 26129991 DOI: 10.1186/s12985-015-0324-2]
- 8 Soldevila B, Alonso N, Martínez-Arconada MJ, Morillas RM, Planas R, Sanmartí AM, Martínez-Cáceres EM. A prospective study of T- and B-lymphocyte subpopulations, CD81 expression levels on B cells and regulatory CD4(+) CD25(+) CD127(low/-) FoxP3(+) T cells in patients with chronic HCV infection during pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment. *J Viral Hepat* 2011; 18: 384-392 [PMID: 20487258 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01317.X]
- 9 Shen T, Zheng J, Liang H, Xu C, Chen X, Zhang T, Xu Q, Lu F. Characteristics and PD-1 expression of peripheral CD4⁺CD127^{lo}CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg cells in chronic HCV infected-patients. *Viral J* 2011; 8: 279 [PMID: 21645420 DOI: 10.1186/1743-422X-8-279]
- 10 邓敏, 李明慧, 刘顺爱, 刘凤, 桑燕, 宋淑静, 张书凤, 关小平, 谢尧, 郭小萍, 成军, 徐道振. 慢性HBV感染者调节性T细胞水平及Foxp3与CD127表达关系的研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2010; 24: 21-23
- 11 Soldevila B, Alonso N, Martínez-Arconada MJ, Granada ML, Baía D, Vallejos V, Fraile M, Morillas RM, Planas R, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres EM, Sanmartí AM. A prospective study of lymphocyte subpopulations and regulatory T cells in patients with chronic hepatitis C virus infection developing interferon-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 535-543 [PMID: 21592168 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04112.x]
- 12 Feuth T, van Baarle D, van Erpecum KJ, Siersema PD, Hoepelman AI, Arends JE. CD4/CD8 ratio is a promising candidate for non-invasive measurement of liver fibrosis in chronic HCV-monoinfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1113-1117 [PMID: 24449348 DOI: 10.1007/s10096-014-2053-7]
- 13 Shi JJ, Zhang JY, Zhang XX, Wang FS. [HCV infection and specific T lymphocyte immunity]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2016; 24: 170-174 [PMID: 27095758 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.03.003]
- 14 Perrella A, Arenga G, Pisaniello D, Rampone B, Di Costanzo GG, Atripaldi L, Esposito C, Di Florio E, Perrella O, Cuomo O. Elevated CD4⁺/CD25⁺ T-cell frequency and function during hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 1761-1766 [PMID: 19545723 DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.01.112]
- 15 Perrella A, D'Antonio A, Sbreglia C, Sorrentino P, Conca P, Atripaldi L, Conti P, Perrella O. CD4⁺/CD25⁺ T cells suppress autologous CD4⁺/CD25⁺ lymphocytes and secrete granzyme B during acute and chronic hepatitis C. *Pathog Dis* 2014; 72: 124-130 [PMID: 24891135 DOI: 10.1111/2049-632X.12190]
- 16 戚应杰, 岳莉, 朱义媛, 陈苓. 丙型肝炎患者病毒载量与ALT、AST的相关性研究. *国际检验医学杂志* 2012; 33: 1134-1135

■ 同行评价

本研究通过检测抗病毒治疗后丙型肝炎患者的调节性T细胞变化, 拟探讨其在丙型肝炎发生发展中的作用. 试验设计严谨合理、数据处理详实可信, 对于丙型肝炎的治疗有一定的临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素

陈 琰, 侯本新, 张相杰, 黄 平

■背景资料

目前原发性肝癌的治疗以手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等综合治疗为主。肝癌是海南三亚地区各族人民高发和病死率最高的肿瘤之一,黎族是三亚地区以及海南岛的第一大少数民族,饮食习惯、风俗等方面与汉族有很多不同之处。对于黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗效果及预后国内报道甚少。

陈琰, 侯本新, 农垦三亚医院肿瘤内科 海南省三亚市 572000

张相杰, 东莞市厚街医院内科 广东省东莞市 523960

黄平, 海南省人民医院胃肠外科 海南省海口市 570100

陈琰, 主治医师, 主要从事肿瘤内科临床方面的研究。

基金项目: 海南省卫生厅2013年度医学科研课题基金资助项目, No. 琼卫科教[2013]64号。

作者贡献分布: 此文主要由陈琰完成; 此课题由陈琰与侯本新设计; 研究过程由陈琰、侯本新、张相杰及黄平操作完成; 本论文写作由陈琰完成。

通讯作者: 陈琰, 主治医师, 572000, 海南省三亚市解放四路, 农垦三亚医院肿瘤内科. 33471943@qq.com

收稿日期: 2016-05-25

修回日期: 2016-06-28

接受日期: 2016-07-05

在线出版日期: 2016-07-18

Hainan General Hospital, Haikou 570100, Hainan Province, China

Supported by: 2013 Hainan Provincial Health Medical Scientific Research Fund Project, No. [2013]64.

Correspondence to: Long Chen, Attending Physician, Department of Medical Oncology, Hainan Province Nongken Sanya Hospital, 4 Jiefang Road, Sanya 572000, Hainan Province, China. 33471943@qq.com

Received: 2016-05-25

Revised: 2016-06-28

Accepted: 2016-07-05

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To identify factors related to the efficacy of personalized comprehensive treatment and prognosis in 70 Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

METHODS: The clinical data of 70 Li residents undergoing personalized comprehensive treatment for hepatocellular carcinoma were reviewed retrospectively. Surgery combined with chemotherapy, transcatheter arterial chemoembolization (TACE), molecular targeted agents, ablation therapy, Chinese herbal medicine and others were chosen for the patients. Factors related to the efficacy of personalized comprehensive treatment and prognosis were identified by univariate and multivariate analyses.

RESULTS: The median survival time of the 70 patients was 9 mo. Univariate analysis showed that BCLC stages 0-B, TACE, surgery, AFP < 200 ng/mL, absence of cirrhosis, Child-

Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya

Long Chen, Ben-Xin Hou, Xiang-Jie Zhang, Ping Huang

Long Chen, Ben-Xin Hou, Department of Medical Oncology, Hainan Province Nongken Sanya Hospital, Sanya 572000, Hainan Province, China

Xiang-Jie Zhang, Department of Internal Medicine, Houjie Hospital of Dongguan, Dongguan 523960, Guangdong Province, China

Ping Huang, Department of Gastrointestinal Surgery,

■同行评议者

姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院

Pugh grade A, ablation therapy and molecular targeted treatment were significantly associated with prognosis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that surgery ($P = 0.020$), absence of cirrhosis ($P = 0.012$), Child-Pugh grade A ($P = 0.000$), and BCLC stages 0-B ($P = 0.006$) were independent protective factors for long-term efficacy of personalized comprehensive treatment for 70 Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

CONCLUSION: Surgery combined with molecular targeted agents, TACE, ablation therapy and others prolongs survival time in Li residents with hepatocellular carcinoma in Sanya.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; TACE; Surgery; Child-Pugh grade; Sanya Li residents

Chen L, Hou BX, Zhang XJ, Huang P. Factors related to long-term efficacy of personalized treatment and prognosis in 70 Li residents with advanced hepatocellular carcinoma in Sanya. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3188-3194 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3188.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3188>

摘要

目的: 探讨三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗的疗效及预后的相关因素。

方法: 回顾性分析70例经个体化综合治疗的三亚地区黎族原发性肝癌患者的临床资料, 全部原发性肝癌患者均为三亚地区黎族患者, 采取以手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等综合治疗, 观察个体化治疗后疗效及预后, 分析相关因素。

结果: 70例患者中位生存期为9 mo。单因素分析结果显示: BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、甲胎蛋白 <200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和分子靶向药物治疗与预后相关有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示: 无合并肝硬化($P = 0.012$)、Child-Pugh分级为A级($P = 0.000$)、有接受手术($P = 0.020$)及BCLC分期为0-B期($P = 0.006$)为影响三亚

地区黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素。

结论: 三亚地区黎族原发性肝癌患者经手术、TACE、分子靶向治疗、局部消融治疗等综合治疗获得了较长的生存时间, 早期发现和早期接受手术治疗以及较好的肝功能状态等综合治疗仍然为三亚地区黎族原发性肝癌患者有效的治疗模式。

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

关键词: 原发性肝癌; TACE; 手术; Child-Pugh分级; 三亚黎族

核心提示: 三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化多学科综合治疗获得了较长的生存时间。BCLC分期为0-B期、甲胎蛋白 <200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级是三亚地区黎族原发性肝癌患者治疗保护因子。

陈琰, 侯本新, 张相杰, 黄平. 70例海南三亚黎族原发性肝癌患者个体化治疗远期疗效及预后的相关因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3188-3194 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3188.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3188>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界尤其亚洲地区最常见恶性肿瘤之一^[1], 在我国华南地区发病率及病死率较高, 海南三亚系肝癌高发地区。黎族为三亚地区第一大少数民族, 饮食习惯、风俗等方面与汉族有很多不同之处。肝癌的治疗包括手术、介入栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)、分子靶向治疗及局部消融治疗等多种方法以及多学科综合治疗模式的开展。治疗方法的选择主要根据原发性肝癌的肝功能分级、分期以及患者体力状态等。不同分期的原发性肝癌患者目前根据个体的不同情况有多种可选择的治疗方案, 但有效的治疗手段尚比较少。为进一步探讨三亚地区黎族肝癌的有效治疗模式, 本研究中, 我们通过对农垦三亚医院肿瘤内科2012-09/2016-01 70例三亚地区黎族各期原发性肝癌患者采用个体化治疗, 并观察了远期疗效后, 搜集的临床资料进行回顾性分析, 现将结果报告如下。

■ 研究背景

肝癌的个体化综合治疗模式一直以来是肿瘤医生们关注的重点, 临床中对三亚地区黎族肝癌个体化综合治疗效果及预后进行分析, 进一步了解其疗效及民族之间区别, 从而为进一步三亚黎族肝癌治疗提供新的有潜力的思路。

■ 相关报道

临床研究显示, 肝癌的个体化综合治疗优于肝癌单一的治疗模式, 而本次的研究也进一步证实了, 手术、TACE、分子靶向治疗、局部消融治疗以及中药扶正等个体化综合治疗是三亚黎族原发性肝癌患者理想的治疗模式。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-09/2016-01农垦三亚医院肿瘤内科收治经病理或影像学检查或甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)测定确诊为原发性肝癌患者70例, 男42例, 女28例, 年龄35-80岁, 中位年龄55岁; 合并肝硬化59例, 有肺、骨远端转移17例。接受手术患者13例, 接受TACE术患者21例, 平均接受TACE术3.5次, 接受局部消融治疗14例。BCLC分期0-B期22例, C-D期48例; Child-Pugh分级A、B、C级分别为10、20、40例。使用靶向分子药物索拉菲尼治疗42例。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗: 对于一般状态好、无心肺肾功能不全、Child-Pugh分级A或B, 无不可切除的肝外转移瘤患者、且选择手术治疗者, 可行手术治疗。

1.2.2 靶向分子药物治疗: 对于PS评分 ≤ 3 、无对索拉菲尼过敏、自愿选择服用靶向分子药物的患者, 服用索拉菲尼靶向分子治疗。

1.2.3 局部消融治疗: 直径 ≤ 5 cm肝单发肿瘤或 ≤ 3 cm的3个以内多发结节, 无血管侵犯无远处转移, Child-Pugh分级A或B, 可选择包括瘤内无水乙醇注射、射频消融治疗等局部消融手段治疗。

1.2.4 TACE: 肿瘤手术不能切除、术后癌残留、不愿接受手术、肝功能Child分级为A或B级、无肝肾功能不全, 无门脉癌栓阻塞, 肿瘤体积小于肝体积70%, 有TACE适应证可行TACE术。

1.2.5 中药扶正治疗: 所有患者均给予扶正中药联合治疗, 与化疗同步。具体用法为斑蝥维生素B6、或小牛脾提取物、苦参、艾迪注射液, 20 mL静脉点滴; 均为10 d为1个疗程。转移灶控制后, 常规检查未发现新病灶每年给予3-4个疗程巩固治疗。

1.2.6 研究指标及随访: 按照WHO标准^[2]对转移灶疗效进行评价, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、无变化(no change, NC)和疾病进展(progressive disease, PD), 以患者治疗前后彩超、CT检查结果作为对比。CR为所有肿瘤病灶均完全消失; PR为肿瘤体积缩小50%以上, 同时无任何病灶发生进展或有新病灶出现; NC为肿瘤病灶缩小不足50%或增大未超过25%; PD为有一个或多个肿瘤病灶增大25%以

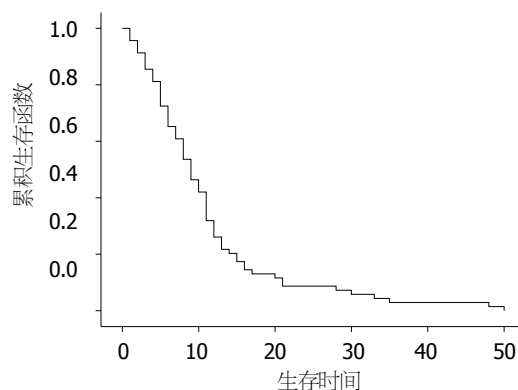


图1 70例黎族原发性肝癌患者生存曲线。

上, 或出现新的病灶; 有效率为CR+PR。随访至2016-01-31, 随访率为97.2%, 若有失访患者则按死亡计算。

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析。生存率的计算采用Kaplan-Meier方法, 显著性检验采用Logrank法。采用Cox回归分析法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况 所有患者的生存期为1-50 mo, 中位生存期为9 mo。生存最短者为1 mo, 生存最长者为50 mo, 现肿瘤评价稳定, 带瘤生存; 全组死亡32例, 其死亡原因包括原发肿瘤复发、转移和并发症(主要包括上消化道出血、血性和恶性胸腹水、肝性脑病、肝肾综合征和肝癌结节破裂出血等)。70例黎族原发性肝癌患者的生存曲线如图1。

2.2 单因素分析结果 单因素分析结果表明: 70例三亚黎族原发性肝癌患者经综合治疗后远期疗效单因素中, 年龄、性别、饮酒史、HBsAg阳性、肺、骨转移与否、是否中药生物治疗、接受TACE术次数均对患者预后无关($P > 0.05$), 而BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、AFP < 200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和分子靶向药物治疗有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 多因素分析结果 将BCLC分期为0-B期、接受TACE术、接受手术、AFP < 200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级、有局部消融治疗和靶向分子药物治疗以上单因素分析中有统计学意义的单因素导入Cox多因素回归模型进行统计学分析, 结果表明: 无合并

表 1 70例肝癌患者综合治疗后远期疗效单因素分析结果

影响因素	n	中位生存时间(mo)	χ^2 值	P值
年龄(岁)			3.101	0.081
≥50	46	11		
<50	24	8		
性别			2.64	0.096
男	42	10		
女	28	13		
BCLC分期			18.017	<0.001
0-B期	22	28		
C-D期	48	7		
饮酒史			1.776	0.243
有	41	9		
无	29	8		
接受TACE术			5.738	0.021
有	21	23		
无	49	12		
接受手术			8.279	0.005
有	13	15		
无	57	10		
AFP(ng/mL)			8.638	0.003
<200	37	16		
≥200	33	9		
HBsAg阳性			0.447	0.518
无	34	10		
有	36	9		
合并肝硬化			18.834	<0.001
有	59	12.0		
无	11	23.0		
肺转移			2.008	0.125
无	61	9		
有	11	10		
骨转移			1.272	0.120
无	64	15		
有	6	19		
Child-Pugh分级			30.992	<0.001
C级	40	6		
B级	20	17		
A级	10	39		
靶向分子药物治疗			7.157	0.005
无	28	10.0		
有	42	23.0		
局部消融治疗			5.674	0.022
无	56	8.0		
有	14	16.0		
中药扶正治疗			2.776	0.099
无	14	13.0		
有	56	22.0		
接受TACE术次数(次)			3.032	0.079
>1	43	22.0		
1	27	18.0		

■创新亮点

本研究首次报道三亚地区黎族原发性肝癌患者综合治疗效果及预后。本文进一步探讨了三亚地区黎族肝癌的有效治疗模式。

AFP: 甲胎蛋白; TACE: 肝动脉介入化疗栓塞。

应用要点

本文在个体化综合治疗模式在治疗三亚黎族原发性肝癌患者能否临床获益, 对本地黎族肝癌患者治疗模式和提升治疗效果有指导作用, 对肝癌治疗有较好的前景.

表 2 68例胰腺癌患者综合治疗后远期疗效的Cox回归分析结果

因素	β值	Wald值	P值	OR值	95%CI值
病理类型					
AFP<200 ng/mL				1.000	
AFP≥200 ng/mL	0.440	1.347	0.246	1.552	0.739–3.261
接受TACE术					
有				1.000	
无	0.492	1.541	0.214	1.636	0.752–3.559
局部消融治疗					
有				1.000	
无	-0.140	0.084	0.772	0.869	0.336–2.247
靶向分子药物治疗					
有				1.000	
无	-0.026	0.007	0.933	0.974	0.523–1.784
合并肝硬化					
无				1.000	
有	1.312	6.373	0.012	3.715	1.341–10.289
Child-Pugh分级					
C级				1.000	
B级	-0.542	2.418	0.120	0.582	0.294–1.151
A级	-3.010	17.152	0.000	0.049	0.012–0.205
接受手术					
有				1.000	
无	1.029	7.418	0.006	2.799	1.335–5.870
BCLC分期					
0–B期				1.000	
C–D期	0.691	5.415	0.020	1.995	1.115–3.569

AFP: 甲胎蛋白; TACE: 肝动脉介入化疗栓塞.

