

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 8 月 8 日 第 24 卷 第 22 期 (Volume 24 Number 22)



22 / 2016

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

总顾问

陈可冀教授
纪小龙教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

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

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

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

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

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白玉奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈寿平教授
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
徐泱副教授

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

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
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
赵建建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武副主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦健主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
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

述评

- 3329 胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展

谭煌英

- 3337 肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略

杨晓军

- 3347 问津非手术肿瘤患者肠功能障碍

李苏宜

- 3354 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用

张蕊, 刘文天

- 3362 MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制

周彤, 李利发

基础研究

- 3373 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子

临床研究

- 3381 HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云

文献综述

- 3391 肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展

卢君, 夏强, 龙喜带

3398 铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光

研究快报

3404 促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱

3410 “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞

临床经验

3417 空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用

王新国, 黄利华

3422 HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅

3428 覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼

3433 大肠息肉切除术后复发的相关高危因素

蒋元辉, 田继云, 曹勤

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

- 3336 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
3353 《世界华人消化杂志》参考文献要求
3372 《世界华人消化杂志》正文要求
3397 《世界华人消化杂志》外文字符标准
3409 《世界华人消化杂志》修回稿须知
3421 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
3427 《世界华人消化杂志》栏目设置
3432 《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, 谭煌英, 教授, 主任医师, 100029, 北京市朝阳区樱花东路2号, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科. 擅长消化系肿瘤、肺癌、乳腺癌的化疗及中药治疗. 主持及参加国家自然科学基金共5项. 2010年初开设国内首个胃肠胰神经内分泌肿瘤专病门诊, 开展胃神经内分泌肿瘤的多项检测, 提倡胃神经内分泌肿瘤的分型诊治, 对中药预防1型胃神经内分泌肿瘤复发, 进行了临床观察及机制研究. 参加多项神经内分泌肿瘤国际多中心临床试验. 目前为CSNET副组长, CNETS常委, 中日医院神经内分泌肿瘤MDT发起人及主要专家成员.

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 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

马亚娟, 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 22 August 8, 2016

EDITORIAL

- 3329 Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms

Tan HY

- 3337 Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Yang XJ

- 3347 Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients

Li SY

- 3354 Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease

Zhang R, Liu WT

- 3362 Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer

Zhou T, Li LF

BASIC RESEARCH

- 3373 Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation

Ruan MT, Jin SZ, Liu ZS, Zhang FF, Zhang CW, Han MZ

CLINICAL RESEARCH

- 3381 Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Jiang YY, Yang ZY

REVIEW

- 3391 Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update

Lu J, Xia Q, Long XD

- 3398 Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update

Shu XB, Zhang L, Huang J, Ji G

RAPID COMMUNICATION

- 3404 Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis

Wei Q, Cheng Y, Zhu WT, Lv XT, Ou K, Chen QP

- 3410 Effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats

Zhou HJ, Wang H, Shu Q, He WJ, Wang YY, Gao Y, Liang FX

CLINICAL PRACTICE

- 3417 Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis

Wang XG, Huang LH

- 3422 Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease

Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Meng DM

- 3428 Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Deng XJ, Zhang HW, Sun XG, Duan SJ, Xie WH, Liu Q

- 3433 High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps

Jiang YY, Tian JY, Cao Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 22 August 8, 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*, Huang-Ying Tan, Professor, Chief Physician, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, 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: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

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

Ya-Juan Ma, 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.

胃神经内分泌肿瘤的诊治进展

谭煌英

谭煌英, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科 北京市 100029

谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的诊断和中西医结合治疗, 尤其在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤方面, 具有丰富的诊治经验。

作者贡献分布: 本述评由谭煌英独立完成。

通讯作者: 谭煌英, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 100029, 北京市朝阳区樱花东路2号, 中日友好医院中西医结合肿瘤内科。
tanhuangying@263.net

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-06-11

接受日期: 2016-06-20

在线出版日期: 2016-08-08

Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms

Huang-Ying Tan

Huang-Ying Tan, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Huang-Ying Tan, Professor, Chief Physician, Department of Integrative Oncology, China-Japan Friendship Hospital, 2 Yinghua East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. tanhuangying@263.net

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-06-11

Accepted: 2016-06-20

Published online: 2016-08-08

Abstract

Gastric neuroendocrine neoplasms (g-NENs) are a group of heterogeneous tumors arising from endocrine cells in the stomach. Because of the low incidence, clinical misdiagnosis and mismanagement of g-NENs may occasionally occur. In this review, I summarize the epidemiology,

pathology, tumor staging, clinical classification, diagnostic algorithm, treatment and prognosis of g-NENs, to explain the standard diagnosis and management, as well as the latest advances in g-NEN research. The author advocates the four-type classification of g-NENs, and emphasizes that type 1 g-NENs are a recurrent disease which needs long-term follow-up. Molecular mechanism of recurrence of and medical therapy for type 1 g-NENs are the future research direction for neuroendocrine neoplasms.

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

Key Words: Gastric neuroendocrine neoplasms; Clinical classification; Type 1; Diagnosis; Treatment

Tan HY. Subtype classification and management of gastric neuroendocrine neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3329-3336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3329>

摘要

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤。由于发病率低, 临床误诊误治时有发生。本文从流行病学、病理诊断、肿瘤分期、临床分型、诊断流程、分型治疗及预后, 全面阐述了该病的诊断和治疗规范及研究进展。本文使用g-NENs的四型分类法, 详述了1型g-NENs的诊断和多种治疗方法。提出1型g-NENs属于复发性疾病, 需要长期内镜随访。1型g-NENs复发的分子机制及相关药物治疗研究是神经内分泌肿瘤领域重要的研究方向。

背景资料

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是一组异质性很强的恶性肿瘤, 同时又属于罕见疾病。根据不同的病因和病理分级, g-NENs可分为4种不同的亚型, 不同临床亚型, 预后及治疗决策不同。提高分型诊断意识, 可预防临床漏诊、误治。

同行评议者

华海清, 教授, 主任医师, 解放军第八一医院全军肿瘤中心肿瘤内科; 霍介格, 主任中医师, 江苏省中医药研究院肿瘤科

■ 研发前沿

本文系统介绍了g-NENs的分型诊断和治疗。对1型胃NET的临床特点、诊治方法进行了重点阐述。针对1型胃NET易复发问题,通过药物或外科手术来抑制高胃泌素血症,以及对抗胃泌素受体的新药研发,仍是今后重要的研究方向。

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

关键词: 胃神经内分泌肿瘤; 临床分型; 1型; 诊断; 治疗

核心提示: 本文将胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)分为四型,其中分化好的g-NENs分为1型、2型和3型,分化差的神经内分泌癌属于第4型。1型g-NENs患者预后好,罕见转移,但易复发,治疗首选内镜下切除并长期随访。

谭煌英. 胃神经内分泌肿瘤的诊断与治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3329–3336 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3329>

0 引言

胃神经内分泌肿瘤(gastric neuroendocrine neoplasms, g-NENs)是起源于胃的内分泌细胞的一组异质性肿瘤,包括分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。大部分g-NENs发展缓慢,病程长,但有些g-NENs生长迅速,类似于胃腺癌的发展进程^[1]。g-NENs临床表现复杂多样,其预后和治疗策略与临床亚型、病理分级、肿瘤分期等因素密切相关^[2,3]。由于低发病率及检测条件的限制,目前多数医生对g-NENs的临床分型认识不足,过度治疗或治疗不足时有发生, g-NENs规范化诊治有待进一步推进。

1 流行病学

美国SEER数据库显示1950-1969年g-NENs在所有神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)中占2.2%,在2000-2007年升高至6%^[4]。g-NENs的发病率不断上升,与胃镜的广泛应用,早期患者检出率的提高有关^[1]。奥地利一项前瞻性研究,收集2004-05/2005-04一年内新诊断的消化道神经内分泌肿瘤病例共285例,年发病率为2.39/10万,其中g-NENs占有消化道神经内分泌肿瘤的23%^[5]。韩国一项回顾性研究^[6],收集2000-2009年十年间消化道神经内分泌肿瘤患者共4951例, g-NENs占14.6%,胃为第二常见部位,仅次于直肠。阿根廷的研究结果表明, g-NENs占有消化道NEN的6.9%^[7]。

目前中国尚缺乏多中心前瞻性的g-NENs流行病学数据。

2 病理诊断标准

诊断g-NENs,除了胃镜肉眼观察外,组织病理学是必不可少的。病理学诊断原则可参看NCCN神经内分泌肿瘤指南^[8],病理报告应包含肿瘤的分化和分级(核分裂像和Ki-67指数)。根据2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胃肠胰神经内分泌肿瘤分级标准^[9],分为NET G1、NET G2、NEC G3和MANEC。其中NET G1和NET G2属于分化好的神经内分泌瘤, NEC G3属于分化差的神经内分泌癌,包括小细胞瘤和大细胞神经内分泌癌。但近年来国内外学者发现有部分患者组织形态学分化良好,但Ki-67达到G3(Ki-67超过20%,一般不超过60%),按目前WHO分类系统无法归类,中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)^[10],将这种情况命名为“高增殖活性的NET”,以区别于NEC G3。越来越多的证据^[11-13]表明,从病理上区分NET G3和NEC G3对临床治疗决策与预后判断非常重要,与NEC G3相比, NET G3患者对铂类化疗不敏感,而生存期更长。

3 肿瘤分期

肿瘤的分期是重要的预后因素,胃NEN也不例外。胃NEN的TNM分期系统最先由ENETS于2006年发布,此后AJCC分期系统对胃NEN的TNM也有界定,但两个分期系统在T定义上稍有不同^[14,15](表1)。两个分期系统孰优孰劣尚无定论,在临床研究中应注明分期系统。

4 临床分型

除了病理分级和肿瘤分期, g-NENs正确的临床分型非常重要。g-NENs不同分型,其预后及治疗策略完全不同。国内外对g-NENs的临床分型,有三型分类法和四型分类法两种建议。三型分类法将分化好的胃NET分为3型^[2,16,17]: 1型(与慢性萎缩性胃炎相关)、2型(与胃泌素瘤/MEN-1相关)和3型(无相关疾病背景,散发性)。1型和2型都有高胃泌素血症,两者的主要区别在于1型胃NET患者胃酸缺乏,而2型胃NET患者胃酸分泌过多。分化良好的胃NET,不伴有胃体萎缩性胃炎或胃泌素瘤,血清胃泌

表 1 ENETS和AJCC对胃神经内分泌肿瘤T定义和分期系统

定义	ENETS TNM分期 ^[4]			AJCC TNM分期 ^[5]		
T定义						
Tx	原发肿瘤无法评估			原发肿瘤无法评估		
T0	无原发肿瘤证据			无原发肿瘤证据		
Tis	原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm)			原位肿瘤/异型增生(大小<0.5 mm), 限于黏膜层		
T1	肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm			肿瘤侵及黏膜固有层或黏膜下层且大小≤1 cm		
T2	肿瘤侵及肌层或浆膜下层或大小>1 cm			肿瘤侵及肌层或大小>1 cm		
T3	肿瘤侵透浆膜			肿瘤侵及浆膜下层		
T4	肿瘤侵及邻近结构			肿瘤侵及浆膜或其他器官或邻近结构		
N定义						
Nx	区域淋巴结无法评估			区域淋巴结无法评估		
N0	无区域淋巴结转移			无区域淋巴结转移		
N1	区域淋巴结转移			区域淋巴结转移		
M定义						
Mx	远处转移无法评估			—		
M0	无远处转移			无远处转移		
M1	远处转移			远处转移		
分期定义	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0	T1	N0	M0
II a期	T2	N0	M0	T2	N0	M0
II b期	T3	N0	M0	T3	N0	M0
IIIa期	T4	N0	M0	T4	N0	M0
IIIb期	任何T	N1	M0	任何T	N1	M0
IV期	任何T	任何N	M1	任何T	任何N	M1

创新盘点

本文g-NENs四型分类法,第3型并不包含胃神经内分泌癌G3,与ENETS指南(2016版)g-NENs临床分型关于第3型的界定不同;本文侧重讨论分化好的胃神经内分泌瘤诊治进展,可结合国内胃神经内分泌癌研究的临床、基础报道。

素不高者属于第3型。

四型分类法,是在三型分类的基础上,将分化差的胃神经内分泌癌(NEC G3)以及混合性腺神经内分泌癌(MANEC)归于第4型^[18-22]。我们认为四型分类法更实用,涵盖了所有的胃NEN患者。各型患者的临床病理特点不同,详见“g-NENs的分型诊断和治疗”^[21]。

5 诊断流程

5.1 胃镜检查及活检原则 通过胃镜仔细评估肿瘤以及背景胃黏膜对胃NEN的分型诊断非常重要。肿瘤病灶取活检多块,无肿瘤的胃底、胃体、胃窦黏膜各取活检2块以上^[23]。对于直径>1 cm的肿瘤,建议超声内镜以确定肿瘤侵犯胃壁的深度及周围淋巴结的情况。

5.2 病理诊断 g-NENs病理诊断,可参照NCCN神经内分泌肿瘤指南及中国胃肠胰腺神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版)标准^[8,10]。值得注意的是,1型胃NEN患者,镜下可出现胃底胃体萎缩性胃炎、神经内分泌细胞增生、神经

内分泌肿瘤,胃窦部G细胞增生等多种表现^[24]。1型和2型患者胃NET病理分级以NET G1为主,3型患者病理分级为NETG1或G2,少数为NETG3。

5.3 血清胃泌素和血清CgA 胃镜活检病理提示g-NENs以后,首先要检测血清胃泌素。血清胃泌素升高者属于1型或2型,分化好的g-NENs若血清胃泌素正常则属于3型。血清CgA作为神经内分泌肿瘤的通用标志物,对g-NENs患者的辅助诊断及病情监测有一定意义^[25,26]。NSE在低分化的神经内分泌癌(4型患者)中可升高。

5.4 胃24 h pH监测 血清胃泌素升高的患者,可考虑行胃24 h pH监测,有利于进一步分型^[27]。1型患者胃酸缺乏(pH>4),2型患者胃酸分泌过多(pH<2),3型患者胃酸分泌正常(pH<4)。临床实践中,2型患者可以通过典型的症状,有胃泌素瘤/MEN-1病史,有时不做胃酸监测也可明确分型。

5.5 其他化验 怀疑1型g-NENs的患者,可行胃

应用要点

本文结合了作者的临床工作经验, 对各型g-NENs的临床病理特点及治疗预后进行了系统阐述, 对指导临床有实际的参考价值。

壁细胞抗体、内因子抗体、血清VitB12、甲状腺功能及抗体测定。大约80%的1型患者壁细胞抗体阳性, 部分患者血清VitB12缺乏或伴贫血。部分1型胃NET患者, 同时伴有自身免疫性甲状腺炎。怀疑2型g-NENs, 除化验血清胃泌素和CgA外, 还应做垂体激素、甲状旁腺激素及血钙检测, 排查MEN-1。

5.6 临床症状 通过分析临床症状对分型诊断有一定帮助。1型患者有的无症状, 若有症状者, 往往诉饭后饱胀, 嗝气, 多数便秘, 无反酸烧心。2型患者有典型的卓-艾综合征: 常年的烧心反酸, 上腹疼痛, 有的患者还伴有腹泻。服PPI能缓解, 停药后症状反复。

5.7 核医学检查 核医学影像在神经内分泌肿瘤诊治中具有重要作用。包括生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)、⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT和¹⁸F-FDG PET/CT检查。SRS和⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT均用于高分化的神经内分泌肿瘤, 后者敏感性更高^[28]。而¹⁸F-FDG PET/CT用于低分化的神经内分泌癌(如4型患者)更为适宜^[29]。

6 分型治疗

6.1 1型胃NET 临床应重视g-NENs的临床分型, 不同分型胃NEN, 治疗原则不同。1型胃NET是慢性(自身免疫性)萎缩性胃炎, 壁细胞破坏, 胃酸缺乏, 胃窦G细胞增生, 继发高胃泌素血症引起。胃镜通常表现为胃底/体多发的、小的(<1-2 cm)、息肉样病灶。其特点是胃内病灶发展缓慢, 复发常见, 但罕见转移, 患者总体预后良好^[30,31]。

对于1型胃NET患者的处理, 保守治疗(内镜下切除并随访)优先于外科手术已成共识指南^[1]。而对于内镜下切除的处理方式, 有主张对于胃内<1 cm的病灶进行内镜随访, 只对≥1 cm的病灶给予内镜下切除(内镜下黏膜剥离切除术或内镜黏膜下层剥离术); 也有主张内镜下切除所有可见的小病灶, ≥0.5 cm的病灶内镜下切除^[30,32]。对于是采取积极的内镜下处理还是选择性的内镜切除(只切除较大的病灶)需要进一步的比较研究。

对于胃多发性、小病灶、内镜下无法切净的患者, 或内镜切除后反复复发者, 可考虑使用生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA), 其主要机制是降低血清胃泌素, 使肿瘤

退缩, 减少复发^[33]。SSA治疗1型胃NET应长期使用, 中断治疗疾病可复发^[34]。如何长期、间断用药, 以维持疗效, 降低费用及不良反应, 也是临床工作中需要探索的问题。

新药Netazepide是一种口服的胃泌素受体拮抗剂, 治疗8例1型多发性胃NET患者, 用药12 wk, 使肿瘤的数目和大小减少, 血清CgA正常, 但血清胃泌素没有变化, 该药耐受性良好^[35,36]。Netazepide的二期临床研究进一步证实了疗效, 未来不久1型胃NET患者有望多一种药物治疗选择。

由于1型胃NET转移罕见(<5%), 外科手术仅用于胃内病灶侵及肌层, 或区域淋巴结转移, 或肝转移的病例^[31]。对于多发性、反复复发、无转移的1型胃NET, 胃窦切除术也是一个可供选择的治疗方法^[37,38], 通过手术可使血清胃泌素降低, 胃内肿瘤退缩, 减少复发。

6.2 2型胃NET 2型胃NET患者相对少见, 明显升高的血清胃泌素是由于(胰腺或十二指肠)胃泌素瘤分泌引起。胃镜多表现多发、息肉样病灶, 伴肥厚性胃炎, 与1型患者胃体萎缩性胃炎表现不同。治疗上主要针对胃泌素瘤治疗。通过外科手术, 切除胃泌素瘤及转移灶, 如肝转移病灶无法完全切除, 可给予生长抑素类似物(奥曲肽或兰瑞肽)治疗, 胃泌素水平下降, 胃内病灶可能消退; 2型患者常需要给予PPI抑酸对症治疗。临床上2型胃NET常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者^[8]。

6.3 3型胃NET 对于胃泌素正常分化良好的3型胃NET患者, 局限期治疗原则与胃腺癌相同, 常采取胃部分切除或全胃切除加淋巴结清扫术; 如果肿瘤≤2 cm, 也可内镜下切除^[39]或胃楔形切除术。

对于有远处转移的3型患者, 一线治疗为生长抑素类似物奥曲肽、兰瑞肽^[40,41], 这类药物不良反应较小, 多数患者耐受性良好, 长期使用须定期复查B超, 注意胆囊结石。二线治疗可使用依维莫司, RADIANT-4研究表明依维莫司可延长晚期胃肠肺NET的PFS^[42], 须注意合并严重的糖尿病或肺部疾病患者不宜使用依维莫司。对于药物治疗失败、SRS阳性的晚期患者可考虑使用肽受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[43]。

6.4 4型胃NEN 胃低分化神经内分泌癌, 恶性度高, 局限期患者可行胃部分或全胃切除+区域淋巴结清扫, 术后需行辅助化疗。但多数4型患者确诊时已发生远处转移, 无手术机会, 治疗首选化疗, 常用EP方案作为一线治疗, 有效率67%^[44]。在日本, IP方案也常用做一线治疗^[45], 国内也有小样本的报道^[46], IP方案治疗16例胃肠胰神经内分泌癌, 有效率57.1%。二线化疗方案选择包括FOLFOX和FOLFIRI^[47,48]。胃混合性腺神经内分泌癌非常罕见, 化疗建议以顺铂为基础的方案^[49]。SSA不适用于4型患者控制肿瘤, 对于部分患者伴SRS阳性, SSA的应用价值如何目前尚存争议。

7 预后及随访

1型g-NENs患者预后良好, 极少转移, 但胃内复发常见, 建议每6-12 mo化验及胃镜随访, 如发现直径>0.5 cm的病灶建议内镜下切除。2型患者预后稍差, 转移率10%-30%, 死亡率<10%。2型患者应每年复查1次胃镜。3型患者的预后取决于诊断时肿瘤大小以及有无转移。能内镜下切除或外科切除的早期患者预后良好, 但半数以上的3型患者确诊时有转移, 肿瘤相关死亡率25%-30%。3型晚期患者的随访及影像学复查可参照胃腺癌。4型患者(胃NEC及MANEC)预后最差, 确诊时80%-100%有远处转移, 生存期短, 治疗期间每2-3 mo进行疗效评估。

8 结论

g-NENs是一组异质性肿瘤, 分型不同, 治疗策略及预后完全不同。临床医生应重视及规范胃NEN的临床分型。1型胃NET属于复发性疾病, 治疗首选内镜下切除并长期内镜随访; 并非所有1型胃NET患者需要SSA治疗, 对于多发性、反复复发的患者, 可考虑使用SSA, 但高昂的治疗费用及潜在不良反应限制了该类药物的长期应用; 胃窦切除术的应用仍存争议; 新药胃泌素受体拮抗剂Netazepide已显示出良好的临床应用前景。开展1型g-NENs复发的分子机制研究, 寻找安全、有效的药物包括中药来控制1型胃NET复发, 是g-NENs研究领域的重要方向^[50,51]。

9 参考文献

- 1 Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsiewicz P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 119-124 [PMID: 26784901 DOI: 10.1159/000443168]
- 2 Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasieka JL, Pommier RF, Yao JC, Jensen RT. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752 [PMID: 20664472 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb168]
- 3 杨洋, 李良庆, 郑建涛, 陈群, 王密. 胃神经内分泌瘤的临床诊治及预后分析. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3831-3834
- 4 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 5 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 6 Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim H, Kook MC, Park do Y, Lee JH, Chang H, Jung ES, Kim HK, Jin SY, Choi JH, Gu MJ, Kim S, Kang MS, Cho CH, Park MI, Kang YK, Kim YW, Yoon SO, Bae HI, Joo M, Moon WS, Kang DY, Chang SJ. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-165 [PMID: 23091441 DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157]
- 7 O'Connor JM, Marmissole F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomini N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684 [PMID: 25054030 DOI: 10.3892/mco.2014.332]
- 8 Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinov BW, Lieu C, Moley JF, Munene G, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg

■名词解释

多发性神经内分泌瘤病1型(MEN-1): 属于遗传病。最常见的是甲状旁腺增生(98%), 胰腺内分泌瘤(50%), 垂体腺瘤(35%)。2型g-NENs常发生在有胃泌素瘤的MEN-1患者, 而胃泌素瘤通常发生在十二指肠和胰腺。怀疑或临床诊断MEN-1患者应做MEN-1基因检测。

■同行评价

本文文笔流畅, 文稿内容对临床指导价值较大。

- JR, Vauthey JN, Wolfgang C, Yao JC, Burns J, Freedman-Cass D. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 78-108 [PMID: 25583772]
- 9 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010
- 10 2013年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识 (2013版). *中华病理学杂志* 2013; 42: 691-694
- 11 Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermarck LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslie E, Guren MG, Ohrling K, Birkemeyer E, Thiis-Evensen E, Biagini M, Gronbaek H, Soveri LM, Olsen IH, Federspiel B, Assmus J, Janson ET, Knigge U. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152-160 [PMID: 22967994 DOI: 10.1093/annonc/mds276]
- 12 van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, van de Pol A, Tesselaar ME, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 221-227 [PMID: 25358267 DOI: 10.1159/000369275]
- 13 Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186-194 [PMID: 26731334 DOI: 10.1159/000443172]
- 14 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401 [PMID: 16967267 DOI: 10.1007/s00428-006-0250-1]
- 15 Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (Eds.). *AJCC cancer staging atlas*. 2nd ed. New York: Springer, 2012 [DOI: 10.1007/0-387-33126-3]
- 16 Ruzsniwski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164 [PMID: 17312375 DOI: 10.1159/000098007]
- 17 Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 338-352 [PMID: 7872269]
- 18 Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-172 [PMID: 8661813 DOI: 10.1007/s002689900026]
- 19 Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42: 664-671 [PMID: 20669078 DOI: 10.1055/s-0030-1255564]
- 20 Park SC, Chun HJ. Clinical Aspects of Gastric and Duodenal Neuroendocrine Neoplasms. *J Gastroenterol and Hepatol Res* 2012; 1: 139-146 [DOI: 10.6051/J.ISSN.2224-3992.2012.01.53]
- 21 谭煌英, 姜彦妮, 罗杰, 刘继喜, 贾立群. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗. *中国医学前沿杂志(电子版)* 2014; 6: 4-8
- 22 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊断和治疗. *临床肿瘤学杂志* 2015; 20: 549-554
- 23 Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruzsniwski P. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74-87 [PMID: 22262004 DOI: 10.1159/00035595]
- 24 陈光勇, 黄受方. 自身免疫性化生性萎缩性胃炎、胃的G细胞增生及神经内分泌肿瘤. *中华病理学杂志* 2014; 43: 34-35
- 25 杨晓鸥, 李景南, 钱家鸣, 杨红, 陈蕾, 卢琳. 血浆嗜铬粒蛋白A对多种神经内分泌肿瘤的诊断价值. *中华内科杂志* 2011; 50: 124-127
- 26 谭煌英, 刘迎迎, 于莉莉, 邹国铭, 贾立群. 血清嗜铬粒蛋白A在神经内分泌肿瘤诊治中的应用. *中国肿瘤临床与康复* 2014; 21: 517-520
- 27 Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013; 42: 557-577 [PMID: 23591432 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4]
- 28 Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJ. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res* 2015; 44: 73-87 [PMID: 26303705 DOI: 10.1159/000382059]
- 29 Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C. Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2194-2202 [PMID: 25030618 DOI: 10.1007/s00259-014-2850-3]
- 30 Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, Capurso G, Lahner E, Bordi C, Annibale B, Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207-213 [PMID: 21811050 DOI: 10.1159/000329043]
- 31 Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8687-8695 [PMID: 24379587 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8687]

- 32 Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, Yilmaz K, Gunal A, Demir H, Bagci S. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2014; 109: 71-74 [PMID: 24165913 DOI: 10.1002/jso.23477]
- 33 Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 337-342 [PMID: 18310299 DOI: 10.1677/ERC-07-0251]
- 34 Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 456-463 [PMID: 21133821 DOI: 10.3109/00365521.2010.539255]
- 35 Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS One* 2013; 8: e76462 [PMID: 24098507 DOI: 10.1371/journal.pone.0076462]
- 36 Fossmark R, Sørdaal Ø, Jianu CS, Qvigstad G, Nordrum IS, Boyce M, Waldum HL. Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1067-1075 [PMID: 23072686 DOI: 10.1111/apt.12090]
- 37 Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res* 2010; 162: 22-25 [PMID: 20421108 DOI: 10.1016/j.jss.2010.01.005]
- 38 Jenny HE, Ogando PA, Fujitani K, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy: a safe and definitive treatment in managing type 1 gastric carcinoids. *Am J Surg* 2016; 211: 778-782 [PMID: 26992358 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.040]
- 39 Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8703-8708 [PMID: 24379589 DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8703]
- 40 Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A, Appetecchia M. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 7 [PMID: 24570674 DOI: 10.3389/fendo.2014.00007]
- 41 Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniowski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233 [PMID: 25014687 DOI: 10.1056/NEJMoa1316158]
- 42 Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968-977 [PMID: 26703889 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X]
- 43 Brabander T, Teunissen JJ, Van Eijck CH, Franssen GJ, Feelders RA, de Herder WW, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 103-114 [PMID: 26971847 DOI: 10.1016/j.beem.2015.10.005]
- 44 Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39: 799-800 [PMID: 20664477 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb56f]
- 45 Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, Kasuga A, Takahashi H, Sudo K, Nishina T, Tobimatsu K, Ishido K, Furuse J, Boku N, Okusaka T. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci* 2014; 105: 1176-1181 [PMID: 24975505 DOI: 10.1111/cas.12473]
- 46 Lu ZH, Li J, Lu M, Zhang XT, Li J, Zhou J, Wang XC, Gong JF, Gao J, Li Y, Shen L. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Med Oncol* 2013; 30: 664 [PMID: 23864251 DOI: 10.1007/s12032-013-0664-y]
- 47 Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A, Lorient Y, Duvillard P, Chougnet CN, Déandréis D, Schlumberger M, Borget I, Ducreux M, Baudin E. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 289-298 [PMID: 25770151 DOI: 10.1530/ERC-15-0075]
- 48 Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P, Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 751-757 [PMID: 22940375 DOI: 10.1530/ERC-12-0002]
- 49 Pericleous M, Toumpanakis C, Lumgair H, Caplin ME, Morgan-Rowe L, Clark I, Luong TV. Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a trilineage cell differentiation: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 313-319 [PMID: 22740822 DOI: 10.1159/000339611]
- 50 Sundaresan S, Kang AJ, Hayes MM, Choi EK, Merchant JL. Deletion of Men1 and somatostatin induces hypergastrinemia and gastric carcinoids. *Gut* 2016 Feb 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26860771 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310928]

- 51 Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2

receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 550-559 [PMID: 25665655 DOI: 10.3109/00365521.2015.1009941]

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》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。

肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略

杨晓军

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 医学博士, 主要从事肝胆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. 81260326.