肝硬化($P = 0.012$)、Child-Pugh分级为A级($P = 0.000$)、有接受手术($P = 0.020$)及BCLC分期为0–B期($P = 0.006$)为影响三亚黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素(表2).

3 讨论

目前, 原发性肝癌患者治疗方法主要为手术; TACE、局部消融治疗等介入治疗; 靶向分子治疗; 放疗及化疗等. 手术是早期肝癌患者的首选治疗方法, TACE、局部消融治疗等介入治疗; 靶向分子治疗; 放化疗等为中晚期原发性肝癌患者可选治疗方法之一, 国内外资料发现, 单纯手术总体疗效仍欠佳, 中位生存期一般在6–16 mo^[2]. 而单纯治疗方式如TACE、局部消融等治疗效果均不尽人意, 肝癌的个体化多种综合治疗模式则较单一治疗方法效果好^[3]. 肝癌对放化疗不敏感, 目前肝癌化疗基本药物仅限于蒽环类、顺铂及卡培他滨等, 整体治疗效果不满意^[4]. 临床实践中, 较少将放化疗作为

综合治疗选择, 故本研究未将放化疗列入研究范畴中. 黎族是三亚地区乃至海南岛第一大少数民族, 对于黎族原发性肝癌患者个体化综合治疗效果及预后国内报道甚少, 本研究首次报道三亚地区黎族原发性肝癌患者综合治疗效果及预后.

本研究HBsAg检测结果显示: 本研究所有三亚地区黎族原发性肝癌患者的中HBsAg阳性患者较为常见(36/70例), 感染率为51.4%, 肝炎病毒感染为我国肝癌最常见的危险因素, 主要为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染, 50%的肝癌与HBV感染有关, 与国际上其他机构做出的研究结果一致^[5], Kim等^[6]研究显示, 饮酒与原发性肝癌尤其与非病毒性肝炎原发性肝癌发病相关, 黎族原发性肝癌患者饮酒者较多的原因考虑与三亚地区黎族居民的宗教信仰、喜好饮酒、蔬菜和水果摄入较少等有关. 本研究中黎族原发性肝癌患者中饮酒者比例较高(41/70例), 进一步佐证Kim等^[6]的研究结果. 本

研究单因素分析结果表明: 三亚地区黎族原发性肝癌患者经个体化综合治疗后远期疗效单因素中, 肺、骨转移与否均对患者预后无关, 但有研究^[7,8]指出肝癌合并其他远处转移的中位生存期极短, 合并骨转移患者生存时间较合并其他部位转移更短. 可能与本研究并无大样本的调查所致相关. AFP指在胚胎发育时期, 由卵黄囊及胎肝合成的一种糖蛋白. 众所周知, 血清AFP水平升高对诊断肝细胞肝癌具有较高的特异性^[9]. 刘忠武^[10]发现, AFP值变化与肝癌患者生存期及预后相关, AFP值小预后较好, 本研究单因素分析提示三亚黎族肝癌患者AFP<200 ng/mL预后较好, 进一步佐证了国内学者的发现. 本研究单因素分析提示无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级及BCLC分期为0-B期为三亚地区黎族肝癌患者预后保护因素, 佐证了有无合并肝硬化、Child-Pugh分级及BCLC分期等肝功能储备指标是肝癌的独立预后因素^[11,12], 治疗方面, 单因素分析提示: 手术是黎族肝癌患者保护因素之一, 但单纯手术总体疗效仍欠佳, 术后若能联合TACE术等综合治疗, 疗效有明显提高^[13]. 有临床研究^[14]证实: 接受TACE术较保守疗法可明显地延长患者的生存期, 本研究单因素分析提示, 接受TACE术者预后较好, 同样证明了只要闭塞的门静脉有足够的侧支循环, 肝癌患者可能从接受TACE术中获益^[15]. 另外, 本研究单因素分析同时提示接受TACE术次数及中药生物治疗均对患者预后无关, 但也有学者研究^[16]表明接受TACE术治疗次数及中药生物治疗是肝癌患者预后的保护性因素.

肝功能Child-Pugh分级系统是一种建立在患者血清胆红素、ALB含量、凝血酶原时间、腹水程度及肝性脑病分级评估的方法, 评分越低, 肝功能储备越好. Child-Pugh评级A-C级中, A级为肝功能最好, C级为肝功能最差^[17]. Child-Pugh分级为A级($P = 0.000$)和无合并肝硬化($P = 0.012$)为晚期三亚地区黎族原发性肝癌的保护性因子之一, 原因可能是肝功能良好和无合并肝硬化的三亚黎族原发性肝癌患者大部分治疗效果较好, 所以对预后的影响相对较小, 肝硬化程度是肝癌患者发生肝功能衰竭的危险因素, 重度肝硬化多伴有脾功能亢进、食管静脉曲张等疾患, 使治疗变得复杂困难. 肝功能衰竭一旦发生极难治疗. 肝硬化水平的评估对肝癌包括手术治疗在内的综合治疗时

肝储备功能以及判断预后具有重要的参考价值^[18]. 另外本研究多因素分析同时提示BCLC分期为0-B期亦为三亚地区黎族原发性肝癌的保护性因子之一. BCLC分期不仅包含肿瘤情况、肝功能评估(Child-Pugh分级)以及体力评分(ECOG评分), 还推荐各分期的治疗方式, 因此在欧美国家被认为是一种较好的分期方法^[19]. BCLC分期早的三亚地区黎族肝癌患者预后相对较好, 可能与BCLC分期0-B期的黎族肝癌患者的肝功能储备好, 能够早期接受手术或TACE及局部治疗等综合治疗手段, 获得较长的生存时间有关. 国内郭哲等^[20]发现, 对于BCLC分期早且肝功能Child-Pugh分级A级患者, 肝切除较TACE可明显提高患者的远期生存. 且肿瘤个数越少、最大径越短的患者肝切除疗效明显优于与TACE及其他局部治疗的疗效. 本研究多因素分析提示有接受手术($P = 0.020$)的三亚地区黎族原发性肝癌患者预后较好, 并且无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级及BCLC分期为0-B期为影响三亚黎族原发性肝癌患者综合治疗后远期疗效的保护因素, 佐证了BCLC分期早且肝功能Child-Pugh分级A级患者, 早期接受肝癌手术可明显提高患者的远期生存和改善患者预后. 接受手术的三亚地区黎族原发性肝癌患者预后较好, 可能与能够接受肝癌手术的患者, 肝功能一般较好, 没有肿瘤血管侵犯, 肿瘤的数量及体积较小, 分期较早, 所以预后较好相关.

总之, 三亚地区黎族原发性肝癌患者个体化多学科综合治疗获得了较长的生存时间. 将BCLC分期为0-B期、AFP<200 ng/mL、无合并肝硬化、Child-Pugh分级为A级是三亚地区黎族原发性肝癌患者治疗保护因子, 早期肝功能较好时接受手术能提高肝癌治疗效果; 本研究仅分析三亚地区黎族原发性肝癌患者疗效及预后有限的影响因素, 其他未涉及的对三亚地区黎族原发性肝癌患者的生存时间的影响因素仍需进一步研究.

■同行评价

本文对70例三亚地区黎族肝癌患者个体化综合治疗的效果及预后进行了探讨; 提示该地区黎族肝癌患者早期肝功能较好时接受手术能提高肝癌治疗效果; 具有一定临床意义. 本文特色是反映三亚黎族原发性肝癌患者的治疗现状, 采用单因素、多因素统计分析方法也增加结论的可信性.

4 参考文献

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 2 Le Treut YP, Hardwigsen J, Ananian P, Saïsse J, Grégoire E, Richa H, Campan P. Resection of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

- in the major vasculature. A European case-control series. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 855-862 [PMID: 16769542 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.12.011]
- 3 张健, 徐爱民. 肝细胞癌伴门静脉癌栓的治疗进展. *癌症进展* 2013; 11: 319-322
- 4 陈珑, 梁冬. 索拉非尼联合希罗达治疗三亚地区回、汉族中晚期原发性肝癌患者的疗效对比分析. *临床肝胆病杂志* 2015; 11: 319-322
- 5 Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 14-22 [PMID: 21115577 DOI: 10.1634/theoncologist.2010-S4-14]
- 6 Kim SK, Marusawa H, Eso Y, Nishikawa H, Ueda Y, Kita R, Kimura T, Chiba T, Osaki Y, Kudo M. Clinical characteristics of non-B non-C hepatocellular carcinoma: a single-center retrospective study. *Digestion* 2011; 84 Suppl 1: 43-49 [PMID: 22156485 DOI: 10.1159/000333212]
- 7 Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Takeda K, Nagano Y, Togo S. Clinical features of hepatocellular carcinoma developing extrahepatic recurrences after curative resection. *World J Surg* 2008; 32: 1738-1747 [PMID: 18463920 DOI: 10.1007/s00268-008-9613-x]
- 8 Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, Sato T, Karino Y, Toyota J, Suga T, Asaka M. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1781-1787 [PMID: 16246200 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03919.x]
- 9 Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 719-722 [PMID: 25684514 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.2.719]
- 10 刘忠武. SICAM-1和AFP水平及变化对肝癌患者生存预测的价值. *河北医药* 2016; 38: 1052-1054
- 11 Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Zhang YQ, Li JQ. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 264-269 [PMID: 20066748 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.264]
- 12 李大鹏, 王启之. 原发性肝癌化疗栓塞及预后因素分析. *中华全科医学* 2010; 08: 841-842D
- 13 Fan J, Zhou J, Wu ZQ, Qiu SJ, Wang XY, Shi YH, Tang ZY. Efficacy of different treatment strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1215-1219 [PMID: 15754408 DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1215]
- 14 Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 413-420 [PMID: 20839057 DOI: 10.1245/s10434-010-1321-8]
- 15 Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1517-126; quiz 1527 [PMID: 18057286]
- 16 沈国旭. 中医姑息疗法在中晚期原发性肝癌患者中的疗效观察. *中西医结合研究* 2016; 6: 35-36
- 17 刘华生, 杜文杰. 肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者肝功能的影响. *现代实用医学* 2015; 2: 1280-1281
- 18 元云飞, 李斌奎. 巨大肝癌手术切除治疗的远期疗效. *癌症* 2004; 23: 821-824
- 19 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
- 20 郭哲, 向邦德. 符合米兰标准肝癌患者肝切除与肝动脉化疗栓塞疗效比较. *中华医学杂志* 2014; 94: 1526-1529

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值

李立锋, 邵力飞, 王磊, 胡刚

李立锋, 邵力飞, 王磊, 余姚市人民医院超声科 浙江省余姚市 315400

胡刚, 余姚市人民医院肝胆外科 浙江省余姚市 315400

李立锋, 主治医师, 主要从事心血管超声与超声介入方面的研究.

作者贡献分布: 本研究由李立锋设计; 研究过程和数据处理由李立锋、邵力飞、王磊及胡刚共同合作完成; 文章由李立锋写作完成.

通讯作者: 李立锋, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东新区城东路800号, 余姚市人民医院超声科.
2411650534@qq.com

收稿日期: 2016-05-31
修回日期: 2016-06-17
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice

Li-Feng Li, Li-Fei Shao, Lei Wang, Gang Hu

Li-Feng Li, Li-Fei Shao, Lei Wang, Department of Ultrasound, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Gang Hu, Department of Liver and Gallbladder Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li-Feng Li, Attending Physician, Department of Ultrasound, Yuyao People's Hospital, 800 Chengdong Road, Chengdong New District, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. 2411650534@qq.com

Received: 2016-05-31
Revised: 2016-06-17
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To assess the value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage (PTCD) in the treatment of malignant obstructive jaundice.

METHODS: From August 2015 to March 2016, 78 patients underwent ultrasound-guided PTCD at our hospital, including 46 patients with cholangiocarcinoma, 18 patients with pancreatic cancer, 8 patients with bile duct stones and suppurative cholangitis, and 6 patients with ampullary tumor. Right hepatic duct puncture was performed in 48 cases, left hepatic duct puncture in 20 cases, and bilateral liver puncture in 10 cases. Surgical efficacy was observed.

RESULTS: All patients had successful surgery, and the success rate was 100%. No bile peritonitis, abdominal bleeding or other complications occurred. Serum total bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and γ -glutamyl transferase were significantly reduced after surgery ($P < 0.05$). The above indices were all significantly lower on 45 d compared to 10 d after surgery ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Ultrasound-guided PTCD is simple and highly effective in the management of malignant obstructive jaundice, with a high

背景资料

传统治疗恶性梗阻性黄疸手术风险大, 超声能够准确、实时的观察到手术的进度, 本文将超声引导下经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangiographic drainage, PTCD)治疗梗阻性黄疸进行分析, 为临床研究提供依据.

同行评议者

危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科

■ 研发前沿

患者患有恶性梗阻性黄疸时, 有些患者因疾病肿瘤扩散以及各种不宜手术的情况时, 超声引导穿刺技术相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全性、准确性的优势。

success rate and few complications.

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

Key Words: Ultrasound; Malignant obstructive jaundice; Percutaneous transhepatic cholangiographic drainage

Li LF, Shao LF, Wang L, Hu G. Therapeutic value of ultrasound-guided percutaneous transhepatic cholangiographic drainage in malignant obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3195-3198 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3195.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3195>

■ 摘要

目的: 探讨超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值。

方法: 选取自2015-08/2016-03余姚市人民医院进行超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术患者78例, 胆管癌患者46例, 胰头癌患者18例, 化脓性胆管炎伴胆管结石8例, 壶腹部肿瘤6例, 行右肝管穿刺48例, 左肝管穿刺20例, 同时行左右肝管穿刺10例, 观察手术疗效。

结果: 手术后, 所有患者均一针穿刺成功, 成功率100%; 无发生腹腔出血和胆汁性腹膜炎等并发症, 手术后, 血清总胆红素、直接胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶相比手术前均有显著降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。且术后45 d相比较术后10 d, 各生化指标含量均有减低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术具有操作简便、直观、成功率高、并发症少、疗效显著等优点、是恶性梗阻性黄疸治疗的首选方案, 具有更好的临床应用价值。

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

关键词: 超声; 恶性梗阻性黄疸; 经皮肝穿刺胆管引流术

核心提示: 超声引导下经皮肝穿刺胆道引流可改善肝脏阻塞情况。通过清晰、完整的呈现机体内部构造, 利用超声波, 准确、快速定位疾病发病点, 实时、精密监控手术过程。相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全线、准确性的优势。

李立锋, 邵力飞, 王磊, 胡刚. 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3195-3198 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3195.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3195>

0 引言

恶性梗阻性黄疸是由癌肿或者癌肿瘤栓阻塞肝内管外管所引起^[1,2], 会对机体造成严重影响。梗阻性黄疸成因如下: (1)癌肿细胞直接入侵并阻塞胆管; (2)胆管癌肿瘤栓引起的胆道阻塞; (3)癌肿组织形成血栓块形成的梗阻^[3,4]。恶性梗阻性黄疸可引起血液、肝细胞以及其他器官病变, 使体内酸碱失衡、胆红素升高, 心肌功能障碍、肾功能损害, 甚至危及患者生命^[5]。在治疗梗阻性黄疸患者过程中、传统手术术后创伤范围广、渗血严重, 凝血功能差等困难因素, 给手术增加很大风险^[6], 超声可以探测肝脏内部结构以及胆管分布走向, 能够准确、实时的观察到手术的进度^[7,8]。基于此, 本文将超声引导经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)治疗梗阻性黄疸进行分析, 对于提高患者身体机能、延长生命具有一定的医学价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取自2015-08/2016-03入余姚市人民医院进行治疗的恶性梗阻性黄疸患者, 将符合纳入标准的78例患者进行超声引导下PTCD治疗, 男35例, 女43例, 年龄40-75岁, 平均年龄55岁 \pm 10.5岁。诊断标准: 肝癌患者出现皮肤、小便赤黄, 血中胆红素浓度升高, 或未见皮肤、巩膜、小便黄染, 仅有血中胆红素浓度升高即可诊断。血中结合胆红素显著升高, 尿胆红素阳性, 见皮肤瘙痒, 大便呈白陶土色, 为阻塞性黄疸; 血清结合胆红素与非结合胆红素均升高, 以结合胆红素为主, 尿胆红素阳性, 尿胆原增高, 为肝细胞性黄疸。排除标准: 严重心肺、血液并发症; 超声检查未能证实上述病变或声像图显示不清者、肝脓肿液化前期或液化不充分者、严重出血倾向, 出血、凝血机制障碍者、心电图常规检查异常患者。患者行肝管穿刺情况如表1。

1.2 方法 首先对患者进行穿刺前的准备工作: 进行碘过敏试验, 穿刺引流前禁食8 h, 必要时

■ 相关报道

目前相关文献报道多为超声引导PTCD治疗梗阻性黄疸, 能够说明超声引导及时、准确治疗相关疾病并对术后跟踪监测, 及时发现各种不良状况具有很大优势。

表 1 患者基本资料

项目	病例(<i>n</i> = 78)
年龄(岁)	40–75
性别[<i>n</i> (%)]	
男	35(45)
女	43(55)
病因	
胆管癌患者	46
胰头癌患者	18
化脓性胆管炎伴胆管结石	8
壶腹部肿瘤	6

■ 创新盘点

通过超声引导PTCD治疗恶性梗阻性黄疸,通过相关指标上分析对比,总结其临床效果,并探讨其作用机制以及相对于传统治疗的优越性。

表 2 恶性梗阻性黄疸患者超声PTCD前后肝脏生化指标变化情况

时间	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	碱性磷酸酶 (U/L)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	$\gamma\text{-GT}$ (U/L)
PTCD术前	438 \pm 205	145 \pm 80	650 \pm 300	150 \pm 60	730 \pm 320
PTCD术后10 d	250 \pm 135	75 \pm 28	425 \pm 180	101 \pm 40	445 \pm 175
PTCD术后45 d	185 \pm 105	60 \pm 25	400 \pm 150	85 \pm 35	300 \pm 150
χ^2 值	5.128	7.182	4.156	3.985	5.132
<i>P</i> 值	0.031	0.028	0.034	0.036	0.018

PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流; $\gamma\text{-GT}$: γ -谷氨酰转氨酶。

作清洁灌肠处理减少压力。术前患者需供给维生素K和抗生素以提高凝血酶原并预防感染;常规超声检查肝脏内病变情况,制定穿刺方案;术前30 min适当给患者服用镇静剂和镇痛剂。进行穿刺设备的准备:将所需设备进行消毒处理;Chiba细穿刺针,导丝直径0.85 mm,长81 cm;扩张管6.5–8.5 F,长20–22 cm;引流管6–9 F。选择左、右最佳穿刺胆管作为目标(胆管扩张后内径 ≥ 6 mm)。患者取平卧位,消毒铺巾,利用专门的灭菌穿刺探头,采用局部麻醉,选择穿刺点。患者需屏住呼吸,迅速将针刺入胆管目标,针与胆管成一定仰角,超声显示穿刺针尖在胆管内,引流管放入扩张的右肝胆管内。置管后,引流管与皮肤缝合,后面放置导流装置。如果引流管位置不当,需重新调整。术后休息,定时监测心跳、血压,关注胆汁血流量,同时补充营养,并进行消炎处理。观察术后10 d以及术后4 d相关指标情况。

统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据统计学分析,结果用mean \pm SD表示,数据比较采用配对*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标变化情况 在78例患者中,进行右肝胆管、左肝胆管以及两侧同时穿刺患者分别为48例,20例,10例。78例患者全部一针穿刺成功。穿刺后胆管胆管内径 < 4 mm,较之前明显改善。手术后10 d以及手术后45 d检查肝功能生化指标:血清总胆红素指标、直接胆红素指标、碱性磷酸酶指标、丙氨转氨酶指标、 $\gamma\text{-GT}$ 指标在术后10 d含量、术后45 d含量相比术前均明显降低,差异具有统计学意义($\chi^2 = 3.985\text{--}7.182$, *P* = 0.0180–0.036)(表2)。

2.2 并发症 超声引导下的PTCD对患者进行治疗过程中会出现一定并发症,在78例术后患者中,穿刺后并未发现体温异常,有两例患者由于穿刺针与胆管角度没有控制好而出现胆汁漏出现象,经及时调整后恢复正常而无需再次穿刺,本次研究未出现死亡病例。

3 讨论

恶性梗阻性黄疸主要由于胆汁聚集,阻塞胆管,从而造成细胞免疫功能降低,引起身体机能病变,内部循环系统紊乱,同时使身体多个器官

■ 应用要点

本文探讨超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术对恶性梗阻性黄疸的治疗价值,提出超声引导PTCD是恶性梗阻性黄疸治疗的首选方案,具有更好的临床应用价值。

■名词解释

恶性梗阻性黄疸: 是由癌肿或者癌肿栓阻塞肝内管外管所引起胆汁聚集, 阻塞胆管, 使细胞免疫功能降低, 引起身体机能病变, 严重者会危及生命。

功能遭到损害, 严重者会危及生命^[9,10]。当患者因疾病肿瘤扩散以及各种不适宜手术的情况时, 超声引导下的PTCD就会发挥一定优势, 通过改善肝脏阻塞情况, 达到使患者症状改善, 增强生存能力的目的。本次研究利用超声引导, 超声不仅能够清晰、完整的呈现机体内部构造, 而且利用超声波, 可以准确、快速定位疾病发病点, 实时、精密监控整个手术过程。超声引导穿刺技术相比较传统的X线或其他方式具有高效性、安全性、准确性的优势^[11-13]。目前, 超声引导下PTCD日趋成熟, 能够有效的治疗恶性黄疸阻塞, 使患者痛苦程度明显降低, 感染性小, 更易被患者接纳。本次研究中, 采用超声PTCD治疗恶性梗阻性黄疸, 患者全部一次性穿刺成功, 且穿刺后肝脏各指标相比较术前均明显降低, 增强了患者生存能力, 对于延长生命具有重大意义^[14]。对于本次研究中出现的少量的并发症, 通过采用选择最优胆管, 控制穿刺后胆汁量和穿刺针与胆管角度后仍然可以被患者接受并达到治疗目的^[15-17]。

总之, 结合超声PTCD的技术, 通过超声影像, 避免了对周围重要器官组织损害, 降低胆管出血、感染或者其他并发症^[18], 提高安全性, 穿刺后还能跟踪监测, 及时发现各种不良状况, 及早采取措施, 防止对身体造成更大伤害^[19,20]。提高患者的自信心与生命力, 由于本研究病历不多, 患者个人身体素质等方面存在差异, 可能研究结果不尽相同, 就本次而言, 超声PTCD技术具有重要的临床医学价值。

4 参考文献

- 1 Temple LK, Litwin DE, McLeod RS. A meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy in patients suspected of having acute appendicitis. *Can J Surg* 1999; 42: 377-383 [PMID: 10526524]
- 2 Ishibashi N, Yamagata K, Sasaki H, Seto K, Shinya Y, Ito H, Shinozuka K, Yanagawa T, Onizawa K, Bukawa H. Real-time tissue elastography for the diagnosis of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38: 389-395 [PMID: 22266228 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.004]
- 3 Bhatia KS, Rasalkar DD, Lee YP, Wong KT, King AD, Yuen YH, Ahuja AT. Real-time qualitative ultrasound elastography of miscellaneous non-nodal neck masses: applications and limitations.

- Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1644-1652 [PMID: 20800941 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.010]
- 4 Lintula H, Kokki H, Vanamo K, Valtonen H, Mattila M, Eskelinen M. The costs and effects of laparoscopic appendectomy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 34-37 [PMID: 14706955 DOI: 10.1001/archpedi.158.1.34]
- 5 吕镔, 孔冬梅, 李雪峰. 超声引导经皮肝穿刺胆道置管引流术在恶性梗阻性黄疸中的临床应用. *济宁医学院学报* 2011; 34: 335-357
- 6 杨娜, 夏要友, 冯蕾. 超声引导下经皮肝穿刺胆管引流术治疗阻塞性黄疸的临床价值. *中国介入影像与治疗学* 2012; 9: 494-496
- 7 王华, 汪涛. 经PTCD窦道胆道金属支架置入术治疗恶性梗阻性黄疸临床疗效分析. *第三军医大学学报* 2011; 33: 1337, 1345
- 8 周凤采, 任静, 刘延军, 李丰新, 牛志强, 周金芳. 经皮经肝胆管内外引流对胰腺的影响. *医学影像学杂志* 2011; 21: 225-228
- 9 Kazemier G, Hazebroek EJ, Lange JF, Bonjer HJ. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. *Surg Endosc* 1999; 13: 194 [PMID: 9918630 DOI: 10.1007/s004649900938]
- 10 韩东刚, 封娟毅, 于珊珊. 对比探讨实时超声弹性成像与99Tcm-MIBI亲肿瘤显像在甲状腺占位性结节疾病中的诊断价值. *中国超声医学杂志* 2011; 27: 367-368
- 11 Sinha AP. Appendectomy: an assessment of the advisability of stump invagination. *Br J Surg* 1977; 64: 499-500 [PMID: 922311 DOI: 10.1002/bjs.1800640714]
- 12 周瑞莉, 王满立, 王煜, 李妙珊, 王敏. 二维超声联合实施超声弹性成像技术诊断甲状腺微小癌的临床分析. *中国超声医学杂志* 2012; 28: 409-412
- 13 张国辉, 程艳, 李娟. 彩超引导下PTCD治疗恶性梗阻性黄疸临床应用与分析. *大理学院学报(综合版)* 2014; 13: 52-54
- 14 翁高龙, 黄建国. 彩超引导经皮肝穿刺胆管置管引流术治疗恶性梗阻性黄疸. *中国临床医学影像杂志* 2014; 25: 55-57
- 15 Walsh CA, Tang T, Walsh SR. Laparoscopic versus open appendectomy in pregnancy: a systematic review. *Int J Surg* 2008; 6: 339-344 [PMID: 18342590 DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.01.006]
- 16 崔婧芳, 李艳, 王彩妍. 彩超引导下经皮肝胆管穿刺术治疗阻塞性黄疸的应用及护理. *中国煤炭工业医学杂志* 2014; 17: 68-79
- 17 Fingerhut A, Millat B, Borrie F. Laparoscopic versus open appendectomy: time to decide. *World J Surg* 1999; 23: 835-845 [PMID: 10415210 DOI: 10.1007/s002689900587]
- 18 朱彦军, 王建晓, 王连祥. 经皮经肝胆管穿刺引流术后应用复方苦参碱治疗恶性梗阻性黄疸160例疗效观察与护理. *中国药物与临床* 2013; 12: 1659-166018
- 19 黄声岳, 陈建波, 胡爽征, 陈志鑫, 毛旭道. 彩超引导下PTCD治疗恶性梗阻性黄疸的应用. *现代实用医学* 2013; 4: 68-87
- 20 彭玲, 李珂, 董燕, 张妙贤, 徐媛. 彩超引导经皮肝穿刺胆道引流治疗恶性梗阻性黄疸. *实用医药杂志* 2013; 30: 614-615

■同行评价

超声引导PTCD治疗梗阻性黄疸, 及时、准确治疗相关疾病并对术后跟踪监测, 及时发现各种不良状况具有很大优势, 值得临床推广。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果

张文婷, 谢丽美, 俞海燕

张文婷, 杭州市萧山区第一人民医院消化内科 浙江省杭州市 311200

谢丽美, 杭州市萧山区第一人民医院肝胆外科 浙江省杭州市 311200

俞海燕, 杭州市萧山区第一人民医院胃肠外科 浙江省杭州市 311200

张文婷, 主管护师, 主要从事消化内科护理工作。

作者贡献分布: 本研究由张文婷设计; 张文婷、谢丽美及俞海燕共同完成研究与数据统计处理; 本论文由张文婷总结与写作完成。

通讯作者: 张文婷, 主管护师, 311200, 浙江省杭州市萧山区市心南路199号, 杭州市萧山区第一人民医院消化内科。3334951417@qq.com
电话: 0571-83807713

收稿日期: 2016-06-01

修回日期: 2016-06-21

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography

Wen-Ting Zhang, Li-Mei Xie, Hai-Yan Yu

Wen-Ting Zhang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Li-Mei Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Hai-Yan Yu, Department of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Ting Zhang, Nurse-in-Charge, Department of Gastroenterology, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Xiaoshan District, 199 Shixin South Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. 3334951417@qq.com

Received: 2016-06-01

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP), influencing factors, and the impact on the quality of nursing care.

METHODS: From January 2015 to December 2015, 168 patients who underwent ERCP were randomly divided into two groups according to the time of admission. An intervention group ($n = 106$) received comfort nursing, and a control group ($n = 62$) received routine nursing. Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension, postoperative food intake without permission, patient satisfaction, postoperative recovery, and postoperative incidence of pancreatitis were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to identify independent factors related to comfort nursing.

RESULTS: There was no significant difference in gender, age, educational level or occupation between the two groups ($P > 0.05$). Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension,

背景资料

舒适护理作为一种新型的护理模式, 他是一种具有整体性、个体化的护理模式, 以降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标, 提高患者的围手术期的护理质量是目前研究热点之一。

同行评议者

朱秀琴, 副主任护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

■ 研发前沿

内镜逆行胰胆管造影检查目前深受胆石症患者青睐,虽然是一项微创技术,但在手术期间会受到很多因素的影响,术后胰腺炎、消化道出血等术后并发症也常有发生。

postoperative food intake without permission, and patient satisfaction were significantly improved in the intervention group compared with the control group, but postoperative recovery and postoperative pancreatitis showed no significant difference between the two groups. Sleep quality, intraoperative abnormal fluctuation of blood pressure, intraoperative suspension, postoperative food intake without permission, and patient satisfaction were factors independently associated with comfort nursing.

CONCLUSION: Comfort nursing can improve sleep quality and patient's mood fluctuation, reduce the consumption of food without permission, and improve patient satisfaction in patients with gallstone disease undergoing ERCP.

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

Key Words: Comfort nursing; Gallstone disease; Endoscopic retrograde pancreatic duct radiography; Perioperative period

Zhang WT, Xie LM, Yu HY. Perioperative application of comfort nursing in patients with gallstone disease undergoing endoscopic retrograde pancreatic duct radiography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3199-3203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3199.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3199>

摘要

目的: 分析舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期应用的效果及其影响因素,进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响。

方法: 选取2015-01/12杭州市萧山区第一人民医院住院并行内镜逆行胰胆管造影手术168例患者,排除高血压等慢性基础疾病、胰腺炎患者。将患者按照入院时间随机分为两组;干预组106例采用舒适护理管理模式,对照组62例采用常规护理管理模式。两组患者分别入住不同病房区,以进行针对性的护理,避免因护理模式不同而造成的沾染影响。采用统计学软件SPSS20.0对比分析不同护理方式下患者术前睡眠质量、术中血压异常、中止情况及手术配合度、术后发生胰腺炎、术后擅自进食及身体恢复情况、住院满意度等因素的差异性,采用 χ^2 进行组间差异比较分析,并对舒适护理的相关影响因素作Logistic回归分析,找到其独立作用因素。

结果: 本次研究对象中干预组106例实施舒适护理、对照组62例实施常规护理,两组患者在性别、年龄、文化程度及职业构成等方面均无显著差异($P>0.05$),具有可比性;舒适护理组患者术前睡眠欠佳发生率、术中血压异常波动、术中手术不配合、术中终止、术后睡眠欠佳、术后擅自进食、住院不满意等因素与常规护理组比较,均有显著改善,但尚不能认为舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者术后恢复良好、术后发生胰腺炎有影响;舒适护理对患者术前睡眠、术中血压情况、术中配合情况、术中终止情况、术后睡眠情况、术后擅自进食及住院满意度等有独立作用。

结论: 对患者采用舒适护理,术前:稳定情绪、提高睡眠质量。术中:稳定血压、降低手术中止率、提高配合度。术后:改善睡眠、减少擅自进食、提高住院满意度。但不能确定舒适护理对术后恢复情况、术后胰腺炎发生率存在影响。

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

关键词: 舒适护理; 胆石症; 内镜逆行胰胆管造影; 围手术期

核心提示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更好的改善睡眠质量,减少术后擅自进食、提高住院满意度。可见,对患者实施术后舒适护理,对患者的睡眠改善、患者的依从性及住院满意度具有较大影响。

张文婷, 谢丽美, 俞海燕. 舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影围手术期运用效果. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3199-3203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3199.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3199>

0 引言

经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是一项逆行显示胰胆管的造影技术,具有创伤小、恢复快的优点,广泛应用于肝、胆、胰疾病的诊断和治疗^[1]。ERCP检查目前深受胆石症患者青睐,虽然是一项微创技术,但在手术期间会受到很多因素的影响,术后胰腺炎、消化道出血等术后并发症也常有发生^[2]。舒适护理是一种具有

■ 相关报道

国内温秋云等研究显示,对内镜逆行胰胆管造影患者实施舒适护理,能显著提高患者的舒适度、住院的满意度等。

表 1 一般情况比较

项目	干预组(n = 106)	对照组(n = 60)	χ^2 值	P值
性别			0.000	0.995
男	46(44.40)	27(43.55)		
女	60(56.60)	35(56.45)		
年龄(岁)			2.721	0.452
≤40	32(30.19)	14(22.58)		
≤60	21(19.81)	13(20.97)		
≤80	27(25.47)	19(30.65)		
>80	26(24.53)	16(25.81)		
文化			6.677	0.095
小学及以下	30(28.30)	19(30.65)		
初中	19(17.92)	17(27.42)		
高中	29(27.36)	14(22.58)		
大专及以上	28(26.42)	12(19.35)		
职业			4.586	0.307
务农	18(16.98)	15(24.19)		
打工	21(19.81)	22(35.48)		
管理	23(21.70)	10(16.13)		
退休或无业	44(41.51)	25(40.32)		

■创新盘点

本研究通过分析舒适护理在胆石症逆行胰胆管造影手术期应用的效果及其影响因素, 进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响, 为临床护理提供科学依据。

整体性、个体化的新型护理模式, 以缩短、降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标^[3]。温秋云等^[4]研究显示, 对ERCP患者实施舒适护理, 能显著提高患者的舒适度、住院的满意度等。本研究通过分析舒适护理在胆石症ERCP围手术期应用的效果及其影响因素, 进而探讨舒适护理对患者护理质量的影响, 为临床护理提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/12杭州市萧山区第一人民医院住院并ERCP 168例患者, 作为研究对象, 其中干预组106例实施舒适护理, 对照组62例实施常规护理。对照组患者男27例、女35例; 年龄最小25岁, 最大88岁, 平均年龄56.2岁±11.3岁。干预组患者男46例、女60例; 年龄最小18岁, 最大86岁, 平均年龄58.4±13.6岁; 两组研究对象在年龄、性别、职业及文化程度等无显著差异($P>0.05$), 具有可比性(表1)。选取标准^[5]: 数据收集完整患者、胆结石采用ERCP治疗的患者; 排除高血压等慢性基础疾病、胰腺炎患者。将患者按照入院时间随机分为两组: 干预组106例采用舒适护理管理模式, 对照组62例采用常规护理管理模式。诊断标准^[6]: (1)胆石症: 超声诊断胆囊、胆管内的结石影; (2)胰腺炎: 根据《诊断学》标准, 胰腺组织自身消化、水肿、