作者贡献分布: 本文由杨晓军独立完成.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科.
yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2016-04-18

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-08-08

Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Xiao-Jun Yang

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260326.

Correspondence to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2016-04-18

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-08-08

Abstract

Over the past ten years, increasing studies

show that liver cancer stem cells (LCSCs) are responsible not only for hepatocellular carcinoma (HCC) initiation and development but also for the generation of distant metastasis and relapse after therapy. Therefore, further research for LCSCs is considered a new avenue to explore the cause of HCC invasion and metastasis in order to formulate prevention and control strategies. Current traditional cancer therapies including chemotherapy and radiotherapy which primarily target rapidly dividing and most likely well differentiated tumor cells, would fail to eliminate LCSCs. After surgical removal of HCC mass, the remaining LCSCs still have the ability to differentiate, proliferate and even migrate to other places to form metastatic tumors. Therefore, to explore various kinds of targeted therapies for LCSCs is the only way to break through the "bottleneck" of HCC treatment. Strategies for targeted therapy of HCC include inhibiting LCSCs proliferation, inducing apoptosis and differentiation, increasing chemotherapy sensitivity and disrupting the tumor niche essential for CSC homeostasis.

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

Key Words: Liver cancer stem cells; Hepatocellular carcinoma; Targeted therapy; Epithelial cell adhesion molecule

Yang XJ. Liver cancer stem cells and new strategies for targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3337-3346
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3337.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3337>

背景资料

大量研究表明在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的发生、发展、复发及转移过程中, 具有CSC特征的肝癌干细胞 (liver cancer stem cells, LCSCs) 发挥着重要作用. 因此, 深入研究 LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路.

同行评议者

郑建明, 教授, 主任医师, 第二军医大学附属长海医院病理科

■ 研发前沿

目前为止, 在包括HCC在内的各种恶性肿瘤中, 多种表面标志物被成功的用于CSCs的分离与富集. 这些标志物大部分最初源于造血干细胞的表面蛋白分子, 然而, 这些蛋白分子与CSCs功能之间的关系仍需进一步深入研究.

摘要

大量研究表明, 肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生、发展、复发及转移过程中发挥重要作用. 因此, 深入研究LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路. 现有的临床治疗措施包括化疗、放疗虽然对普通HCC细胞具有杀伤作用, 但对LCSCs却不能发挥作用, 手术切除HCC肿块后LCSCs仍然可以分化、增殖甚至迁移到别处产生转移瘤. 因此, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路. 针对LCSCs的生物学特性, 靶向LCSCs的HCC治疗策略包括: 抑制LCSCs增殖、诱导凋亡; 诱导LCSCs分化, 提高放化疗的敏感性; 破坏LCSCs赖以生存的微环境等.

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

关键词: 肝癌干细胞; 肝细胞癌; 靶向治疗; 上皮细胞黏附分子

核心提示: 肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展、复发转移密切相关, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路. 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多种靶向策略等.

杨晓军. 肝癌干细胞与肝细胞癌靶向治疗新策略. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3337–3346 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3337.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3337>

0 引言

干细胞是一类具有无限增殖能力、自我更新能力和多向分化潜能的特殊细胞群体. 可分化为多种细胞系并进而形成组织和器官, 在组织器官损伤后的再生过程中发挥重要作用. 近年来, 在干细胞研究中, 一种新的干细胞类型-即肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)引起广泛关注, 成为生物医学领域的研究热点, 也为恶性肿瘤的研究提供了一个新的切入点. CSCs的研究成果及其所带来的新理念为恶性肿瘤的诊治开辟了一个新的方向.

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)

的总体发病率在恶性肿瘤中位居第5位, 在各种肿瘤致死原因中列第3位^[1]. 早期明确诊断手术切除是治疗HCC的首选方法之一, 但统计数据表明术后第1年复发率高达40%^[2]. 这种高复发率及转移是导致患者预后不良的主要原因. 已有大量研究^[3-5]表明在HCC的发生、发展、复发及转移过程中, 具有CSC特征的肝癌干细胞(liver cancer stem cells, LCSCs)发挥着重要作用. 因此, 深入研究LCSCs被认为是探索HCC侵袭转移原因, 制定防治策略的一条新思路.

1 肝脏干细胞

肝脏兼具外分泌与内分泌功能, 是人体最大的腺体, 功能复杂. 据估计正常肝脏大约1年左右完全更新一遍^[6], 所以正常成人肝脏的平均实时更新率大约为0.0025%-0.005%^[7]. 而啮齿类动物的肝脏在切除2/3后, 大约10 d就可以通过再生恢复至正常体积^[8,9]. 因此, 肝脏具有极强的再生能力, 克隆潜力非凡, 这也正是干细胞的一个重要属性.

研究认为肝干细胞(liver stem cells, LSCs)的来源包括肝内源性和肝外源性. 前者即肝前体细胞(hepatic progenitor cells, HPC), 主要来源于肝内未分化的卵圆细胞(oval cells, OVC), 数目较多但增殖潜能维持时间较短, 定位于终末胆小管及小叶间胆管旁^[10]. 外源性的肝干细胞来源于骨髓或者外周血的造血干细胞, 这部分细胞通常数目较少但增殖潜能维持时间较长^[11].

HCC作为常见的恶性肿瘤, 其细胞起源一直都存有争议: 一种观点认为由LSCs“成熟受阻”异常分化而来; 另一种观点认为由成熟肝细胞的去分化而来. 近年来, 随着对LSCs在HCC形成过程中重要性的深入认识, 越来越多实验证明LCSCs起源于LSCs的“成熟受阻”^[8,12,13]. 因为许多HCC都是包含成熟细胞和表型类似于HPC的混合物, 对HCC进一步的免疫学表型分析显示28%-50%都表达CK7和CK19等HPC表面标志物^[14]. 这些肿瘤中同时也包括有介于HPC和成熟肝细胞之间的中间型细胞.

2 LCSCs在HCC发病中的作用

早在40年前, Hamburger等^[15]就提出了提出肿瘤干细胞学说(tumor stem cells, TSCs). 该学说认为: 在肿瘤组织中仅有一小部分(<1.0%)的肿瘤细胞有致癌性, 这部分肿瘤细胞具有自我

更新、无限增殖、多分化潜能等与干细胞相似的特性,被称之为TSCs,肿瘤的形成和发展由TSCs主导.在此后的大量实验中已证实乳腺癌、胰腺癌、肺癌等多种肿瘤中均存在TSCs,也称为CSCs^[16,17].HCC是常见的恶性肿瘤之一,目前关于HCC发生的细胞学机制仍不十分明确.近年来,随着对HCC和LSCs研究的不断深入,已经证实HCC中也存在着LCSCs^[18].实际上,早在Lapidot等^[19]在裸鼠体内实验中证实CSCs与白血病的相关性之前, Sell等^[20]就已经发现HCC和胆管细胞癌的HPC起源,他们的研究指出,90%的HCC源于在慢性肝损伤和慢性肝纤维化中所激活的HPC,这些所谓的肿瘤起始干细胞(tumor initiating stem-like cells, TISC)具有四大特征:高效的自我更新能力;多向分化潜能(至少2个独立谱系,例如肝细胞、胆管细胞);对传统基因毒性药物的抗性以及形成原发肿瘤的独立能力.

LCSCs是近年来的研究热点,若能证实其在HCC发病中的作用,则将会对HCC的诊断和治疗产生重大的意义.HCC的实验动物模型提示无论成熟的肝细胞,还是LSCs或HPC都有可能引起肿瘤的发生^[21].同时这些实验模型也提示在不同的诱导情况下,HCC发生的细胞来源会发生变化.Gournay等^[22]的实验证实小鼠肝癌形成过程中成熟肝细胞可以去分化,因此说明增殖阶段的肝细胞可能是LCSCs的来源之一;Dumble等^[23]将培养出的卵圆细胞接种裸鼠皮下,发现裸鼠长出与HCC相似的肿瘤.检测肿瘤表面标志物,证明其由卵圆细胞分化而来,提示卵圆细胞可能参与HCC的发生;Ishikawa等^[24]将 β -半乳糖苷酶标记的雄鼠骨髓细胞移植到雌鼠体内后,在雌鼠的肝脏中发现雄鼠骨髓细胞来源的肝细胞,但他们接下来用化学致癌物诱导肝癌模型结果中发现由骨髓细胞分化来的LSCs恶性程度并不高.提示骨髓干细胞虽然可以分化成LSCs,但骨髓来源的LSCs可能并不是HCC恶性转移复发的根源.因此,LCSCs的来源包括增殖期肝细胞的去分化、OVC和循环的骨髓干细胞,其中循环的骨髓干细胞在HCC的复发、转移过程中具有重要作用.研究^[25]发现由于上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)使得LCSCs在循环系统中存活能力、远处转移能力和归巢能力都明显高于普通肿瘤细胞.成熟

肿瘤细胞在血循环中半衰期很短,大多数都自然凋亡,因此在肿瘤侵袭转移中相对作用较小.而具有EMT能力的LCSCs在HCC的转移、侵袭过程中发挥主导作用,是HCC复发的来源^[26].

3 LCSCs的鉴定、分离及功能检测

目前,有两种方法可以用来鉴定及分离CSCs,一是基于细胞的免疫原性,再一个就是利用其功能特性.免疫原性的检测主要是利用相应抗体检测各种特异性的CSCs表面标志物,而功能性检测主要是基于CSCs的一些特有的功能,如锚定非依赖生长、化疗耐药、自我更新、不对称分裂以及多分化潜能.考虑到CSCs的特性,我们很难用单一的细胞表面标志物或一种功能特性来鉴定CSCs.因此,联合应用表面标志物检测及功能分析是比较可靠的CSCs鉴定及分离方法.

3.1 LCSCs的表面标志物 目前为止,在包括HCC在内的各种恶性肿瘤中,多种表面标志物被成功的用于CSCs的分离与富集^[27].这些标志物大部分最初源于造血干细胞的表面蛋白分子,然而,这些蛋白分子与CSCs功能之间的关系仍需进一步深入研究.其中最常用于LCSCs分离的细胞表面标志物包括CD133、CD90以及EpCAM.

3.1.1 Prominin-1(CD133): 近年来,在人及小鼠HCC所做的多项研究中,均采用造血干细胞表面标志物CD133来分离LCSCs^[28,29].在人的HCC细胞系中,CD133阳性细胞的比例大约是0%-65%之间.这些CD133阳性细胞在体外实验中显示出很强的克隆形成能力,在体内实验中具有形成肿瘤的特性.同时,这些细胞也展现出干细胞的其他特性,包括表达“干性”基因、自我更新能力、多向分化潜能和化疗耐药性^[30].在甲硫氨酸腺苷转移酶(methionine adenosyltransferase, MAT)缺陷所造的小鼠HCC模型中,也获得了类似的实验结果.尽管这些研究已经证实CD133作为细胞表面标志物可以用于LCSCs的体外分离鉴定,然而单一表面标志物的应用仍有很大的局限性^[31].

3.1.2 Thy-1(CD90): 在人HCC细胞系中,间充质干细胞表面标志物CD90的阳性率约为0%-2.5%.Yang等^[32]的研究发现,所有检测的肿瘤样本以及大部分血样中都包含有具高度致瘤性的CD90⁺/CD45⁻细胞,而正常人及慢性

■ 相关报道

针对LCSCs的生物学特性,靶向LCSCs的HCC治疗策略包括:抑制LCSCs增殖、诱导凋亡;诱导LCSCs分化,提高化疗的敏感性;破坏LCSCs赖以生存的微环境等.此外,直接靶向LCSCs表面标志物,包括CD133、CD90以及EpCAM等也可以作为一个研究方向进行探索.

■ 创新盘点

本文从CSCs及LCSCs概念、LCSCs的鉴定、分离及功能检测、LCSCs的调控信号及HCC防治策略等多方面对近10年来的研究进展予以综述,提出了目前所存在的问题及进一步的研究方向。

肝炎患者样品中没有这种细胞。同样,当研究CD90在HCC细胞系中的表达时,作者发现只有CD90阳性细胞表现出致瘤特性。若CD90阳性细胞同时还表达另一种表面标志物-糖蛋白CD44,则会产生更强的侵袭表型,包括高转移性和自我更新能力。若用相应抗体阻断CD44,CD90阳性细胞的肿瘤形成能力及转移能力都会下降,并会产生凋亡现象。

3.1.3 上皮细胞黏附分子:近年来,越来越多的研究者把上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM/TACSTD1/ESA)作为一个特殊的CSCs表面标志物用于各种类型的肿瘤研究^[33-36]。在Yamashita等^[34,37]的研究中,将EpCAM应用于HCC患者的分类,并随后在两种HCC细胞系的肿瘤样本中验证了AFP和EpCAM的差异表达。从两种HCC细胞系中分离而来的EpCAM阳性细胞呈现出CSC样特性,与EpCAM阴性细胞相比,在体内实验中显示出较高的致瘤性,在体外非锚定培养中具有更强的成球能力。EpCAM阳性细胞的CSC特性在原发性肝癌样本中也得到了进一步证实。研究表明,激活Wnt/ β -catenin信号通路,可以增加EpCAM阳性细胞的比例,而阻断EpCAM可以引起细胞致瘤性的降低。尤为重要的一点是,在HCC肿瘤细胞系中所取得的CD90及EpCAM的研究结果,均在人HCC样本中得以再次证实。这些研究再一次为人HCC中LCSCs的存在提供了直接证据。

3.2 LCSCs的功能检测

3.2.1 侧群细胞分选(Hoechst-33342染色):另外,利用CSCs可高效外排DNA荧光染料 Hoechst 33342的特性,可以采用流式细胞分选,这种细胞又被称为侧群细胞(side populations, SP)细胞。SP细胞分选法是1996年由Goodell等^[38]最早用于造血干细胞的分离鉴定,近年来已被广泛应用于干细胞和CSCs,包括LCSCs的分离筛选^[39-41]。这种方法是基于干细胞和CSCs富含ATP结合框(ATP-binding cassette, ABC)膜转运蛋白超家族,ABC膜转运蛋白能够逆浓度梯度通过耗能跨细胞膜将药物或某些底物转运出细胞,这正是CSCs产生化疗耐药性的主要原因^[38]。这种方法是利用Hoechst 33342对细胞进行染色后再利用流式细胞仪进行分析,其中富含ABCG2膜转运蛋白的细胞能够迅速将染料泵出,因此很容易分选出来,这部分细胞就称之为SP细胞,所占比例大约是0%-28%^[39]。在HCC中,最先采用这一技术分离鉴定LCSCs的是Haraguchi等^[40],他们利用侧群细胞分选法在包括HCC在内的多种人胃肠道恶性肿瘤细胞系中成功分离鉴定了CSCs。SP细胞的特点是高表达一些与分化和化疗耐药相关的标志物,包括ABCG2膜转运蛋白和CAE-CAM6,而且具有进一步分化成SP细胞和非SP细胞的潜能。此后,Chiba等^[41]所完成的另一项研究再次证实了在HCC细胞系所分选的SP细胞中富含干细胞样细胞。同样,与“主群”细胞相比,这些SP细胞高表达干细胞表面标志物,在体外实验中具有较高的增殖活性和凋亡抵抗特性。在免疫缺陷动物体内实验中,仅1000个SP细胞接种就足以在裸鼠体内形成移植瘤,而 1×10^6 非SP细胞也不能在产生移植瘤。此外,SP细胞在一系列的移植实验中呈现出具有自我更新能力^[41],Chiba等^[42]此后的研究中进一步证实了PRC2复合物中的关键分子BMI在维持LCSCs自我更新能力方面的重要作用。同样,这些从HCC细胞系中分选出来的SP细胞也表现出高转移侵袭性以及对各种化疗药物的耐受性,类似于前面所提到的CD133阳性或CD90阳性的肿瘤细胞^[39,40]。

3.2.2 乙醛脱氢酶活性检测:同样也是源自分离造血干细胞/前体细胞的干细胞功能检测方法是采用流式细胞仪检测乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)活性^[40]。ALDH1是一种可以将醛类氧化为乙酸的胞质溶酶,在细胞的增殖、分化和存活过程中发挥重要作用。其在胚胎干细胞和成体干细胞中表达增高,对维持干细胞的“干性”起着重要作用。ALDH将ALDH底物BAAA(BODIPY[®]-氨基乙醛)转化成为带负电荷的产物BAA-(BODIPY[®]-氨基乙酸盐),该产物被保留在细胞中。因此,表达高水平ALDH的细胞呈现明亮的荧光(ALDHbr),可使用标准流式细胞仪进行鉴定和计数,或通过流式分选做进一步的纯化和鉴定^[43]。近年发现,ALDH1在CSCs中表达也升高,基于ALDH1活性的Aldefluor分析法已成功分选和鉴定包括HCC在内的多种CSCs^[44]。联合应用Aldefluor分析和CD133检测发现ALDH阳性细胞和CD133阳性细胞之间有相当大的重叠部分,但阴性细胞之间没有显著重叠^[43]。因此,这两种检测方法的联合应用可能有助于鉴定出更具“干性”的LCSCs。

为SP细胞,所占比例大约是0%-28%^[39]。在HCC中,最先采用这一技术分离鉴定LCSCs的是Haraguchi等^[40],他们利用侧群细胞分选法在包括HCC在内的多种人胃肠道恶性肿瘤细胞系中成功分离鉴定了CSCs。SP细胞的特点是高表达一些与分化和化疗耐药相关的标志物,包括ABCG2膜转运蛋白和CAE-CAM6,而且具有进一步分化成SP细胞和非SP细胞的潜能。此后,Chiba等^[41]所完成的另一项研究再次证实了在HCC细胞系所分选的SP细胞中富含干细胞样细胞。同样,与“主群”细胞相比,这些SP细胞高表达干细胞表面标志物,在体外实验中具有较高的增殖活性和凋亡抵抗特性。在免疫缺陷动物体内实验中,仅1000个SP细胞接种就足以在裸鼠体内形成移植瘤,而 1×10^6 非SP细胞也不能在产生移植瘤。此外,SP细胞在一系列的移植实验中呈现出具有自我更新能力^[41],Chiba等^[42]此后的研究中进一步证实了PRC2复合物中的关键分子BMI在维持LCSCs自我更新能力方面的重要作用。同样,这些从HCC细胞系中分选出来的SP细胞也表现出高转移侵袭性以及对各种化疗药物的耐受性,类似于前面所提到的CD133阳性或CD90阳性的肿瘤细胞^[39,40]。

3.2.3 成球能力检测: 由于干细胞具有锚定非依赖生长的特性, 因此, 在最初应用于分离鉴定神经干细胞之后^[45], 成球实验也越来越多的应用于CSCs的分选和功能鉴定. 大多数成球实验采用的是富含特定生长因子的无血清培养基, 有利于干细胞的增殖并形成克隆^[46]. 另一种办法是采用基质样的培养基(如Matrigel)来做三维立体培养研究. 成球实验在CSCs包括LCSCs的功能检测方面的研究已经证实: 与贴壁培养相比, 具有成球能力的肿瘤细胞表达较高比例的CSCs表面标志物, 包括CD133、SP细胞等^[47,48].

4 LCSCs的调控信号及HCC防治策略

近十几年来, 在基因组及蛋白质组学领域所取得的研究成果使我们对HCC发生发展的分子机制有了更深入的认识^[37,49-51]. 有趣的是, 许多研究证实的相关调控通路都与干细胞的“干性”维持、自我更新、多向分化潜能有关, 包括Wnt/ β -Catenin、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、肝细胞生长因子受体、Hedgehog、MYC、p53、表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)等^[52]. 这些信号分子及通路在功能上相互重叠, 他们的功能异常与HCC的预后密切相关^[53-56]. 此外, 还有多项研究证实了HCC患者的临床过程与肿瘤细胞起源的密切关系^[50,57,58], 其中源于HPC的HCC预后最差^[37,57]. 越来越多的研究^[52,59]结果提示绝大部分在HCC中所发现的信号分子往往在分离出的LCSCs中也是活跃表达, 这恰恰解释了源于LCSCs的HCC的分子异质性. 因此, 深入研究上述的这些信号通路分子, 或许将发现新的HCC预后因子或特异性清除LCSCs的治疗靶点.

4.1 Wnt/ β -Catenin信号通路 Wnt信号在胚胎发育过程中的重要作用已经被深入研究, 细胞对Wnt信号的反应有一定的组织特异性和时间空间特异性, 涉及细胞存活、增殖并可以改变细胞命运. 遗传或后天因素所引起的Wnt信号异常与多种疾病相关, 在恶性肿瘤中也非常普遍, 尤其是结肠癌和HCC^[60,61]. 在HCC中, 大约有1/3的病例可以检测到Wnt信号异常, 有些是基因突变所致, 也有一些是非基因突变事件所致(与其他信号通路如TGF- β 的相互干扰). 这些结果进一步证实了Wnt信号在HCC发生发展过程中的重要作用^[62]. 实际上, Wnt信号的激活

已经在多种分离出的CSCs中得到了证实^[63,64]. 在HCC中, CD133阳性和EpCAM阳性的LCSCs中均检测到Wnt及其下游信号分子的表达升高^[28,34,37]. 此外, 从两种不同的HCC细胞系中所分离出的SP细胞基因表达谱检测也显示出Wnt信号通路的激活^[40,41]. 然而, 由于Wnt信号通路涉及细胞和机体的多种进化保守的功能调控, 要直接以他作为特异性的治疗靶点目前还存在许多问题^[60,65,66]. 尽管如此, 仍有一些研究呈现出了令人振奋的结果, 如基于RNA干扰技术敲除 β -catenin可以抑制肺癌干细胞的增殖、迁移、克隆形成, 并可以降低化疗耐药性^[64]. 而沉默Wnt信号通路下游靶点EpCAM在LCSCs中也取得了类似的结果^[34].

4.2 TGF- β 信号通路 TGF- β 家族成员在干细胞及恶性肿瘤的生理病理过程中起着重要作用, 因此已被广泛深入研究^[65,66]. 近年来的大量研究^[65-67]发现TGF- β 在多种不同恶性肿瘤中对于CSCs的干性维持发挥关键作用, 包括HCC. Tang等^[67]的研究显示, 如果LSCs丧失对TGF- β 信号通路的反应性, 就会导致LCSCs的产生, 而且, 在人HCC肿瘤样本中分离而来的CSCs也观察到存在TGF- β 信号通路的破坏. 这些结果也在从HCC细胞系中分离而来的EpCAM阳性的CSCs中再次得以证实^[34]. Lin等^[68]发表在*Oncogene*上的文章也报道了鼓舞人心的研究结果, 他们应用IL6/STAT3间接调控TGF- β 信号通路, 发现可以有效的根除HCC中CSCs. 当然, 这些结果还有待更多的基础及临床研究加以验证.

4.3 Notch信号通路 在物种进化上高度保守的Notch信号通路也涉及细胞的许多生理过程, 包括分化、细胞命运决定(如EMT)、增殖、凋亡和细胞黏附等^[69]. 在肝脏, Notch信号与胆管上皮细胞的分化, 形成等协同发育有关^[70]. 近年来, 在包括HCC在内的越来越多的恶性肿瘤发现了Notch信号的异常^[69,71]. Notch信号在CSCs包括LCSCs中的作用也在逐渐阐明^[28,72], 与CD133阴性的HCC细胞相比较, CD133阳性的HCC细胞中Notch信号通路中相关分子的表达增高. 目前, 通过抑制Notch信号通路来靶向治疗实体肿瘤的临床实验研究正在进行之中^[73]. 然而, Notch信号在HCC中的具体作用仍需深入研究.

4.4 Hedgehog信号通路 Hedgehog信号通路在

应用要点

近年来涌现出的大量研究已经证实了LCSCs靶向治疗探索的价值, 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 还有大量工作要做, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多种靶向策略等等.

■ 名词解释

干细胞: 一类具有无限增殖能力、自我更新能力和多向分化潜能等特殊细胞群体。

细胞以及干细胞的多种生理过程都发挥着重要作用。同样, 在人类的各种恶性肿瘤中都发现有Hedgehog信号通路的激活, 包括基底细胞癌、髓母细胞瘤、白血病、胃肠道、肺、卵巢、乳腺、前列腺以及肝胆系统的恶性肿瘤^[74]。在CD44阳性、CD24阳性和EpCAM阳性的胰腺CSCs中检测到Hedgehog信号通路的激活, 尤其是在肿瘤的侵袭前沿最为显著^[36,75]。此外, 在CD133阳性的LCSCs中也检测到有Hedgehog信号通路相关基因的高表达^[28]。因此, 开发特异性针对Hedgehog信号通路的抑制剂对于HCC的LCSCs靶向治疗也是个很好的选择。

4.5 MYC 原癌基因MYC涉及调控人体15%的基因, 各种刺激信号, 包括Wnt、Hedgehog和MAPK/ERK均可以激活MYC基因。MYC通过各种先天性和后天性机制对靶基因发挥调控作用, 包括DNA甲基化、染色体修饰等^[76], 对细胞的几乎所有生理过程都有广泛影响, 包括增殖、凋亡、分化, 也与干细胞多向分化潜能的维持有关^[77]。MYC基因的过表达和结构修饰在多种恶性肿瘤中频繁出现^[78]。最近的一些研究^[56,79]证实MYC基因在鼠类及人类的HCC发生中发挥关键作用, 尤其是在恶性转化过程中。在结肠癌细胞系的SP细胞中检测到了MYC基因的过表达^[80], 采用慢病毒转染shRNA靶向沉默MYC基因可以显著抑制结肠癌细胞增殖, 同时伴有细胞周期阻滞和细胞凋亡^[80]。关于MYC基因在LCSCs中的角色目前还有待进一步深入研究评估, 但是考虑到MYC基因具有致癌性和促凋亡的双重功能^[81], 若以其作为治疗靶点则必须谨慎行事。

4.6 微小RNA 近年来生物学研究证明许多非编码基因具有重要的调控功能, 尤其是广泛表达的微小RNA(mircoRNA, miRs)^[82]。miRs作为一类非编码核酸小分子, 长度约18-23个碱基, 2001-2002年引起学术界关注, 成为十余年来生命科学界的研究热点之一。研究^[82,83]证实miR通过转录后机制参与细胞多种生理过程和疾病的调控, 包括细胞增殖、凋亡、干细胞分化、多向潜能等。这种非编码小分子核酸的异常表达, 已经被证实在恶性肿瘤的发生、发展和转移过程中都发挥重要作用^[84]。在HCC的发生发展过程中, miR既有发挥肿瘤抑制作用的成员激活, 包括miR-122、miR-26、

miR-223, 也有发挥致癌作用的成员的激活, 如miR-221、miR-222, 最终是他们的合力决定了细胞的命运^[85-88]。近来研究^[88-90]已经证实, 某些miR具有调控LCSCs的重要作用, 因此, 应用miR直接靶向清除LCSCs已经成为可能。目前有一项研究^[91]致力于miR-181, 他可以直接靶向清除EpCAM阳性的LCSCs, 这是一个充满希望的研究发现。我们也期待着会有更多基于miR领域的研究来早日解决LCSCs的问题。

5 LCSCs在HCC靶向治疗中的重要性

现有的临床治疗措施包括化疗放疗虽然对普通肝癌细胞具有杀伤作用, 但对LCSCs却不能发挥作用, 外科手术切除HCC肿块后LCSCs仍然可以分化、增殖甚至迁移到别处产生转移瘤。因此, 针对LCSCs的各种靶向治疗的探索是突破HCC治疗瓶颈的必由之路。针对LCSCs的生物学特性, 靶向LCSCs的HCC治疗策略包括: 抑制LCSCs增殖、诱导凋亡; 诱导LCSCs分化, 提高放化疗的敏感性; 破坏LCSCs赖以生存的微环境等。此外, 直接靶向LCSCs表面标志物, 包括CD133、CD90以及EpCAM等也可以作为一个研究方向进行探索。尽管采用RNA干扰特异性靶向沉默EpCAM已经在HCC的细胞体外实验中取得显著成效, 包括减少LCSCs比例, 降低致瘤性和侵袭能力等^[34], 考虑到EpCAM同时也是Wnt/ β -catenin信号通路的下游靶点, 这项研究结果对于LCSCs靶向治疗的探索具有深远意义。然而, 正如我们前面多次提到的, 无论是LCSCs的表面标志物还是各种信号调控分子, 包括Wnt/ β -Catenin、TGF- β 、Hedgehog、Notch以及相关的MiRNA等, 都缺乏特异性, 他们在调控LCSCs的同时, 也参与LSCs的“干性”维持以及细胞其他多种生理过程的调控。因此, 在评估这些靶向治疗策略的有效性时, 一定要密切注意可能带来的不良反应, 如何在杀伤LCSCs的同时避免对LSCs的损伤, 是我们必须要解决的重要问题。

6 结论

近年来涌现出的大量研究已经证实了LCSCs靶向治疗探索的价值, 然而, 从实验室到临床还存在许多具体困难, 我们还有大量工作要做, 包括进一步提高特异性、安全性, 联合应用多