出血甚至坏死的炎症反应; (3)睡眠障碍: 根据匹兹堡睡眠质量评分表, 总分≥7分时在我国成年人里被认为睡眠欠佳; (4)血压异常: 根据《中国高血压防治指南》标准, 舒张压≥90 mmHg或收缩压≥140 mmHg为血压异常。

1.2 方法

1.2.1 护理: 常规护理^[7]: (1)术前指导患者手术注意事项、准备术前用药; 指导患者术前禁食、禁饮10-12 h; (2)术中协助患者取合适体位、观察患者生命体征变化; (3)术后指导患者饮食护理、病情观察, 嘱患者常规禁食1 d, 禁食期间保持口腔清洁。

舒适护理^[8]: 在常规护理的基础上增加, (1)术前主治医师和责任护士对患者和家属进行访视, 指导术中各种配合知识; 向患者简要介绍手术, 缓解其紧张焦虑情绪, 为新入院的ERCP患者制定个性化的健康宣教单, 播放ERCP电视宣教片; (2)术中播放轻音乐营造舒适的手术环境; 利用小枕头等软物提高手术体位的舒适度; 通过语言、动作、态度对患者进行心理干预。在整个过程中给予患者心理上的支持, 鼓励其坚持完成手术, 并力求做到动作轻柔、熟练, 尽可能地减少手术带来的不舒适感; (3)术后评估患者不适因素、对不同因素制定相应措施和心理指导, 耐心倾听患者主诉, 及时了解患者关心、需解决的问题, 尽量予以

■应用要点

对胆石症逆行胰胆管造影患者围手术期实施舒适护理, 对患者的治疗效果与康复具有积极意义。

■名词解释

内镜逆行胰胆管造影是一项逆行显示胰胆管的造影技术, 具有创伤小、恢复快的优点。舒适护理作为一种新型的护理模式, 他是一种具有整体性、个体化的护理模式, 以降低患者不愉快的程度作为护理的有效目标。

表 2 舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者的影响 $n(\%)$

影响因素	干预组	对照组	χ^2 值	P 值
术前睡眠欠佳	20(18.87)	18(29.03)	9.63	0.033
术中血压异常波动	5(4.72)	11(17.74)	10.25	0.031
术中手术不配合	7(6.60)	11(17.74)	13.37	0.023
术中终止	4(3.77)	8(12.90)	11.31	0.025
术后睡眠欠佳	13(12.26)	16(25.81)	9.47	0.034
术后擅自进食	1(0.94)	3(4.84)	14.19	0.018
术后恢复良好	86(81.13)	48(77.42)	5.02	0.910
术后发生胰腺炎	3(2.83)	4(6.45)	6.50	0.872
住院不满意	1(0.94)	5(8.06)	13.16	0.025

表 3 舒适护理对胆石症逆行胰胆管造影患者影响的多因素分析

影响因素	OR	95%CI	P 值
术前睡眠欠佳	0.634	0.453–0.975	0.024
术中血压异常波动	0.258	0.131–0.542	0.008
术中手术不配合	0.372	0.203–0.711	0.013
术中终止	0.319	0.151–0.705	0.010
术后睡眠欠佳	0.475	0.304–0.752	0.017
术后擅自进食	0.191	0.041–0.903	0.007
住院不满意	0.168	0.051–0.622	0.005

解释; 密切观察患者的面色、体温、脉搏、呼吸、血压的变化; 有无呕吐、腹痛、反跳痛及大便的颜色、量、性状。及时检测血淀粉酶, 于术后4 h抽血查淀粉酶, 一般每隔1 wk复查血淀粉酶, 每隔1 mo进行B超检查, 以观察肝胆系统情况。

1.2.2 体格检查: (1)测量体温: 帮助患者擦干腋窝下汗液, 体温计水银端放腋窝深处, 夹紧体温计, 5-10 min取出; (2)测量血压: 要求在测量血压前避免进食, 剧烈运动, 受检者取卧位或者坐位, 露出右上臂, 测量过程中保持上臂与心脏在同一水平上; (3)腹部检查: 采用触诊方式, 从左下腹逆时针方向开始, 检查腹部有无局限性压痛^[9]。

统计学处理 采用统计软件SPSS20.0对数据进行处理。采用多元线性回归进行相关性分析, 采用卡方进行组间差异比较分析, 采用多变量Logistic回归进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 舒适护理对胆石症ERCP患者的影响 根据术前、术中、术后多种因素调查分析, 结果显

示: 舒适护理组患者术前睡眠欠佳发生率, 术中血压异常情况、手术不配合及中止率, 术后擅自进食、住院不满意等因素与常规护理组比较, 均有显著改善; 但尚不能认为舒适护理对胆石症ERCP患者术后恢复良好、术后发生胰腺炎有影响(表2)。

2.2 舒适护理对胆石症ERCP患者影响的多因素分析 为排除其他可能无关的因素的作用, 探讨不同护理方式对胆石症ERCP患者的影响, 应用多因素Logistic回归分析对患者术前睡眠, 术中血压情况、配合及中止情况, 术后擅自进食及住院满意度等进行多因素分析, 结果显示: 舒适护理对患者术前睡眠, 术中血压情况、配合及中止情况, 术后睡眠、擅自进食及住院满意度等有独立作用(表3)。

3 讨论

舒适护理是一种具有整体性、个体化的新型的护理模式, 与常规护理相比, 舒适护理更加强调“以患者为中心”的服务理念^[10]。胆石症逆行胰胆管造影手术期患者术前一般都有恐惧、焦虑情绪, 极易引起心理性失眠, 进而影响患者的治疗与康复^[7]。本次研究结果显示: 胆

石症ERCP围手术期患者在术前实施舒适护理比常规护理更能帮助患者提高睡眠质量, 稳定情绪. 可见, 对患者实施术前舒适护理, 能有效缓解患者恐惧、焦虑情绪, 提高术前睡眠质量.

在手术过程中, 由于手术刺激、疼痛等因素影响, 可能会导致术中血压波动大^[11]; 由于插镜后而引起的恶心、呕吐等则会导致患者配合度降低^[12]; 患者对手术耐受力下降, 严重时可能会出现手术中止的情况^[13]. 舒适护理强调术中与医生的护理配合和对患者的身心护理^[3]. 本次研究结果显示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更能稳定术中血压、提高术中配合度、降低手术中止率. 可见, 对患者实施术中舒适护理, 有利于手术的顺利进行.

在手术完成后, 患者由于各种外界及自身的因素影响易出现烦躁情绪, 从而影响患者的术后睡眠质量^[5]; 又由于文化程度及疾病了解不详等原因, 少部分患者往往不遵医嘱, 会出现擅自进食的行为^[14]; 并且患者的心理舒适度也直接影响患者的住院满意度^[15]. 本次研究结果显示: 胆石症逆行胰胆管造影围手术期患者在术中实施舒适护理比常规护理更好的改善睡眠质量, 减少术后擅自进食、提高住院满意度. 可见, 对患者实施术后舒适护理, 对患者的睡眠改善、患者的依从性及住院满意度具有较大影响.

总之, 对胆石症ERCP患者围手术期实施舒适护理, 对患者的治疗效果与康复具有积极意义. 但本次由于样本较少, 除出现急性胰腺炎外, 还可能出血、感染等其他并发症, 因此, 本研究结果具有一定的局限性, 需进一步扩大研究.

4 参考文献

- 1 张晓清, 于永立. ERCP在胆道疾病中的作用. 中国医药指南 2011; 16: 59-60
- 2 Bruesehoff MP. ERCP: much ado about blockages. Update your knowledge about the

- diagnostic and therapeutic uses for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Nursing* 2010; 40: 46-50 [PMID: 20714253 DOI: 10.1097/01.NURSE.000087158.5986.f8]
- 3 Putman-Casdorph H, Drenning C, Richards S, Messenger K. Advance directives: evaluation of nurses' knowledge, attitude, confidence, and experience. *J Nurs Care Qual* 2009; 24: 250-256 [PMID: 19525766]
- 4 温秋云, 李惠香, 王巧珍. 经内镜逆行胰胆管造影患者实施舒适护理的研究. 国际医药卫生导报 2010; 16: 2220-2222
- 5 Beddoes L, Botti M, Duke MM. Patients' experiences of cardiology procedures using minimal conscious sedation. *Heart Lung* 2008; 37: 196-204 [PMID: 18482631]
- 6 Rousseaux M, Pérennou D. Comfort care in severely disabled multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2004; 222: 39-48 [PMID: 15240194]
- 7 Schenker Y, Tiver GA, Hong SY, White DB. Association between physicians' beliefs and the option of comfort care for critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1607-1615 [PMID: 22885651]
- 8 Kolcaba K, Wilson L. Comfort care: a framework for perianesthesia nursing. *J Perianesth Nurs* 2002; 17: 102-111; quiz 111-113 [PMID: 11925582]
- 9 Dean RA, Major JE. From critical care to comfort care: the sustaining value of humour. *J Clin Nurs* 2008; 17: 1088-1095 [PMID: 18321272]
- 10 Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, Seppelt IM, Webb SA, Weisbrodt L, McKinley S. Patient comfort in the intensive care unit: a multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 213-219 [PMID: 23944208]
- 11 Kirchhoff KT, Spuhler V, Walker L, Hutton A, Cole BV, Clemmer T. Intensive care nurses' experiences with end-of-life care. *Am J Crit Care* 2000; 9: 36-42 [PMID: 10631389]
- 12 McCarthy EP, Phillips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying with cancer: patients' function, symptoms, and care preferences as death approaches. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S110-S121 [PMID: 10809464]
- 13 Lei S, Yan Z, Jing Z. Application of comfort care in the acute myocardial infarction patients undergoing autologous bone marrow mononuclear cell transplantation. *Modern Clinical Nursing* 2009; 4: 5
- 14 Zhoujun Z, Zhou'na W, Fujun Y. A study on applying of comfort nursing in extremity rehabilitation of cerebral apoplexy patients. *Chinese Nursing Research* 2008; 8: 19
- 15 蔡华, 谭红专, 陈金辉, 朱亚兰, 周维, 李丹, 殷丹. 舒适护理对胆石症ERCP的疗效影响分析. 中国保健营养 2014; 24: 2178-2179

同行评价

该文研究思路清晰, 设计合理, 具有一定的临床实用价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



改善结肠镜检查质量方法的临床应用

谭婉燕, 任莉, 任宏宇, 刘俊

■背景资料

结肠镜及活检是发现结直肠癌的金标准, 由于肠道本身的特点, 结肠镜检查可能受以下一些因素的影响, 如肠道准备情况、退镜时间、医生的专业技术和经验、结肠镜操作单位的规模或水平差异、辅助观察和成像方法、患者个体素质和舒适度等。如何简单高效的提高镜检质量, 值得关注和研究。

谭婉燕, 任宏宇, 刘俊, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科 湖北省武汉市 430022

谭婉燕, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化科 湖北省武汉市 430077

任莉, 湖北省枣阳市第一人民医院药剂科 湖北省枣阳市 441200

谭婉燕, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由谭婉燕与任宏宇设计; 研究过程由谭婉燕、任宏宇及刘俊完成; 研究所用药物的规范使用由任莉指导; 数据分析与论文写作由谭婉燕完成。

通讯作者: 任宏宇, 教授, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科。
hongyur@hotmail.com
电话: 027-85726447

收稿日期: 2016-06-09
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-07-18

Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure

Wan-Yan Tan, Li Ren, Hong-Yu Ren, Jun Liu

Wan-Yan Tan, Hong-Yu Ren, Jun Liu, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Wan-Yan Tan, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Li Ren, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang 441200, Hubei Province, China

Correspondence to: Hong-Yu Ren, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical

College of Huazhong University of Science & Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. hongyur@hotmail.com

Received: 2016-06-09

Revised: 2016-06-21

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To assess the effect of three controllable clinical factors (bowel preparation, observation methods of doctors and comfort degree of patients) on the quality of colonoscopy to improve the quality of colonoscopy.

METHODS: Nine hundred outpatients who underwent conventional colonoscopy were randomly selected and divided into different groups, based on bowel preparation, observation methods of doctors, and use of pinaverium bromide tablets or not. An experienced colonoscopist recorded the hygienic level of the bowel on a Boston Bowel Preparation Scale, assessed the degree of bubbles, assessed the degree of pain, and recorded the polyp detection rate and small polyp detection rate.

RESULTS: There was no significant difference in bowel preparation among different groups ($P > 0.05$). The bubble volume (especially in the right-side colon) in patients treated with espumisan was less than that in patients treated with polyethylene glycol electrolyte powder alone ($P < 0.05$). The degree of pain in patients treated with pinaverium bromide was less than that in patients treated with scopolamine ($P < 0.05$). The polyp detection

■同行评议者

丁健华, 主任医师, 第二炮兵总医院结直肠肛门外科/全军肛肠专病中心; 刘金华, 副主任医师, 大连医科大学附属医院大连市友谊医院胃肠外科

rate and the small polyp detection rate were significantly higher in patients who were observed in the insertion and withdrawal group than in the withdrawal alone group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The bowel can be effectively cleaned with polyethylene glycol electrolyte powder, and the bubble volume can be effectively reduced after taking espumisan. The pain degree of patients taking pinaverium bromide is less than that of patients without taking. The polyp detection rate and small polyp detection rate are higher in the insertion and withdrawal group than the withdrawal alone group. These results indicate that the quality of colonoscopy could be effectively improved by all the above ways.

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

Key Words: Bowel preparation; Polyethylene glycol electrolyte powder; Espumisan; Pinaverium bromide

Tan WY, Ren L, Ren HY, Liu J. Clinical application of methods for improving quality of colonoscopy procedure. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(20): 3204-3208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3204.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3204>

摘要

目的: 从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个可控的临床因素, 探讨提高结肠镜检查质量的方法。

方法: 900例接受结肠镜检查的门诊患者, 根据肠道准备、观察方法和是否加服匹维溴胺的不同各随机分组, 由内镜医生及助手根据Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Scale, BBPS)评分记录肠道清洁度, 评估肠腔内气泡程度, 记录受检者腹痛程度和息肉及微小息肉检出率。

结果: 两组患者的肠道准备清洁有效性并无明显差异。加服西甲硅油乳剂组患者的肠内气泡量(尤其是右半结肠)少于仅服用聚乙二醇电解质散组; 加服匹维溴胺片组患者在操作过程中的腹痛程度低于仅肌注东莨菪碱组; 在退镜和进镜均观察病变组患者的息肉检出率和微小息肉检出率均高于仅退镜观察组。以上差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论: 聚乙二醇电解质散能有效的清洁肠道, 西甲硅油可减少肠内气泡量, 匹维溴胺可有效缓解患者腹痛, 进镜和退镜的同时肠道观察可提高息肉和微小息肉的检出率, 均有利于改善结肠镜检查质量。

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

关键词: 肠道准备; 聚乙二醇电解质散; 西甲硅油; 匹维溴胺

核心提示: 为了提高结肠镜检的质量, 本文从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个临床可控的方面来探讨, 提示优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进镜的联合观察, 均可提高结肠镜的检查质量。

谭婉燕, 任莉, 任宏宇, 刘俊. 改善结肠镜检查质量方法的临床应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3204-3208 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3204.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3204>

0 引言

结直肠癌是人类常见恶性肿瘤, 我国近年来的发病率逐年增高^[1]。结肠镜检在结直肠癌的预防中发挥重要作用。因此, 结肠镜检查质量, 也受到广泛关注。目前研究认为, 结肠镜检可能受以下一些因素的影响, 如肠道准备情况、退镜时间、医生的专业技术和经验、结肠镜操作单位的规模或水平差异、辅助观察和成像方法、患者个体素质和舒适度等。本文旨在从肠道准备、医生观察方法和患者舒适度这三个临床可控的方面来探讨改善结肠镜检查质量的方法。

1 材料和方法

1.1 材料 2016-01/05在华中科技大学同济医学院附属协和医院行普通结肠镜的门诊患者(排除结直肠术后、不全肠梗阻、急性重度结肠炎或既往有严重肠腔狭窄或畸形、严重心肺脑疾病、休克或昏迷等不能配合检查者、妊娠女性)900例。根据肠道准备方法不同, 随机分为聚乙二醇组450例, 口服复方聚乙二醇电解质散, 其中男性270例, 女性180例, 平均年龄47.5岁; 聚乙二醇+西甲硅油组450例, 口服聚乙二醇电解质+西甲硅油, 其中男性252例, 女性198例, 平均年龄44.4岁; 根据医生观察方法,

■ 研究前沿

本文探讨提高结肠镜检查质量的方法, 从三个临床可控的方面进行经验介绍, 以提高镜检质量, 减少病变的漏检, 降低结直肠癌的发生率。

■ 相关报道

有关提高结肠镜检查质量的报道较多, 从各个方面阐述了各种方法, 有使用化学和或NBI染色检查, 在较高等级的操作医院检查, 提高医生检查经验, 在升结肠或同时直肠反转观察, 延长退镜时间等, 参考了大样本多中心的研究。

■ 创新亮点

结肠镜检查是结直肠癌筛查和早期诊断的首选方法。本文采用随机对照的方法, 表明优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 均可提高结肠镜检查的质量。

随机分为退镜组450例, 在退镜时进行观察, 其中男性238例, 女性212例, 平均年龄44.8岁; 进境+退镜组450例, 在退镜和进境均进行观察, 其中男性248例, 女性202例, 平均年龄46.9岁。根据是否加服匹维溴胺, 分为东莨菪碱组290例, 镜检前肌注东莨菪碱, 其中男性163例, 女性127例, 平均年龄46.8岁; 匹维溴胺组330例, 检查前后口服匹维溴胺, 其中男性184例, 女性146例, 平均年龄44.5岁; 东莨菪碱+匹维溴胺组280例, 其中男性160例, 女性120例, 平均年龄46.2岁。各组在性别、年龄、体质量指数、结肠镜检查目的、患病严重程度等方面均无统计学意义, 具有可比性。结肠镜检查由一位肠镜操作例数>10000的技术娴熟的内镜医生采用单人法操作, 进镜时间超过20 min的患者即停止操作, 转麻醉肠镜继续完成检查。由内镜医生评估肠腔清洁度、肠内气泡、患者腹痛反应及息肉检出情况, 助手记录。聚乙二醇电解质散, 组分: 聚乙二醇4000 64 g、无水硫酸钠5.7 g、碳酸氢钠1.68 g、氯化钠1.46 g、氯化钾0.75 g; 西甲硅油乳剂30 mL(1 mL乳剂中含40 mg西甲硅油), 匹维溴胺50 mg/片; 东莨菪碱注射液 0.3 mg/支; Olympus CF-Q260AI结肠镜。

1.2 方法

1.2.1 肠道准备: 肠镜检查前1 d即进食低脂、少渣、易消化食物。前1 d晚上8点开始禁食, 将2包聚乙二醇电解质散溶于2000 mL温水, 在2 h内服完, 检查当天凌晨4点再将2包聚乙二醇电解质散溶于2000 mL温水, 2 h内服完。检查当天凌晨6点口服西甲硅油乳剂30 mL。同时, 检查前1 d开始服用匹维溴胺100 mg/次, 3次/d, 与餐同服, 检查结束后继续服用1 d, 剂量和方法同前。在检查开始前30 min注射东莨菪碱注射液0.3 mg。

1.2.2 观察指标: (1)肠道清洁程度: 内镜医生根据Boston肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Scale, BBPS)^[2], 对肠镜进行充分的冲洗和抽吸后评估受检者肠道清洁程度。结肠分为右半结肠(盲肠和升结肠)、横结肠(肝区和脾区)、左半结肠(降结肠、乙状结肠和直肠)3部分进行评分。内镜下各肠段清洁程度评分系统为4分表, 0分: 固体粪便未清除, 肠道未准备, 黏膜显示不清晰; 1分: 部分肠腔黏膜可见, 但其余部分黏膜因残留粪便或不透明液体而显示不清;

2分: 黏膜显示清晰, 但仍有少量固体粪便或不透明液体; 3分: 肠道黏膜显示清晰, 未见残留粪便或不透明液体。肠道清洁总分为各结肠段评分之和, 最低分0分表示肠道未准备, 最高分9分表示最清洁。如果内镜医生因肠道准备不充分而停止操作, 其余未检查部分肠道评分视为0分; (2)肠内气泡程度: 根据视野清晰程度将肠道内气泡存在情况分成4个等级。I级: 全结肠无泡沫, 视野清晰; II级: 升结肠内少许泡沫, 但不影响视野; III级: 结肠内散见泡沫, 部分视野受影响; IV级: 结肠黏膜表面附着大量泡沫, 需用生理盐水或生理盐水加西甲硅油冲洗方能有效观察黏膜; (3)息肉检出: 记录各肠段的息肉检出数量、大小, 活检后送病理组织学检查。分别计算总息肉检出率和微小息肉(直径<5 mm)检出率。息肉检出率为至少发现一个息肉的结肠镜例数占总体的比例^[3], 微小息肉检出率为至少发现一个微小息肉的结肠镜例数占总体的比例; (4)腹痛反应程度: 检查过程中腹痛分级。I级: 无腹痛, 检查顺利; II级: 轻微腹痛, 检查顺利; III级: 中等腹痛, 但可耐受; IV级: 严重腹痛, 患者无法进行检查。

统计学处理 实验数据均采用SPSS20.0统计软件进行分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 肠道的清洁程度和气泡量程度的比较 两组肠道准备清洁度总肠道BBPS评分总分别为7、8分, 无明显差异($P>0.05$); 肠道气泡量, 聚乙二醇+西甲硅油组气泡量I、II占的比例分别为88.7%和4.4%, 分别与单纯聚乙二醇组41.6%和20.9%相比, 差异均有统计学意义($\chi^2=219.830$ 和 $\chi^2=55.002$, 均 $P=0.000$, 表1)。

2.2 检出率比较 息肉检出率, 进境+退镜组为21.6%(97/450), 和单纯退镜组13.3%(60/450)比较, 差异有统计学意义($\chi^2=10.562$, $P=0.001$); 微小息肉检出率, 进境+退镜组为10.4%(47/450), 和单纯退镜组6.0%(27/450)比较, 差异有统计学意义($\chi^2=5.890$, $P=0.015$)。

2.3 腹痛程度比较 患者腹痛评分I、II级者表示检查顺利。东莨菪碱组顺利完成结肠镜检查比例65.2%, 3例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查; 匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例62.1%, 5例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查;

■ 应用要点

虽然提高结肠镜检查的质量有多种方法, 但是, 从肠道准备、解痉药物, 加上退镜和进境的联合观察, 这三个临床可控的方面进行改进, 可简单高效的提高镜检质量。

表 1 两组肠道内气泡量程度比较 [$n = 450, n(\%)$]

分组	I 级	II 级	III 级	IV 级	P 值
聚乙二醇组	187(41.6)	94(20.9)	159(35.3)	10(2.2)	0.000
聚乙二醇+西甲硅油组	399(88.7) ^a	20(4.4) ^a	31(6.9)	0(0)	

^a $P < 0.05$ vs 聚乙二醇组.表 2 腹痛程度比较 $n(\%)$

分组	n	I 级	II 级	III 级	IV 级	P 值
东莨菪碱组	290	38(13.1)	151(52.1)	98(33.8)	3(1.0)	0.431
匹维溴胺组	330	39(11.8)	166(50.3)	120(36.4)	5(1.5)	
东莨菪碱+匹维溴胺组	280	98(35.0) ^a	164(58.6) ^a	17(6.1)	1(0.36)	0.000

^a $P < 0.05$ vs 东莨菪碱组.

东莨菪碱+匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例 93.6%, 1 例患者因腹痛转麻醉肠镜完成检查. 匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例与东莨菪碱组相当, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.620$; $P = 0.431$, 表 2); 东莨菪碱+匹维溴胺组顺利完成结肠镜检查比例高于东莨菪碱组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 69.553$, $P = 0.000$, 表 2).

3 讨论

人们生活水平的提高, 多肉少动等生活饮食习惯的改变, 结直肠癌的发病率逐年上升. 结肠镜及病检是发现结直肠癌的金标准^[4], 也是治疗早期结直肠癌及其癌前病变的有效手段. 但是, 由于肠道本身的特点, 结肠镜检查不可能对病变的发现做到万无一失, 故早在 2012 年, 英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)在结直肠癌筛查项目(Bowel Cancer Screening Programme, BCSP)的结肠镜质量报告中就提出了结肠镜质量控制指标^[5], 包括操作的技术, 患者的安全和患者的舒适度等方面. 具体体现在以下几个方面: 操作技术的各项指标(如腺瘤检出率、盲肠插镜率、退镜时间等), 患者安全性(如穿孔、出血等并发症)以及患者的主观舒适度(如疼痛、肠道准备等).

结肠清洁程度对于结肠镜检查结果是一个主要的决定性因素^[6], 决定结肠镜检查的质量、难度和速度. 有效的肠道准备, 严格的内镜操作, 对病变检查结果是最重要的^[7]. 目前聚乙二醇电解质散常用于肠道清洁, 美国结直肠

癌多学会工作组(US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, USMSTF)推荐聚乙二醇电解质溶液 4 L 分次方案提供高质量的清肠效果^[8]; 与传统清肠药相比, 电解质紊乱发生率很低^[9]. 本研究亦提示服用聚乙二醇电解质散的患者, 肠道准备良好.

西甲硅油乳剂中含有聚二甲基硅烷, 可改变消化道中气泡的表面张力, 使之分解, 释放出的气体又可被肠壁吸收, 并通过肠蠕动排出. 西甲硅油是纯物理性作用, 不被肠道吸收, 不会产生不良作用, 可治疗由胃肠道中积气过多引起腹胀不适, 亦可作为消化道内镜检查术前的辅助用药. 研究显示西甲硅油乳剂可减少肠道内气泡量, 使肠道准备更优良, 且减少冲洗^[10]. 本研究也提示加用西甲硅油组气泡量明显减少, 对提高结肠镜检质量有重要意义.

退镜时间, 即为从盲肠退镜至肛门口黏膜的观察时间^[11]. 为了提高息肉和腺瘤的检出率, 6 min 是较为公认的退镜的最短时间^[12]. 但在进镜时, 肠腔逐渐充气张开, 较容易从各种角度进行观察, 退镜时, 肠腔为进镜后的肠管结构, 肠道的皱襞和弯曲处增多, 黏膜病变观察的难度加大, 一些在进镜时发现但未摘除的息肉, 在退镜再观察时反而较难再找到. 所以, 进镜时对肠道的观察是非常重要的^[13]. 本研究提示, 在保证退镜 6 min 的基础上, 在进镜和退镜均认真观察肠道的总息肉检出率和微小息肉检出率均明显高于仅在退镜观察组.

结肠镜检查过程中由于不断注气, 牵拉肠

■名词解释

息肉检出率: 为至少发现一个息肉的结肠镜例数占总体的比例; 微小息肉检出率: 为至少发现一个微小息肉的结肠镜例数占总体的比例.

同行评价

本文准确反映了研究工作的科学问题, 实验证据充足, 讨论条理分明, 具有系统的理论分析和有价值的科学结论。

腔呈襻, 加上患者紧张情绪, 会感到腹胀、腹痛不适, 舒适度降低, 严重者不能耐受配合完成检查。东莨菪碱是一种外周性的抗胆碱药物, 能解除肌肉痉挛。有报道指出, 东莨菪碱可降低插镜难度、减少插镜时间, 提高息肉的检出率, 特别是中、重度肠痉挛患者的息肉检出率^[14]。匹维溴铵是一种高选择性钙离子拮抗剂, 通过抑制钙离子内流, 从而调节内脏高敏感性和肠道动力异常, 常用于治疗肠易激综合征和结肠痉挛相关的疼痛。其抑制肠道平滑肌收缩主要为减少无效的和一过性的痉挛收缩, 并不影响肠道自发性收缩, 反而有促进肠道规律的动力推进作用。匹维溴铵无抗胆碱能活性, 没有对心血管系统的不良作用, 不良反应少。已有研究显示匹维溴铵可简便有效地防止肠镜检查中患者肠痉挛引起的腹痛^[15]。本研究中, 匹维溴铵组患者的腹痛程度与东莨菪碱组相当, 两者联用, 患者的腹痛程度明显降低。

总之, 优良的肠道准备, 合理的解痉药物, 加上退镜和进镜的联合观察, 均可提高结肠镜检查的质量。

参考文献

- 1 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 赵平, 赫捷. 1989-2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析. 中华肿瘤杂志 2012; 34: 517-524
- 2 Calderwood AH, Schroy PC, Lieberman DA, Logan JR, Zurfluh M, Jacobson BC. Boston Bowel Preparation Scale scores provide a standardized definition of adequate for describing bowel cleanliness. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 269-276 [PMID: 24629422 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.031]
- 3 Francis DL, Rodriguez-Correa DT, Buchner A, Harewood GC, Wallace M. Application of a conversion factor to estimate the adenoma detection rate from the polyp detection rate. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 493-497 [PMID: 21353846 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.005]
- 4 Hassan C, Fuccio L, Bruno M, Pagano N, Spada C, Carrara S, Giordanino C, Rondonotti E, Curcio G, Dulbecco P, Fabbri C, Della Casa D, Maiero S, Simone A, Iacopini F, Feliciangeli G, Manes G, Rinaldi A, Zullo A, Rogai F, Repici A. A predictive model identifies patients most likely to have inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 501-506 [PMID: 22239959 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.12.037]
- 5 Lee TJ, Rutter MD, Blanks RG, Moss SM, Goddard AF, Chilton A, Nickerson C, McNally RJ, Patnick J, Rees CJ. Colonoscopy quality measures: experience from the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Gut* 2012; 61: 1050-1057 [PMID: 21940723 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300651]
- 6 柴小兵, 罗金健. 复方聚乙二醇联合西甲硅油在结肠镜检查术前肠道准备中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2410-2414
- 7 Brunner KT, Calderwood AH. Quality in Colonoscopy. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 461 [PMID: 26292664 DOI: 10.1007/s11894-015-0461-1]
- 8 Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Lieberman DA, Levin TR, Rex DK. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 543-562 [PMID: 25220509 DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.002]
- 9 Voiosu T, Ratiu I, Voiosu A, Iordache T, Schipor A, Baicus C, Sporea I, Voiosu R. Time for individualized colonoscopy bowel-prep regimens? A randomized controlled trial comparing sodium picosulphate and magnesium citrate versus 4-liter split-dose polyethylene glycol. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 129-134 [PMID: 23799210]
- 10 Matro R, Tupchong K, Daskalakis C, Gordon V, Katz L, Kastenber D. The effect on colon visualization during colonoscopy of the addition of simethicone to polyethylene glycol-electrolyte solution: a randomized single-blind study. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e26 [PMID: 23238113 DOI: 10.1038/ctg.2012.16]
- 11 Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533-2541 [PMID: 17167136]
- 12 Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53 [PMID: 25480100 DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.058]
- 13 Xirasagar S, Li YJ, Hurley TG, Tsai MH, Hardin JW, Hurley DM, Hebert JR, de Groen PC. Colorectal cancer prevention by an optimized colonoscopy protocol in routine practice. *Int J Cancer* 2015; 136: E731-E742 [PMID: 25242510 DOI: 10.1002/ijc.29228]
- 14 Corte C, Dahlenburg L, Selby W, Griffin S, Byrne C, Chua T, Kaffes A. Hyoscine butylbromide administered at the cecum increases polyp detection: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endoscopy* 2012; 44: 917-922 [PMID: 22893135 DOI: 10.1055/s-0032-1310009]
- 15 钟巧兰. 得舒特在结肠镜检查中的应用. 临床医学 2011; 31: 111-112

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 琚坚

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 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 650000

王晓青, 在读研究生, 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; 琚坚、杨建华及段宇珠提供修改意见.

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650000, 云南省昆明市五华区滇缅大道, 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: 2016-05-30
 修回日期: 2016-06-22
 接受日期: 2016-06-28
 在线出版日期: 2016-07-18

Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction

Xiao-Qing Wang, Jian-Hua Yang, Yu-Zhu Duan, Jian Ju

Xiao-Qing Wang, Jian-Hua Yang, Yu-Zhu Duan, Jian Ju, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Special Wards, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650000, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2016-05-30
 Revised: 2016-06-22
 Accepted: 2016-06-28
 Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To compare the data of diabetic patients with diabetic gastrointestinal dysfunction and those without to identify factors associated

with gastrointestinal dysfunction in patients with diabetes mellitus.

METHODS: One hundred and eighty diabetes mellitus patients treated from 2006 to 2015 at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University were included, including 80 with diabetic gastrointestinal dysfunction as a case group, and 100 without diabetic gastrointestinal dysfunction as a control group. The two groups were compared with regard to gender, age, medical history, islet function (C-peptide release test), glycosylated hemoglobin, fasting blood-glucose, 2 h postprandial blood glucose, diabetic complications (diabetic nephropathy, diabetic eye disease, coronary heart disease, diabetic ketosis and cerebral artery elasticity, peripheral vascular atherosclerosis, and diabetic peripheral neuropathy) and other related parameters.

RESULTS: There was no significant difference in sex distribution between the two groups ($P = 0.083$). C-peptide levels at 0, 1, and 2 h were significantly lower in the case group than in the control group ($1.79 \text{ ng/mL} \pm 1.54 \text{ ng/mL}$ vs $1.98 \text{ ng/mL} \pm 1.20 \text{ ng/mL}$, $P = 0.367$; $2.86 \text{ ng/mL} \pm 2.33 \text{ ng/mL}$ vs $3.97 \text{ ng/mL} \pm 2.77 \text{ ng/mL}$, $P = 0.05$; $3.33 \text{ ng/mL} \pm 2.58 \text{ ng/mL}$ vs $8.44 \text{ ng/mL} \pm 3.62 \text{ ng/mL}$, $P < 0.001$). Fasting blood glucose was lower in the case group than in the control group ($8.53 \text{ mmol/L} \pm 3.61 \text{ mmol/L}$ vs $9.10 \text{ mmol/L} \pm 3.70 \text{ mmol/L}$, $P = 0.30$). The proportions of patients with peripheral atherosclerosis and those with coronary heart disease in the case group were significantly higher than those in the control group (25% vs 7%, $P = 0.01$; 26.25% vs 24%, $P = 0.73$). The proportions of diabetic nephropathy, diabetes,

■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.