种靶向策略等等。

7 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Fan ST, Mau Lo C, Poon RT, Yeung C, Leung Liu C, Yuen WK, Ming Lam C, Ng KK, Ching Chan S. Continuous improvement of survival outcomes of resection of hepatocellular carcinoma: a 20-year experience. *Ann Surg* 2011; 253: 745-758 [PMID: 21475015 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182111195]
- Hong SW, Hur W, Choi JE, Kim JH, Hwang D, Yoon SK. Role of ADAM17 in invasion and migration of CD133-expressing liver cancer stem cells after irradiation. *Oncotarget* 2016 Mar 16. [Epub ahead of print] [PMID: 26993601 DOI: 10.18632/oncotarget.8112]
- Hashimoto N, Tsunedomi R, Yoshimura K, Watanabe Y, Hazama S, Oka M. Cancer stem-like sphere cells induced from de-differentiated hepatocellular carcinoma-derived cell lines possess the resistance to anti-cancer drugs. *BMC Cancer* 2014; 14: 722 [PMID: 25260650 DOI: 10.1186/1471-2407-14-722]
- Bahnassy AA, Zekri AR, El-Bastawisy A, Fawzy A, Shetta M, Hussein N, Omran D, Ahmed AA, El-Labbody SS. Circulating tumor and cancer stem cells in hepatitis C virus-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18240-18248 [PMID: 25561791 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18240]
- Steiner JW, Perz ZM, Taichman LB. Cell population dynamics in the liver. A review of quantitative morphological techniques applied to the study of physiological and pathological growth. *Exp Mol Pathol* 1966; 5: 146-181 [PMID: 5937381]
- Alison MR. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem Cell Rev* 2005; 1: 253-260 [PMID: 17142862]
- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66 [PMID: 9082986]
- Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39: 1477-1487 [PMID: 15185286]
- Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology* 2011; 53: 1035-1045 [PMID: 21374667 DOI: 10.1002/hep.24157]
- Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Hepatic stem cells and liver development. *Methods Mol Biol* 2010; 640: 181-236 [PMID: 20645053 DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_10]
- Shafritz DA, Oertel M, Menthena A, Nierhoff D, Dabeva MD. Liver stem cells and prospects for liver reconstitution by transplanted cells. *Hepatology* 2006; 43: S89-S98 [PMID: 16447292]
- Yao Z, Mishra L. Cancer stem cells and hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 1691-1698 [PMID: 19901516]
- Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006; 49: 138-151 [PMID: 16879391]
- Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 1977; 197: 461-463 [PMID: 560061]
- Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2151-2162 [PMID: 20420952 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.063]
- Liu H, Patel MR, Prescher JA, Patsialou A, Qian D, Lin J, Wen S, Chang YF, Bachmann MH, Shimono Y, Dalerba P, Adorno M, Lobo N, Bueno J, Dirbas FM, Goswami S, Somlo G, Condeelis J, Contag CH, Gambhir SS, Clarke MF. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18115-18120 [PMID: 20921380 DOI: 10.1073/pnas.1006732107]
- Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: Recent progress and perspective. *Cancer Lett* 2009; 286: 145-153 [PMID: 19464789 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.04.027]
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-648 [PMID: 7509044]
- Sell S, Dunsford HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 1989; 134: 1347-1363 [PMID: 2474256]
- O'Connor ML, Xiang D, Shigdar S, Macdonald J, Li Y, Wang T, Pu C, Wang Z, Qiao L, Duan W. Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward. *Cancer Lett* 2014; 344: 180-187 [PMID: 24333726 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.012]
- Gournay J, Auvigne I, Pichard V, Ligeza C, Bralet MP, Ferry N. In vivo cell lineage analysis during chemical hepatocarcinogenesis in rats using retroviral-mediated gene transfer: evidence for dedifferentiation of mature hepatocytes. *Lab Invest* 2002; 82: 781-788 [PMID: 12065689]
- Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of p53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002; 23: 435-445 [PMID: 11895858]
- Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Nishimura D, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Bone marrow engraftment in a rodent model of chemical carcinogenesis but no role in the histogenesis of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 884-889 [PMID: 15138218]
- Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]

同行评价

本综述内容新颖、全面、论文语句通畅、用语规范，论点明确，这对于肝细胞癌的研究具有较大的参考价值。

- 26 Fan ST, Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Yu WC, Wong J. Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study. *Ann Surg* 2011; 254: 569-576 [PMID: 21892074 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182300a1d]
- 27 Park CY, Tseng D, Weissman IL. Cancer stem cell-directed therapies: recent data from the laboratory and clinic. *Mol Ther* 2009; 17: 219-230 [PMID: 19066601 DOI: 10.1038/mt.2008.254]
- 28 Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, Zheng BJ, Guan XY. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132: 2542-2556 [PMID: 17570225]
- 29 Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, Motohashi T, Kunisada T, Moriwaki H. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 820-824 [PMID: 17097610]
- 30 Ma S, Lee TK, Zheng BJ, Chan KW, Guan XY. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene* 2008; 27: 1749-1758 [PMID: 17891174]
- 31 Rountree CB, Ding W, He L, Stiles B. Expansion of CD133-expressing liver cancer stem cells in liver-specific phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10-deleted mice. *Stem Cells* 2009; 27: 290-299 [PMID: 19008348 DOI: 10.1634/stemcells.2008-0332]
- 32 Yang ZF, Ngai P, Ho DW, Yu WC, Ng MN, Lau CK, Li ML, Tam KH, Lam CT, Poon RT, Fan ST. Identification of local and circulating cancer stem cells in human liver cancer. *Hepatology* 2008; 47: 919-928 [PMID: 18275073 DOI: 10.1002/hep.22082]
- 33 Munz M, Baeuerle PA, Gires O. The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling. *Cancer Res* 2009; 69: 5627-5629 [PMID: 19584271 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0654]
- 34 Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY, Jia H, Ye Q, Qin LX, Wauthier E, Reid LM, Minato H, Honda M, Kaneko S, Tang ZY, Wang XW. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology* 2009; 136: 1012-1024 [PMID: 19150350 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.004]
- 35 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771]
- 36 Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1030-1037 [PMID: 17283135]
- 37 Yamashita T, Forgues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, Budhu A, Zanetti KA, Chen Y, Qin LX, Tang ZY, Wang XW. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 1451-1461 [PMID: 18316609 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6013]
- 38 Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 1797-1806 [PMID: 8666936]
- 39 Shi GM, Xu Y, Fan J, Zhou J, Yang XR, Qiu SJ, Liao Y, Wu WZ, Ji Y, Ke AW, Ding ZB, He YZ, Wu B, Yang GH, Qin WZ, Zhang W, Zhu J, Min ZH, Wu ZQ. Identification of side population cells in human hepatocellular carcinoma cell lines with stepwise metastatic potentials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1155-1163 [PMID: 18470535 DOI: 10.1007/s00432-008-0407-1]
- 40 Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka F, Mimori K, Barnard GF, Mori M. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells* 2006; 24: 506-513 [PMID: 16239320]
- 41 Chiba T, Kita K, Zheng YW, Yokosuka O, Saisho H, Iwama A, Nakauchi H, Taniguchi H. Side population purified from hepatocellular carcinoma cells harbors cancer stem cell-like properties. *Hepatology* 2006; 44: 240-251 [PMID: 16799977]
- 42 Chiba T, Miyagi S, Saraya A, Aoki R, Seki A, Morita Y, Yonemitsu Y, Yokosuka O, Taniguchi H, Nakauchi H, Iwama A. The polycomb gene product BMI1 contributes to the maintenance of tumor-initiating side population cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 7742-7749 [PMID: 18829528 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5882]
- 43 Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, Guan XY. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133 liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1146-1153 [PMID: 18644979 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0035]
- 44 Deng S, Yang X, Lassus H, Liang S, Kaur S, Ye Q, Li C, Wang LP, Roby KF, Orsulic S, Connolly DC, Zhang Y, Montone K, Bützow R, Coukos G, Zhang L. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010; 5: e10277 [PMID: 20422001 DOI: 10.1371/journal.pone.0010277]
- 45 Gilbert CA, Ross AH. Cancer stem cells: cell culture, markers, and targets for new therapies. *J Cell Biochem* 2009; 108: 1031-1038 [PMID: 19760641 DOI: 10.1002/jcb.22350]
- 46 Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y. Sphere-forming stem-like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines. *Int J Oncol* 2009; 34: 1381-1386 [PMID: 19360350]
- 47 Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, Bernard L, Viale G, Pelicci PG, Di Fiore PP. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell* 2010; 140: 62-73 [PMID: 20074520 DOI: 10.1016/j.cell.2009.12.007]
- 48 Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 755-768 [PMID: 18784658 DOI: 10.1038/nrc2499]
- 49 Iizuka N, Oka M, Yamada-Okabe H, Nishida M, Maeda Y, Mori N, Takao T, Tamesa T, Tangoku A, Tabuchi H, Hamada K, Nakayama H, Ishitsuka H, Miyamoto T, Hirabayashi A, Uchimura S,

- Hamamoto Y. Oligonucleotide microarray for prediction of early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Lancet* 2003; 361: 923-929 [PMID: 12648972]
- 50 Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, Durnez A, Demetris AJ, Thorgeirsson SS. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004; 40: 667-676 [PMID: 15349906]
- 51 Ye QH, Qin LX, Forgues M, He P, Kim JW, Peng AC, Simon R, Li Y, Robles AI, Chen Y, Ma ZC, Wu ZQ, Ye SL, Liu YK, Tang ZY, Wang XW. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2003; 9: 416-423 [PMID: 12640447]
- 52 Marquardt JU, Thorgeirsson SS. Stem cells in hepatocarcinogenesis: evidence from genomic data. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 26-34 [PMID: 20175031 DOI: 10.1055/s-0030-1247130]
- 53 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044.]
- 54 Yang W, Yan HX, Chen L, Liu Q, He YQ, Yu LX, Zhang SH, Huang DD, Tang L, Kong XN, Chen C, Liu SQ, Wu MC, Wang HY. Wnt/beta-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4287-4295 [PMID: 18519688 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6691]
- 55 Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, Villanueva A, Newell P, Ikeda K, Hashimoto M, Watanabe G, Gabriel S, Friedman SL, Kumada H, Llovet JM, Golub TR. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 7385-7392 [PMID: 19723656 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089]
- 56 Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S, Bachmann MH, Borowsky AD, Ruebner B, Cardiff RD, Yang Q, Bishop JM, Contag CH, Felsner DW. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004; 431: 1112-1117 [PMID: 15475948]
- 57 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelyan A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgeirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004]
- 58 Lee JS, Thorgeirsson SS. Comparative and integrative functional genomics of HCC. *Oncogene* 2006; 25: 3801-3809 [PMID: 16799621]
- 59 Mishra L, Banker T, Murray J, Byers S, Thenappan A, He AR, Shetty K, Johnson L, Reddy EP. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 318-329 [PMID: 19111019 DOI: 10.1002/hep.22704.]
- 60 Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. Wnt and beta-catenin signalling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 691-701 [PMID: 15372092]
- 61 Zaret KS. Genetic programming of liver and pancreas progenitors: lessons for stem-cell differentiation. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 329-340 [PMID: 18398419 DOI: 10.1038/nrg2318]
- 62 Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, Hérault A, Saric J, Belghiti J, Franco D, Bioulac-Sage P, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007; 45: 42-52 [PMID: 17187432]
- 63 Espada J, Calvo MB, Díaz-Prado S, Medina V. Wnt signalling and cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 411-427 [PMID: 19574199]
- 64 Teng Y, Wang X, Wang Y, Ma D. Wnt/beta-catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 373-379 [PMID: 20074550 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.028]
- 65 Mishra L, Derynck R, Mishra B. Transforming growth factor-beta signaling in stem cells and cancer. *Science* 2005; 310: 68-71 [PMID: 16210527]
- 66 Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor-beta gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology* 2008; 47: 2059-2067 [PMID: 18506891 DOI: 10.1002/hep.22283]
- 67 Tang Y, Kitisin K, Jogunoori W, Li C, Deng CX, Mueller SC, Ransom HW, Rashid A, He AR, Mendelson JS, Jessup JM, Shetty K, Zaslloff M, Mishra B, Reddy EP, Johnson L, Mishra L. Progenitor/stem cells give rise to liver cancer due to aberrant TGF-beta and IL-6 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2445-2450 [PMID: 18263735 DOI: 10.1073/pnas.0705395105]
- 68 Lin L, Amin R, Gallicano GI, Glasgow E, Jogunoori W, Jessup JM, Zaslloff M, Marshall JL, Shetty K, Johnson L, Mishra L, He AR. The STAT3 inhibitor NSC 74859 is effective in hepatocellular cancers with disrupted TGF-beta signaling. *Oncogene* 2009; 28: 961-972 [PMID: 19137011 DOI: 10.1038/onc.2008.448]
- 69 Bolós V, Grego-Bessa J, de la Pompa JL. Notch signaling in development and cancer. *Endocr Rev* 2007; 28: 339-363 [PMID: 17409286]
- 70 Zong Y, Panikkar A, Xu J, Antoniou A, Raynaud P, Lemaigre F, Stanger BZ. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation. *Development* 2009; 136: 1727-1739 [PMID: 19369401 DOI: 10.1242/dev.029140]
- 71 Gao J, Song Z, Chen Y, Xia L, Wang J, Fan R, Du R, Zhang F, Hong L, Song J, Zou X, Xu H, Zheng G, Liu J, Fan D. Deregulated expression of Notch receptors in human hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 114-121 [PMID: 17920003]
- 72 Bolós V, Blanco M, Medina V, Aparicio G, Díaz-Prado S, Grande E. Notch signalling in cancer stem cells. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 11-19 [PMID: 19155199]
- 73 Miele L, Miao H, Nickoloff BJ. NOTCH signaling as a novel cancer therapeutic target. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6: 313-323 [PMID: 16848722]
- 74 Yang L, Xie G, Fan Q, Xie J. Activation of the hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications. *Oncogene* 2010; 29: 469-481 [PMID: 19935712 DOI: 10.1038/

- onc.2009.392]
- 75 Quint K, Stintzing S, Alinger B, Hauser-Kronberger C, Dietze O, Gahr S, Hahn EG, Ocker M, Neureiter D. The expression pattern of PDX-1, SHH, Patched and Gli-1 is associated with pathological and clinical features in human pancreatic cancer. *Pancreatology* 2009; 9: 116-126 [PMID: 19077462 DOI: 10.1159/000178882]
- 76 Gearhart J, Pashos EE, Prasad MK. Pluripotency redux--advances in stem-cell research. *N Engl J Med* 2007; 357: 1469-1472 [PMID: 17928593]
- 77 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174]
- 78 Soucek L, Whitfield J, Martins CP, Finch AJ, Murphy DJ, Sodir NM, Karnezis AN, Swigart LB, Nasi S, Evan GI. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature* 2008; 455: 679-683 [PMID: 18716624 DOI: 10.1038/nature07260.]
- 79 Kaposi-Novak P, Libbrecht L, Woo HG, Lee YH, Sears NC, Coulouarn C, Conner EA, Factor VM, Roskams T, Thorgeirsson SS. Central role of c-Myc during malignant conversion in human hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 2775-2782 [PMID: 19276364 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3357]
- 80 Wang J, Wang H, Li Z, Wu Q, Lathia JD, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. c-Myc is required for maintenance of glioma cancer stem cells. *PLoS One* 2008; 3: e3769 [PMID: 19020659 DOI: 10.1371/journal.pone.0003769.]
- 81 Murphy DJ, Junttila MR, Pouyet L, Karnezis A, Shchors K, Bui DA, Brown-Swigart L, Johnson L, Evan GI. Distinct thresholds govern Myc's biological output in vivo. *Cancer Cell* 2008; 14: 447-457 [PMID: 19061836 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.10.018.]
- 82 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 83 Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res* 2011; 71: 5950-5954 [PMID: 21917736 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 84 Ventura A, Jacks T. MicroRNAs and cancer: short RNAs go a long way. *Cell* 2009; 136: 586-591 [PMID: 19239879 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.005]
- 85 Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, Ambs S, Chen Y, Meltzer PS, Croce CM, Qin LX, Man K, Lo CM, Lee J, Ng IO, Fan J, Tang ZY, Sun HC, Wang XW. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1437-1447 [PMID: 19812400 DOI: 10.1056/NEJMoa0901282]
- 86 Pineau P, Volinia S, McJunkin K, Marchio A, Battiston C, Terris B, Mazzaferro V, Lowe SW, Croce CM, Dejean A. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 264-269 [PMID: 20018759 DOI: 10.1073/pnas.0907904107]
- 87 Wong QW, Lung RW, Law PT, Lai PB, Chan KY, To KF, Wong N. MicroRNA-223 is commonly repressed in hepatocellular carcinoma and potentiates expression of Stathmin1. *Gastroenterology* 2008; 135: 257-269 [PMID: 18555017 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.003]
- 88 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]
- 89 Shimono Y, Zabala M, Cho RW, Lobo N, Dalerba P, Qian D, Diehn M, Liu H, Panula SP, Chiao E, Dirbas FM, Somlo G, Pera RA, Lao K, Clarke MF. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell* 2009; 138: 592-603 [PMID: 19665978 DOI: 10.1016/j.cell.2009.07.011]
- 90 Peter ME. Regulating cancer stem cells the miR way. *Cell Stem Cell* 2010; 6: 4-6 [PMID: 20085735 DOI: 10.1016/j.stem.2009.12.006.]
- 91 Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, Deng C, Wauthier E, Reid LM, Ye QH, Qin LX, Yang W, Wang HY, Tang ZY, Croce CM, Wang XW. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology* 2009; 50: 472-480 [PMID: 19585654 DOI: 10.1002/hep.22989]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



问津非手术肿瘤患者肠功能障碍

李苏宜

李苏宜, 安徽省肿瘤医院(省医西区)肿瘤营养与代谢治疗科 安徽省合肥市 230031

李苏宜, 教授, 主任医师, 从事肿瘤内科临床工作, 以及肿瘤营养代谢治疗临床研究。

作者贡献分布: 本文由李苏宜完成。

通讯作者: 李苏宜, 教授, 主任医师, 230031, 安徽省合肥市环湖东路107号, 安徽省肿瘤医院(省医西区)肿瘤营养与代谢治疗科。njlisuyi@sina.com
电话: 0551-65320517, 65327618

收稿日期: 2016-04-06

修回日期: 2016-05-03

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-08-08

Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients

Su-Yi Li

Su-Yi Li, Department of Nutrition and Metabolic Treatment, Anhui Province Tumor Hospital, Hefei 230031, Anhui Province, China

Correspondence to: Su-Yi Li, Professor, Chief Physician, Department of Nutrition and Metabolic Treatment, Anhui Province Tumor Hospital, 107 Huanhu East Road, Hefei 230031, Anhui Province, China. njlisuyi@sina.com

Received: 2016-04-06

Revised: 2016-05-03

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-08-08

Abstract

Intestinal dysfunction is common in non-surgical tumor patients, and it manifests as disorder of digestion and absorption, defect of anatomical structure and intestinal barrier dysfunction. Tumor itself and its complications,

surgery, and chemoradiotherapy can induce intestinal mucosal ischemia and hypoxia, intestinal smooth muscle degeneration, necrosis and apoptosis, abnormal intestinal motility, disorder of intestinal microflora, and dysfunction of intestinal immune barrier, all of which result in intestinal dysfunction. Tumor syndrome and its complications that can result in intestinal dysfunction include malignant intestinal obstruction, postsurgical gastroparesis syndrome, radiation enteritis, and chemotherapy induced damage to intestinal barrier function, enteric dysbacteriosis, cancerous cachexia, gastrointestinal adverse reactions caused by chemoradiotherapy, somatic symptoms of depression and so on. All of these directly lead to rapid nutritional deficiencies, and interfere with the implementation of antitumor treatment. Management of intestinal dysfunction can improve the efficacy of antitumor treatment and the life quality of patients.

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

Key Words: Tumor; Intestinal function; Intestinal dysfunction; Nutritional therapy

Li SY. Bowel dysfunction in non-surgical cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3347-3353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3347>

摘要

非手术肿瘤患者同样多见肠功能障碍, 表现为消化吸收障碍、解剖结构缺陷、肠屏障功能障碍。肿瘤疾病及其并发症, 手术、

背景资料

非手术肿瘤患者多见肠功能障碍, 表现为消化吸收障碍, 解剖结构缺陷, 肠屏障功能障碍。系疾病本身及抗肿瘤治疗引起, 导致营养不足快速发生, 干扰抗肿瘤治疗实施, 降低疗效缩短生存期。

同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

■ 研发前沿

肿瘤疾病本身、术后并发症、放疗、化疗营养不良、不良的心理状态均可导致非手术肿瘤患者发生肠功能障碍,直接关联着患者的营养状态、疾病恢复、抗肿瘤治疗的顺利实施,与患者生活质量密切相关,甚至影响生存时间。预防发生、有效纠正是肿瘤专科临床亟待解决的问题。

放化疗引起肠黏膜缺血缺氧,肠壁平滑肌变性、凋亡和坏死,肠动力异常,肠腔菌群失调,肠道免疫屏障障碍,导致肠功能障碍发生。伴发肠功能障碍的常见肿瘤综合征及并发症包括恶性肠梗阻、术后胃瘫综合征、放射性小肠炎、化疗损伤肠屏障、肠腔菌群失调、癌性恶液质、放化疗消化道不良反应、抑郁躯体症状等。直接导致营养不足快速发生,干扰抗肿瘤治疗实施。识别、处理肠功能障碍,可提高抗肿瘤治疗疗效,改善患者生活质量。

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

关键词: 恶性肿瘤; 肠功能; 肠功能障碍; 营养治疗

核心提示: 从发生原因、临床分级分型、营养评估、肿瘤学因素等多角度全面评估肠功能,采取减除肿瘤负荷、减症治疗、营养代谢治疗和医学心理干预等治疗措施。预防发生、及早处置很重要。

李苏宜. 问津非手术肿瘤患者肠功能障碍. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3347-3353 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3347>

0 引言

接受抗肿瘤药物治疗和放疗的非手术患者同样多发肠功能障碍(intestinal dysfunction, ID),且干扰抗肿瘤治疗顺利实施。更值得一提的是,非手术肿瘤患者肠功能障碍的临床诊断率较低。发生肠功能障碍后,多数患者得不到及时有效纠正,直接增加抗肿瘤治疗并发症风险,甚至被迫中断治疗。识别、处理肠功能障碍,改善肿瘤患者营养代谢状况,是提高抗肿瘤药物治疗和放疗疗效、改善患者生活质量、延长生存的有效途径。

1 肠功能障碍

肠道包括总长约8-10 m的小肠和大肠,肠功能包括消化吸收、分泌排泄、屏障防御。肠道屏障包括:机械屏障,肠黏膜上皮细胞完整性与细胞间紧密连接;免疫屏障,分泌型免疫球蛋白A和上皮内淋巴细胞;生物屏障,肠道生理性分泌和肠内原籍菌;和化学屏障,胃肠道及其外分泌腺体生理性分泌消化液,及黏膜上皮分

泌生物活性物质。因肠实质和/或功能的损害,导致消化、吸收营养和/或黏膜屏障功能产生障碍,称肠功能障碍^[1]。

据腹部胀气、肠鸣音减弱或消失、麻痹性肠梗阻、应激性溃疡出血、合并其他脏器功能障碍等表现,诊断要点:进行性腹部胀气、肠鸣音减弱、不能耐受饮料食物超过5 d;胃肠蠕动消失;肠鸣音消失^[2]。但汉雷等^[3]2002年推荐肠功能障碍评分方案(表1)。

肠功能障碍分三型: I型即小肠长度绝对减少型,如短肠综合征(short bowel syndrome, SBS)。II型即小肠实质广泛损伤型,如放射性肠损伤、炎性肠病所致的肠功能障碍。如各种原因所致的肠外瘘、肠梗阻当属此型。III型则是以肠黏膜屏障功能损害为主,同时伴肠消化吸收功能障碍,如严重创伤、出血、休克所致的肠功能障碍^[4]。肿瘤放疗和肿瘤内科临床以II、III型为主。

消化道镜检、影像学评估肠功能障碍存在难度。血清学指标评估不被公认,文献报道包括血清内毒素、炎症介质、肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding proteins, IFABP)、瓜氨酸、D-乳酸及二胺氧化酶等。血清内毒素升高与肠解剖屏障功能障碍有关。肠道受缺氧、缺血及再灌注损害,肠上皮细胞通透性增加,成熟小肠黏膜细胞的IFABP释出进入血循环,血中IFABP水平增高(正常情况下,血中检测不到IFABP)^[5]。血清瓜氨酸水平客观反映小肠黏膜上皮细胞数量变化,间接提示肠道整体吸收功能状态。血清瓜氨酸水平与肠道受损程度、小肠黏膜上皮细胞数量密切相关^[6]。

2 肿瘤患者肠功能障碍

肿瘤疾病本身及其并发症,手术、放疗和化疗等抗肿瘤治疗均易导致肿瘤患者发生肠功能障碍。

2.1 表现方式 消化吸收障碍,疾病本身和放化疗引起的炎性肠病,和肠黏膜上皮细胞损伤和绒毛萎缩,肠道定向蠕动能力减弱,肠黏膜肠液分泌不足,肠道内分泌功能紊乱等。解剖结构缺陷,如胃或肠大部切除、疾病和治疗因素引起的肠梗阻、消化道出血穿孔、肿瘤浸润“冰冻”腹盆腔、各种原因纤维化发生致腹腔广泛黏连等。肠屏障功能障碍,如肿瘤浸润、放化疗、癌性恶液质、重症感染,均可造

表 1 肠功能障碍评分方案

项目	评分(分)			
	1	2	3	4
临床表现	轻度腹胀或腹泻	中-重度腹胀或腹泻	胃肠道出血、梗阻或因胃肠道病引起体液紊乱	大出血和输血400 mL/24 h以上
肠鸣音	亢进或减弱	明显减弱	接近消失	全部消失
黏膜改变	充血或水肿	糜烂或出血	应激溃疡或灶性坏死	多发或广泛坏死、穿孔
肠吸收面积(%)	>70	50-70	30-50	<30
细菌移位	黏膜感染	淋巴结或肠系膜感染	腹腔器官感染	来自肠道的全身感染

成肠道组织缺血、缺氧和循环障碍, 菌群失调, 发生肠屏障功能障碍。

2.2 发生机制 肠黏膜血流十分丰富, 肠绒毛中央微动、静脉及毛细血管间存在氧短路交换。肠道对缺血缺氧最敏感, 血流灌注不足极易发生肠功能障碍。肿瘤浸润、化放疗、颅脑转移或放疗致颅内高压、外科手术等因素引起肠道血流灌注持久降低, 肠黏膜氧供不足, 肠黏膜缺血缺氧性, 致肠功能障碍; 肿瘤浸润、抗肿瘤治疗、肿瘤疾病并发症, 和患者耦合疾病, 引起腹腔盆腔组织缺血、缺氧、中毒、代谢障碍, 致肠壁平滑肌变性、凋亡和坏死, 肌细胞间连接破坏, 淀粉样变性和水肿、炎性细胞浸润, 平滑肌收缩传导效率下降, 肠蠕动障碍^[7], 出现腹痛、腹胀、呕吐、便秘等肠动力异常; 肠黏膜病变致肠道吸收面积减少、肠组织缺血淤血、肠淋巴管癌栓阻塞引起营养物质吸收障碍; 肠腔菌群失调, 肠腔细菌和/或内毒素易位诱发和/或加重全身炎症反应。肠腔菌群失调易发因素: 肠上皮细胞及细胞间紧密连接决定肠道通透性, 上述原因引起的肠黏膜损伤、绒毛萎缩, 肠通透性增加。化、放疗药物直接杀伤益生菌致肠腔内需氧菌增多, 以及损伤肠道免疫屏障。长期大剂量应用广谱抗菌素、糖皮质激素, 重症营养不足, 炎症反应状态。

2.3 急性、慢性分期 临床实践结合文献报道, 肿瘤患者肠功能障碍急、慢性分期建议: 急性肠衰竭(<6 mo), 常见腹盆转移性肿瘤浸润肠壁; 不全性癌性肠梗阻; 化学性肠黏膜弥漫性损伤; 恶液质等引起肠黏膜萎缩; 化学性、生物源性肠分泌功能亢进。慢性肠衰竭(>6 mo), 常见腹盆放疗后的放射性肠炎; 食管癌、贲门癌、胃癌根治术后; 营养不良、长期TPN等引起肠黏膜萎缩。

3 伴发肠功能障碍的肿瘤综合征/并发症

腹盆腔原发或继发恶性肿瘤浸润, 恶性肠梗阻^[8]、恶液质、电解质紊乱、抑郁症、重症感染、消化道出血及穿孔、肝衰竭等肿瘤继发综合征, 致肿瘤患者发生肠功能障碍。腹盆腔肿瘤手术破坏消化道解剖结构及神经传导、肠道内分泌功能^[9]。腹盆腔及腹膜后放射治疗致放射性肠炎发生^[10], 化疗致上皮细胞更新减缓、绒毛萎缩、吸收面积减少, 肠道蠕动减弱和直接杀伤肠腔菌群致需氧菌增多。化疗药损伤支配肠道运动神经致肠道麻痹^[11]。

3.1 恶性肠梗阻 肿瘤占位直接引起机械性和肿瘤相关功能性肠梗阻, 部位可单发可多个。约30%为结肠梗阻, 由原发灶占位所致。50%小肠和20%大小肠同时梗阻, 由肿瘤浸润、播散引起。可见术后或放疗后肠黏连、肠道狭窄, 低钾血症, 粪便嵌顿。

原发肿瘤、肠系膜和网膜肿物、腹腔或盆腔黏连、放疗后纤维化致肠腔外占位。原发肿瘤或转移癌腔内生长、及肿瘤沿肠壁环形生长则发生肠腔内占位。肿瘤沿肠壁内部纵向生长引起的肠壁内占位又称为皮革肠。功能性肠梗阻见于肿瘤浸润肠系膜、肠道肌肉、腹腔及肠道神经丛, 致肠运动障碍。副癌综合征性神经病变的假性肠梗阻, 以及化疗药神经毒作用致肠麻痹。

梗阻肠道扩张, 水电解质吸收障碍, 肠液分泌增加, 持续不协调蠕动, 近端肠腔内压增高, 肠壁充血水肿, 局部梗阻加剧。炎性因子分泌增多, 细胞膜通透性增加, 肠腔液体积聚加剧。梗阻部位血栓形成, 肠壁坏死直至穿孔。梗阻局部肠腔细菌繁殖, 肠道屏障损坏, 肠菌群发生纵向移位, 细菌毒素入血、感染发生。机体水电解质平衡紊乱、酸碱失衡、循环血容

■ 创新盘点

本文介绍非手术肿瘤患者肠功能障碍的病因、分级、分型, 从多角度全面评估患者肠功能状态, 以及目前临床实践采用的多种治疗方法, 及时、准确判断肿瘤患者肠功能障碍、及时治疗对患者获益很重要。帮助消化、肿瘤科、放疗科临床医生拓宽临床思维视野, 对于指导实践工作具有一定参考和借鉴作用。

应用要点

对肿瘤相关科室、消化科医生在临床工作中诊治肿瘤患者过程中具有较好的参考和借鉴作用,可帮助临床医生拓宽临床思维视野。

量减少,甚至多器官功能衰竭^[12]。

起病缓慢,十二指肠、小肠梗阻多见间歇性呕吐,呕吐物可见胆汁,脐周剧烈疼痛,间歇时间短。粪便样呕吐物提示结肠梗阻,疼痛较轻,间歇时间较长。不全性肠梗阻可间歇排便。腹部膨胀原因可见:肿瘤病灶肿大,腹水,肠腔积水积气。

手术治疗含肿瘤根治术、肠段切除术、肠段吻合术、肠造瘘、纤维黏连松解术。多部位梗阻,大量胸腹水,生命体征欠平稳,重度营养不良,水电解质平衡未纠正,重要脏器功能失代偿,过高龄者禁用^[13];药物治疗可缓解或解除部分患者症状。严密观测症状及体征变化,监控治疗不良反应,及时评估疗效,调整治疗方案。做好禁食水,胃肠减压或经皮胃造瘘术的减压^[14],纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱等治疗措施,开展肠外营养、消除肠壁水肿、抑制肠分泌、消除原发因素、镇静止吐和镇痛治疗^[15,16]。静脉应用针对革兰氏阴性菌和厌氧菌药物^[17]。对于不适合手术,或者为了手术再通做术前身体营养状态准备时,有学者尝试内镜下肠道支架植入疏通梗阻,对于部分患者安全有效^[18,19]。

3.2 术后胃瘫综合征 胃癌、胰腺癌等术后出现胃流出道功能性梗阻疾病,胃排空迟缓为特征。急性术后胃瘫综合征(postsurgical gastroparesissyndrome, PGS)常见,发生在术后进食初始之际,食欲下降,餐后上腹饱胀、恶心,严重者腹部疼痛、呕吐,体质量下降明显。慢性胃瘫发生在术后数周、数月甚至数年,临床表现与急性PGS雷同,肿瘤内科临床可见。胃镜和X线检查提示胃蠕动减弱或消失、胃液潴留,不存在机械梗阻病变。确切的发生机制尚不十分清楚,可能同胃去神经支配有关。间质Cajal细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs)维护胃肠动力发挥重要作用,其病理学改变导致胃肠动力不足^[7]。

由于肠功能正常,可空肠营养管饲,脂肪制剂适中有利于胃瘫恢复。采用促胃肠动力药物,多巴胺D2受体拮抗剂多潘立酮加速胃运动及与十二指肠运动协调,促胃内排空^[20]。5-HT受体激动剂西沙比利/普卡比利,增加肌间神经丛节后神经末梢乙酰胆碱生理性释放,加快胃肠运动。西沙比利与多潘立酮联用,更有效改善胃瘫症状。术后胃瘫恢复时间最长者可达10 wk。

3.3 放射性小肠炎 腹盆腔及腹膜后肿瘤放疗发生的放射性损伤,引起放射性直肠、结肠、小肠炎^[21]。小肠黏膜上皮更新速度最快,细胞吸收高量辐射能,射线产生自由基损伤其DNA。肠隐窝干细胞凋亡增加,肠上皮更新障碍且分泌、吸收及屏障功能受破坏。肠黏膜集合淋巴小结损伤致免疫屏障功能障碍,分泌性免疫球蛋白A和免疫效应细胞减少。疗前患者肠道微生物菌群异常是放射性小肠炎的重要诱因。

急性放射性小肠炎出现在放疗过程中或结束后立即发生,表现为恶心、呕吐、腹痛、间歇水样腹泻。病理学显示小肠上皮细胞肿胀、坏死、隐窝细胞破坏、小肠绒毛高度降低及减少、溃疡形成、严重黏膜炎症反应^[22]。慢性放射性小肠炎表现以消化吸收不良为主,肠出血、肠穿孔、局部脓肿形成及肠腔狭窄所致不同程度的肠梗阻,伴间歇性腹痛、脂肪泻、消瘦^[10]。病理学显示肠黏膜萎缩、不典型增生、闭塞性脉管炎、淋巴管扩张、肠黏膜溃疡形成及进行性肠间质纤维化。

放射剂量、腹盆腔手术史、高龄、女性、低体质量指数为诱发因素。放射性小肠炎预后较放射性结肠炎为差。约70%轻症患者需要4-18 mo时间好转或痊愈。营养治疗用于缓解或消除肠吸收功能障碍的负面影响。预防性益生菌益生元应用可降低放射性小肠炎严重程度^[23]。联合应用中效糖皮质激素和抗氧化剂维生素C 3 wk以上,防范糖皮质激素不良反应。高压氧治疗慢性放射性肠炎可能有效^[24]。有学者推荐强化锌元素、益生菌和B族维生素食品预防放疗相关性腹泻^[25]。

3.4 化疗损伤肠屏障功能 部分细胞毒化疗药物从损伤肠道组织结构、微生态系统、肠黏膜免疫、肠黏膜上皮细胞凋亡、肠壁细胞因子聚集等多个环节损伤肠屏障功能。细胞毒化疗药引起黏膜炎分为:炎症阶段、上皮退化阶段、溃疡发生和菌群失调阶段,最后是上皮细胞再生及功能重建^[26]。5-氟尿嘧啶引起肠道黏膜炎^[27]和肠道干细胞细胞凋亡^[28],黏膜炎与嗜中性粒细胞浸润有关,局部促炎细胞因子水平明显提高,胃排空延缓^[27]。

化疗损伤直接损伤肠黏膜上皮细胞,致细胞更新减慢,绒毛萎缩,吸收面积减少,吸收功能减弱,发生腹泻。胞间紧密连接中断,细菌毒素穿透肠壁,发生细菌移位。损伤毛细血管内

皮造成肠壁组织缺血, 释放大量的氧自由基, 破坏细胞各类膜结构, 致细胞损伤甚至死亡。化疗还导致机体自由基清除能力下降; 化疗药物杀伤肠腔原籍菌群, 定植的原籍益生菌数量下降, 定植拮抗能力减弱, 肠杆菌、肠球菌显著增加。肠道菌群失衡加之肠屏障通透增加, 肠腔细菌和内毒素发生纵向移位入淋巴结、门静脉及远处器官, 发生肠源性感染; 化疗药物引起免疫细胞数量变化和免疫调控异常, 干扰细胞免疫和体液免疫。淋巴细胞失调, 浆细胞下降, 炎性介质释放, 肠黏膜免疫功能短暂紊乱, 化疗停药后可自行恢复; 化疗药物致肠上皮细胞凋亡是损伤肠上皮的重要方式, 且更常见; 肠上皮修复更新需要肠隐窝内肠干细胞增殖和定向分化, 化疗药干扰干细胞分化却不杀伤黏膜干细胞。化疗药以影响细胞增殖周期方式阻碍肠黏膜上皮正常更新和修复; 化疗药物性肝损, 或通过损伤肠黏膜屏障功能细菌内毒素纵向移位至肝脏, 肝网状内皮系统被激活, 释放大量的炎性因子、氧自由基, 致全身炎症反应状态发生, 甚至发生多器官功能障碍。

经口进食或肠内营养并补充谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3脂肪酸、核苷酸, 刺激免疫细胞功能增强, 降低肠黏膜通透性, 降低细菌毒素易位, 减少肠源性感染发生, 维持肠屏障功能^[29]。补充益生菌维持肠内菌群平衡, 抑制致病菌繁殖, 改善肠道免疫功能, 乳果糖和胆盐可以减少肠道菌群移位。生长抑素减轻肠黏膜上皮细胞脂质过氧化, 参与黏膜局部防御机制, 促肠上皮修复, 改善肠屏障功能。

大剂量药物腹腔灌注化疗局部并发症明显。小剂量高浓度化疗, 尤其是腹壁反复穿刺及黏连包裹内化疗, 多发生胃肠道化学损伤瘘, 大剂量大剂量长间歇腹腔化疗可避免。小剂量高浓度腹腔化疗易发生化学性腹膜炎、腹腔黏连, 黏连性肠梗阻, 大剂量腹腔灌注并置放透明质酸钠可预防。腹胀腹痛与化疗液量有关, 加入适量利多卡因, 既缓解化疗药腹膜刺激, 又扩张腹膜微血管和淋巴管加速药物吸收; 多次腹腔化疗致腹腔器官组织间发生黏连, 易引起腹腔感染、出血、肠穿孔。

3.5 抑郁躯体症状 肿瘤患者抑郁症发病率为正常人群2-4倍, 通常表现情感、认知、躯体多维症状, 躯体症状比例高达69%, 肠功能障碍的食欲不振、厌食恶心症状是常见的躯体

症状^[30]。临床医生不能识别肿瘤患者食欲差、恶心、睡眠障碍症状为抑郁症状, 这些症状降低患者的治疗依从性。持续心理和生理应激、肿瘤疾病与抑郁躯体症状相互影响, 厌食、恶心等肠功能障碍相关躯体症状与肿瘤疾病加重相互促进。神经递质、神经内分泌如下丘脑-垂体-肾上腺轴、炎症和促炎症机制、神经营养因子等协同参与抑郁症的认知、情感和躯体症状。患者脑神经环路差异存在, 皮质-皮质下通路参与躯体性抑郁过程, 下丘脑与食欲减退有关。肿瘤抑郁患者肠功能障碍躯体症状以治疗抑郁症为主, 疗效实时评估, 合并有氧运动、积极治疗原发疾病, 尽快改善不良症状, 有效减少应激因素。

3.6 癌性恶液质 癌性恶液质患者的机体组成变化以大量瘦肉群与体细胞群丢失为特征, 导致患者机体功能障碍、生存质量下降及生存期时间缩短^[31]。癌性恶液质损伤肠功能, 涉及肠黏膜结构、肠腔内消化、肠黏膜吸收面功能、淋巴、血流及肠运动功能的每一环节, 发生肠道的消化吸收、分泌排泄、屏障防御障碍。恶液质患者小肠黏膜萎缩, 绒毛变钝、扁平、纹状缘不同程度破坏, 有效吸收面积减少。肠运动是依赖肠平滑肌的电活动实现, 恶液质患者肠平滑肌萎缩, 引起小肠运动过缓, 肠内细菌过度生长, 菌群失调。细菌分解结合胆盐使脂肪、维生素B₁₂吸收不良。肠黏膜的血流量、淋巴流量对吸收有重要意义, 葡萄糖或氨基酸的99%以上经血液途径吸收, 脂肪吸收主要经淋巴途径。恶液质致肠黏膜缺血、淤血, 血供减少, 吸收及屏障发生障碍。患者中重度营养不良引发电解质紊乱致肠运动失调的功能障碍发生。

4 结论

肿瘤临床多见肠功能障碍, 直接导致营养不足快速发生, 干扰抗肿瘤治疗实施, 降低疗效缩短生存期。常见表现包括, 早饱、厌食、纳差、恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛、便秘、排泄及肛门排气障碍, 进食减少甚至不能。及时识别和准确评估肠功能障碍, 从发生原因, 临床分级分型, 临床急慢性分期, 热量营养素摄取和营养状况, 肿瘤学因素, 伴随症状等多角度综合全面评估。治疗思路包括, 去除肠功能障碍的发生原因、必要的减轻肿瘤负荷治

■名词解释

肿瘤早饱: 是指肿瘤患者渴望进食, 却在进食时因饱腹感进食不能, 或仅能进食少量食物;
肿瘤厌食: 则是肿瘤患者进食欲望下降, 引起食物摄取减少和/或体质量丢失。

同行评价

本文具有较好的参考和借鉴作用,可读性、使用性均较好。

疗、有效的减症治疗、营养及代谢调节剂治疗和医学心理干预^[32]。鉴于治疗难度较大,预防肠功能障碍和早期发现及时处理十分重要。

参考文献

- 黎介寿. 肠衰竭—概念、营养支持与肠黏膜屏障维护. 肠外与肠内营养 2004; 11: 65-67
- 岳茂兴. 胃肠道功能障碍及衰竭的诊断和治疗. 世界华人消化杂志 2002; 10: 3-6
- 但汉雷, 白杨, 王继德, 张亚历, 张振书, 周殿元. 危重病人胃肠功能障碍与衰竭定量诊断评分方案. 第一军医大学学报 2002; 22: 859-860
- 黎介寿. 对肠功能障碍的再认识. 肠外与肠内营养 2008; 15: 321-322
- Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem* 2003; 36: 529-535 [PMID: 14563446 DOI: 10.1016/S0009-9120(03)00096-1]
- Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119: 1496-1505 [PMID: 11113071]
- Kong D, Li J, Zhao B, Xia B, Zhang L, He Y, Wang X, Gao L, Wang Y, Jin X, Lou G. The effect of SCF and ouabain on small intestinal motility dysfunction induced by gastric cancer peritoneal metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2015; 32: 267-277 [PMID: 25689893 DOI: 10.1007/s10585-015-9702-9]
- Alese OB, Kim S, Chen Z, Owonikoko TK, El-Rayes BF. Management patterns and predictors of mortality among US patients with cancer hospitalized for malignant bowel obstruction. *Cancer* 2015; 121: 1772-1778 [PMID: 25739854 DOI: 10.1002/cncr.29297]
- 李幼生. 肠道内分泌功能障碍—肠功能障碍重要组成. 肠外与肠内营养 2014; 21: 1-3
- Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 70-83 [PMID: 19897345 DOI: 10.1016/j.clon.2009.10.003]
- Khan SA, Wingard JR. Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (29): 31-36 [PMID: 11694563]
- Tuca A, Guell E, Martinez-Losada E, Codorniu N. Malignant bowel obstruction in advanced cancer patients: epidemiology, management, and factors influencing spontaneous resolution. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 159-169 [PMID: 22904637 DOI: 10.2147/CMAR.S29297]
- Henry JC, Pouly S, Sullivan R, Sharif S, Klemanski D, Abdel-Misih S, Arradaza N, Jarjoura D, Schmidt C, Bloomston M. A scoring system for the prognosis and treatment of malignant bowel obstruction. *Surgery* 2012; 152: 747-56; discussion 756-7 [PMID: 22929404 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.009]
- Zucchi E, Fornasari M, Martella L, Maiero S, Lucia E, Borsatti E, Balestreri L, Giorda G, Annunziata MA, Cannizzaro R. Decompressive percutaneous endoscopic gastrostomy in advanced cancer patients with small-bowel obstruction is feasible and effective: a large prospective study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2877-2882 [PMID: 26838026 DOI: 10.1007/s00520-016-3102-9]
- Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 407-410 [PMID: 25646530 DOI: 10.1177/1049909115569047]
- Daniele A, Ferrero A, Fuso L, Mineccia M, Porcellana V, Vassallo D, Biglia N, Menato G. Palliative care in patients with ovarian cancer and bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3157-3163 [PMID: 25805450 DOI: 10.1007/s00520-015-2694-9]
- 李苏宜, 石汉平. 恶性肠梗阻诊断治疗的临床路径. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2014; 1: 27-30
- Gürbülak B, Gürbülak EK, Akgün İE, Büyükaşık K, Bektaş H. Endoscopic stent placement in the management of malignant colonic obstruction: Experiences from two centers. *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31: 132-137 [PMID: 26504416 DOI: 10.5152/UCD.2015.2828]
- Mabardy A, Miller P, Goldstein R, Coury J, Hackford A, Dao H. Stenting for obstructing colon cancer: fewer complications and colostomies. *JSL* 2015; 19: e2014.00254 [PMID: 25848200 DOI: 10.4293/JSL.2014.00254]
- 李苏宜. 肿瘤厌食诊断治疗路径. 肿瘤代谢与营养电子杂志 2015; 2: 15-19
- Hernández-Moreno A, Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Kyriakos G, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. Chronic enteritis in patients undergoing pelvic radiotherapy: prevalence, risk factors and associated complications. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2178-2183 [PMID: 26545675]
- Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1007-1017 [PMID: 17976611 DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70341-8]
- Garcia-Peris P, Velasco C, Hernandez M, Lozano MA, Paron L, de la Cuerda C, Breton I, Camblor M, Guarner F. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 170-174 [PMID: 26603881 DOI: 10.1038/ejcn.2015.192]
- Marshall GT, Thirlby RC, Bredfeldt JE, Hampson NB. Treatment of gastrointestinal radiation injury with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34: 35-42 [PMID: 17393937]
- Scartoni D, Desideri I, Giacomelli I, Di Cataldo V, Di Brina L, Mancuso A, Furfaro I, Bonomo P, Simontacchi G, Livi L. Nutritional Supplement Based on Zinc, Prebiotics, Probiotics and Vitamins to Prevent Radiation-related Gastrointestinal Disorders. *Anticancer Res* 2015; 35: 5687-5692 [PMID: 26408744]
- Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 853-874 [PMID: 14616150 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01784.x]

- 27 Soares PM, Mota JM, Gomes AS, Oliveira RB, Assreuy AM, Brito GA, Santos AA, Ribeiro RA, Souza MH. Gastrointestinal dysmotility in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis outlasts inflammatory process resolution. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63: 91-98 [PMID: 18324404 DOI: 10.1007/s00280-008-0715-9]
- 28 Keefe DM, Gibson RJ, Hauer-Jensen M. Gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20: 38-47 [PMID: 15038516 DOI: 10.1053/j.soncn.2003.10.007]
- 29 Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, Fruhwald S, Jakob SM, De Waele J, Braun JP, Poeze M, Spies C. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384-394 [PMID: 22310869 DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y]
- 30 Novick D, Montgomery W, Aguado J, Kadziola Z, Peng X, Brugnoli R, Haro JM. Which somatic symptoms are associated with an unfavorable course in Asian patients with major depressive disorder? *J Affect Disord* 2013; 149: 182-188 [PMID: 23521872 DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.020]
- 31 刘寒青, 江志伟, 姜军, 周伟, 王新波, 李宁, 黎介寿. 癌性恶液质病人机体组成成分的研究. *中国实用外科杂志* 2002; 22: 669-670
- 32 李苏宜. 肿瘤营养治疗新理念. *中国医学前沿杂志* 2016; 8: 4-7

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》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.

重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用

张蕊, 刘文天

■背景资料

营养不良是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)的常见症状, 补充微量营养素可能有助于IBD患者改善症状和减少并发症。

张蕊, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300000

刘文天, 主任医师, 主要从事消化内科临床及基础研究工作, 如早期胃癌及炎症性肠病的病理机制等方面的研究。

作者贡献分布: 本文由张蕊完成; 刘文天负责审校。

通讯作者: 刘文天, 主任医师, 300000, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163.com
电话: 022-60363800

收稿日期: 2016-04-12

修回日期: 2016-05-05

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-08-08

Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease

Rui Zhang, Wen-Tian Liu

Rui Zhang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300000, China

Correspondence to: Wen-Tian Liu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300000, China. lwentian64@163.com

Received: 2016-04-12

Revised: 2016-05-05

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-08-08

Abstract

As is known to all, deficiencies of protein and other nutrients are common symptoms of inflammatory bowel disease (IBD). Nutrient deficiency is not only a manifestation of complicated diseases but also a cause of morbidity. Micronutrient is also the essential material for human health.

However, there are few articles elaborating the influence of micronutrient deficiency. At present, choosing available food to keep healthy and to treat diseases is very popular, which is also suitable for IBD patients. Recent studies show that micronutrient deficiencies occur in more than half of patients with IBD, and deficiencies are more common in Crohn's disease than in ulcerative colitis, and in active disease than in disease in remission. Micronutrient deficiencies are associated with prolonged and complicated course of disease. The present review summarizes the effect of micronutrient deficiencies in IBD with regard to the definition of micronutrient, the deficiency status of micronutrient in IBD, the reasons for the lack of micronutrient and the role of micronutrient in the treatment of IBD.

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

Key Words: Micronutrient; Inflammation bowel disease; Iron; Vitamins; Zinc; Selenium

Zhang R, Liu WT. Important effect of micronutrient deficiency in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3354-3361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3354>

摘要

蛋白质等营养物质缺乏是炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的常见症状。营养缺乏不仅是复杂疾病的表现, 也是疾病发生的原因之一。微量营养素是人体健康必须的重要的物质, 然而目前较少有文章就微量营养素缺乏对IBD的影响进行详尽阐述。最新的研究发现, 半数以上的IBD患

■同行评议者

冯百岁, 教授, 郑州大学第五附属医院消化内科; 张燕, 主任医师, 四川大学华西医院消化内科

者存在微量营养素的缺乏, 且相比于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者和克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者微量营养素缺乏则更常见。另外, 在IBD活跃期较静止期更普遍。可见微量营养素缺乏与病程的持续时间和复杂程度有关。本综述分别从微量营养素的定义, IBD的微量营养素缺乏, IBD发生微量营养素缺乏的原因, 微量营养素在IBD治疗中的作用这些方面对微量营养素缺乏在IBD中的作用进行了探讨和总结。

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

关键词: 微量营养素; 炎症性肠病; 铁; 维生素; 锌; 硒

核心提示: 微量营养素缺乏在炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)中很常见, IBD的病程长短和严重程度都与微量营养素的缺乏相关。在临床中, 应该认识到IBD的病程和并发症与微量营养素不足之间的关系, 重视微量营养素缺乏的检查和治疗。

张蕊, 刘文天. 重视微量营养素缺乏在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3354-3361 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3354.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3354>

0 引言

微量营养素(micronutrient)是指所有促进人体健康生长和发育所必需的物质, 如维生素或微量元素。通常他们在人体中含量很低, 但至关重要。最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B₁₂、维生素D、维生素K、维生素B₆、维生素B₁、叶酸、硒以及锌的缺乏。Halmos等^[1]报道饮食导致炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)患者的微量营养素缺乏比宏量营养元素的缺乏更常见。相当多的证据表明, 饮食习惯和营养状况的评估与后续的补救措施可能会改善IBD患者的症状, 同时饮食可能有助于降低IBD并发症的发生。有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良。其中, 营养缺乏在克罗恩病(Crohn's disease, CD)较溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)更常见, 并且活跃期较静止期更常见^[2]。与此同时, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长^[3,4]。

IBD患者的微量营养素缺乏是由多个环节导致的, 包括摄入量减少, 吸收障碍, 直接损失和能量消耗增加。摄入量的受损可以是多个因素的结果, 如厌食症、腹痛、恶心、偏食、药物或医务人员治疗的影响^[5]。由于目前临床上对微量营养素缺乏的认识不够深刻, 微量营养素缺乏的检测和治疗手段都缺少统一的标准, 因而对于大部分微量营养素缺乏的IBD患者来说, 接受正规诊断和治疗往往成为了极易被忽视的问题。本文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结, 阐述UC和CD与微量营养缺乏的相关性, 提醒人们重视微量营养素缺乏在IBD中的作用。

1 微量营养素的定义

为了维持生命和健康, 人类必须摄入各种食物, 这些食物的组成部分被称为营养素。其中糖类、脂类、蛋白质由于需求最多, 在食物中占有很大的比例, 因此被称为宏量营养素, 相对于宏量营养素而言, 微量营养素在食物中含量很少, 人体需要量也较少。微量营养素是指所有促进人体健康生长和发育所必需的营养素, 如维生素和矿物质等。他们通常在人体中含量很少, 但为人体所必需。维生素是维持身体健康所必需的一类有机化合物, 由于其不能自身合成, 因此必须依赖食物摄取, 他们通常在调节物质代谢中起到重要的作用。矿物质又可以分为常量元素和微量元素, 如钙、镁、铁、锌、硒等。最常见的微量营养素缺乏包括铁、维生素B₁₂、叶酸、硒、维生素D、维生素K、锌、维生素B₆以及维生素B₁的缺乏。

2 IBD的微量营养素缺乏

西方世界20世纪末和亚洲近几年IBD发病率大大增加^[6], 且有加速增长的趋势, 因此环境是影响疾病表达的重要因素。在各种关于IBD病因的假说中, 饮食因素起到了举足轻重的作用。很多重要证据证实, 饮食可能有助于减少症状和减少IBD并发症所造成的不良影响^[1], 特别是食物中的微量营养素缺乏, 与IBD的病程时间和复杂程度有着不容忽视的相关性。一项关于儿童IBD患者回顾性调查发现, 62%的患者缺乏维生素D, 16%有维生素A缺乏症, 5%的患者维生素E缺乏, 40%患有锌不足^[7]。Valentini等^[8]调查显示, 在CD和UC患者的恢复期, 微量营养素

■ 研究前沿

由于IBD的发病机制尚不清楚, 因此关于IBD及其并发症的治疗还有很多方面值得研究, 其中营养与IBD的相互关系是一个热点问题。本文从微量营养元素的角度阐述了营养和IBD的相关性, 具体机制仍需进一步研究。

■ 相关报道

有研究表明多达85%的活跃期和静止期IBD患者都存在营养不良。其中, 营养缺乏在克罗恩病较溃疡性结肠炎更常见, 并且活跃期较静止期更常见。另外, 营养不良还可以导致IBD的预后不良, 例如存在营养不良的IBD患者, 易导致患者住院治疗时间延长。

缺乏也很常见, 因此不仅要针对IBD活跃期的患者进行营养补给, 给恢复期的患者补充微量营养素也是十分必要的。

贫血是IBD最常见的并发症^[9]。其中缺铁性贫血患者占有IBD贫血患者的30%-90%。近期的队列研究调查发现IBD患者的贫血患病率很高, 在一项罗马尼亚的研究中发现, 该国所有的住院患者贫血患病率为31.3%^[10]。而在巴西门诊患者的统计中, 贫血的流行率是21.0%和22.2%^[11,12]。在上述研究的贫血患者中, 53%-66%的IBD患者存在着铁缺乏。这两个研究中所表现的患病率的差异可能归因于患者的个体差异抑或研究中使用方法的不同, 或对贫血的定义存在分歧。缺铁是贫血最常见的原因, 但是维生素B₁₂和叶酸的缺乏、溶血及药物使用也是IBD患者贫血的重要因素^[13]。叶酸对很多疾病的病程都有影响, 例如, 一个有关饮食对结肠癌DNA甲基化影响的回顾性研究显示, 无论体内叶酸含量过多或过少, 均可增加结肠癌进展的风险^[14]。叶酸缺乏在IBD患者中很常见, 特别是CD患者中。多达80%的CD的患者血清叶酸水平较低。维生素B₁₂缺乏在IBD患者中同样很常见, 血清水平的检测发现多达22%的CD患者被诊断为维生素B₁₂缺乏^[15,16]。

IBD患者硒缺乏确切的发病率尚不清楚, 但大多数研究显示IBD患者平均硒含量很低^[17]。许多研究发现富含硒的饮食可以降低结肠癌的风险^[18], *p53*基因的启动子区域甲基化对硒敏感^[19], 这在癌症发展的早期阶段很重要。然而目前很少有关于硒对IBD有影响的报道。慢性炎症可能是癌症发展早期阶段的一个潜在的危险因素, 也同样是IBD的一个主要特征。有人发现硒可降低肠道炎症严重程度^[20]。通过改变在线粒体中关于细胞死亡的关键基因的表达调控, 补充硒可以预防化学诱导组织损伤型结肠炎。使用缺硒小鼠模型的实验显示伴随硒摄入量的减少, 结肠炎呈恶化趋势, 而添加硒后可降低炎症的严重程度^[21,22]。目前, 对CD患者补充硒还从未有人进行过深入的研究。

研究显示, IBD患者的维生素D缺乏和不足十分普遍。60%的门诊CD患者有维生素D的缺乏[血浆25-(OH)-D₃浓度<50 nmol/L], 如果把确诊条件放宽[血浆25-(OH)-D₃浓度<80 nmol/L], 这个数字将达到90%, 甚至那些经过治疗控制效果很好的CD患者, 夏季时维生素D的缺乏

比率仍然可以达到50%^[23]。维生素D的活性形式是1,25-(OH)₂D₃, 其在免疫调节中扮演重要角色, 在人类自身免疫性疾病的动物模型中, 1,25-(OH)₂D₃可以抑制实验动物IBD的发展, 因此维生素D的受体在抑制炎症的过程中发挥了很大的作用^[24]。包括最近的133例IBD患者的横断面研究在内的多项研究显示, 低水平的血浆25-(OH)-D₃与IBD的活跃程度相关^[25]。补充的维生素D通过与体内细胞因子谱反应, 潜在地降低体内炎症反应程度和细胞因子的产生^[26], 其中包括降低血清肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的水平^[27]。