■同行评议者

王勇, 教授, 中国医科大学附属第四医院

■ 研究前沿

糖尿病性胃肠功能紊乱的病因是多方面的, 其中神经、血管、血糖控制情况在糖尿病相关的胃肠功能紊乱起着重要的作用。

eye diseases, diabetic ketosis, and peripheral neuropathy were also significantly higher in the case group than in the control group (37.5% vs 16%, $P = 0.02$; 45% vs 15%, $P < 0.001$; 22.5% vs 20%, $P = 0.72$; 51.25% vs 21%, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The occurrence of diabetic gastrointestinal dysfunction is associated with islet function, history, coronary heart disease, diabetic nephropathy, diabetic eye disease, and peripheral neuropathy. Patients with poor islet function, long history of disease, complications like coronary heart disease, diabetic nephropathy, diabetic eye disease, and peripheral neuropathy are more likely to develop diabetic gastrointestinal disorders. However, diabetic gastrointestinal dysfunction has no significant correlation with age, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, diabetes ketosis, or peripheral vascular atherosclerosis.

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

Key Words: Diabetic gastrointestinal dysfunction; Gastroparesis; Diabetes enteropathy

Wang XQ, Yang JH, Duan YZ, Ju J. Factors associated with diabetic gastrointestinal dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3209-3214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3209>

摘要

目的: 对伴有胃肠功能紊乱与不伴胃肠功能紊乱的糖尿病患者的相关资料、数据进行整理, 分析糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的相关因素, 及其相关因素在糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制中的作用。

方法: 选取昆明医科大学第二附属医院于2006-2015年间住院的符合糖尿病诊断条件的180例患者, 其中80例诊断为糖尿病性胃肠功能紊乱, 设定为病例组; 100例无胃肠功能紊乱糖尿病患者, 设定为对照组。比较两组的性别、年龄、糖尿病患病时间的长短、胰岛功能(C-肽释放试验)、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、脑动脉硬化、外周血管动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变)等相关指标并进行统计学分析。

结果: 病例组0、1、2 h C-肽均低于同一时间点的对照组0、1、2 h C-肽($1.79 \text{ ng/mL} \pm 1.54 \text{ ng/mL}$ vs $1.98 \text{ ng/mL} \pm 1.20 \text{ ng/mL}$, $P = 0.367$)、($2.86 \text{ ng/mL} \pm 2.33 \text{ ng/mL}$ vs $3.97 \text{ ng/mL} \pm 2.77 \text{ ng/mL}$, $P = 0.05$)、($3.33 \text{ ng/mL} \pm 2.58 \text{ ng/mL}$ vs $8.44 \text{ ng/mL} \pm 3.62 \text{ ng/mL}$, $P < 0.001$), 差异有统计学意义。病例组中冠心病、脑动脉硬化患者所占比例均高于对照组(25% vs 7%, $P = 0.01$)、(26.25% vs 24%, $P = 0.73$)。病例组中糖尿病肾病、糖尿病眼病、糖尿病酮症、外周神经病变患者所占比例均高于对照组(37.5% vs 16%, $P = 0.02$)、(45% vs 15%, $P < 0.001$)、(22.5% vs 20%, $P = 0.72$)、(51.25% vs 21%, $P < 0.001$)。

结论: 糖尿病性胃肠功能紊乱的发生与胰岛功能、患糖尿病时间的长短、糖尿病合并冠心病、糖尿病肾病、糖尿病眼病、外周神经病变有一定的关系, 胰岛功能差、患糖尿病时间长、合并冠心病、糖尿病肾病、糖尿病眼病、外周神经病变的患者更有可能合并糖尿病性胃肠功能紊乱。而糖尿病性胃肠功能紊乱与性别、年龄、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2 h血糖、糖尿病酮症、外周血管动脉粥样硬化及脑动脉粥样硬化没有明显的关系。

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

关键词: 糖尿病性胃肠功能紊乱; 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尚不完全清楚, 病因复杂, 本文对伴有胃肠功能紊乱与不伴胃肠功能紊乱的糖尿病患者的相关资料、数据进行整理, 分析糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的相关因素, 及其相关因素在糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制中的作用。

王晓青, 杨建华, 段宇珠, 据坚. 糖尿病性胃肠功能紊乱的影响因素. *世界华人消化杂志* 2016; 24(20): 3209-3214 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3209.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3209>

0 引言

糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病。其发病机制尚不完全清楚, 其发病因素可能包括: 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间质细胞变化、胃肠激素的变化、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等。糖尿病患者中大约5%-12%的患者伴有胃轻瘫的症状^[1], 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^[2]。糖尿病胃轻瘫为糖尿病晚期并发症, 患者通常有10年以上的病史, 才会发生胃轻瘫。糖尿病肠病发病率为10%-20%。如果能针对糖尿病性胃肠功能紊乱发病机制早期预防及治疗, 阻断其发展, 可能会改善患者预后。所以, 对糖尿病性胃肠功能紊乱进行研究既有临床意义, 又有学术价值。

1 材料和方法

1.1 材料 包括年龄、性别、糖尿病患病时间、胰岛内分泌功能(C-肽释放实验)、糖化血红蛋白、空腹及餐后2 h血糖、糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变)。本次研究的180例患者中病例组80例, 诊断为糖尿病性胃肠功能紊乱, 包括糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病, 病例组中1型糖尿病患者3例, 2型糖尿病患者77例, 诊断为胃轻瘫者4例, 76诊断为糖尿病性肠病。根据临床症状, 腹泻与便秘交替49例, 腹泻9例, 腹胀6例, 便秘14例, 腹痛4例, 呃逆1例, 恶心呕吐9例, 纳差2例。对照组100例, 1型糖尿病1例, 2型糖尿病99例, 均无病例组上述症状。

1.2 方法 糖尿病性胃轻瘫的诊断标准: 参照蒋桂明等^[3]相关研究中DGP的诊断标准: (1)存在糖尿病基础疾病; (2)存在下列一项或多项表现: 早饱、饱胀、嗝气、腹痛、恶心、呕吐、厌食等临床症状, 且持续2 wk以上; (3)内窥镜和/或钡餐检查排除机械性梗阻和其他器质性病变; (4)B超检查无肝、胆、胰、脾、肾的器质性病变; (5)排除其他可能引起上述症状的系统性疾病和精神性疾病。糖尿病肠病诊断标准参照段裕等^[4]相关研究中标准: (1)存在糖尿病基础疾病; (2)顽固性、无痛性腹泻, 或便秘, 或腹泻、便秘交替出现, 有间歇性、大便稀水样, 病程>6 mo者; (3)大便常规及致病菌培养均阴性, 消化道钡餐或其他相关检查无肠道器质性

疾病, 肝、胆、胰腺B超检查均无异常。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学分析, 年龄、病史、胰岛功能(C-肽释放实验)、糖化血红蛋白(%)、空腹及餐后2 h血糖等计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 t 检验; 糖尿病并发症(糖尿病性肾病、糖尿病性眼病、冠心病、糖尿病酮症、动脉粥样硬化、糖尿病性外周神经病变)等计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组胰岛功能(0、1、2 h C-肽释放试验)比较 病例组0、1、2 h C-肽均低于同一时间点上的对照组0、1、2 h C-肽(1.79 ng/mL±1.54 ng/mL vs 1.98 ng/mL±1.20 ng/mL, $P=0.367$)、(2.86 ng/mL±2.33 ng/mL vs 3.97 ng/mL±2.77 ng/mL, $P=0.05$)、(3.33 ng/mL±2.58 ng/mL vs 8.44 ng/mL±3.62 ng/mL, $P<0.001$), 差异有统计学意义。

2.2 病例组与对照组各项指标比较 病例组与对照组相比平均患病年数(11.25年±6.34年 vs 7.69年±6.80年, $P<0.001$), 差异有统计学意义。糖尿病胃肠功能紊乱组的性别比例与对照组比较采用 χ^2 检验, $P=0.083$, 差异无统计学意义。病例组、对照组平均年龄、平均空腹血糖、平均餐后2 h血糖、平均血红蛋白相比分别为(59.83岁±15.14岁 vs 53.57岁±13.00岁, $P=0.90$; 8.53 mmol/L±3.61 mmol/L vs 9.10 mmol/L±3.70 mmol/L, $P=0.30$; 13.21 mmol/L±4.60 mmol/L vs 14.51 mmol/L±5.46 mmol/L, $P=0.09$; 10.29%±3.50% vs 9.66%±2.78%, $P=0.18$), 差异均无统计学意义。

2.3 病例组与对照组合并各项疾病的比较 病例组、对照组相比 糖尿病肾病所占比例、糖尿病眼病、外周神经病变所占比例、冠心病所占比例分别为(37.5% vs 16%, $P=0.02$; 45% vs 15%, $P<0.001$; 51.25% vs 21%, $P<0.001$; 25% vs 7%, $P=0.01$), 差异均有统计学意义。2组相比外周动脉粥样硬化所占比例、脑动脉弹性降低所占比例、糖尿病酮症所占比例分别为(61.25% vs 59%, $P=0.88$; 26.25% vs 24%, $P=0.73$; 22.5% vs 20%, $P=0.72$), 差异均无统计学意义。

3 讨论

3.1 糖尿病性胃肠功能紊乱 糖尿病性胃肠功

■名词解释

糖尿病性胃肠功能紊乱: 是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病。

同行评价

本文研究针对糖尿病胃肠功能紊乱的风险因素进行了回顾性分析, 有一定的意义。

能紊乱是糖尿病患者常见的并发症之一, 表现为糖尿病性胃轻瘫和糖尿病性肠病。大多数症状与胃肠功能受损有关^[5]。其发病机制复杂, 糖尿病性胃肠病的病因是多方面的^[6], 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肠功能紊乱也起着重要的作用。其发病机制尚不完全清楚, 发病机制可能包括: 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间质细胞变化、胃肠激素的变化、*H. pylori*感染、肠道菌群失调、精神因素、炎症等。糖尿病酮症为糖尿病晚期常见并发症, 也可表现为胃肠道症状, 本次研究也把糖尿病酮症作为研究指标, 结果显示糖尿病酮症与糖尿病性胃肠功能紊乱无明显关系。

3.2 性别、年龄、糖尿病患病时间长短对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本研究显示对照组与病例组糖尿病患病时间相比差异有统计学意义, 病例组患病时间更长, 平均水平超过10年。说明糖尿病患病时间长短与发生糖尿病性胃肠功能紊乱有关, 病史越长越容易发生胃肠功能紊乱, 糖尿病伴有胃肠功能紊乱的患者多处于糖尿病的中、晚期。有学者研究表明糖尿病性胃肠功能紊乱是糖尿病患者中晚期的并发症^[7], 与本次实验研究结果相符合。病例组的男女比例与对照组相比, 差异无统计学意义, 考虑性别因素在糖尿病性胃肠功能紊乱中不起重要作用。但国外也有学者认为女性糖尿病性胃肠功能紊乱的发病率高于男性^[8]。但本研究显示糖尿病性胃肠功能紊乱与性别没有明显相关性。本研究显示对照组平均年龄与病例组平均年龄相比差异无统计学意义, 都集中在50岁左右, 说明年龄与发生糖尿病性胃肠功能紊乱无明显关系。不能完全排除本次实验过程中出现的误差及样本量不足所致, 进一步证实可通过大样本临床随机对照实验。

3.3 神经病变对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示糖尿病是否合并外周神经病变与糖尿病性胃肠功能紊乱有统计学意义。有外国学者认为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并存, 在糖尿病患者中, 常存在胃轻瘫、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^[9]。糖尿病性胃肠功能紊乱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^[10]。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^[3]。本次研究发现病例组的外周神经病变的发生率大于对照组, 差异有统计学意义, 说明了糖尿病性胃肠功能紊乱与神经病变有关, 也与糖尿病性自主神经病变经常与其他周围神经病变并存这一学说相符合。

3.4 高血糖对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本研究显示对照组平均空腹血糖水平与病例组平均空腹血糖水平相比差异无统计学意义, 而且对照组空腹血糖水平大于病例组空腹血糖水平。本研究显示对照组平均餐后2 h血糖水平与病例组平均餐后2 h血糖水平相比差异无统计学意义, 但对照组平均餐后2 h血糖水平高于病例组平均餐后2 h血糖水平。本研究显示2组平均糖化血红蛋白相比差异无统计学意义, 对照组低于病例组。有研究表明糖尿病性胃肠功能紊乱至少部分与血浆葡萄糖浓度有关, 血液中的葡萄糖浓度变化可逆性的影响人类的胃肠道蠕动, 研究^[11]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。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^[12]。甚至有国外学者认为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^[13]。对胃排空延迟的调节可以通过加强血糖控制解决^[14]。有外国学者研究表明糖尿病胃肠功能紊乱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^[15]。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^[16]。但也有外国学者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^[17]。虽然本次实验发现代表长期血糖控制情况的糖化血红蛋白在两组间没有统计学意义, 但是病例组的糖化血红蛋白仍然高于对照组。至于空腹血糖, 本次研究显示病例组平均空腹血糖小于对照组平均空腹血糖, 与国内相关研究观点相矛盾, 可能是由于糖尿病性胃肠功能紊乱患者多处于糖尿病中晚期, 且合并其他并发症, 病情比较重, 在住院期间加强控制血糖有关。本次研究显示病例组平均餐后2 h血糖低于对照组平均餐后2 h血糖, 个别病例有发生低血糖反应, 这与国内相关研究相符合, 国内人事相关研究表明胃轻瘫组餐后2 h血糖低于正常组, 3、4 h高于正常组, 可能是由于糖尿病性胃轻瘫患者胃排空延缓, 持续刺激胰腺及胰岛素分泌延迟, 食物吸收时间与胰岛素分泌时间不匹配^[18]。本研究不能排除研究过程中病历搜集误差及病例数不够等造成的偏差, 可通过以后的前瞻性随机对照实验实行进一步研究。

3.5 胰岛内分泌功能对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示病例组与对照组对比1、2 h C-肽差异有统计学意义, 病例组1、2 h C-肽比对照组C-肽低; 而0 h C-肽两组无明显的统计学意义, 提示病例组与对照组的C-肽不完全相同, 病例组与对照组的胰岛功能不同, 病例组较对照组胰岛功能差, 胰岛功能在一定程度上可以预测糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的作用, 胰岛功能差的糖尿病患者更易发生糖尿病性胃肠功能紊乱。本次研究表明胰岛功能在一定程度上可以预测糖尿病患者发生胃肠功能紊乱的作用, 胰岛功能差的糖尿病患者更易发生糖尿病性胃肠功能紊乱。

3.6 血管病变对糖尿病性胃肠功能紊乱的影响 本次研究显示糖尿病眼病、糖尿病肾病、糖尿病合并冠心病均与糖尿病性胃肠功能紊乱有关, 糖尿病眼病是视网膜血管病变引起的, 为小血管病变, 糖尿病肾病发病机制也是肾脏的小血管病变, 冠心病也与小血管的病变有关, 证实了小血管病变在糖尿病性胃肠功能紊乱发病的作用。而本次研究显示糖尿病性胃肠功能紊乱与是否合并外周动脉粥样硬化无明显关系, 与糖尿病合并动脉硬化也无明显的相关性。糖尿病性胃肠功能紊乱的发病机制是胃肠道小血管病变, 而外周动脉粥样硬化(颈动脉、下肢血管动脉)及脑动脉均为大中动

脉。国内学者认为糖尿病性胃肠功能紊乱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^[10]。本次研究显示糖尿病胃肠功能与糖尿病眼病、糖尿病肾病、冠心病有相关性, 而与外周动脉粥样硬化、动脉硬化没有明确的相关性, 进一步说明糖尿病性胃肠功能紊乱与小血管病变有关, 与大中血管无明确相关性。

4 参考文献

- 1 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
- 2 李君玲, 仝小林, 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
- 3 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
- 4 段裕, 毕桂芝. 血府逐瘀汤加味治疗糖尿病性肠病疗效观察. 中国中医药信息杂志 2009; 16: 63
- 5 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]
- 6 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]
- 7 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
- 8 Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1264-1269 [PMID: 11423513 DOI: 10.2337/diacare.24.7.1264]
- 9 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]
- 10 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
- 11 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]
- 12 Törnblom H. Treatment of gastrointestinal autonomic neuropathy. *Diabetologia* 2016; 59: 409-413 [PMID: 26634570]
- 13 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]
- 14 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]
- 15 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]
- 16 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]
- 17 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]
- 18 魏剑芬, 陈冬, 吴乃君, 王颖, 马绍杰. 2型糖尿病合并胃轻瘫患者血糖水平的临床观察. *中国糖尿病杂志* 2015; 23: 245-247

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



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》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习

陈琴, 杨向东, 周聪

陈琴, 杨向东, 周聪, 成都肛肠专科医院结直肠外科 四川省成都市 610015

陈琴, 主治医师, 主要从事结直肠、肛肠外科的研究。

作者贡献分布: 本文文献查阅与论文撰写由陈琴完成; 病理诊断由周聪完成; 指导修改由杨向东完成。

通讯作者: 杨向东, 教授, 主任医师, 610015, 四川省成都市青羊区大墙东街152号, 成都肛肠专科医院结直肠外科。
zhongyanren2010@163.com
电话: 028-86510120

收稿日期: 2016-05-28

修回日期: 2016-06-03

接受日期: 2016-06-21

在线出版日期: 2016-07-18

Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review

Qin Chen, Xiang-Dong Yang, Cong Zhou

Qin Chen, Xiang-Dong Yang, Cong Zhou, Department of Colorectal Surgery, Anorectal Hospital of Chengdu City, Chengdu 610015, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiang-Dong Yang, Professor, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Anorectal Hospital of Chengdu City, 152 Daqiang East Street, Qingyang District, Chengdu 610015, Sichuan Province, China. zhongyanren2010@163.com

Received: 2016-05-28

Revised: 2016-06-03

Accepted: 2016-06-21

Published online: 2016-07-18

Abstract

Perianal Paget's disease (PPD) is a kind of rare

intraepithelial carcinoma that is easily misdiagnosed due to atypical clinical manifestations. The diagnosis of PPD relies mainly on pathological examination by recognizing the presence of Paget's cells. Here we report a case of anorectal tubular-villous adenocarcinoma with PPD, which was confirmed by immunohistochemical method after extended local excision *via* the anus. In order to enhance clinicians' awareness of this rare disease and improve its diagnosis and treatment, we performed a literature review to discuss the histogenesis, clinical features, pathological characteristics, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of PPD.