据统计, 有大约15%的IBD患者伴有锌缺乏^[28]。饮食中的锌在维护黏膜屏障功能和控制炎症反应中起到十分重要的作用^[29]。以前为了改善CD的跨黏膜渗漏和减少促炎细胞数量, 曾经发现锌与炎症过程有关。最新实验发现, 脂多糖刺激体外培养细胞后会使细胞中的白介素1β(interleukin1β, IL-1β)和IL-6反应性增加, 于此同时缺锌可以上调细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1), 主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex II, MHC II), 和THP1细胞的CD86这些细胞活化标志物, 结果显示锌含量, 表观遗传, 免疫功能之间存在潜在的相互作用, 一旦三者的关系失调就会产生慢性炎症^[30]。

如今对IBD患者维生素B的研究很少, 主要局限于那些接受肠外营养的患者。近期有一篇关于通过临床和放射学诊断为韦尼克氏脑病和CD的患者的病例报告, 报告中指出, 维生素B₁的缺乏和CD可能存在相关性^[31]。Costantini等^[32]报道了硫胺素和硫胺素焦磷酸水平正常, 同时伴有严重疲乏症状的12例IBD患者, 给这些患者口服大剂量的硫胺素治疗后, 10例患者的疲乏症状完全消失, 而其余的人接近完全恢复。作者还提出了一些其他导致疲乏症状的机制, 包括主动运输硫胺素进入细胞障碍, 或由于结构酶异常所致。

3 发生微量营养素缺乏的原因

IBD患者微量营养素缺乏的病因是受多个环节影响的, 包括饮食摄入量减少、吸收障碍、直接损失或能量消耗增加而摄入量保持不变。摄入量减少的原因具体包括厌食症、腹痛、

恶心、偏食、药物的影响。通常认为患者患有IBD是维生素和矿物质缺乏的危险因素, 因为肠道黏膜长期处于炎症状态下会减少对微量营养素的吸收^[7], 同时大量的IBD患者表现为营养的摄入不足^[33], 例如很多研究表明锌、硒的缺乏就是由于吸收减少和损失增加所致。除了这些共有的原因之外, 不同的微量营养素缺乏还有各自特有的影响因素, 下文对此进行了综述。

IBD患者的贫血很常见, 通常是多种因素造成的。研究^[10,23]发现, 在活跃期的IBD患者中, 缺铁往往表现出较高的患病率, 而静止期IBD患者的缺铁患病率不高, 这说明缺铁与疾病的严重程度有关, 活动期的IBD患者更容易患缺铁导致的贫血。我国是铁缺乏的高发地区, 正常人发生铁缺乏多是由于饮食铁不易吸收或膳食结构不合理所致。我国居民主要以植物性膳食为主, 而植物性食物中的铁为非血红素铁, 其人体实际吸收率很低。与之相似的是由于西方国家的饮食高度加工的特性, 造成西方人普遍缺乏叶酸和硒^[34]。

维生素D缺乏在CD患者很常见, 通常是与CD的长病程、吸烟和季节因素有关, 而与其他因素, 如CD活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、疾病位置、类固醇的使用、手术史、年龄、性别和体质指数(body mass index, BMI)都没有确切的关系^[23]。众所周知, 接受阳光照射有利于维生素D的吸收, 健康人群的维生素D摄入量超过1000 IU/d时, 才能维持25-(OH)-D 50-75 nmol/L的水平, 具体数值取决于阳光照射强度^[35]。这可以部分解释为什么CD患病率随地理纬度增加而增大。

通常状况下, 维生素K主要由肠道细菌产生, IBD患者维生素K缺乏的原因可能是吸收不良而非摄入不足。然而维生素B₁₂的缺乏却是由多种原因导致的, Battat等^[36]总结了IBD患者缺乏的原因, 其中包括回肠疾病、回肠切除、瘘管、小肠细菌过度生长、摄入减少、生理需求增加、蛋白质丢失性肠病和肝功能障碍。全面系统地回顾的42篇文章对3732例患者研究发现所有维生素B₁₂缺乏症患者中, 未切除回肠(或切除<30 cm)的并不常见, 只有回肠切除术>20 cm才导致维生素B₁₂缺乏症。也就是说, 回肠切除术和切除长度与维生素B₁₂缺乏密切相关。

4 微量营养素在IBD治疗中的作用

从微量营养素与IBD的相关性中可以看出, 微量营养素缺乏对于IBD患者的病程和严重程度都有着重要的影响, 临床上补充微量营养素可以极大的改善IBD患者的并发症。针对IBD患者进行微量营养素补充已经逐渐被临床医生接受并成为治疗的必要手段, 例如对贫血的IBD患者补充铁剂。然而目前临床上对微量营养素缺乏的检测和治疗手段都没有统一的标准, 下文将对现有的常见微量营养素缺乏的诊断和治疗进行总结归纳。

对于患有IBD伴缺铁的患者, 欧洲克罗恩病和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)指南建议, 贫血的确诊要依据铁蛋白水平^[37]。铁蛋白作为急性期反应产物, 阈值水平的不同对应炎症水平的不同。具体来说, 在没有临床表现、内镜检查和生化检查等证据的情况下, 患者血清铁蛋白少于30 mg/L即可诊断患者缺铁。然而在炎症出现时, 即使血清铁蛋白高于100 mg/L也有可能存在缺铁, 因此, 我们需要发现更多的检测方法来判断体内铁含量。近年来, 新的诊断工具被不断发现, 最广泛认知的是肝杀菌肽[铁调素(hepcidin)]和可溶性转铁蛋白受体(soluble transferrin receptor, sTfR)。肝杀菌肽是一种监控铁吸收和释放的中枢调节器, 是存在于网状内皮系统的蛋白质。肝杀菌肽浓度越高, 十二指肠对铁的吸收越会受到抑制, 从而导致铁在巨噬细胞中的聚集^[12]。在贫血状态下可溶性转铁蛋白受体水平升高, 而且受炎症影响明显小于现行的检测指标。但可惜的是, 目前在大多数医院这两种方法都不能常规使用。

对于贫血患者, 通常采用补充铁剂的治疗方法。该方法简单有效并已经广泛应用于临床。让人感到意外的是, 对肯尼亚断奶婴儿补充铁剂的双盲随机对照试验显示, 补充铁剂的实验组比对照组更容易患肠道感染相关的疾病^[38], 这说明无根据的补充铁不但没有益处, 相反会给有炎症疾病负担的患者带来危险。因此, ECCO指南建议, 尽管有证据表明补铁在治疗其他非贫血情况下的缺铁具有良好的效果, 但是现有的证据还不足以支持将其应用在患有IBD的铁缺乏情况下, 因此给没有贫血的缺铁患者补铁仍存在争议, 需要个体化考虑。

补铁有口服和肠外两种途径, 口服补铁经

■ 创新盘点

本文对微量营养素对IBD患者的作用进行了横向的比较, 分别从微量营养素的定义、IBD患者中微量营养素缺乏的现状、缺乏的原因及治疗等方面进行阐述, 在参阅大量国外文献的基础上总结了这些方面亟待解决的问题。

应用要点

提出了微量营养素与IBD的相关性,提醒人们重视微量营养素在IBD的发病机制的研究和治疗方面的应用。

常用于治疗缺铁性贫血的部分原因是安全性高,易于管理,一般成本较低,相比而言,有机铁化合物比传统的无机铁更易耐受,从而应减少使用肠道外治疗途径的应用。对于存在口服无机铁化合物治疗失败病史的IBD患者,口服铁麦芽酚治疗通常是有效又可耐受的方法。接受该方法治疗的患者血红蛋白浓度(2.25 g/dL)有显著提高,腹痛、便秘、肠胃气胀等不良反应的发病率都在7%以下^[39]。目前IBD患者补铁最佳剂量还未确定,但是一般推荐剂量是50-200 mg/d, 1次/d,而且缺铁患者一天最多只能吸收10-20 mg的铁元素。但是有多项研究证明,肠外治疗比口服补充更有优势^[40]。肠道外铁剂有很多品种,其中铁碳水化合物可以减少补充储存铁治疗时需要输入的数量,同时保留肠外铁的疗效和安全性。目前,最常用的肠外化合物是葡萄糖酸铁。在过去,肠道外铁治疗相关的不良事件十分严重。研究发现IBD患者对高剂量的静脉铁剂耐受性良好,使其与英夫利昔单抗在同一疗程输液治疗,对缺铁的IBD患者是安全有效的^[41]。ECCO指南建议,不耐受口服铁,血红蛋白低于10 g/dL,需要服用刺激红细胞生成药物的临床活跃期IBD患者,一线治疗药物是静脉补充铁剂^[42]。目前大部分IBD病患存在缺铁状况未能接受治疗已经成为一个很普遍的临床问题。Lupu等^[10]描述了一组291例患有IBD的成年患者(克罗恩氏病占40%),31%的患者出现贫血,其中只有30%的人接受了治疗。在德国,一个包含193例IBD相关的贫血患者队列研究中(克罗恩氏病占60%),仅有43.5%的患者接受了缺铁的治疗^[43]。

在本文微量营养素缺乏原因中曾提到,只有回肠切除术>20 cm才会患维生素B₁₂缺乏症。研究还发现,在上述维生素B₁₂缺乏症患者中,带有某些生物标志物改变的,例如有甲基丙二酸增多、同型半胱氨酸增多或伴有维生素B₁₂缺乏相关症状的患者的比例很低。因此,研究者建议在做出维生素B₁₂缺乏的诊断和治疗的决策时,宜使用统一的诊断和治疗流程图。一般来说,只有接受过明显的回肠切除术后的患者,维生素B₁₂有临床疑似的减少,而且生物标志物增多的患者才应该接受维生素B₁₂补充剂。ECCO指南建议,未使用巯基嘌呤的维生素B₁₂缺乏症患者应该在他们出现大红细胞症时进行检查,或至少每年进行一次检查^[37]。

尽管有证据表明,长期接触维生素D并没有使IBD小鼠肠道炎症减轻,也没能维持骨骼强健^[44],但是补充维生素D仍然已经成为临床治疗CD的一种措施,并且临床效果良好,可以单独应用于CD轻症患者^[45]或与其他治疗措施相结合^[46]。有调查称,服用含维生素D补充剂的CD患者中,超过40%的患者服用的剂量不足以防止维生素D缺乏^[23]。因此在临床治疗过程中,维生素D的使用剂量仍待商榷。

导致叶酸缺乏的危险因素包括疾病活动和服用柳氮磺胺吡啶或甲氨蝶呤等药物^[16,47]。有人提出,由于在面粉中添加了叶酸补充剂,叶酸缺乏的患病率应该减少,但还没有研究调查过服用添加叶酸面粉地区的IBD患病率。相比于成人IBD患者叶酸缺乏的证据,最新研究称,新诊断的IBD儿童患者的叶酸水平比对照组高,这个结果让我们始料未及,因为以前的研究表明儿童叶酸水平越高越不容易患IBD^[48]。因此IBD患者是否应该补充叶酸还没有确切定论。ECCO指南建议,未使用甲氨蝶呤的叶酸缺乏症患者应该在出现巨幼红细胞症时进行检查,或至少每年进行一次检查^[37]。

众所周知,维生素A主要贮存在肝,血清水平并不能很好的代表其储存量。为此,Soares-Mota等^[49]对人体内的维生素A进行了深入研究,并把相关剂量反应(relative dose response, RDR)水平和血清视黄醇作为衡量肝视黄醇储存量的直接指标。在这个功能性试验中,试验对象需摄入固定数量的视黄醇棕榈酸酯,并在摄入之前和摄入之后对其视黄醇进行测定。研究人员把相关剂量反应水平超过20%作为分界点,认为>20%是表明肝储藏不足的一个间接信号。基于这种方法,他们得出的结果显示,在CD组中,37%的患者肝视黄醇降低了,而只有不足29%的患者血清视黄醇降低。2014年曾刊发了一则关于IBD患者夜盲症的病例报告^[50],报告中患者接受小肠部分切除术后,维生素A的缺乏更加严重,经规律胃肠外补充维生素A,患者的病情得到缓解,其夜盲症也有所改善。

锌在体内很少储存,因而依照波动的血清锌水平来评估体内锌含量绝非易事,他只能反映近期锌摄入量。目前,为了找到更多反映锌含量的指标,研究者对几个备选指标也进行了测定,如尿锌排泄,红细胞锌浓度,血小板锌浓

度, 血浆碱性磷酸酶活性和毛发中的锌浓度. 研究最多的生物标记仍然是血清锌, 而其他的生物标记只有少量研究. 锌是人体正常免疫系统和控制炎症过程不可缺少的物质, 有必要对有活动性炎症或腹泻的患者进行随访和监控. 世界卫生组织和联合国儿童基金会建议, 有腹泻症状的儿童每天应补充10-20 mg的锌^[51].

前文提到, 维生素B₁可以有效缓解IBD患者的疲劳症状^[32], 口服大剂量维生素B₁可以增加其在血液中的浓度, 通过硫胺素的被动转运弥补其主动转运障碍, 使葡萄糖的代谢恢复正常, 继而疲劳症状消失. 如果硫胺素的剂量超过患者的需要量(1200 mg/d), 则会引起轻微的心动过速和失眠, 所以治疗时应酌情减量(900 mg/d), 避免产生不良反应.

5 展望

近年来, IBD在年轻人中的发病率越来越高, 对其治疗也在逐步改变, 从以前的单纯用药到现在的注重饮食及微量营养素的补充, 以应对IBD新的观点和新的病因研究进展. 现如今对于微量营养素的研究主要分为以下几个方面, 首先, 微量营养素与IBD是存在相关性的, 微量营养素缺乏在IBD中的发病率应该统计并记录; 其次, 补充微量营养素作为主要或辅助治疗措施可以减轻炎症程度, 具体缓解程度和缓解率还需统计数据; 第三, 利用补充微量营养素是否可以改善IBD的症状、减轻相应并发症仍需进一步证实; 最后, 关于微量营养素是否能够预防IBD及其并发症的产生还需要进一步讨论. 随着铁剂和维生素D逐渐应用到临床IBD的治疗中并取得了良好的效果, 我们认为迫切需要对微量营养素检测技术进行改进和创新, 更需要对大规模临床试验数据的研究来达成专家共识, 以制定相应的规范化治疗准则, 同时在组织、细胞甚至基因分子水平进一步研究微量营养素和IBD之间的关系, 包括微量营养素缺乏对于肠道黏膜炎症进展的病理变化机制的认识等等. 这些必将为IBD新的诊疗方法提供有力的理论支持.

6 结论

随着对IBD发生机制的认识逐渐增加, 研究逐渐深入, 以及微量营养素这个概念的产生和发展, 我们已经认识到微量营养素缺乏与IBD的发病和炎症程度之间存在着某些相关联系. 通

过分析微量营养素缺乏的原因、IBD患者各种微量营养素缺乏的诊断及治疗方案, 为我们进一步探索IBD和微量营养素的相互作用和机制提供了理论依据和新的发展机遇.

7 参考文献

- 1 Halmos EP, Gibson PR. Dietary management of IBD--insights and advice. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 133-146 [PMID: 25645969 DOI: 10.1038/nrgastro.2015.11]
- 2 Kalantari H, Barekat SM, Maracy MR, Azadbakht L, Shahshahan Z. Nutritional status in patients with ulcerative colitis in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 58 [PMID: 24627866 DOI: 10.4103/2277-9175.125812]
- 3 O'Sullivan M. Symposium on 'The challenge of translating nutrition research into public health nutrition'. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease'. Nutrition in Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 127-134 [PMID: 19208269 DOI: 10.1017/s0029665109001025]
- 4 Nguyen GC, Munsell M, Harris ML. Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1105-1111 [PMID: 18302272 DOI: 10.1002/ibd.20429]
- 5 Weissshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 576-581 [PMID: 26418823 DOI: 10.1097/mco.0000000000000226]
- 6 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1266-1280 [PMID: 22497584 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07150.x]
- 7 Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 89-92 [PMID: 22832510 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826a105d]
- 8 Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition* 2008; 24: 694-702 [PMID: 18499398 DOI: 10.1016/j.nut.2008.03.018]
- 9 Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197 [PMID: 15247190 DOI: 10.1136/gut.2003.035758]
- 10 Lupu A, Diculescu M, Diaconescu R, Tantau M, Tantau A, Visovan I, Gheorghe C, Lupei C, Gheorghe L, Cerban R, Vadan R, Goldis A. Prevalence of anemia and iron deficiency in Romanian patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicenter study. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24: 15-20 [PMID: 25822429 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.lpu]
- 11 Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence,

■名词解释

微量营养素: 所有促进人体健康生长和发育所必须的维生素, 如维生素和矿物质等.

同行评价

文章观点新颖, 突出了微量营养素在IBD治疗中的作用, 为IBD的治疗提供较好的思路及辅助治疗方法.

- 12 Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 58 [PMID: 25646159 DOI: 10.3389/fmed.2014.00058]
- 13 Kim KO. [Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease]. *Korean J Gastroenterol* 2015; 65: 145-150 [PMID: 25797377]
- 14 Arasaradnam RP, Commane DM, Bradburn D, Mathers JC. A review of dietary factors and its influence on DNA methylation in colorectal carcinogenesis. *Epigenetics* 2008; 3: 193-198 [PMID: 18682688]
- 15 Yakut M, Ustün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 320-323 [PMID: 20603044 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.05.007]
- 16 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, Piqueras B, Bermejo A, García-Alonso J, Pérez MJ, Gisbert JP. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1272-1277 [PMID: 24063425 DOI: 10.3109/00365521.2013.836752]
- 17 Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 514-521 [PMID: 10878655]
- 18 Finley JW, Davis CD. Selenium (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis. *Biofactors* 2001; 14: 191-196 [PMID: 11568456]
- 19 Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr* 2000; 130: 2903-2909 [PMID: 11110844]
- 20 Tirosh O, Levy E, Reifen R. High selenium diet protects against TNBS-induced acute inflammation, mitochondrial dysfunction, and secondary necrosis in rat colon. *Nutrition* 2007; 23: 878-886 [PMID: 17936198 DOI: 10.1016/j.nut.2007.08.019]
- 21 Barrett CW, Singh K, Motley AK, Lintel MK, Matafonova E, Bradley AM, Ning W, Poindexter SV, Parang B, Reddy VK, Chaturvedi R, Fingleton BM, Washington MK, Wilson KT, Davies SS, Hill KE, Burk RF, Williams CS. Dietary selenium deficiency exacerbates DSS-induced epithelial injury and AOM/DSS-induced tumorigenesis. *PLoS One* 2013; 8: e67845 [PMID: 23861820 DOI: 10.1371/journal.pone.0067845]
- 22 Krehl S, Loewinger M, Florian S, Kipp AP, Banning A, Wessjohann LA, Brauer MN, Iori R, Esworthy RS, Chu FF, Brigelius-Flohé R. Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply. *Carcinogenesis* 2012; 33: 620-628 [PMID: 22180572 DOI: 10.1093/carcin/bgr288]
- 23 Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J* 2014; 132: 140-146 [PMID: 24760213]
- 24 Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2386-2392 [PMID: 14500760 DOI: 10.1210/me.2003-0281]
- 25 Torki M, Gholamrezaei A, Mirbagher L, Danesh M, Kheiri S, Emami MH. Vitamin D Deficiency Associated with Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3085-3091 [PMID: 26031421 DOI: 10.1007/s10620-015-3727-4]
- 26 Bartels LE, Bendix M, Hvas CL, Jørgensen SP, Agnholt J, Agger R, Dahlerup JF. Oral vitamin D3 supplementation reduces monocyte-derived dendritic cell maturation and cytokine production in Crohn's disease patients. *Inflammopharmacology* 2014; 22: 95-103 [PMID: 24374976 DOI: 10.1007/s10787-013-0197-1]
- 27 Dadaei T, Safapoor MH, Asadzadeh Aghdaei H, Balahi H, Pourhoseingholi MA, Naderi N, Zojaji H, Azimzadeh P, Mohammadi P, Zali MR. Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 49-55 [PMID: 25584176]
- 28 Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 311-319 [PMID: 17595441]
- 29 Singhal N, Alam S, Sherwani R, Musarrat J. Serum zinc levels in celiac disease. *Indian Pediatr* 2008; 45: 319-321 [PMID: 18451454]
- 30 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 991-999 [PMID: 25656040 DOI: 10.1002/mnfr.201400761]
- 31 Cho DD, Austin PC, Atzema CL. Management of Discharged Emergency Department Patients with a Primary Diagnosis of Hypertension: A Multicentre Study. *CJEM* 2015; 17: 523-531 [PMID: 26062927 DOI: 10.1017/cem.2015.36]
- 32 Costantini A, Pala MI. Thiamine and fatigue in inflammatory bowel diseases: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 704-708 [PMID: 23379830 DOI: 10.1089/acm.2011.0840]
- 33 Urbano AP, Sasaki LY, Dorna MS, Carvalhaes MA, Martini LA, Ferreira AL. Nutritional intake according to injury extent in ulcerative colitis patients. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 445-451 [PMID: 23560822 DOI: 10.1111/jhn.12064]
- 34 Williams K, Sobol RW. Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis: special issue: DNA repair and genetic instability. *Mutat Res* 2013; 743-744, 1-3 [PMID: 23688353 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2013.04.009]
- 35 Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horgan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M. Estimation of

- the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1535-1542 [PMID: 19064513 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26594]
- 36 Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1120-1128 [PMID: 24739632 DOI: 10.1097/mib.000000000000024]
 - 37 Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222 [PMID: 25518052 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009]
 - 38 Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, Boekhorst J, Timmerman HM, Swinkels DW, Tjalsma H, Njenga J, Mwangi A, Kvalsvig J, Lacroix C, Zimmermann MB. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut* 2015; 64: 731-742 [PMID: 25143342 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720]
 - 39 Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, Howaldt S, Stallmach A. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 579-588 [PMID: 25545376 DOI: 10.1097/mib.0000000000000314]
 - 40 Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 838-845 [PMID: 19330567 DOI: 10.1080/00365520902839667]
 - 41 Cortes X, Borrás-Blasco J, Molés JR, Boscá M, Cortés E. Safety of ferric carboxymaltose immediately after infliximab administration, in a single session, in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency: a pilot study. *PLoS One* 2015; 10: e0128156 [PMID: 26011514 DOI: 10.1371/journal.pone.0128156]
 - 42 Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, Nijhawan S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1877-1888 [PMID: 24145678 DOI: 10.1038/ajg.2013.335]
 - 43 Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: the German AnaemIBD Study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1308-1314 [PMID: 24721157 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.03.010]
 - 44 Glenn AJ, Fielding KA, Chen J, Comelli EM, Ward WE. Long-term vitamin D3 supplementation does not prevent colonic inflammation or modulate bone health in IL-10 knockout mice at young adulthood. *Nutrients* 2014; 6: 3847-3862 [PMID: 25247786 DOI: 10.3390/nu6093847]
 - 45 Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol* 2013; 4: e33 [PMID: 23594800 DOI: 10.1038/ctg.2013.1]
 - 46 Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 385-391 [PMID: 24088707 DOI: 10.1177/0148607113504002]
 - 47 Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Gisbert JP. Response to letter: folate deficiency in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 255-256 [PMID: 24328943 DOI: 10.3109/00365521.2013.869829]
 - 48 Heyman MB, Garnett EA, Shaikh N, Huen K, Jose FA, Harmatz P, Winter HS, Baldassano RN, Cohen SA, Gold BD, Kirschner BS, Ferry GD, Stege E, Holland N. Folate concentrations in pediatric patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 545-550 [PMID: 19116333 DOI: 10.3945/ajcn.2008.26576]
 - 49 Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, Pinto MA, Mendonça LM, Farias ML, Nunes T, Ramalho A, Zaltman C. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1614-1620 [PMID: 25663781 DOI: 10.3748/wjg.v21.i5.1614]
 - 50 da Rocha Lima B, Pichi F, Lowder CY. Night blindness and Crohn's disease. *Int Ophthalmol* 2014; 34: 1141-1144 [PMID: 24715231 DOI: 10.1007/s10792-014-9940-x]
 - 51 Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 455-457 [PMID: 25000354 DOI: 10.1097/mpg.0000000000000477]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制

周彤, 李利发

■背景资料

尽管结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 但目前关于其形成发展、转移复发等过程的生物学行为及其机制仍然了解较少。近年来, 人们对miRNAs的不断深入研究提示, 其可能参与了CRC的上述生物学过程, 并有望为CRC的研究提供一系列崭新的思路。

周彤, 李利发, 川北医学院附属医院普通外科 川北医学院肝胆胰肠研究所 四川省南充市 637000

周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事miRNA与结直肠癌方面的研究。

基金项目: 四川省教育厅自然科学基金资助项目, No. 14ZA0184.

作者贡献分布: 论文的设计与论文写作修正审阅由周彤完成; 文献查阅与论文初稿李利发完成。

通讯作者: 周彤, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院普通外科; 川北医学院肝胆胰肠研究所. zhouzong0088@163.com
电话: 0817-2262419

收稿日期: 2016-04-14
修回日期: 2016-05-09
接受日期: 2016-05-16
在线出版日期: 2016-08-08

Revised: 2016-05-09
Accepted: 2016-05-16
Published online: 2016-08-08

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous, evolutionarily conserved small non-coding RNAs, which play a vital role in tumour formation, development, metastasis and recurrence by inducing DNA methylation, changing tumor microenvironment and regulating signal pathways such as Wnt/ β -catenin, phosphoinositide3-kinase (PI3K), K-RAS, epithelial mesenchymal transitions (EMT) and so on. Recent studies have found that the expression of many miRNAs is dysregulated in colorectal cancer, and they participate in and control the formation and development of colorectal cancer. Thus, understanding the roles and mechanisms of action of miRNAs in colorectal cancer can provide a new avenue for its early diagnosis, clinical staging, treatment and prognosis evaluation.

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

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Signal pathway; Early diagnosis; Prognosis evaluation

Zhou T, Li LF. Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3362-3372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3362>

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是一类进化高度保守的内源性、小分子非编码RNA, 其异常表

Roles and mechanisms of action of microRNAs in colorectal cancer

Tong Zhou, Li-Fa Li

Tong Zhou, Li-Fa Li, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Natural Science Fund of Education Department of Sichuan Province, No. 14ZA0184.

Correspondence to: Tong Zhou, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; Institute of Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Diseases, North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhouzong0088@163.com

Received: 2016-04-14

■同行评议者

冯继红, 副教授, 医学博士, 遵义医学院附属医院肿瘤医院; 贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

达时不仅可以通过调控DNA甲基化或诱导肿瘤微环境的改变,也可以直接或间接的作用Wnt/ β -catenin、PI3K、K-RAS和上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transitions, EMT)等信号调节通路的相关靶点,在各类肿瘤的发生、发展、转移以及复发中起着至关重要的作用。近年来研究发现,许多miRNAs在结直肠癌中异常表达,并且参与和调控了结直肠癌形成和发展的各个阶段。因而深入研究miRNAs在结直肠癌中的作用及其机制,有望在结直肠癌的早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等方面提供一系列崭新的思路。

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

关键词: MicroRNAs; 结直肠癌; 信号通路; 早期诊断; 预后评估

核心提示: 异常表达的MicroRNAs(miRNAs)在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的形成与发展、转移与复发等多个环节中发挥至关重要的作用,并有望成为CRC早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估的新策略。

周彤, 李利发. MicroRNAs在结直肠癌中的作用及其机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3362-3372 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3362.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3362>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在经济发达国家和发展中国家,他分别占恶性肿瘤相关死亡率的第1、2位^[1]。近年来,由于吸烟、肥胖、过度饮酒、高脂少纤维素类饮食和缺乏体力活动等危险因素的不断影响, CRC的发病率仍在持续缓慢的增长^[2]。2014年,美国估计新增CRC患者近14万例,死亡例数超过5万,而其中早期CRC在新增CRC患者中仅占40%,其5年生存率尚可达到90.3%,而转移性CRC患者5年生存率却只有12.5%^[3]。唯一庆幸的是,由癌前病变到肿瘤形成仍是一个缓慢发展的过程,并且非常有望通过有效的早期诊断和个体化治疗来降低CRC的发生率和减轻肿瘤性疾病的负担^[4]。早期研究^[5]发现,如果能够通过稳定的技术发现并去除癌前病变的威胁,那么在因CRC死亡的

患者中,有70%-90%是可以被避免的。因而,寻找一种具有高度敏感性和特异性的结直肠肿瘤标志物,对CRC患者早期诊断、临床分期、治疗以及预后评估等显得尤为重要。

1993年, Lee等^[6]在线虫基因中发现了一种由18-25个核苷酸组成、进化高度保守的非编码单链RNA-microRNAs(miRNAs)。此后20多年研究者^[7,8]对其进行了大量的研究,目前已有超过2000种人类miRNAs通过克隆技术和序列分析被识别,由此预测至少50%的人类蛋白编码基因由miRNAs集群所控制。MiRNAs是由其原始转录本(pri-microRNA)经两次剪切和一次解螺旋后所形成。成熟的miRNAs分子与RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)结合后,通过碱基不完全配对的形式与靶向mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)结合,从而诱导靶向mRNA降解或抑制其翻译,从转录后水平抑制基因的表达^[8]。miRNAs的此种生物学效应,使其在包括乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、口腔癌、肝癌以及CRC等的各种肿瘤的形成和发展中发挥着尤为重要的作用^[9-13]。与早期报道显示miRNAs在肿瘤中的表达水平呈现出普遍性降低的现象不同, CRC中miRNAs表达却普遍呈现高水平状态^[14,15]。Luo等^[4]对23篇文献进行了二次研究,发现164种miRNAs的表达水平在CRC中出现了有意义的改变,其中2/3的miRNAs表达量上调,其余1/3的表达量下调。因而表明miRNAs可能在CRC发生发展的许多环节中发挥着重要的作用。本文通过对近年来相关领域的主要研究进行概述,从而简要说明miRNAs在CRC发生发展、复发转移、诊断治疗以及预后评估中所起到的作用及其相关作用机制。

1 miRNAs与CRC的发生发展

CRC的发生是一个由外界环境因素和内在基因水平相互作用的复杂事件,其挑战在于如何弄清个体对于CRC敏感性的分子基础和病理路径,以及促使CRC发生、发展的关键因素^[16]。Michael等^[17]在2003年首次发现miRNA-143和miRNA-145在CRC与癌旁正常组织中的差异性表达。随后大量研究者对miRNAs在CRC形成发展过程中的作用及其机制进行了全面深入的探究。目前,研究者^[18]普遍认可miRNAs家

■ 研究前沿

本文相关领域的研究热点主要包括CRC中miRNAs与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、Wnt等信号通路的相互调控机制; miRNAs在CRC干细胞中的作用及机制等。而搞清楚miRNAs在CRC各个生物学过程中的作用机制,寻求具有高度敏感性和特异性的筛检、治疗及预后评估标记分子仍是亟待研究的问题。

■ 相关报道

近年来, 国外关于miRNAs在CRC中作用及其机制的研究广泛且深入, 涵盖了CRC一系列演化过程的各类调控机制, 如DNA甲基化、单核苷酸多态性遗传修饰的改变以及肿瘤微环境的改变等; 并且以基础研究和临床研究相结合的方式阐述了miRNAs在CRC患者诊断、个体化治疗以及预后评估等方面的可靠价值。

族与CRC的相关基因和信号通路存在广泛的联系, 认识miRNAs的调控机制, 能够更加清楚的了解CRC形成发展过程中的不同癌变机制和病理基础。

MiRNAs在CRC的发病机制中作用非常复杂, 简单概述为以下几个方面^[16,19-22]: (1)miRNAs诱导APC、P53和SMAD4等肿瘤抑制基因的失活; (2)miRNAs能够调控DNA甲基化, 从而导致基因的表现遗传沉默; (3)miRNAs靶基因位点内单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)遗传修饰的改变; (4)肿瘤微环境改变(缺氧)诱导miRNAs异常表达; (5)miRNAs作用于传统的信号通路: 如Wnt/ β -catenin通路、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide3-kinase, PI3K)通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通路和K-RAS信号通路等; (6)miRNAs对CRC细胞外基质的破坏及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的影响等。通过这些作用机制, miRNAs在CRC的发生发展中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用^[23]。

Wnt/ β -catenin信号通路在CRC发生的早期扮演着至关重要的角色^[24]。在超过60%的结直肠腺瘤和癌症患者中, APC基因的失活是最主要的起源事件, 他能通过游离的 β -catenin分子激活Wnt信号通路^[24,25]。Strillacci等^[26]利用RT-PCR检测NCM-460和HCA-7细胞系发现, miR-101低表达可以降低E-cadherin mRNA的表达水平, 同时增加CD133、CD44s、SNAIL1、SLUG和ZEB1 mRNA的表达水平, 从而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 导致CRC的发生。最近, Nagel等^[27]通过对43例结直肠肿瘤样本和CRC细胞系的研究发现, 从正常的结直肠上皮细胞到结直肠腺瘤再到CRC, miRNA-135家族(miRNA-135a和miRNA-135b)的表达量呈现出逐渐增加的现象, 并且这种过度表达的miRNA-135家族能够下调APC基因的表达, 从而在缺乏Wnt配体的情况下激活Wnt/ β -catenin信号通路。

另外, K-RAS和p53基因在CRC的发生发展过程中也起到了重要的作用^[24]。Malhotra等^[28]通过对30例肿瘤样本的分析发现, APC、K-RAS和p53基因的突变频率分别是46.7%、26.7%和

20.0%, 然而3种基因在同一肿瘤组织中同时突变仅占3%。因此猜想, 在CRC的发生过程中, 这些基因的突变可能发生在不同的病理路径中。国外研究发现, p85 α 和CDC42是miRNA-29调控P53路径的关键靶基因, miRNA-29可通过下调这两种靶基因的表达水平来降低PI3K活性, 减少磷酸化AKT的表达, 进而引起p53基因表达量增加, 最终实现抑制CRC细胞系生长的目的^[29,30]。近年来, 许多研究者通过对CRC组织和细胞系的研究发现, 过度表达的Let-7、miRNA-18a*和miRNA-622能够下调K-RAS基因的表达, 从而在CRC的发生过程中充当抑癌基因的作用^[31-33]。

2 miRNAs与CRC的侵袭转移

CRC侵袭转移是一个复杂的、多步骤的生物学过程, EMT、增殖侵袭、迁移以及血管生成等在肿瘤细胞的转移过程中起着至关重要的作用^[34,35]。近年来, Zhou等^[36]利用微阵列分析法对20例CRC肝转移和27例无肝转移的患者进行研究发现, 在CRC肝转移患者中有10种miRNA表达量升高, 同时也有3种miRNA表达量降低。借此表明, miRNA可能在CRC的转移过程中可能起到了一定的作用。Geng等^[37]研究表明, miRNA-103能够通过调控肿瘤抑制基因DICER和PTEN的表达, 从而促进CRC细胞的增殖和迁移。同样, 我们近期的研究也发现, miRNA-106b可通过直接作用于目标分子DLC-1, 在CRC细胞侵袭和转移过程中起到正向调节的作用^[38]。与此相反, 部分miRNA还能够通过其他的调节途径, 在CRC转移过程中发挥抑制因子的作用, 如miRNA-224和miRNA-338-3p能够分别作用于目标分子CDC42和SMO, 从而抑制CRC细胞的侵袭和转移^[39,40]。并且随着更加深入的探索, 研究者发现miRNAs与EMT、血管生成、K-RAS通路和PI3K通路等一些重要的CRC转移路径有着密切的联系^[34,35]。

2.1 miRNAs与EMT EMT是一个集合事件, 他允许组织间相互紧密连接的上皮细胞转化为独立且具有迁移和侵入细胞外基质能力的成纤维细胞, 因而能够在肿瘤细胞侵袭和转移过程中发挥至关重要的作用^[41]。多中心研究^[42-45]表明, 部分miRNAs能够通过作用促锌指结合蛋白(ZEB)、程序性细胞死亡

因子4(*PDCD4*)和锰超氧化物歧化酶(*Mn-SOD*)等靶基因, 调控EMT过程的发生. 例如, 据我们之前的相关研究发现, 异常表达的miRNA-155能够上调CRC细胞中紧密连接蛋白-1(*claudin-1*)的表达水平, 从而在诱导ZEB-1表达的同时, 还对E-cadherin起到了抑制的作用, 最终促使EMT, 导致肿瘤细胞发生淋巴结或远处转移^[46,47]. 并且, Shibuya等^[48]在关于miRNA-155和miRNA-21的研究文献中也有相似报道. 此外, Ji等^[49]通过对CRC细胞系及病理组织的研究发现, miRNA-181a能够直接作用于Wnt抑制因子-1(Wnt inhibitory factor-1), 抑制上皮标志物E-cadherin和 β -catenin的表达, 同时促进间叶细胞标志物vimentin的表达, 从而诱导EMT的发生.

2.2 miRNAs与血管生成 血管生成不仅是原发肿瘤和转移性肿瘤生长的必要条件, 也是原发肿瘤发生转移的重要开关^[50,51]. 大量研究发现, 部分miRNAs可通过直接作用于低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)来调控血管生成过程中的关键细胞因子, 即血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平, 从而控制CRC细胞内缺氧诱导的血管生成^[52,53]. 此外, Zhang等^[54]研究表明, 被DNA甲基化诱导沉默的miRNA-126能够上调VEGF的表达, 从而促使CRC细胞的血管生成与侵袭转移. 除了作用于VEGF之外, 研究者^[55,56]还发现在结直肠肿瘤中, 低表达的miRNA-497能够上调血管生成激活物胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体(IGF-1R), 从而诱导肿瘤细胞的血管形成. 与之对应, Sundaram等^[57]研究发现, miRNA-194能够通过下调血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1), 从而诱导CRC新生血管的产生.

3 miRNAs与CRC的早期诊断和临床分期

3.1 miRNAs与CRC的早期诊断 近年来, CRC有效的临床筛查手段主要包括癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)检测、粪便隐血试验(fecal occult blood test, FOBT)、粪便免疫化学实验(fecal immunochemical test, FIT)和结肠镜检查等^[58-60]. 虽然CEA检测、FOBT和FIT均无创且简单易行, 但因为其敏感性相对较差, 故无法作为CRC最为有效的筛检

手段^[60-62]. 并且, 作为CRC早期诊断金标准的结肠镜检查, 由于他本身具有侵袭性和昂贵性等缺点, 因此他的运用和发展也收到了极大的阻碍^[63]. 显然, 寻找一种具有高度敏感性和特异性的CRC早期筛检方法, 早已成为一个迫在眉睫的任务.

3.1.1 循环中miRNAs的检测: 多中心研究表明, miRNAs作为一种新颖的肿瘤标志物, 在个体的血浆或血清样本中具有显著的稳定性、一致性和可重复性^[64,65]. 此外, 因其参与和调节了几乎所有的细胞功能, 并且与各类肿瘤都有着密切的联系, 故他可能成为目前最有希望的CRC早期筛检标志物^[66]. 近年来, Kanaan等^[66]利用RT-PCR技术对16例结直肠腺瘤、45例CRC和26例非结直肠肿瘤患者的血浆样本中的380种miRNA进行定量分析, 发现了15种miRNAs在结直肠腺瘤患者的血浆中出现异常表达, 而同样的现象在结直肠癌患者血浆中只有10种; 因此表明, 与健康个体相比, 结直肠腺瘤和CRC患者的血浆中, 的确存在某些miRNAs的异常表达, 同时也更深层次的说明了, 在结直肠腺瘤与CRC患者的血浆中, 也的确存在一些miRNAs(例如: miRNA-331、miRNA-15b、miRNA-21、miRNA-142-3p和miRNA-339-3p)的差异性表达. 相似的情况在Ho等^[67]针对血清样本的研究中也有所报道. 因而, 循环miRNA有望充当一种潜在的肿瘤标志物, 用于CRC的早期筛查.

目前, CRC中研究最为深入的miRNAs主要包括miRNA-92a、miRNA-21和miRNA-29a等, 并且miRNA-92a也是第一个被发现在CRC患者血浆中异常表达的miRNAs^[68]. 据Ng等^[69]和Huang等^[68]研究报道, 血浆miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别可达到80%和70%以上. 此外, Zheng等^[59]利用RT-PCR技术对上百例健康个体和结直肠肿瘤患者的血清样本研究发现, miRNA-92a、miRNA-19a、miRNA-223等在CRC早期诊断中具有高度的准确性和重要的临床意义. 近年来, Yang等^[70]还利用Meta分析的方法对循环miRNA-92a在CRC中的早期诊断价值进行了评估, 通过对6篇文献的合并分析发现, miRNA-92a在CRC早期诊断中的敏感性和特异性分别为76%和64%, 从而表明miRNA-92a具有潜在的早期诊断价值. 同样, 大量的研究

■ 创新盘点

目前miRNAs在CRC中的应用仍主要停留在基础科研方面, 国内外相关领域的临床运用甚是少见. 本文从基础机制入手全面总结了miRNAs在CRC形成发展、复发转移、诊断治疗以及以后评估等方面的作用, 为临床实践提供有价值的参考.

应用要点

本文概述了miRNAs在CRC诊断分期、个体化治疗和预后评估中的作用和相关机制, 揭示了miRNAs在上述过程中的有利前景, 为将来miRNAs运用于CRC患者的日常管理提供了有价值的依据。

也明确的指出了循环miRNA-21和miRNA-29a在CRC早期筛查中的重要价值^[71-73]。并且, Shan等^[74]通过对Meta分析发现, 循环miRNA-21在CRC的早期诊断中的敏感性和特异性分别高达77.4%和84.6%; 因而提示, 在CRC的早期筛查过程中, miRNA-21甚至可能较miRNA-92a更加稳定可靠。

3.1.2 粪便中miRNAs的检测: 相对于循环miRNAs而言, 粪便中miRNAs的检测在CRC早期诊断中重要性的研究就比较少见, 但仍然是一种不可忽略的手段。Phua等^[75]利用RT-PCR技术对17例CRC患者和28例健康个体粪便中miRNAs的定量检测发现, 有17种miRNAs序列出现了差异性表达, 并且miRNA-223和miRNA-451是其中最希望的CRC早期检测标志物。此外, Koga等^[76]通过对上百例CRC患者和健康个体的研究发现, 与健康个体相比, 无论在免疫化学粪便潜血实验(iFOBT)阳性还是阴性的CRC患者中, 粪便中miRNA-106a的表达水平均更高; 进一步研究发现, 将粪便中miRNA-106a的检测与iFOBT联合应用, 能够明显提高CRC早期诊断的敏感性。因而表明, 粪便中miRNAs的检测在CRC早期筛查中也具有重要的价值。

3.2 miRNAs与CRC的临床分期 众所周知, 异常表达的miRNAs在CRC侵袭和转移中具有相当重要的作用, 因此通过对不同TNM分期的CRC患者的肿瘤组织、血液或粪便的检测, 必然能够发现某些miRNAs在不同分期的CRC中的表达情况, 从而找到这些异常表达的miRNAs与CRC临床分期的关系。Schee等^[77]通过检测196例CRC患者miRNAs的表达情况发现, miRNA-31和肿瘤分期密切相关, 并且其表达水平从T1-T4期逐渐增加。近年来, 国内Xu等^[78]利用RT-PCR技术检测了31例CRC及其周边正常组织, 发现在1547种人类miRNAs中有569种在TNM分期II-IV期的CRC中出现异常表达, 其中CRC II期、III期和IV期中异常表达的miRNA分别有241、320和55种; 深入分析发现, 这些异常表达miRNAs单独出现在CRC II期、III期和IV期的种数却分别只有28、51和12种; 在这些异常表达的miRNAs中, miR-145和miR-145*最具代表性, 前者在II期CRC中明显下调, 后者III期和IV期CRC中均明显下调, 且在IV期

CRC下调更加显著。因此表明, 通过对某种miRNAs的检测, 从而判定CRC的临床分期是具有实际价值的方法。

4 miRNAs与CRC的治疗

目前, 关于CRC治疗方案的选择主要基于肿瘤的临床分期。对于有机会治愈的患者, 根治性手术伴或不伴辅助放疗仍是主流的治疗方案。而对于晚期CRC患者, 恰当的辅助化疗也能够一定程度上阻碍肿瘤细胞的侵袭, 从而延长此类患者的生存期。研究发现, 异常表达的miRNAs不仅能够作为CRC早期诊断和临床分期的生物标志, 还能够在调节CRC患者化疗敏感性的过程中扮演重要角色, 并且有望成为CRC靶向治疗中的关键靶点。

4.1 miRNAs与CRC的化疗 半个世纪以来, 以联合应用氟嘧啶[如: 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)、S-1]为基础的化疗方案, 在改善晚期CRC生存期方面有着重大的贡献^[79]。并且近十多年, 奥沙利铂(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、卡培他滨(capecitabine)等在CRC的辅助化疗中也取得了良好的效果^[80]。然而随着化疗药物和化疗方案的不断增多, 抗药性问题也渐渐成为了耐药患者化疗的巨大难题。因此, 了解各种化疗药物的作用机制以及CRC患者潜在的耐药原因显得尤为重要。

多中心研究表明, 在经5-Fu处理后的人CRC细胞系DLD1、HT29和HCT119中, miRNA-21、miRNA-19a和miRNA-19b表达水平明显上调, 并与肿瘤细胞抗5-Fu有着密切的联系^[81,82]。Akao等^[83]研究证实, miRNA-34a能够通过作用沉默调节因子1(*Sirt1*)和*E2F3*基因, 从而负向调控人CRC细胞系DLD1对5-Fu的耐药性; 随后, 相似的发现又在该研究者关于miRNA-34a和miRNA-145在CRC抗5-Fu中的作用机制的文献中有所报道^[84]。与之相反, Karaayvaz等^[85]研究发现, miRNA-129能够诱导细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞增殖和增强5-Fu的细胞毒性; 因此, 可以通过恢复CRC细胞中miRNA-129的表达水平, 来调节和提高5-Fu对肿瘤细胞的杀伤作用。

除5-Fu之外, 异常表达的miRNA对奥沙利铂、卡培他滨和西妥昔单抗等化疗药物的治疗效果同样具有密切的联系^[86-88]。例如, 国内Qian等^[89]研究表明, miRNA-143能够依赖

于IGF-1R来增加CRC细胞对奥沙利铂的敏感性. 相反, Zhou等^[90]研究发现, 过度表达的miRNA-203能够抑制毛细血管扩张性共济失调突变基因(*ATM*)的表达, 从而诱导CRC细胞对奥沙利铂的抗药性. 此外, Hansen等^[91]对83例以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)为一线化疗方案的转移性CRC患者进行了分析发现, miRNA-126在XELOX反应组患者中的表达水平明显高于无反应组患者. 总之, 异常表达的miRNAs不但能增加化疗药物的敏感性, 也能诱导其耐药性的产生; 因而合理利用miRNAs的相关功能, 将为未来的CRC治疗提供更加有效的策略.

4.2 miRNAs与CRC的靶向治疗 虽然在未来的CRC化疗计划中, miRNAs有望成为一种可靠的药物增敏因素, 改善化疗效果; 但是化疗药物本身所具有的低特异性和长期应用所产生的药物不良反应仍然无法避免. 因此, 个体化的靶向治疗便越来越受研究者的重视, 并且miRNAs也有望成为一种新颖的、可靠的治疗靶点. 多中心研究表明, 沉默上调的致癌性miRNAs或恢复下调的抑制癌性miRNAs, 最终可能抑制肿瘤细胞的生长并促进其凋亡^[92,93]. 在针对致癌性miRNAs为基础的靶向治疗策略中, 反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides)、掩蔽分子(masking molecules)和锁核酸(locked nucleic acid, LNA)等方法具有重要的作用^[94]. 早期研究^[95]表明, 静脉注射miRNAs特异性抑制剂“tagomirs”, 能够有效的反义阻断组织中miRNA-16、miRNA-122和miRNA-194等miRNAs分子的过度表达, 从而为靶向减弱miRNAs的致癌效应提供了有力的理论依据. 同样, 研究者也利用miRNAs模拟、pre-microRNA以及化学修饰寡核苷酸等方法有效的恢复了沉默的抑癌miRNAs, 并成功消除了CRC细胞系的某些癌症特性^[94]. 然而, 目前关于miRNAs在CRC靶向治疗中的作用及机制研究甚少, 活体及临床研究更是寥寥无几, 因此还有待进一步发现了解.

5 miRNAs与CRC的预后评估

近年来, 越来越多的研究发现肿瘤组织或循环血液中异常表达的miRNA与肿瘤患者的预后有着很大的联系. Cheng等^[96]先后对258例CRC患者血浆样本进行研究发现, 在CRC IV期患者中miRNA-141出现过度的表达, 同时这也

预示了此类患者较差的预后. 随后, Tsai等^[97]对55例CRC术后早期复发患者和55例术后早期未复发患者的血清样本进行对比研究发现, miRNA-148a能够抑制肿瘤发生, 减少术后早期复发, 同时延长CRC患者的无病生存期. 同样, CRC细胞中miRNAs异常表达与患者的预后也有密切的联系. 我们之前的研究^[98]有发现, miRNA-378在CRC组织和细胞系中均下调, 并且这种下调的miRNAs分子与较大的肿瘤体积、较晚的临床分期、淋巴结转移以及较差的预后密切相关; 随后我们继续研究^[99]并发现, 过度表达的miRNA-20a通过下调SMAD4的表达水平, 从而诱导EMT的发生, 导致CRC患者预后不良. 此外, Nielsen等^[100]通过对130例II期结肠癌患者和67例II期直肠癌患者的分析表明, miRNA-21是最主要的基质miRNAs, 他的过度表达与II期结肠癌患者较短的无病生存期密切相关, 然而在II期直肠癌患者中没发现相似的联系. 上述提示, 无论在循环血液还是在肿瘤组织中, miRNAs的异常表达均有可能暗示着CRC患者的预后情况.

6 结论

miRNAs广泛的参与和调节了CRC发生发展、转移复发的各个阶段, 在一系列调控机制中扮演着致癌基因或抑癌基因的作用. 因此, 深入研究miRNAs在CRC中的各种作用及其机制, 有望为CRC的早期诊断、临床分期、个体化治疗以及预后评估提供更加可靠的临床策略和理论依据. 然而目前仍有许多问题亟需我们去研究并解决, 如: (1)能否筛选一套具有高度敏感性和特异性的CRC循环miRNAs检测指标; (2)如何确定每一个检测指标的正常值与异常值范围; (3)怎样寻找一种稳定可靠、快速便捷和经济便宜的临床检测方法; (4)如何将miRNAs与不同的药物治疗方法和个体化治疗策略合理的关联等. 尽管如此, 我们依然相信miRNAs在将来的不就必定会为CRC的治疗来带福音.

7 参考文献

- 1 Hrašovec S, Glavač D. MicroRNAs as Novel Biomarkers in Colorectal Cancer. *Front Genet* 2012; 3: 180 [PMID: 23091478 DOI: 10.3389/fgene.2012.00180]
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

■名词解释

MicroRNAs: 是一类由具有发夹结构的约70-90个碱基大小的单链RNA前体经过Dicer酶加工后生成的含18-25个核苷酸的内源性、单链非编码RNA;

上皮-EMT: 他赋予细胞侵袭和转移的能力, 包括干细胞特征、减少凋亡与衰老等, 不仅在发育过程中起着重要作用, 还与组织愈合、器官纤维化和癌症发生等过程有着密切的联系.

■同行评价

本文从CRC的发生发展、侵袭转移、诊断治疗以及预后评估等方面对miRNAs的相关作用及其机制进行综述,立意较新颖,内容较充实,发展空间较大,具有发表价值。

- 3 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 4 Luo X, Burwinkel B, Tao S, Brenner H. MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1272-1286 [PMID: 21551242 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0035]
- 5 Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981 [PMID: 8247072 DOI: 10.1056/NEJM199312303292701]
- 6 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]
- 7 Ragusa M, Barbagallo C, Statello L, Condorelli AG, Battaglia R, Tamburello L, Barbagallo D, Di Pietro C, Purrello M. Non-coding landscapes of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11709-11739 [PMID: 26556998 DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11709]
- 8 Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610 [PMID: 20661255 DOI: 10.1038/nrg2843]
- 9 Zhang C, Zhang Y, Ding W, Lin Y, Huang Z, Luo Q. MiR-33a suppresses breast cancer cell proliferation and metastasis by targeting ADAM9 and ROS1. *Protein Cell* 2015; 6: 881-889 [PMID: 26507842 DOI: 10.1007/s13238-015-0223-8]
- 10 Mihelich BL, Maranville JC, Nolley R, Peehl DM, Nonn L. Elevated serum microRNA levels associate with absence of high-grade prostate cancer in a retrospective cohort. *PLoS One* 2015; 10: e0124245 [PMID: 25874774 DOI: 10.1002/pros.22822]
- 11 Yao K, He L, Gan Y, Zeng Q, Dai Y, Tan J. MiR-186 suppresses the growth and metastasis of bladder cancer by targeting NSBP1. *Diagn Pathol* 2015; 10: 146 [PMID: 26290438 DOI: 10.1186/s13000-015-0372-3]
- 12 Min A, Zhu C, Peng S, Rajthala S, Costea DE, Sapkota D. MicroRNAs as Important Players and Biomarkers in Oral Carcinogenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 186904 [PMID: 26504785 DOI: 10.1155/2015/186904]
- 13 Mizuguchi Y, Takizawa T, Yoshida H, Uchida E. Dysregulated miRNA in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Hepatol Res* 2016; 46: 391-406 [PMID: 26490438 DOI: 10.1111/hepr.12606]
- 14 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838 [PMID: 15944708 DOI: 10.1038/nature03702]
- 15 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f]
- 16 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 2449-2460 [PMID: 20018966 DOI: 10.1056/NEJMra0804588]
- 17 Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891 [PMID: 14573789]
- 18 Li L, Pan X, Li Z, Bai P, Jin H, Wang T, Song C, Zhang L, Gao L. Association between polymorphisms in the promoter region of miR-143/145 and risk of colorectal cancer. *Hum Immunol* 2013; 74: 993-997 [PMID: 23628392 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.04.019]
- 19 杨建军, 马延磊, 秦环龙. microRNAs调控网络在大肠癌发病机制中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1478-1484
- 20 Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 479-507 [PMID: 21090969 DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235]
- 21 Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, Balaguer F, Nagasaka T, Koike J, Hemmi H, Koi M, Boland CR, Goel A. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2013; 62: 1315-1326 [PMID: 22735571 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846]
- 22 Kulshreshtha R, Ferracin M, Wojcik SE, Garzon R, Alder H, Agosto-Perez FJ, Davuluri R, Liu CG, Croce CM, Negrini M, Calin GA, Ivan M. A microRNA signature of hypoxia. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 1859-1867 [PMID: 17194750 DOI: 10.1128/MCB.01395-06]
- 23 Li J, Zhang Z. miRNA regulatory variation in human evolution. *Trends Genet* 2013; 29: 116-124 [PMID: 23128010 DOI: 10.1016/j.tig.2012.10.008]
- 24 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767 [PMID: 2188735]
- 25 Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537 [PMID: 17143297 DOI: 10.1038/sj.onc.1210059]
- 26 Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, Caggiano C, Sgromo A, Vittori L, Fiorentino M, Poggioli G, Rizzello F, Campieri M, Spisni E. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/ β -catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229: 379-389 [PMID: 22930392 DOI: 10.1002/path.4097]
- 27 Nagel R, le Sage C, Diosdado B, van der Waal M, Oude Vrielink JA, Bolijn A, Meijer GA, Agami R. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 5795-5802 [PMID: 18632633 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0951]
- 28 Malhotra P, Anwar M, Nanda N, Kochhar R, Wig JD, Vaiphei K, Mahmood S. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. *Tumour Biol* 2013; 34: 1901-1911 [PMID: 23526092 DOI: 10.1007/s13277-013-0734-y]
- 29 Park SY, Lee JH, Ha M, Nam JW, Kim VN. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 23-29 [PMID:

- 19079265 DOI: 10.1038/nsmb.1533]
- 30 Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 988-1004 [PMID: 16341064 DOI: 10.1038/nrd1902]
 - 31 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906 [PMID: 16651716]
 - 32 Tsang WP, Kwok TT. The miR-18a* microRNA functions as a potential tumor suppressor by targeting on K-Ras. *Carcinogenesis* 2009; 30: 953-959 [PMID: 19372139 DOI: 10.1093/carcin/bgp094]
 - 33 Fang Y, Sun B, Li Z, Chen Z, Xiang J. MiR-622 inhibited colorectal cancer occurrence and metastasis by suppressing K-Ras. *Mol Carcinog* 2015 Aug 31. [Epub ahead of print] [PMID: 26333174 DOI: 10.1002/mc.22380]
 - 34 蔡彦韬, 陈宗祐. microRNA在结直肠癌转移中作用机制的研究进展. 复旦学报(医学版) 2013; 40: 97-101
 - 35 Zhou JJ, Zheng S, Sun LF, Zheng L. MicroRNA regulation network in colorectal cancer metastasis. *World J Biol Chem* 2014; 5: 301-307 [PMID: 25225598 DOI: 10.4331/wjbc.v5.i3.301]
 - 36 Zhou J, Zhang M, Huang Y, Feng L, Chen H, Hu Y, Chen H, Zhang K, Zheng L, Zheng S. MicroRNA-320b promotes colorectal cancer proliferation and invasion by competing with its homologous microRNA-320a. *Cancer Lett* 2015; 356: 669-675 [PMID: 25458952 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.014]
 - 37 Geng L, Sun B, Gao B, Wang Z, Quan C, Wei F, Fang XD. MicroRNA-103 promotes colorectal cancer by targeting tumor suppressor DICER and PTEN. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8458-8472 [PMID: 24828205 DOI: 10.3390/ijms15058458]
 - 38 Zhang GJ, Li JS, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 73 [PMID: 26223867 DOI: 10.1186/s13046-015-0189-7]
 - 39 Ke TW, Hsu HL, Wu YH, Chen WT, Cheng YW, Cheng CW. MicroRNA-224 suppresses colorectal cancer cell migration by targeting Cdc42. *Dis Markers* 2014; 2014: 617150 [PMID: 24817781 DOI: 10.1155/2014/617150]
 - 40 Xue Q, Sun K, Deng HJ, Lei ST, Dong JQ, Li GX. MicroRNA-338-3p inhibits colorectal carcinoma cell invasion and migration by targeting smoothened. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 13-21 [PMID: 24277750 DOI: 10.1093/jco/hyt181]
 - 41 Zhu QC, Gao RY, Wu W, Qin HL. Epithelial-mesenchymal transition and its role in the pathogenesis of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 2689-2698 [PMID: 23803016]
 - 42 Zhang H, Li Y, Lai M. The microRNA network and tumor metastasis. *Oncogene* 2010; 29: 937-948 [PMID: 19935707 DOI: 10.1038/onc.2009.406]
 - 43 Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 918-925 [PMID: 19614619 DOI: 10.1042/BST0370918]
 - 44 Liu X, Zhang Z, Sun L, Chai N, Tang S, Jin J, Hu H, Nie Y, Wang X, Wu K, Jin H, Fan D. MicroRNA-499-5p promotes cellular invasion and tumor metastasis in colorectal cancer by targeting FOXO4 and PDCD4. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1798-1805 [PMID: 21934092 DOI: 10.1093/carcin/bgr213]
 - 45 Meng X, Wu J, Pan C, Wang H, Ying X, Zhou Y, Yu H, Zuo Y, Pan Z, Liu RY, Huang W. Genetic and epigenetic down-regulation of microRNA-212 promotes colorectal tumor metastasis via dysregulation of MnSOD. *Gastroenterology* 2013; 145: 426-436.e1-e6 [PMID: 23583431 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.004]
 - 46 Zhang GJ, Xiao HX, Tian HP, Liu ZL, Xia SS, Zhou T. Upregulation of microRNA-155 promotes the migration and invasion of colorectal cancer cells through the regulation of claudin-1 expression. *Int J Mol Med* 2013; 31: 1375-1380 [PMID: 23588589 DOI: 10.3892/ijmm.2013.1348]
 - 47 Singh AB, Sharma A, Smith JJ, Krishnan M, Chen X, Eschrich S, Washington MK, Yeatman TJ, Beauchamp RD, Dhawan P. Claudin-1 up-regulates the repressor ZEB-1 to inhibit E-cadherin expression in colon cancer cells. *Gastroenterology* 2011; 141: 2140-2153 [PMID: 21878201 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.038]
 - 48 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
 - 49 Ji D, Chen Z, Li M, Zhan T, Yao Y, Zhang Z, Xi J, Yan L, Gu J. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1. *Mol Cancer* 2014; 13: 86 [PMID: 24755295 DOI: 10.1186/1476-4598-13-86]
 - 50 Srinivas C, Ramaiah MJ, Lavanya A, Yerramsetty S, Kavi Kishor PB, Basha SA, Kamal A, Bhadra U, Bhadra MP. Novel Etoposide Analogue Modulates Expression of Angiogenesis Associated microRNAs and Regulates Cell Proliferation by Targeting STAT3 in Breast Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0142006 [PMID: 26551008 DOI: 10.1371/journal.pone.0142006]
 - 51 Wang J, Du Y, Liu X, Cho WC, Yang Y. MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 823620 [PMID: 26064956 DOI: 10.1155/2015/823620]
 - 52 Yamakuchi M, Yagi S, Ito T, Lowenstein CJ. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e20291 [PMID: 21629773 DOI: 10.1371/journal.pone.0020291]
 - 53 Nagaraju GP, Bramhachari PV, Raghu G, El-Rayes BF. Hypoxia inducible factor-1 α : Its role in colorectal carcinogenesis and metastasis. *Cancer Lett* 2015; 366: 11-18 [PMID: 26116902 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.005]
 - 54 Zhang Y, Wang X, Xu B, Wang B, Wang Z, Liang Y, Zhou J, Hu J, Jiang B. Epigenetic silencing of miR-126 contributes to tumor invasion and angiogenesis in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 1976-1984 [PMID: 23900443 DOI: 10.3892/or.2013.2633]
 - 55 Dobrucki LW, Tsutsumi Y, Kalinowski L, Dean