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

Key Words: Perianal Paget's disease; Diagnosis; Surgical treatment

Chen Q, Yang XD, Zhou C. Anorectal tubular-villous adenocarcinoma with perianal Paget's disease: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3215-3218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3215.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3215>

摘要

肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)是一种罕见的上皮内腺癌, 临床表现不典型, 极易误诊。诊断主要靠病理检查发现病变组织中有派杰特细胞。本文报道肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑PPD 1例, 经肛门局部行扩大切除术, 术后经病理检查确诊为PPD。为进一步提高和增强临床医师对罕见病的认识

背景资料

肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)较罕见, 临床表现不典型, 大多易误诊为肛周湿疹, 国内外有零星散在的病例报道。该病真实的发病率很难估计, 临床上难以判断, 常根据病理检查发现病变组织中有Paget细胞而确诊。

同行评议者

柳增善, 教授, 吉林大学人兽共患病研究所/动物医学学院

■ 研究前沿

PPD是一种少见的上皮内腺癌, 至今原因不明. 本病临床表现不典型, 多见于女性和白种人, 发病年龄在50-80岁之间. 因其罕见, 临床上对该病缺乏认识, 极易误诊, 主要靠病理检查确诊. 纵观国内外文献, 大多数局限于病例报道.

及诊治水平, 本文通过复习文献详细讨论了PPD的组织发生、临床特点、病理特征、诊断、鉴别诊断、治疗及预后.

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

关键词: 肛周派杰氏病; 诊断; 外科治疗

核心提示: 肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)是一种少见的上皮内腺癌, 至今原因不明. 该病临床表现不典型, 极易误诊, 主要靠病理检查确诊. 好发于50-80岁之间的女性和白种人. 大多数PPD合并结直肠或其他内脏的恶性肿瘤. 治疗取决于是否出现侵犯和其他相关的肛门直肠恶性疾病, 单纯PPD的预后相对较好.

陈琴, 杨向东, 周聪. 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤伴可疑肛周派杰氏病1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3215-3218 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3215.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3215>

0 引言

肛周派杰氏病(perianal Paget's disease, PPD)至今发病原因不明. 1874年, Paget^[1]首次报道了Paget病, 此为一种好发于女性乳腺、乳头、乳晕部位的湿疹样癌. 1893年, Darier等^[2]首次报道了PPD. 之后世界各地有零星的病例报道, 但尚无大型临床研究. 因该病缺乏典型的临床表现, 有时以瘙痒为主要症状, 极易误诊为肛周湿疹, 若局部应用激素类药物疗效不显著, 应高度怀疑本病. 确诊有赖于病理检查. 现将成都肛肠专科医院近期收治的术后病理发现的PPD 1例的临床资料分析报告如下.

1 病例报告

患者女性, 77岁, 因黏液血便伴肛门疼痛2年, 加重2 mo于2016-03-08入院. 2年前, 患者主要表现为黏液血便, 常自行溢出肛门外, 伴肛门疼痛, 呈轻微刺痛. 2 mo前, 上述症状加重, 黏液量逐渐增多, 并影响社交. 疼痛呈持续性、阵发加重. 既往有高血压病3级(高危组)病史数年. 入院检查: 胸部体查, 发现左侧乳房自乳头沿外上、外下象限界线走行散在丘疹, 表面略见脱屑, 基底不红, 略高于皮面. (膀胱截石位)视诊: 肛门左后侧距肛缘3 cm处一大小约0.8

cm×0.8 cm, 粉红色的粟粒状突起, 质脆. 指诊: 肛门松弛. 距肛缘约3.5 cm直肠后壁触及一大小约2 cm×2 cm的溃疡, 表面欠光滑, 边界清楚. 退出指套有少量血染. 镜检: 直肠下段黏膜充血、糜烂. 齿线上3、7、11点位黏膜隆起色红. 直肠后壁可见溃疡面有明显出血点. 入院诊断为: 肛旁新生物待诊、直肠肛管溃疡待诊、混合痔、不完全性肛门失禁、高血压病3级(高危组). 为尽快明确直肠肛管溃疡及肛旁新生物性质, 入院当天在换药室于直肠后壁溃疡处取活检1块, 肛门左后侧距肛缘3 cm处粟粒状物取活检1小块, 送病检. 积极完善血常规、凝血、生化、心电图, 回报均未见明显异常. 换药室取病检结果回报: (肛旁新生物)表皮层内查见多处单个或团巢状异型细胞浸润, 核分裂易见. 疑为肛周Paget病, 建议作免疫组织化学以进一步明确诊断. (直肠溃疡)提示黏膜轻度慢性炎. 拟在乳房部丘疹处取病理检查以明确有无乳腺Paget病, 但患者拒绝. 肠镜检查提示直肠末段瘤样增生, 并于镜下取活检1块, 病检提示肛管直肠管状-绒毛状腺瘤. 胸部及全腹计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 食管裂孔疝; 左肾错构瘤可能; 其余未见特殊阳性体征. 经与患者及家属积极沟通后, 建议经肛手术, 取得患者及家属同意后, 请内科会诊排除手术禁忌证, 于骶管内麻醉加静脉全麻下行肛旁新生物、直肠腺瘤经肛扩大切除术. 肛旁新生物和直肠内肿块均完整切除送病检, 术后常规痔科换药. 后病理结果回示: 肛管-直肠管状腺瘤. 肛门旁派杰病, 活检组织的切缘和底部均未见病变累及. 免疫组织化学染色回示: 肿瘤细胞呈PCK(+), CK7(+), CEA(+)(图1). 术后患者恢复良好, 目前继续随访中.

2 讨论

乳腺外派杰氏病(extramammary Paget's disease, EPD)又称乳腺外湿疹样癌, 主要发生于腋窝、脐部、会阴部、外生殖器及肛周等, 均为大汗腺分布部位, 临床较少见. 而PPD则更为罕见, 其真实的发病率很难估计, 几乎少于所有肛门疾病的1%, 及所有派杰氏病的6.5%^[3]. 鉴于PPD的罕见, 有必要结合文献进行详细讨论, 具体如下.

2.1 PPD的组织发生 PPD大多数是指位于肛周6 cm范围内及齿线下的原位癌^[4]. 病因尚不

■ 相关报道

Perez等通过对斯隆-凯特琳癌症中心在1950-2011年的数据研究得出: PPD没有特异性临床表现, 常常导致诊断延迟. 临床诊断主要通过组织学检查显示派杰特细胞的存在.

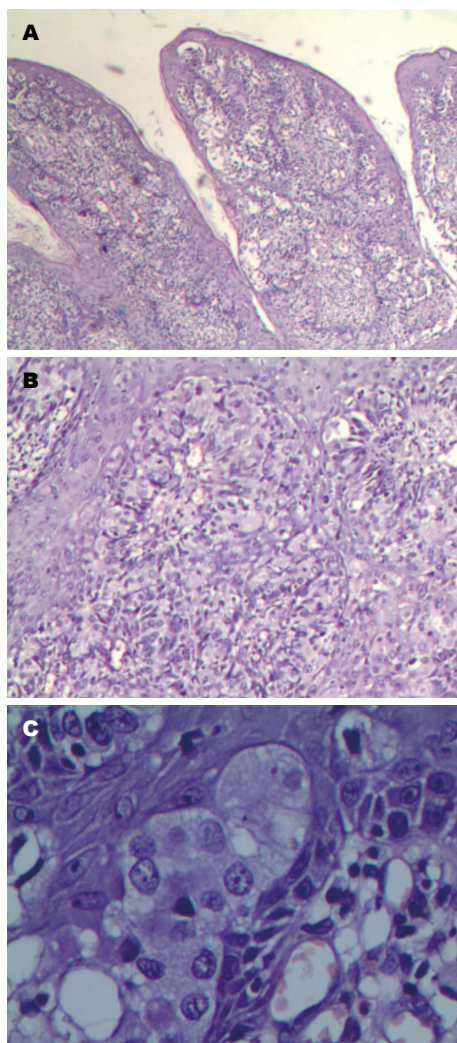


图1 免疫组织化学染色结果. A: 增生的鳞状上皮乳头中成团排列的派杰特细胞(HE × 40); B: 鳞状上皮与真皮层之间成团排列的派杰特细胞(HE × 100); C: 空泡样派杰特细胞成团排列, 部分细胞见异型性(HE × 400).

明确. 关于PPD的组织发生是有争议的, 目前主要有四种理论^[5]: (1)PPD细胞来自于表皮下方的顶浆分泌性腺癌或外分泌性腺癌; (2)在表皮、顶浆分泌结构及直肠腺体多部位同时受到不明原因的癌性刺激; (3)来自于表皮基底多分化潜能干细胞的原位腺癌; (4)从伴发的同时性或异时性的直肠腺癌向表皮转移而来. 在部分文献报道中, 又将前三种称为原发性PPD, 后一种称为继发性PPD. 免疫组织化学中的CK7、CK20、GCDFP15的表达可以较好地地区分这两种类型. 原发性PPD的免疫组织化学表现为: CK7+/CK20-/GCDFP15+. 继发性PPD的免疫组织化学表现为: CK7+/CK20+/GCDFP15-. 而CDX2的表达可进一步明确继发性PPD是源于肛管直肠腺癌或结肠腺癌. 然

而, 大约1/3的患者没有内脏恶性肿瘤而呈现CK7+/CK20+/GCDFP15-表达. 2%的原发性PPD可表达CDX2^[6]. CK7在这两种类型PPD中均有表达, 是识别Paget细胞并与其他疾病鉴别的一个较好标志物^[7,8].

本病例行病理及免疫组织化学, 找到了Paget细胞, 并提示CK7(+). 鉴于权威教科书中并未提及将PPD分为原发及继发, 因此本文报道的病例并未如此细分. 本病例PPD伴发的是肛管直肠管状-绒毛状腺瘤, 是否发生恶变, 只有靠长期随访可知.

2.2 PPD的临床特点 PPD是一种少见的上皮内腺癌, 其发病年龄在50-80岁之间, 女性和白人更为常见^[9]. 典型的临床特点如下: (1)病变初起为鳞屑性红斑, 随后表面糜烂, 有淡黄色液体渗出, 逐渐发生浸润, 皮肤变厚发硬, 有黄色结痂, 边界清楚; (2)患部奇痒或有灼痛感, 长期不愈; (3)常伴发直肠癌、尿道癌或宫颈癌. 然而临床上出现的症状往往都不典型, 如长期肛周湿疹或瘙痒, 流脓, 偶尔疼痛等. 这些病变大多数首先被视为良性皮肤病, 采用局部糖皮质激素和抗真菌治疗. 而当长期治疗无效后, 才怀疑是该病. 本文报道的病例是以黏液血便及肛门疼痛为主要症状, 患者并未出现肛周瘙痒, 肛周皮损表现也极不典型. 术前也并未考虑诊断为PPD.

2.3 PPD的病理特征 PPD的病理类型一般分为三型: 第一型发生于肛周部而不伴有其深面的附属器癌; 第二型是伴有其深面的大汗腺或小汗腺的癌, 第三型是发生于肛周部并伴有其他癌如直肠腺癌、尿道癌、宫颈癌或乳腺癌等. PPD病损处表皮内有散在的派杰特细胞, 分为两型: (1)普通细胞型: 细胞较大、圆形或多边形、胞质透亮、胞核居中、染色质疏松、核仁清晰, 可见核分裂象, 单个或3-5个成簇分布于表皮的基底或整个表皮层内; (2)印戒细胞型: 细胞浆内富含黏液, 胞核位于周边, 状似印戒细胞. 此型较多见. 该例患者的病例类型属于第一型, 其细胞分型也属于普通型.

2.4 PPD的诊断及鉴别诊断 Perez等^[10]通过对斯隆-凯特琳癌症中心在1950-2011年的数据研究得出: PPD没有特异性临床表现, 常常导致诊断延迟. 临床诊断主要通过组织学检查显示派杰特细胞的存在. 另外, CK7、CK19和C-erb B2是诊断乳房外派杰特病的良好免疫组织

创新盘点

PPD的病例报道绝大多数来自于国外, 主要是白种人. 1893年, Darier和Couillaud首次报道了该病. 之后世界各地有零星的病例报道, 尚缺乏大型临床研究. 报道的PPD病例中大多合并结直肠或其他内脏的恶性肿瘤. 中国目前的病例报道数极少. 本病例合并的是良性肿瘤: 肛管直肠管状-绒毛状腺瘤, 尚未见报道. 结直肠外科医生要提高对PPD的认识水平.

■应用要点

临床上PPD少见, 容易误诊, 病理活检对临床有提示作用。所有PPD患者的5年疾病特异生存率为54%-70%, 而10年生存率则降到39%-45%。临床医生应注意: 肛周皮损, 有时会出现瘙痒症状, 若局部应用激素类药物疗效不显著, 应高度怀疑本病。

化学标记^[11,12]。

PPD的鉴别诊断包括鲍温病(Bowen's disease)、派杰氏样恶性黑色素瘤(Pagetoid malignant melanoma)等。PPD的Paget细胞胞质内含有黏液, PAS、AB和黏液卡红染色阳性, 瘤细胞表达CEA、CK7、CK8和CK20等腺上皮标记, 而CK10和CK13为阴性, 可与鲍温病鉴别。PPD的Paget细胞不表达S-100蛋白或HMB45, 可与派杰氏样恶性黑色素瘤鉴别^[13]。

2.5 PPD的治疗及预后 PPD的治疗取决于是否出现侵犯和其他相关的肛门直肠恶性疾病。对于没有周围侵犯的病变可以行局部切除治疗。为了达到切缘阴性, 通过显微镜确定病变侵犯的范围十分重要。病变具有侵袭性或是伴有相关肛门直肠恶性疾病, 应考虑行腹会阴联合的根治性切除^[10]。

所有PPD患者的5年疾病特异生存率为54%-70%^[14-16]。而10年生存率则降到39%-45%^[15,16]。单纯PPD的预后相对较好, 5年的无病生存率为60%-64%^[5,15]。

PPD要达到治疗上的共识是困难的, 且大多数的文献都是病例报道^[17]。因缺乏大宗研究, 因此有必要尽可能多地报道个案, 以便在将来形成诊断指南和规范的治疗方法。

3 参考文献

- 1 Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew Hosp Res* (London) 1874; 10: 87-89
- 2 Darier J, Couillaud P. Sur un eas de maladie de Pager de la region kerineo-anal er scrotale. *Ann Dermatole dr Syph* 1893; 4: 25-31
- 3 Kyriazanos ID, Stamos NP, Miliadis L, Noussis G, Stoidis CN. Extra-mammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing the operative management technique. *Surg Oncol* 2011; 20: e61-e71 [PMID: 20884199 DOI: 10.1016/j.suronc.2010.09.005]
- 4 Lian P, Gu WL, Zhang Z, Cai GX, Wang MH, Xu Y, Sheng WQ, Cai SJ. Retrospective analysis of perianal Paget's disease with underlying anorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2943-2948 [PMID: 20556842 DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2943]
- 5 Gaertner WB, Hagerman GF, Goldberg SM, Finne

- CO. Perianal Paget's disease treated with wide excision and gluteal skin flap reconstruction: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1842-1845 [PMID: 18584248 DOI: 10.1007/s10350-008-9409-y]
- 6 Suthiwartnarueput W. Primary perianal Paget's disease with focal adenocarcinoma, signet-ring cell differentiation and unusual immunohistochemical expression: a case report. *J Med Assoc Thai* 2015; 98 Suppl 2: S162-S168 [PMID: 26211119]
- 7 Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 170-179 [PMID: 9500217]
- 8 Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 243-247 [PMID: 10730755]
- 9 Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 59-65 [PMID: 10651695]
- 10 Perez DR, Trakarnsanga A, Shia J, Nash GM, Temple LK, Paty PB, Guillem JG, Garcia-Aguilar J, Weiser MR. Management and outcome of perianal Paget's disease: a 6-decade institutional experience. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 747-751 [PMID: 24807600 DOI: 10.1097/DCR.000000000000100]
- 11 Miyamoto A, Akasaka K, Oikawa H, Akasaka T, Masuda T, Maesawa C. Immunohistochemical study of HER2 and TUBB3 proteins in extramammary Paget disease. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 578-585 [PMID: 20534991 DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181cd35e0]
- 12 Hikita T, Ohtsuki Y, Maeda T, Furihata M. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization studies on noninvasive and invasive extramammary Paget's disease. *Int J Surg Pathol* 2012; 20: 441-448 [PMID: 23001873]
- 13 刘创峰, 王群, 孔蕴毅, 涂小予, 王坚, 朱雄增. 伴发于直肠腺癌的肛周佩吉特病. *中华病理学杂志* 2004; 33: 11-15
- 14 Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Paget's disease of the perianal region--an aggressive disease? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1187-1194 [PMID: 9336114]
- 15 McCarter MD, Quan SH, Busam K, Paty PP, Wong D, Guillem JG. Long-term outcome of perianal Paget's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 612-616 [PMID: 12792436]
- 16 Jensen SL, Sjölin KE, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H. Paget's disease of the anal margin. *Br J Surg* 1988; 75: 1089-1092 [PMID: 2850073]
- 17 Kim CW, Kim YH, Cho MS, Min BS, Baik SH, Kim NK. Perianal Paget's Disease. *Ann Coloproctol* 2014; 30: 241-244 [PMID: 25360433 DOI: 10.3393/ac.2014.30.5.241]

■同行评价

PPD在临床上较为少见, 且诊断困难。为系统性梳理该类病例以提供分析的基础数据, 需要更多病例积累。本病例报道结合文献对该病进行了详细的分析和讨论, 有一定参考价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



戈谢病I型伴自发性脾破裂1例报告

陈士明, 陈清华, 杜卫东

陈士明, 陈清华, 浙江中医药大学第一临床医学院 浙江省杭州市 310053

杜卫东, 浙江省中医院肝胆外科 浙江省杭州市 310006

陈士明, 在读硕士, 主要从事肝胆外科方向的研究。

作者贡献分布: 陈士明参与撰写手稿、投稿等工作; 陈清华负责搜索文献; 陈士明与陈清华翻译部分文献; 杜卫东提供病例并指导修改。

通讯作者: 杜卫东, 副教授, 硕士生导师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江省中医院肝胆外科。
doctordu@sina.cn
电话: 0571-87070965

收稿日期: 2016-06-09

修回日期: 2016-06-20

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease

Shi-Ming Chen, Qing-Hua Chen, Wei-Dong Du

Shi-Ming Chen, Qing-Hua Chen, the First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China

Wei-Dong Du, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wei-Dong Du, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medical, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. doctordu@sina.cn

Received: 2016-06-09

Revised: 2016-06-20

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

Gaucher's disease (GD) is a relatively rare metabolic disease caused by inherited deficiency of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase. Here we describe a very rare case of spontaneous rupture of the spleen in a 37-year-old male with GD. In this case, spontaneous rupture of the spleen was the only symptom of the disease. Such unusual presentation of GD prompted a differential diagnosis with more common forms of splenic rupture. We also discuss the disease process and future management options.