- J, Gavin M, Sen S, Mendizabal M, Sinusas AJ, Aikawa R. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using microSPECT-CT imaging. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 1071-1079 [PMID: 19850049 DOI: 10.1016/j.jmcc.2009.10.008]
- 56 Guo ST, Jiang CC, Wang GP, Li YP, Wang CY, Guo XY, Yang RH, Feng Y, Wang FH, Tseng HY, Thorne RF, Jin L, Zhang XD. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1910-1920 [PMID: 22710713 DOI: 10.1038/onc.2012.214]
- 57 Sundaram P, Hultine S, Smith LM, Dews M, Fox JL, Biyashev D, Schelter JM, Huang Q, Cleary MA, Volpert OV, Thomas-Tikhonenko A. p53-responsive miR-194 inhibits thrombospondin-1 and promotes angiogenesis in colon cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 7490-7501 [PMID: 22028325 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1124]
- 58 Weizman AV, Nguyen GC. Colon cancer screening in 2010: an up-date. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 181-188 [PMID: 20485255]
- 59 Zheng G, Du L, Yang X, Zhang X, Wang L, Yang Y, Li J, Wang C. Serum microRNA panel as biomarkers for early diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 111: 1985-1992 [PMID: 25233400 DOI: 10.1038/bjc.2014.489]
- 60 Weinberg DS, Schoen RE. In the clinic. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2014; 160: [PMID: 24798544 DOI: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005]
- 61 Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernández V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andrés M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomás M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Díaz-Tasende J, Herrerros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, González-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697-706 [PMID: 22356323 DOI: 10.1056/NEJMoa1108895]
- 62 Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology* (Williston Park) 2006; 20: 579-587; discussion 588, 594, 596 passim [PMID: 16773844]
- 63 Okugawa Y, Toiyama Y, Goel A. An update on microRNAs as colorectal cancer biomarkers: where are we and what's next? *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14: 999-1021 [PMID: 25163355 DOI: 10.1586/14737159.2014.946907]
- 64 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]
- 65 Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 7223-7233 [PMID: 21609964 DOI: 10.1093/nar/gkr254]
- 66 Kanaan Z, Roberts H, Eichenberger MR, Billeter A, Ocheretner G, Pan J, Rai SN, Jorden J, Williford A, Galandiuk S. A plasma microRNA panel for detection of colorectal adenomas: a step toward more precise screening for colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 400-408 [PMID: 24022433 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc]
- 67 Ho GY, Jung HJ, Schoen RE, Wang T, Lin J, Williams Z, Weissfeld JL, Park JY, Loudig O, Suh Y. Differential expression of circulating microRNAs according to severity of colorectal neoplasia. *Transl Res* 2015; 166: 225-232 [PMID: 25770825 DOI: 10.1016/j.trsl.2015.02.004]
- 68 Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 118-126 [PMID: 19876917 DOI: 10.1002/ijc.25007]
- 69 Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; 58: 1375-1381 [PMID: 19201770 DOI: 10.1136/gut.2008.167817]
- 70 Yang X, Zeng Z, Hou Y, Yuan T, Gao C, Jia W, Yi X, Liu M. MicroRNA-92a as a potential biomarker in diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88745 [PMID: 24551148 DOI: 10.1371/journal.pone.0088745]
- 71 Yamada A, Horimatsu T, Okugawa Y, Nishida N, Honjo H, Ida H, Kou T, Kusaka T, Sasaki Y, Yagi M, Higurashi T, Yukawa N, Amanuma Y, Kikuchi O, Muto M, Ueno Y, Nakajima A, Chiba T, Boland CR, Goel A. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b Are Promising Biomarkers for the Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4234-4242 [PMID: 26038573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2793]
- 72 Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 849-859 [PMID: 23704278 DOI: 10.1093/jnci/djt101]
- 73 Yang Y, Gu X, Zhou M, Xiang J, Chen Z. Serum microRNAs: A new diagnostic method for colorectal cancer. *Biomed Rep* 2013; 1: 495-498 [PMID: 24648974 DOI: 10.3892/br.2013.109]
- 74 Shan L, Ji Q, Cheng G, Xia J, Liu D, Wu C, Zhu B, Ding Y. Diagnostic value of circulating miR-21 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Biomark* 2015; 15: 47-56 [PMID: 25524942 DOI: 10.3233/CBM-140437]
- 75 Phua LC, Chue XP, Koh PK, Cheah PY, Chan EC, Ho HK. Global fecal fecal microRNA profiling in the identification of biomarkers for colorectal cancer screening among Asians. *Oncol Rep* 2014; 32: 97-104 [PMID: 24841830 DOI: 10.3892/or.2014.3193]
- 76 Koga Y, Yamazaki N, Yamamoto Y, Yamamoto S, Saito N, Kakugawa Y, Otake Y, Matsumoto M,

- Matsumura Y. Fecal miR-106a is a useful marker for colorectal cancer patients with false-negative results in immunochemical fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 1844-1852 [PMID: 23950216 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0512]
- 77 Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, Fodstad Ø, Flatmark K. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 505 [PMID: 23121918 DOI: 10.1186/1471-2407-12-505]
 - 78 Xu XH, Wu XB, Wu SB, Liu HB, Chen R, Li Y. Identification of miRNAs differentially expressed in clinical stages of human colorectal carcinoma-an investigation in Guangzhou, China. *PLoS One* 2014; 9: e94060 [PMID: 24743265 DOI: 10.1371/journal.pone.0094060]
 - 79 Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347-1359 [PMID: 16524974 DOI: 10.1093/annonc/mdl029]
 - 80 Kandioler D, Mittlböck M, Kappel S, Puhalla H, Herbst F, Langner C, Wolf B, Tschmelitsch J, Schippinger W, Steger G, Hofbauer F, Samonigg H, Gnant M, Teleky B, Kührer I. TP53 Mutational Status and Prediction of Benefit from Adjuvant 5-Fluorouracil in Stage III Colon Cancer Patients. *EBioMedicine* 2015; 2: 825-830 [PMID: 26425688 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.003]
 - 81 Rossi L, Bonmassar E, Faraoni I. Modification of miR gene expression pattern in human colon cancer cells following exposure to 5-fluorouracil in vitro. *Pharmacol Res* 2007; 56: 248-253 [PMID: 17702597 DOI: 10.1016/j.phrs.2007.07.001]
 - 82 Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 2012; 47: 883-895 [PMID: 22382630 DOI: 10.1007/s00535-012-0547-6]
 - 83 Akao Y, Noguchi S, Iio A, Kojima K, Takagi T, Naoe T. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells. *Cancer Lett* 2011; 300: 197-204 [PMID: 21067862 DOI: 10.1016/j.canlet.2010.10.006]
 - 84 Akao Y, Khoo F, Kumazaki M, Shinohara H, Miki K, Yamada N. Extracellular disposal of tumor-suppressor miRs-145 and -34a via microvesicles and 5-FU resistance of human colon cancer cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 1392-1401 [PMID: 24447928 DOI: 10.3390/ijms15011392]
 - 85 Karaayvaz M, Zhai H, Ju J. miR-129 promotes apoptosis and enhances chemosensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2013; 4: e659 [PMID: 23744359 DOI: 10.1038/cddis.2013.193]
 - 86 Rasmussen MH, Jensen NF, Tarpgaard LS, Qvortrup C, Rømer MU, Stenvang J, Hansen TP, Christensen LL, Lindebjerg J, Hansen F, Jensen BV, Hansen TF, Pfeiffer P, Brünner N, Ørntoft TF, Andersen CL. High expression of microRNA-625-3p is associated with poor response to first-line oxaliplatin based treatment of metastatic colorectal cancer. *Mol Oncol* 2013; 7: 637-646 [PMID: 23506979 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.02.016]
 - 87 Svoboda M, Izakovicova Holla L, Seif R, Vrtkova I, Kocakova I, Tichy B, Dvorak J. Micro-RNAs miR125b and miR137 are frequently upregulated in response to capecitabine chemoradiotherapy of rectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 541-547 [PMID: 18695884]
 - 88 Deyati A, Bagewadi S, Senger P, Hofmann-Apitius M, Novac N. Systems approach for the selection of micro-RNAs as therapeutic biomarkers of anti-EGFR monoclonal antibody treatment in colorectal cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 8013 [PMID: 25622824 DOI: 10.1038/srep08013]
 - 89 Qian X, Yu J, Yin Y, He J, Wang L, Li Q, Zhang LQ, Li CY, Shi ZM, Xu Q, Li W, Lai LH, Liu LZ, Jiang BH. MicroRNA-143 inhibits tumor growth and angiogenesis and sensitizes chemosensitivity to oxaliplatin in colorectal cancers. *Cell Cycle* 2013; 12: 1385-1394 [PMID: 23574723 DOI: 10.4161/cc.24477]
 - 90 Zhou Y, Wan G, Spizzo R, Ivan C, Mathur R, Hu X, Ye X, Lu J, Fan F, Xia L, Calin GA, Ellis LM, Lu X. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM kinase. *Mol Oncol* 2014; 8: 83-92 [PMID: 24145123 DOI: 10.1016/j.molonc.2013.09.004]
 - 91 Hansen TF, Sørensen FB, Lindebjerg J, Jakobsen A. The predictive value of microRNA-126 in relation to first line treatment with capecitabine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 83 [PMID: 22397399 DOI: 10.1186/1471-2407-12-83]
 - 92 Orang AV, Safaralizadeh R, Hosseinpour Feizi MA. Insights into the diverse roles of miR-205 in human cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 577-583 [PMID: 24568460]
 - 93 Du W, Ma XL, Zhao C, Liu T, Du YL, Kong WQ, Wei BL, Yu JY, Li YY, Huang JW, Li ZK, Liu L. Associations of single nucleotide polymorphisms in miR-146a, miR-196a, miR-149 and miR-499 with colorectal cancer susceptibility. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1047-1055 [PMID: 24568449]
 - 94 Orang AV, Barzegari A. MicroRNAs in colorectal cancer: from diagnosis to targeted therapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6989-6999 [PMID: 25227782]
 - 95 Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689 [PMID: 16258535 DOI: 10.1038/nature04303]
 - 96 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]
 - 97 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]
 - 98 Zhang GJ, Zhou H, Xiao HX, Li Y, Zhou T.

- MiR-378 is an independent prognostic factor and inhibits cell growth and invasion in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 109 [PMID: 24555885 DOI: 10.1186/1471-2407-14-109]
- 99 Zhang GJ, Li Y, Zhou H, Xiao HX, Zhou T. miR-20a is an independent prognostic factor in colorectal cancer and is involved in cell metastasis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 283-291 [PMID: 24737193 DOI: 10.3892/mmr.2014.2144]
- 100 Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, Søskilde R, Christensen IJ, Hansen U, Brünner N, Baker A, Møller S, Nielsen HJ. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 27-38 [PMID: 21069438 DOI: 10.1007/s10585-010-9355-7]

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》正文要求

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

五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化科 黑龙江省哈尔滨市 150086

阮梦婷, 在读硕士, 主要从事肝硬化的基础及临床研究。

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由阮梦婷完成; 样本取材、临床资料整理由刘自帅与韩明子完成; 免疫组织化学分析与免疫荧光由张菲菲与张春伟完成; 课题设计、文章修改及审阅由金世柱完成。

通讯作者: 金世柱, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化科, drshizhujin@126.com
电话: 0451-86605143

收稿日期: 2016-06-20

修回日期: 2016-07-11

接受日期: 2016-07-19

在线出版日期: 2016-08-08

Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation

Meng-Ting Ruan, Shi-Zhu Jin, Zi-Shuai Liu, Fei-Fei Zhang, Chun-Wei Zhang, Ming-Zi Han

Meng-Ting Ruan, Shi-Zhu Jin, Zi-Shuai Liu, Fei-Fei Zhang, Chun-Wei Zhang, Ming-Zi Han, Department of Gastrointestinal, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Shi-Zhu Jin, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. drshizhujin@126.com

Received: 2016-06-20

Revised: 2016-07-11

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the mechanism for Wuweizi to treat liver cirrhosis.

METHODS: A rat model of liver cirrhosis was developed with CCl₄. Rats were randomly divided into five groups: three treatment groups [small dose Wuweizi group (A1), middle dose group (A2) and high dose group (A3)], a blank group (C) and a model group (M). Except group C, liver cirrhosis was induced in all other groups. Groups A1, A2 and A3 were given 1.0, 1.5 and 2.0 mg/200 g Wuweizi, respectively. After treatment, histopathology, liver function [aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and albumin (ALB)], hepatic fibrosis, stem cell proliferation, and the expression of CK-18, ALB and α -fetoprotein (AFP) were assessed.

RESULTS: In the treatment groups, there was an improvement in the degree of hepatic fibrosis and the condition of liver cell degeneration and necrosis, as revealed by HE staining and Masson staining, and the liver fibrosis scores were different among each treatment group ($P < 0.05$). Compared with group M, the liver fibrosis score of group A2 was improved most obviously ($P < 0.01$). Immunohistochemistry analysis showed that the expression of CK-18, ALB and AFP was different between each treatment group ($P < 0.05$). By labeling liver tissue stem cells with BrdU, the proliferation and division of stem cells were observed through the method of "regional coexistence". Immunofluorescence analysis revealed that the expression of CK-18, ALB and AFP were different among each

■背景资料

肝硬化是全球发病率较高的疾病, 在我国仍以病毒性肝炎为肝硬化首要发病原因, 而肝硬化尚无根治手段, 只能通过支持、对症、治疗并发症等手段, 近几年, 国内外专家将治疗方向转移至中药治疗, 目的在于通过中药的一些药理机制改善和防治肝硬化, 取得较好的治疗效果。

■同行评议者

孔德润, 教授, 安徽医科大学第一附属医院消化科; 姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

■ 研发前沿

用5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodeoxyuridine, Brdu)标记处于分裂间期的干细胞,从而直接观察到五味子对肝硬化的修复作用,并表明五味子参与促进内源性干细胞增殖这一机制。

treatment group ($P < 0.01$), with group A2 having the most prominent expression ($P < 0.01$). Liver function was improved differently in each treatment group ($P < 0.05$). Compared with group M, AST and ALT were decreased most significantly and ALB increased most obviously in group A2 ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Wuweizi has a protective effect on injured liver cells. Wuweizi could delay the process of liver cirrhosis *via* mechanisms possibly related to promoting the proliferation of endogenous stem cells.

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

Key Words: Wuweizi; Liver cirrhosis; Endogenous stem cells; Proliferation; Liver function

Ruan MT, Jin SZ, Liu ZS, Zhang FF, Zhang CW, Han MZ. Wuweizi protects against liver cirrhosis by promoting endogenous stem cell proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3373-3380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3373.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.d.v24.i22.3373>

摘要

目的: 本文在于探讨五味子通过促进内源性干细胞增殖治疗肝硬化的机制。

方法: 通过CCl₄复制大鼠肝硬化模型成功后,将大鼠随机分成实验组(小剂量组A1、中剂量组A2和大剂量组A3)、空白组C及模型组M,小剂量组给予五味子1.0 mg/200 g,中剂量组给予1.5 mg/200 g,大剂量给予2.0 mg/200 g.观察五味子对肝硬化大鼠肝脏组织病理学、肝功[谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和白蛋白(albnmin, ALB)]、肝纤维化的影响以及通过免疫荧光法和免疫组织化学法观察五味子对Brdu标记的内源性干细胞的增殖情况及CK-18、ALB及甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)三种蛋白的表达情况。

结果: 通过病理切片HE染色及Masson染色,治疗组的肝硬化大鼠肝细胞变性坏死及肝纤维化程度有一定的改善,各治疗组的肝纤维化评分各异($P < 0.05$),与模型组相比,中剂量组的肝纤维化评分改善最明显($P < 0.01$),在免疫组织化学中,发现各治疗组ALB、CK-18及AFP的蛋白表达不同($P < 0.05$),用Brdu标记肝脏处于分裂间期的干细胞,通

过“区域共存”观察到各治疗组干细胞的增殖和分裂,并用免疫荧光法半定量统计发现,各治疗组中ALB、CK-18及AFP的蛋白表达不同($P < 0.01$),中剂量组表达最显著($P < 0.01$),在从眼球采血评估肝硬化大鼠肝功能中,各治疗组的肝功能均有一定程度的改善($P < 0.05$),与对照组相比,中剂量组的AST、ALT明显下降,ALB明显改善($P < 0.01$).

结论: 五味子对损伤的肝脏细胞有保护作用,并能延缓肝硬化的进展,机制有可能与五味子通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化有关。

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

关键词: 五味子; 肝硬化; 内源性干细胞; 增殖; 肝功能

核心提示: 本实验主要说明五味子对CCl₄损伤的肝脏细胞有修复作用,并能改善肝硬化的进展,并通过免疫组织化学和免疫荧光法,用Brdu进行标记,证明机制可能与五味子能通过促进内源干细胞增殖以此防治肝硬化有关。

阮梦婷, 金世柱, 刘自帅, 张菲菲, 张春伟, 韩明子. 五味子通过促进内源性干细胞增殖对肝硬化治疗的作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3373-3380 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3373.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.d.v24.i22.3373>

0 引言

肝硬化是慢性肝病缓慢进展的最后阶段,目前肝硬化的病理机制并不明确,在我国肝硬化最常见的病因为病毒性肝炎,其次为酒精性肝炎。病理组织变化主要为干细胞坏死、再生结节、肝脏纤维组织增生以及假小叶的形成^[1],目前肝硬化尚无根治办法,治疗方案多为保肝、防治并发症等支持对症治疗。而五味子有保肝、抗炎、抗氧化等作用,临床将其应用于各种病因引起的肝硬化的治疗,为了更好的探究五味子治疗肝硬化的作用机制,我们通过CCl₄诱导的大鼠肝硬化模型,探讨五味子通过促进内源性干细胞增殖改善肝硬化进展的机制。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物为SD ♂ 大鼠58只, 8 wk大小,

体质量 $200\text{ g}\pm 20\text{ g}$,由哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物中心提供.其中8只用于验证肝硬化模型的制作成功与否,分为2组(模型组和空白组),每组4只.50只大鼠随机分成5组,分为实验组(小剂量组A1、中剂量组A2和大剂量组A3)、空白组C及模型组M.药物为北五味子(多糖、三萜和木脂素),目前认为五味子各个成分中,木脂素为保肝、抗炎的主要有效成分^[2,3],药物制备^[4]:购买河北承德产北五味子,加10倍与药材量的850 mL/L乙醇进行提取,共提取2次,每次1 h进行过滤,减压回收乙醇,浓缩成生药,但药物未经过鉴定成分、量及浓度,CCl₄(西陇化工股份有限公司),纯橄榄油(国药集团化学试剂有限公司).主要实验仪器有激光共聚焦显微镜、光学显微镜、石蜡自动包埋脱水机、连续切片机、电子称等.

1.2 方法

1.2.1 肝硬化模型制作及处理:44只SD大鼠用CCl₄腹腔注射制作肝硬化模型.将50%的CCl₄溶解于纯橄榄油中,5 mL/kg体质量每隔3 d进行腹腔注射,连续12 wk.取4只CCl₄处理过的SD大鼠,用麻醉药物(戊巴比妥50 mg/kg)腹腔注射处死,并取其肝脏组织进行切片处理后(HE及Masson染色)在镜下观察进行验证.余下的40只SD大鼠随机分为4组,分别为模型组、小剂量组、中剂量组和大剂量组,还有10只未用CCl₄处理的大鼠设为空白组.每组10只.小剂量组给予1.0 mg/200 g,中剂量组给予1.5 mg/200 g,大剂量组给予2.0 mg/200 g.分别连续灌胃治疗4 wk,在治疗期间观察大鼠的状态(包括大鼠的生命体征、活动度、意识状态及全身情况等),在第4周末分别取大鼠眼球血评估大鼠肝功以及通过HE染色和Masson染色进行肝纤维化评分^[5,6],并在治疗结束前4 d,腹腔注射5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromodeoxyuridine, Brdu)以此标记增殖的细胞,在第28天取其肝脏组织切片处理后,用免疫荧光法及免疫组织化学法观察增殖的干细胞以评估五味子治疗肝硬化的成效.

1.2.2 肝功能检测:在灌肠治疗第4周末,分别取大鼠眼球血对各剂量组治疗后的肝功能进行比较.

1.2.3 HE染色、Masson染色及肝纤维化评分:HE染色是在治疗第4周末,取各组大鼠肝脏切片,将石蜡打蜡的肝组织切片进行处理脱蜡

脱水后,用苏木素染色5 min冲洗,再用伊红染色3 min后冲洗,并用中性树脂裱上;Masson染色用于显示组织中纤维,在治疗第4周末,取大鼠肝脏切片,石蜡切片脱蜡至水,用蒸馏水冲洗,用Regaud苏木精染液染核10 min,蒸馏水冲洗后用Masson丽春红酸性复红液10 min,并用2%的冰醋酸水溶液浸洗后,用1%的磷钼酸水溶液分化5 min,直接用苯胺蓝染色5 min,再以0.2%冰醋酸水溶液洗涤,最后用950 mL/L乙醇,无水乙醇,中性树脂封固.处理完切片后,将切片置于光学显微镜下进行观察和对肝脏组织进行肝纤维化评分.

1.2.4 免疫荧光法:将肝组织切片脱蜡,在0.3%的多聚甲醛中保存30 min,消除部分内源性过氧化物酶,用PBS冲洗3次,每次5 min,用pH 6.0的修复液(柠檬酸缓冲液)高压修复抗原,用微波蒸汽处理2 min,在98 ℃的水浴中25 min后室温下冷却25 min.再用PBS冲洗3遍,每遍5 min.切片和CK-18、ALB以及AFP一抗在4 ℃条件下过夜,用PBS冲洗3次,每次5 min,加入二抗在室温下避光孵育1 h, PBS冲洗后用甘油封片.计算阳性细胞的百分比.

1.2.5 免疫组织化学检测:石蜡切片脱蜡后PBS浸泡5 min,消除内源性过氧化物酶的活性,进行抗原修复,10%的山羊血清室温下封闭10 min,倾去血清,加入一抗(CK-18、ALB、AFP),4 ℃下过夜, PBS冲洗3次,每次3 min,滴加适当比例稀释的链霉素抗生物素蛋白溶液37 ℃下孵化30 min,用PBS冲洗3次,每次3 min,并用DAB显色剂显色,自来水充分冲洗后复染,脱水并密封切片.计算染色强度和阳性细胞的百分比,以及半定量计算每个正方形网格内的标记数目.

统计学处理 实验结果用统计学SPSS19.0软件进行处理分析,各种数据用mean±SE表示,两均数比较采用 t 检验,样本均数之间采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 大鼠肝硬化模型造模成功 在造模过程中,观察到模型组大鼠一般状态明显差于空白组,模型组大鼠毛发枯燥,食欲不振,且在第4周开始体重明显下降,在模型组有一只大鼠状态萎靡,出现腹胀气,在第12周末处死4只大鼠,肉

■ 相关报道

五味子是一种临床应用较久,具有抗炎、保肝、抗氧化、抗肿瘤等作用,既往有文献证明五味子可通过减轻CCl₄对肝脏的作用,并使肝脏下调成脂基因从而减少甘油三酯等的积累防治肝硬化等,但尚无研究证实五味子可通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化.