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

Key Words: Gaucher's disease; Spontaneous; Splenic rupture

Chen SM, Chen QH, Du WD. Spontaneous rupture of the spleen in a patient with type I Gaucher's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3219-3222
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3219>

摘要

戈谢病是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病。我们描述了一个此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊患者。1例37岁的男性, 以脾自发性破裂是唯一的症状而被确诊为戈谢病, 这种不寻常的表现应与更常见形式的自发性脾破裂相鉴别。我们讨论疾病过程和补充对该疾病未来的管理资料。

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

背景资料

戈谢病(Gaucher's disease, GD)多见于儿童, 主要发病机制是体内编码β-葡萄糖脑苷脂酶的基因(位于1q21染色体)缺陷, 从而造成葡萄糖脑苷脂(glucocerebrosidase, GBA)大量沉积于单核巨噬系统的溶酶体内。

同行评议者

李哲夫, 主任医师, 青岛市中心医院肝胆外科

■ 研发前沿

GD的突变有着高度可变性, 位于1q21染色体超过200个突变位点, 其中大多数属于单核苷酸替换, 并且突变类型与已知受影响家庭成员并无特定的联系, 早期发现, 早期酶替代治疗可以减少患者后期可能出现的并发症。

关键词: 戈谢病; 自发性; 脾破裂

核心提示: 戈谢病是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病。此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊极少见, 病变可出现在任何组织器官, 主要是脾、肝、骨髓、大脑、破骨细胞等。

陈士明, 陈清华, 杜卫东. 戈谢病I型伴自发性脾破裂1例报告. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3219-3222 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3219.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3219>

0 引言

戈谢病(Gaucher's disease, GD)是一种罕见常染色体隐性遗传的溶酶体贮积病(lysosomal storage disease, LSD)^[1]. 此病伴自发性脾破裂、腹膜内出血而被确诊极少见^[2,3]. 浙江中医药大学附属第一医院收治1例. 现结合国内外文献, 报告如下。

1 病例报告

患者男性, 37岁, 主诉“左侧季肋部疼痛伴头晕、乏力12 h”于2014-09-06急诊入院. 入院前无明确外伤史, 无家族史. 既往有扩张性心肌病、左侧第10肋骨骨折史(具体不详). 查体: 中度贫血貌, 腹膨软, 左上腹轻度压痛, 无肌紧张、反跳痛, 移动性浊音(+), 肝肋下未及. 血常规+C反应蛋白(C-reaction protein, CRP): 白细胞(white blood cell, WBC)19.4×10⁹/L, 中性粒细胞百分比89.9%, 血红蛋白(hemoglobin, Hb)102 g/L. CT回示: (1)脾脏显示密度不均; (2)右肾小囊肿, 腹、盆腔积液; (3)肝脏正常大小(图1). 急诊穿刺抽出暗红色不凝血. 行急诊手术术中可见脾脏约10 cm×20 cm×5 cm大小, 上极脏面有一破裂口约7 cm×2 cm, 中极脏面有两处破裂口分别约6 cm×1 cm、2 cm×1 cm, 共吸出积血2500 mL. 病理诊断: 脾脏组织细胞增生性疾病(考虑GD). 特染: Perls(-)、网状纤维围绕细胞周围, PAS(+)(图2). 免疫组织化学(图3): CD68(+), CD163(+), CD14散在(+), CD1a(-), S-100(-), CD35(-), LCA(-), CK广谱(-), SMA(-), EMA(-), CD10(-), MPO(+), CD15散在(+), CD30(-), CD20(-), CD79a(-), PAX-5(-), CD138(-), κ(-), λ少数(+), CD117(-), CD43(-), CD3(-), CD21(-),

■ 相关报道

Biscay等报道过以髋关节炎为唯一症状的GD1型, 2013年Khan等报道1例患者因侵袭中耳而导致听力受损而被诊断I型GD患者。

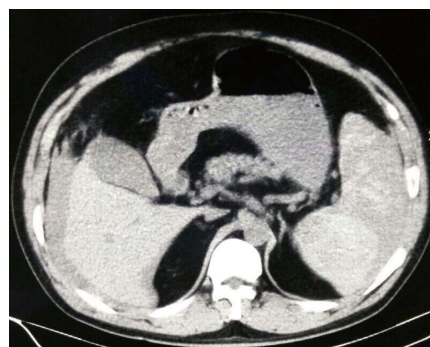


图1 腹部增强CT. 脾脏密度不均匀, 腹、盆腔积液。

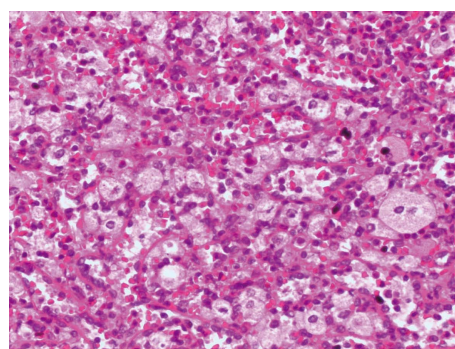


图2 脾脏组织HE染色(×100). 脾脏白髓及红髓中弥漫性泡沫样细胞浸润, 核较小, 异型性不明显, 见广泛出血. PAS染色染色呈强阳性颗粒, 细胞质中可见纤维状物质。

CD23(-)、Vim(+). 骨髓象: 粒-巨细胞增生明显. 术后血小板高达1239×10⁹/L, 行抗凝治疗, 术后恢复较好, 随访1.5年, 血小板恢复正常, 未出现其他相关症状。

2 结果

GD旧称高雪氏病. 1882年Gaucher首次描述本病, 1964年Brady等对本病进行了详细、系统的介绍. 临床上分为三种类型, 其中I型最为常见, 多见于成人. II型、III型相对少见, 多见于儿童. 主要发病机制是体内编码β-葡萄糖脑苷脂酶的基因(位于1q21染色体)缺陷, 从而造成葡萄糖脑苷脂(glucocerebrosidase, GBA)大量沉积于单核巨噬系统的溶酶体内^[1]. 本病主要有以下2个临床特征: (1)早期无特异性表现, 进展可快可慢, 多数起病隐匿; (2)不明原因肝脾大或脾亢症状、三系减少, 偶有以骨痛甚而病理性骨折为首发症状, 病变可累及多个系统^[1,2]. 目前本病主要从以下几个方面来诊断: (1)在骨髓或脾脏穿刺涂片中通过和细胞形态找到典型的戈谢细胞可作为本病的确诊依据; (2)测定β-葡萄糖脑苷脂酶(β-glucosidase, β-Glc)在单

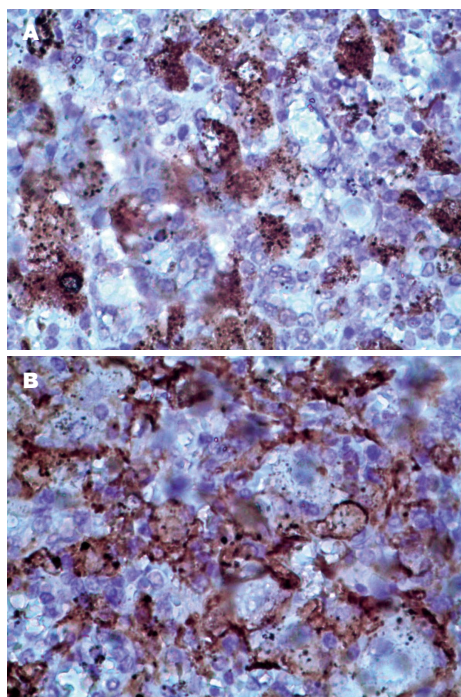


图 3 免疫组织化学染色($\times 40$). A: CD68; B: CD163.

核巨噬细胞或是皮肤成纤维细胞的活性即分子酶学分析; (3)检测DNA中的基因变异位点。临床上最常用的是第一种方法, 但本病极为罕见, 很容易误诊^[1,3]。注意与血液的恶性肿瘤、海蓝色组织细胞增生症等相鉴别, 这些疾病有着所谓的“假戈谢细胞”, 其细胞形态极其相似。本例选用了PAS特染(+): 胞核为绿色, 胞质为深粉红色, 并可见镜下见纤维网状结构围绕细胞周围及少量细胞内, 并可见胞内较多的囊泡, 符合葡萄糖脑苷脂沉积的特点。这与鞘磷脂沉积病大量特征性的板层小体有着明显的区别。与国外Bogoeva等^[4]及国内学者对GD超微结构的文献报道相一致。另外本例选用26种单抗对戈谢细胞的免疫表型进行检测。其中CD68(+)、CD168(+)、CD14散在(+)、CD15散在(+)、Vim(+)、MPO(+)证明了该细胞来源于单核巨噬系统细胞。其中CD68是最可靠的单核巨噬细胞标志物。CD35(-)、LCA(-)、CD43(-)、CD3(-)排除了此种细胞T细胞源性。CK广谱(-)、EMA(-)排除了上皮细胞来源。CD10(-)、CD30(-)、CD20(-)、CD79a(-)、CD117(-)、CD21(-)、CD23(-)、PAX-5(-)、CD138(-)、 κ (-)排除了B细胞源性。从而在一定程度上排除了血液系统的恶性肿瘤。国内外关于高雪氏细胞免疫表型的报道相当少见, 也没有统一的标准。

自发性脾破裂是无明确伤史而发生的脾脏突发性或隐匿性破裂, 1874年Atkinson首先描述。自发性脾破裂少见, 国内相关文献报道约占全部脾破裂的3%-4%。主要发生于病理性脾脏^[5,6]。传染性疾病、脾占位性疾病、血液性疾病及结缔组织病等可导致脾脏病理性肿大, 脾包膜、髓质脆弱。本例以自发性脾破裂、腹膜内出血为唯一的临床表现, 缺乏特征性的肝脾肿大、外围血系减少, 对于这种类似的患者就非常容易导致漏诊或诊断延迟。国外相关文献也曾多有报道唯一症状突出的GD I型, 例如Brisca等^[7]报道过以髋关节炎为唯一症状的GD I型, Marcucci等^[8]对于GD骨病进行系统的分析与研究。这无疑对GD发病症状的异质性有着重要的临床意义。有报道称不同的基因型有着不同的临床表现, 甚至有时相同的基因型, 病情轻重也可不同, 研究发现GD的突变有着高度可变性, 位于1q21染色体超过200个突变位点, 其中大多数属于单核苷酸替换, 并且突变类型与已知受影响家庭成员并无特定的联系, 病变可出现在任何组织器官, 主要是脾、肝、骨髓、大脑、破骨细胞等^[1,9]。2013年Khan等^[10]报道1例患者因侵袭中耳而导致听力受损而被诊断 I 型GD患者。搜索文献发现仅1964年Bonucci等^[3]报道了1例已被确诊的GD患者发生的自发性脾破裂。这也强调了GD的临床表型的异质性。本例虽以自发性脾破裂、出血而被确诊, 但未必是首发症状, 因为患者有扩张性心肌病以及左侧第10肋骨骨折史, 我们考虑是否与本病相关。应给予临床足够重视。

3 参考文献

- 1 Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 37-50 [PMID: 25755533 DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.005]
- 2 Schettino RA, De Luca F, Sgambati V. [Splenic rupture in a patient with Gaucher's disease]. *Rass Int Clin Ter* 1971; 51: 1378-1381 [PMID: 5140338]
- 3 Bonucci E, Piegaja D. Spontaneous rupture of the spleen in the course of occult gaucher's disease. *Arch Ital Anat Istol Patol* 1964; 38: 466-472 [PMID: 14302505]
- 4 Bogoeva B, Petrusevska G. Immunohistochemical and ultrastructural features of Gaucher's cells-five case reports. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 131-134 [PMID: 11852732]
- 5 Laseter T, McReynolds T. Spontaneous splenic rupture. *Mil Med* 2004; 169: 673-674 [PMID: 15379083]
- 6 Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously

■创新盘点

1964年Bonucci等报道了1例已经发现为戈谢病的患者在疾病过程中伴发自发性脾破裂, 本文与其不同的因自发性脾破裂而诊断为GD, 另外患者既往有扩张性心肌病、左侧第10肋骨骨折史, 作者考虑是否有相关性。

■名词解释

溶酶体贮积症: 是一组遗传性代谢疾病, 由于基因突变致溶酶体中有关酸性水解酶缺陷, 导致机体中相应的生物大分子不能正常降解而在溶酶体中贮积, 引起细胞组织器官功能的障碍。

■同行评价

GD病例比较罕见, 对此病早期管理, 对改善患者后期生活质量及降低并发症几率有临床指导意义.

- 7 diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012; 12: 11 [PMID: 22889306 DOI: 10.1186/1471-227X-12-11]
- 8 Brisca G, Di Rocco M, Picco P, Damasio MB, Martini A. Coxarthrosis as the presenting symptom of Gaucher disease type 1. *Arthritis* 2011; 2011: 361279 [PMID: 22046515 DOI: 10.1155/2011/361279]
- 9 Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster JY, Rizzoli R, Cooper C, Brandi ML. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 477-494 [PMID: 25377906 DOI: 10.1007/s00223-014-9923-y]
- 10 Machaczka M, Klimkowska M. Novel heterozygous c.798C>G and c.1040T>G mutations in the GBA1 gene are associated with a severe phenotype of Gaucher disease type 1. *Ann Hematol* 2014; 93: 1787-1789 [PMID: 24577513 DOI: 10.1007/s00277-014-2036-x]
- 10 Khan A, Stimpson P, Karmolinski A, Patel N. Middle-ear involvement in type I Gaucher's disease - a unique case. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 1226-1229 [PMID: 24300021 DOI: 10.1017/S002221511300252]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



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tl/2或 $T_{\frac{1}{2}}$, 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_r 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 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, 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 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 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/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

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/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

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

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: 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> |

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

雷招宝 主任药师
江西省丰城市人民医院

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院

李玲 副教授
东南大学附属中大医院

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

李瑜元 教授
广州市第一人民医院

程英升 教授
上海交通大学附属第六人民医院放射科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

池肇春 教授
青岛市市立医院消化内科

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

崔清波 副高职
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

刘亮 副主任医师
复旦大学胰腺癌研究所, 复旦大学附属肿瘤医院

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

刘云鹏 教授
中国医科大学附属第一医院

高峰 主任医师
新疆维吾尔自治区人民医院消化科

陆斌 副教授
中国人民解放军第二军医大学

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

吕宾 教授
浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

吕农华 教授
南昌大学第一附属医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

马立恒 副主任医师
广东药学院附属第一医院医学影像科

焦作义 教授
兰州大学第二医院普外一科

马欣 主任医师
甘肃省人民医院

蒋敬庭 教授
常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)

毛高平 主任医师
中国人民解放军空军总医院

金博 主任医师
中国人民解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

志谢

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

孙维会 副主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

谭晓冬 副教授
中国医科大学附属盛京医院

王从俊 副教授
上海交通大学附属第一人民医院分院消化外科

王富春 教授
长春中医药大学

王志明 教授
中南大学湘雅医院普通外科

严兴科 教授
甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

杨柏霖 副主任医师
南京中医药大学附属医院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

叶海丹 副主任护师
中山大学附属第一医院

于珮 主任医师
天津医科大学代谢病医院

袁周 副主任医师
上海交通大学附属第六人民医院

张宏 教授
中国医科大学附属盛京医院

张连阳 教授
中国人民解放军第三军医大学大坪医院创伤外科

张伟 副主任医师
中国人民解放军第88医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

周春祥 教授
南京中医药大学基础医学院伤寒教研室

周翔宇 副主任医师
泸州医学院附属医院

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科



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