创新亮点

本文以五味子通过促进内源性干细胞的增殖这一机制为切入点, 用BrdU标记处于分裂间期的干细胞, 通过免疫组织化学和免疫荧光等证明五味子对受损肝组织的修复作用以及对肝硬化进展的延缓作用。

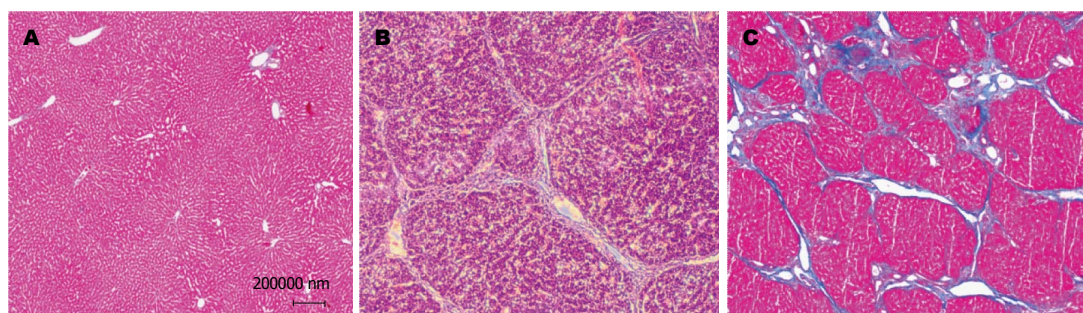


图1 大鼠肝硬化造模成功($\times 100$)。A: 未经处理的空白组大鼠肝脏切片的HE染色; B: CCl_4 腹腔注射复制大鼠肝硬化模型中肝硬化的HE染色; C: CCl_4 腹腔注射复制大鼠肝硬化模型中肝硬化的Masson染色。

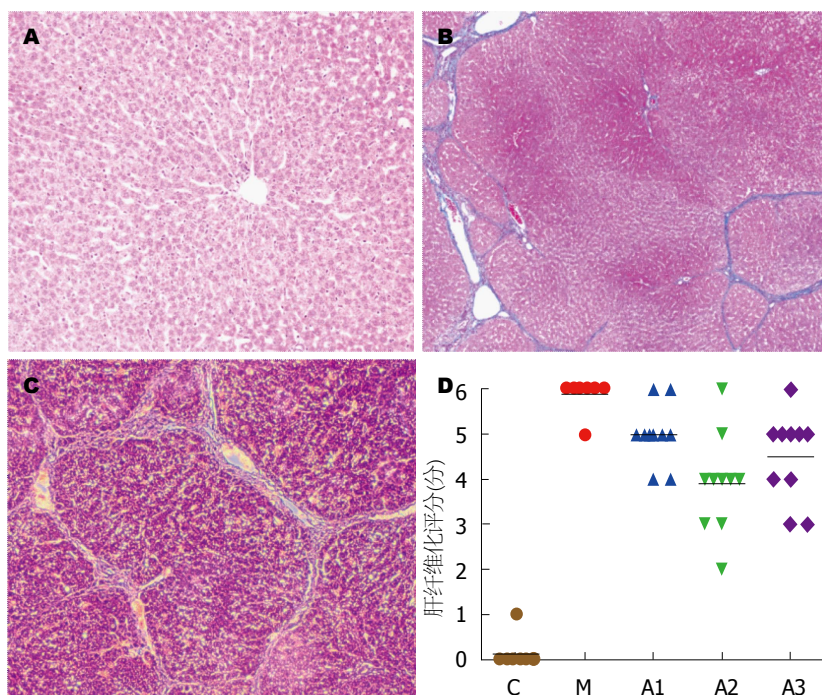


图2 治疗后各组肝纤维化评分的比较。A: 空白组大鼠肝脏切片HE染色($\times 100$); B: A2组治疗后大鼠肝脏切片HE染色($\times 100$); C: M组大鼠肝脏切片HE染色($\times 100$); D: 各组大鼠治疗后肝纤维化评分的比较($P < 0.05$)。

眼观察发现大鼠肝脏变形, 表面凹凸不平, 有一些大小不等的结节。病理切片(HE及Masson染色)可见广泛肝细胞变性坏死, 有不规则的再生结节(结节状肝细胞团), 可见到假小叶形成, 表明大鼠肝硬化模型造模成功, 且通过眼球采血评估大鼠肝功能变化(主要指标有ALT、AST和ALB), 再次验证造模成功, 与空白组相比, 造模组ALT($167.80 \text{ U/L} \pm 4.19 \text{ U/L}$ vs $42.83 \text{ U/L} \pm 2.25 \text{ U/L}$; $P < 0.01$)和AST明显升高($464.60 \text{ U/L} \pm 8.21 \text{ U/L}$ vs $141.80 \text{ U/L} \pm 6.15 \text{ U/L}$; $P < 0.01$), ALB明显降低($4.00 \text{ U/L} \pm 0.25 \text{ U/L}$ vs $7.35 \text{ U/L} \pm 0.46 \text{ U/L}$; $P < 0.01$), 如图1所示。

2.2 治疗后各组肝纤维化评分的比较 通过HE和Masson染色, 并用光学显微镜观察, 对各组大鼠肝脏切片进行肝纤维化评分(Ishak)肝脏

纤维化评分可分为0-6分, 0分为无纤维化, 1-2分为汇管区纤维化, 3-4分为汇管区纤维化并伴有汇管-汇管桥接纤维化和汇管-中央桥接纤维化, 5分为偶有结节, 6分可能或肯定为肝硬化, 如图2, C组为0分, M组基本为6分, 只有一只大鼠未能确定为肝硬化, A1、A2、A3与M组相比肝硬化程度均有一定的改善, A2组最为明显($P < 0.01$), 肝纤维化评分在4分左右。

2.3 用免疫荧光法观察及定位内源性干细胞的增殖情况 BrdU为胸腺嘧啶的衍生物, 可以在DNA合成期代替胸腺嘧啶, 用其抗体将其染色后判断细胞的增殖情况。在此实验中, 我们用BrdU标记内源性干细胞, 并选取CK18、ALB及AFP三种蛋白标记肝细胞蛋白的表达, 通过“区域共存”将内源性干细胞增殖定量

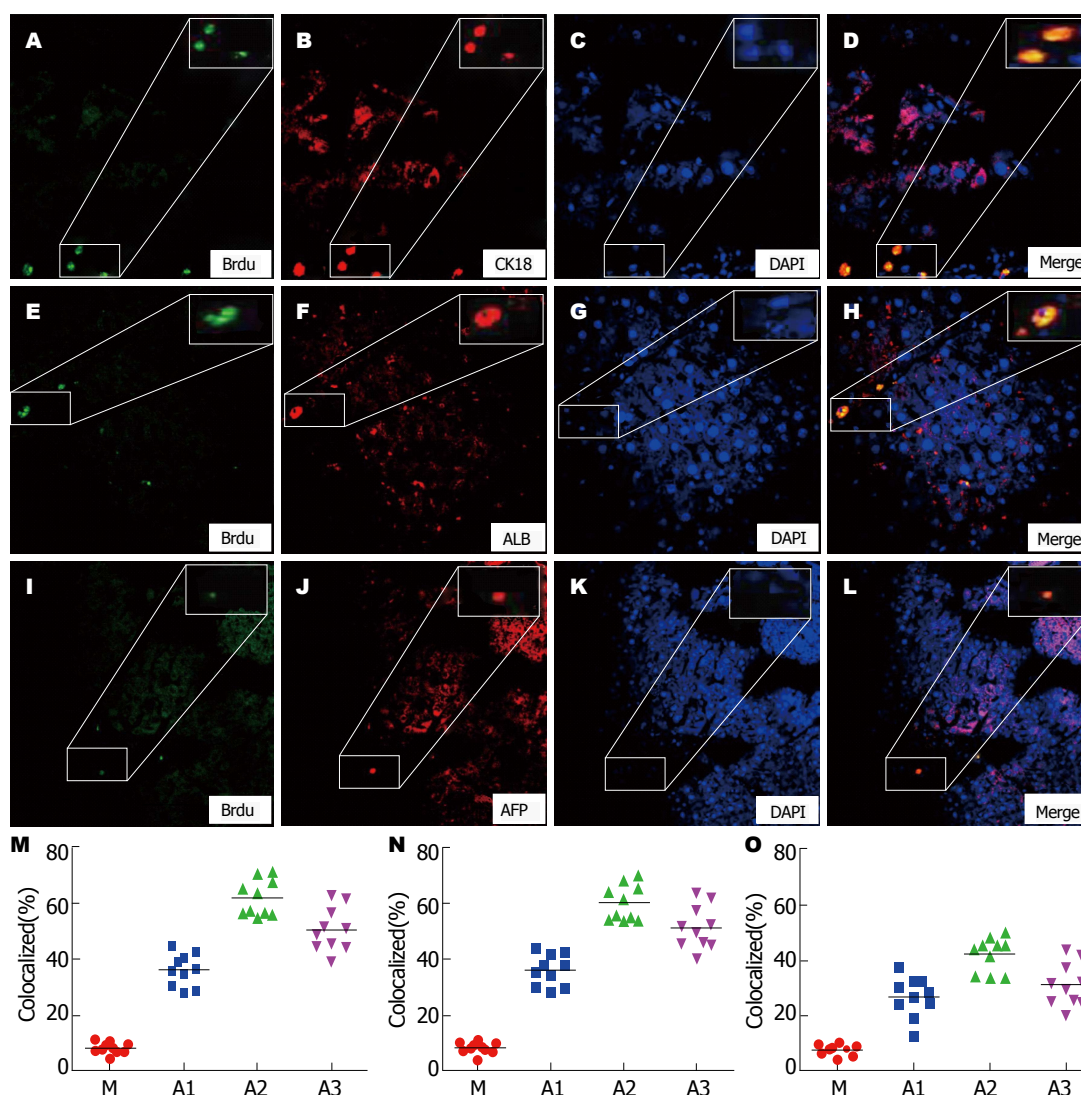


图 3 大免疫荧光法观察BrdU标记的内源性干细胞的增殖情况(中剂量组), 并比较不同剂量组之间的治疗效果(A-H: $\times 40$, I-L: $\times 20$). A、E、I: 肝组织内的BrdU; B、F、J: 分别表示CK-18、ALB及AFP三种蛋白在肝组织内的表达; C、G、K: DAPI染色的细胞核; D、H、L: 绿、红、蓝三种显色在同一个细胞上的共存显色; M: M、A1、A2及A3组中, CK-18蛋白表达的“区域共存”率; N: M、A1、A2及A3组中, ALB蛋白表达的“区域共存”率; O: M、A1、A2及A3组中, AFP蛋白表达的“区域共存”率. M: 模型组; A1: 小剂量组; A2: 中剂量组; A3: 大剂量组. ALB: 白蛋白; AFP: 甲胎蛋白; CK18: 人肝细胞型细胞角蛋白.

化, 便于观察及比较. 在治疗后第4周末, M、A1、A2、A3均能检测到BrdU标记的内源性干细胞, 与M组相比, A1、A2、A3组中有较多的染绿细胞, 其中以A2中剂量组最多, 三种蛋白CK18、ALB、AFP在A2组中均有表达 ($P<0.05$), AFP表达量较少, 但三者的表达趋势一致(图3).

2.4 免疫组织化学法检测肝组织蛋白(CK18、ALB和AFP)的表达情况 通过免疫组织化学法检测肝组织蛋白的表达, 从实验中, M、A1、A2、A3均有CK18、ALB和AFP的表达, CK18在包膜、包浆及靠近汇管区有表达, 且呈弱阳

性(A), ALB在实质细胞中表达(B), AFP在肝硬化肝脏组织中也会有少量的表达(C). 用网格法将染色强度结合阳性细胞百分率进行染色结果半定量分析, 从D、E、F中, 我们看到A1、A2、A3组中蛋白表达均有差异 ($P<0.05$), 治疗组CK18、ALB、AFP表达均高于M组, 且以A2组表达最为显著(图4).

2.5 治疗后各组肝功能 治疗第4周末, 从各组大鼠眼球取血检测肝功能, 各组肝功能(ALT、AST和ALB)结果如图5所示, 与M组相比, A1、A2、A3组肝功指标AST、ALT明显下降(A, B), ALB明显升高(C); 且A2组各项指标较A1、

■名词解释

5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU): 可代替胸腺嘧啶在DNA合成期(S期), 活体注射或细胞培养加入, 而后利用抗BrdU单克隆抗体, ICC染色, 显示增殖细胞。同时结合其他细胞标志物, 双重染色, 可判断增殖细胞的种类, 增殖速度, 对研究细胞动力学有重要意义。

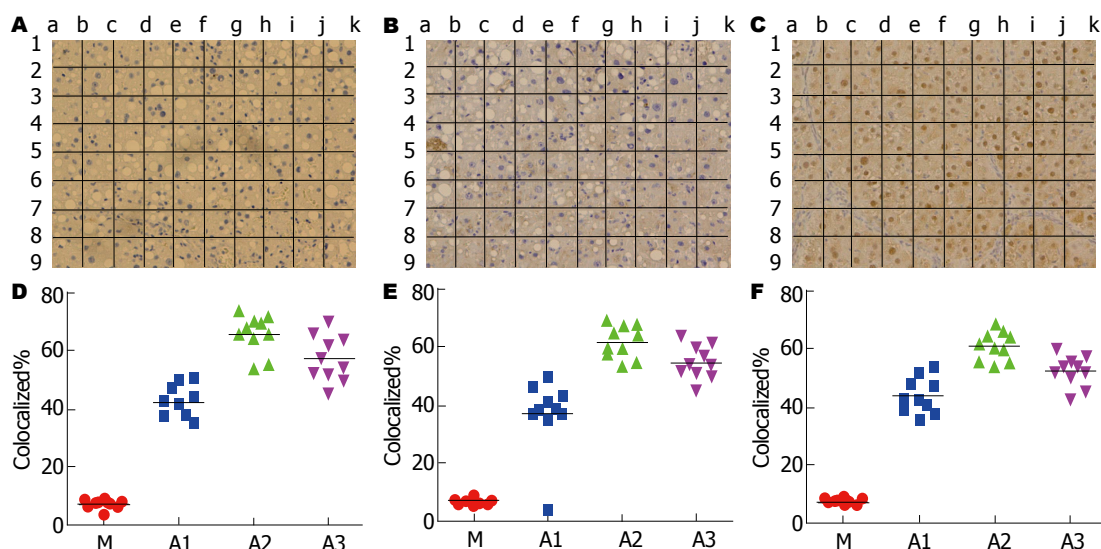


图 4 大免疫组织化学法检测肝组织蛋白(CK18、ALB和AFP)的表达(通过网格法将染色强度结合阳性细胞百分率进行染色结果半定量分析). A: A2组CK-18的蛋白表达情况($\times 100$); B: A2组ALB蛋白表达的情况($\times 100$); C: A3组AFP蛋白的表达情况($\times 100$); D: M、A1、A2及A3组中, CK-18蛋白表达的阳性细胞百分率; E: M、A1、A2及A3组中, ALB蛋白表达的阳性细胞百分率; F: M、A1、A2及A3组中, AFP蛋白表达的阳性细胞百分率。

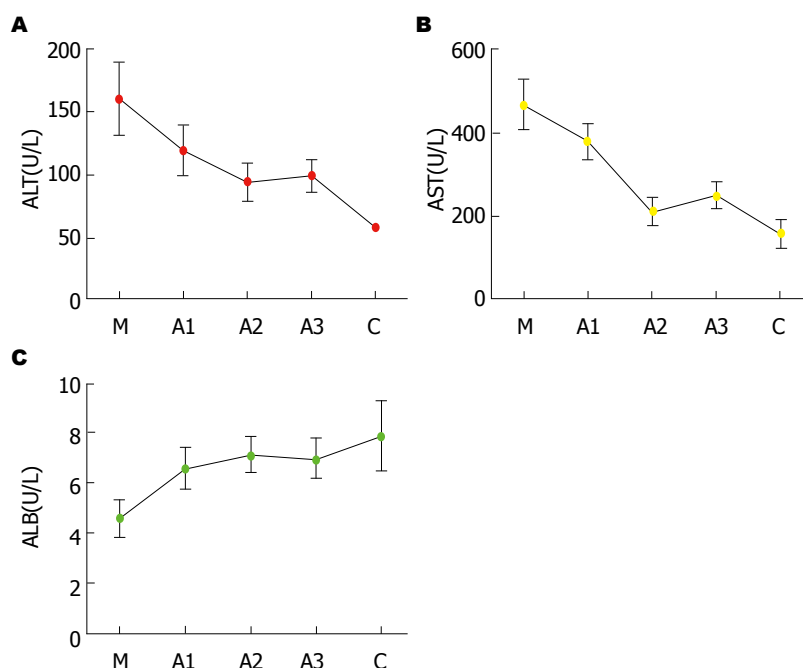


图 5 治疗后各组肝硬化大鼠的肝功能(ALT、AST和ALB)变化. A: 治疗后C、M、A1、A2及A3组ALT的变化情况($P<0.05$); B: 治疗后C、M、A1、A2及A3组AST的变化情况($P<0.05$); C: 治疗后C、M、A1、A2及A3组ALB的变化情况($P<0.05$). ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALB: 白蛋白。

A3组改善明显($P<0.05$), 也同时验证了五味子剂量的“屋顶学说”, 随着剂量的增加, 治疗效果改善不明显。

3 讨论

肝纤维化是一种肝硬化过程中的病理变化, 各种因素(如病毒、酒精、药物、免疫反应等)作

用于肝脏后, 肝细胞变性坏死后长期刺激周边细胞, 从而导致肝组织结构破坏, 若不及时进行控制, 最终将会进展至肝硬化^[7]。在一定条件下, 肝纤维化是可逆的^[8], 但是肝硬化是不可恢复的^[9], 肝硬化的病因有很多, 在我国最常见的病因还是病毒性肝炎^[10], 随着酒精的大量应用, 酒精性肝硬化的发病率也逐年增长^[11]。除了肝

脏移植, 我们只能通过一些药物治疗延缓肝硬化的进展. CCl_4 是较常用的, 较可靠的制作肝硬化模型的药物, 他的作用机制主要通过细胞色素P450分解 CCl_4 , 从而产生 CCl_4 自由基团导致细胞膜氧化后选择性破坏中央区的肝细胞^[12]. 该模型常用于药物治疗肝硬化的研究中^[13]. 肝硬化在美国和欧洲^[14]的发病率排名第九, 且每年有超过35000例死亡^[15]. 肝硬化的并发症主要有腹水、肝性脑病^[16]、静脉曲张出血、肾功能不全^[17]、肝癌等, 而营养不良以及肌萎缩在临床上最常见, 其预后也较差^[18].

目前肝硬化的治疗方式主要是对症、支持以及相关并发症的治疗, 尚无根治手段^[19,20], 而肝脏移植在时间选择、患者选择、肝脏来源等各个方面也存在较多的条件与禁忌症^[21]. 且肝硬化的发生机制复杂, 单一环节干预很难取得理想的疗效, 在此背景下国内外学者将目光转向了中药^[22]. 五味子是一种多年生落叶藤本, 在中国药典中主要分为两种, 其味酸, 甘, 性温. 具有广泛的药理作用, 他的活性成分有多糖、三萜和木脂素, 基础实验中较多提取成乙素、丙素等, 其具有抗炎、保肝、抗氧化、抗肿瘤等作用^[2,23-25]. 也有研究表明五味子成分乙素具有通过其抗氧化途径改善阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的记忆障碍^[26]以及镇静、抗衰老的作用^[27], 同时五味子也用于糖尿病的治疗, 尚有研究证实五味子可以通过调控GLUT-4从而减轻和预防胰岛素抵抗状态^[28], 另有研究^[29]证明, 五味子中的木脂素成分可以有效减轻 CCl_4 对肝脏的作用, 如减轻脂肪变性等, 并且使肝脏下调成脂基因从而减少甘油三酯等的积累等^[30].

在此实验中, 我们发现在五味子的治疗干预下, 与对照组相比, 在病理切片中, 通过HE染色和Masson染色, 治疗组的肝细胞变性坏死及炎性细胞浸润数量有所减少, 部分肝组织结构紊乱有一定的改善, 尤其是中剂量组比较明显. 在肝功和肝纤维化程度评价中, 治疗组的肝功治疗ALT、AST明显下降, 同时ALB明显增加, 这表明在五味子的治疗后, 肝硬化大鼠的肝功得到了一定的改善, 从肝纤维化评分中, 治疗组的肝纤维化程度有了一定的改善. 与此同时, 我们用BrdU标记处于分裂间期的细胞, 通过免疫荧光法观察ALT、AFP和ALB蛋白的表达, 从而预估内源性干细胞的增殖情况, 我

们发现治疗组中增殖干细胞明显多于对照组, 并且可以分化为肝组织的标志物, 且五味子的疗效不随着剂量增加而加强, 在此实验中, 中剂量的治疗效果最佳. 由此我们可以推测, 五味子对损伤的肝脏细胞有保护作用, 并能改善肝硬化的进展, 这有可能与五味子通过促进内源性干细胞增殖防治肝硬化有关.

同行评价

本文探索中药治疗肝硬化或纤维化的可能性, 试图从干细胞层面解释其原因, 思路清晰, 设计合理, 实验严谨, 结果可信.

参考文献

- Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16820-16830 [PMID: 25492996 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820]
- 林志强. 五味子木脂素类成分提取分离及抗肝炎作用. *北方药学* 2016; 13: 120-120
- 王楠, 全吉淑, 吕士杰. 五味子有效成分及药理作用研究进展. *吉林医药学院学报* 2016; 37: 213-216
- 赵辉平, 李峰, 王胜春, 胡咏武. 柴胡、丹参和五味子配伍对 CCl_4 所致肝硬化大鼠的作用及其机制. *胃肠病学和肝病学杂志* 2005; 14: 610-614
- Kim SU, Jung KS, Lee S, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Han KH, Park YN. Histological subclassification of cirrhosis can predict recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 1008-1017 [PMID: 24483989 DOI: 10.1111/liv.12475]
- Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, Won CS, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Eom MS, Cha SH, Kim YJ, Chang SJ, Lee SS. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol* 2011; 55: 1004-1009 [PMID: 21354227 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.012]
- 中华医学会传染病学与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324
- Ohkoshi S, Hirano H, Watanabe K, Hasegawa K, Kamimura K, Yano M. Natural regression of fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5459-5466 [PMID: 27350724 DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5459]
- Iwai M, Sato K, Omori N, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K. Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 411-419 [PMID: 11919512 DOI: 10.1097/00004647-200204000-00005]
- Alavian SM, Imanieh MH, Imanieh MH. Predictive Factors in the Incidence of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Hepat Mon* 2016; 16: e34790 [PMID: 27330536 DOI: 10.5812/hepatmon.34790]
- He L, Deng T, Luo H. Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) Polymorphism and the Risk of Alcoholic Liver Cirrhosis among East Asians: A Meta-Analysis. *Yonsei Med J* 2016; 57: 879-884 [PMID: 27189280 DOI: 10.3349/ymj.2016.57.4.879]
- 戴军, 曾民德, 华静, 范竹萍, 邱德凯. 肝细胞色素P450 2E1在实验性肝纤维化组织中的表达. *肝脏* 2000; 5: 18-19

- 13 Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000; 105: 741-748 [PMID: 10727442 DOI: 10.1172/JCI7997]
- 14 Nilsson E, Anderson H, Sargenti K, Lindgren S, Prytz H. Incidence, clinical presentation and mortality of liver cirrhosis in Southern Sweden: a 10-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1330-1339 [PMID: 27091240 DOI: 10.1111/apt.13635]
- 15 Stankovic Z. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 89-102 [PMID: 26755862 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.89]
- 16 Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell L, Guido M, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Theise ND, Thung SN, Tsui WM, van Leeuwen DJ. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 5-9 [PMID: 22180471 DOI: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP]
- 17 Gerbes AL. Liver Cirrhosis and Kidney. *Dig Dis* 2016; 34: 387-390 [PMID: 27170393 DOI: 10.1159/000444553]
- 18 Thandassery RB, Montano-Loza AJ. Role of Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14: 257-273 [PMID: 27023701 DOI: 10.1007/s11938-016-0093-z]
- 19 张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 465-468
- 20 丁亚楠, 潘兴华, 马丹, 朱向情, 庞荣清, 杨仁华. 肝纤维化的干细胞治疗进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3299-3302
- 21 Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Kamar N. Donor-specific antibodies and liver transplantation. *Hum Immunol* 2016 Feb 23. [Epub ahead of print] [PMID: 26916836 DOI: 10.1016/j.humimm.2016.02.006]
- 22 黄晶晶, 潘哲, 黄鸿娜, 王振常, 毛德文. 中医药在干细胞治疗肝硬化中的应用. *实用中西医结合临床* 2013; 13: 92-94
- 23 齐雁辉, 赵彩玉. 五味子的现代药理作用研究进展. *中国医药指南* 2011; 9: 43-44
- 24 Tian DD, Wang W, Wang HN, Sze SC, Zhang ZJ. Pharmacokinetic Evaluation of Clozapine in Concomitant Use of Radix Rehmanniae, Fructus Schisandrae, Radix Bupleuri, or Fructus Gardeniae in Rats. *Molecules* 2016; 21: pii E696 [PMID: 27240333 DOI: 10.3390/molecules21060696]
- 25 王文燕, 邢晓冬, 王婧婧, 韩振坤. 北五味子提取液对小鼠耐缺氧及抗疲劳能力的影响. *中国实用医药* 2009; 4: 159
- 26 Hu D, Cao Y, He R, Han N, Liu Z, Miao L, Yin J. Schizandrin, an antioxidant lignan from Schisandra chinensis, ameliorates A β 1-42-induced memory impairment in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 721721 [PMID: 22829961 DOI: 10.1155/2012/721721]
- 27 Liu Y, Wang L, Sha D, Zheng S, He J. [Thin layer chromatographic studies on radix Ginseng, fructus Schisandrae and radix Salviae miltiorrhizae in yixinfumai granules]. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 1992; 17: 217-219, 255 [PMID: 1418549]
- 28 Jin D, Zhao T, Feng WW, Mao GH, Zou Y, Wang W, Li Q, Chen Y, Wang XT, Yang LQ, Wu XY. Schisandra polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4. *Int J Biol Macromol* 2016; 87: 555-562 [PMID: 26993529 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2016.03.028]
- 29 Pan SY, Yu Q, Zhang Y, Wang XY, Sun N, Yu ZL, Ko KM. Dietary Fructus Schisandrae extracts and fenofibrate regulate the serum/hepatic lipid-profile in normal and hypercholesterolemic mice, with attention to hepatotoxicity. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 120 [PMID: 22989092 DOI: 10.1186/1476-511X-11-120]
- 30 Jang MK, Nam JS, Kim JH, Yun YR, Han CW, Kim BJ, Jeong HS, Ha KT, Jung MH. Schisandra chinensis extract ameliorates nonalcoholic fatty liver via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *J Ethnopharmacol* 2016; 185: 96-104 [PMID: 26972505 DOI: 10.1016/j.jep.2016.03.021]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征

刘晓利, 王丽佳, 张 栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心 北京市 100015

江宇泳, 杨志云, 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心 北京市 100015

刘晓利, 在读硕士, 主要从事中西医结合治疗原发性肝病临床与基础研究。

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目, No. 7142081; 首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 首发2016-2-2171; 北京市教委科技计划基金资助项目, No. SQKM201610025026; 北京卫生系统高层次人才培养基金资助项目, No. 2013-3-026。

作者贡献分布: 杨志云与江宇泳负责课题设计与指导; 刘晓利与王丽佳负责数据分析、论文写作及课题实施; 张栓与李梦阁协助标本收集、试剂提供。

通讯作者: 杨志云, 教授, 主任医师, 100015, 北京市朝阳区京顺东街8号, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心。
yangzhiyun66@163.com
电话: 010-84322148

收稿日期: 2016-06-05
修回日期: 2016-06-21
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang

Xiao-Li Liu, Li-Jia Wang, Shuan Zhang, Meng-Ge Li, Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Yu-Yong Jiang, Zhi-Yun Yang, Collaborative Innovation

Center of Infectious Diseases, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Supported by: Beijing Natural Science Foundation of China, No. 7142081; the Special Fund of Capital Health Research and Development, No. 2016-2-2171; Science and Technology Project of Beijing Municipal Education Commission, No. SQKM201610025026; Beijing Health High-Level Personnel Plan, No. 2013-3-026.

Correspondence to: Zhi-Yun Yang, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, 8 Jingshun East Street, Chaoyang District, Beijing 100015, China. yangzhiyun66@163.com

Received: 2016-06-05
Revised: 2016-06-21
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To explore changes in the distribution of peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in the occurrence and progression of hepatitis B virus-related primary liver cancer (HBV-PLC).

METHODS: Clinical and laboratory data of 73 HBV-PLV patients, 50 liver cirrhosis (LC) patients and 37 chronic hepatitis B (CHB) patients were collected at Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University. The distribution of CD3⁺ T, CD4⁺ T, CD8⁺ T, CD3-CD16⁺CD56⁺ NK, CD3-CD19⁺ B cells and the expression of CD31, CD45RA on T cells were detected in peripheral blood of all patients by flow cytometry.

RESULTS: Compared with CHB and LC pati-

■背景资料

肝癌的发生是乙型肝炎病毒和肿瘤抗原的双重刺激, 与炎症和免疫紧密相关。免疫细胞是参与免疫反应的主体, B细胞参与的体液免疫, NK细胞的固有免疫, T细胞参与的细胞免疫, 在抗病毒和抗肿瘤中都发挥重要作用。

■同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科

应用要点

乙型肝炎相关原发性肝癌患者存在着细胞免疫功能降低, 在临床诊治肝癌患者要重视提高其免疫功能。

ents, the percentage and absolute number of lymphocytes declined in HBV-PLC patients ($P < 0.001$). Compared with LC patients, the numbers of T, $CD4^+$ T, $CD8^+$ T, B ($P < 0.001$), and NK cells ($P = 0.011$) significantly decreased in HBV-PLC patients. With regard to Child-Pugh, Okuda, and BCLC stages, the numbers of lymphocytes, T, $CD4^+$ T, and $CD8^+$ T cells were significantly lower in advanced stages than in early stages ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The immune cells that have anti-tumor effects decrease in the peripheral blood of HBV-PLC patients, which may be due to the reduced thymus function.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: B-related hepatocellular carcinoma; T cells; NK cells; B cells; Thymic function

Liu XL, Wang LJ, Zhang S, Li MG, Jiang YY, Yang ZY. Changes in peripheral blood T, NK and B cells and thymus function in patients with HBV-related primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3381-3390 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/3381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3381>

摘要

目的: 观察乙型肝炎相关原发性肝癌患者(hepatitis B virus-related primary liver cancer, HBV-PLC)发生和进展过程中外周血T、NK、B细胞数量的变化, 并初步探讨T淋巴细胞减少与胸腺功能的联系。

方法: 收集在首都医科大学附属北京地坛医院住院的73例HBV-PLC患者, 50例乙型肝炎肝硬化患者(liver cirrhosis, LC), 37例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者。收集3组患者一般资料和临床生化指标。采用流式方法检测3组患者外周血中 $CD3^+$ T淋巴细胞、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T、 $CD3^+CD16^+CD56^+$ NK、 $CD3^+CD19^+$ B的分布情况, 并检测了T淋巴细胞表面CD31、CD45RA分子的表达水平。

结果: 与CHB和LC患者相比, HBV-PLC患者外周血中性粒细胞升高, 淋巴细胞减少($P < 0.001$); 与CHB患者相比, HBV-PLC患者外周血NK细胞计数减少($P = 0.011$), T淋巴细胞、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T、B细胞计数减少,

纯真 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞表面CD31表达降低($P < 0.001$)。在肝癌Child、Okuda、BCLC分期中晚期比早期淋巴细胞计数、T、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T计数均降低($P < 0.05$)。

结论: 随着肝癌的发生和进展, HBV-PLC患者外周血抗肿瘤免疫细胞减少, 这种减少与胸腺迁出功能降低有关。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎相关原发性肝癌; T细胞; NK细胞; B细胞; 胸腺功能

核心提示: 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌与慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化患者比较外周血存在T、NK和B细胞数量的减少, 尤其是CD4和CD8T细胞的减少, 这与肿瘤免疫逃逸密切相关。肝癌患者胸腺功能降低是免疫细胞数量的减少原因之一。

刘晓利, 王丽佳, 张栓, 李梦阁, 江宇泳, 杨志云. HBV相关原发性肝癌患者外周血T、NK、B细胞及胸腺功能特征. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3381-3390 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/3381.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3381>

0 引言

乙型肝炎相关原发性肝癌(hepatitis B virus related primary liver cancer, HBV-PLC)是我国第四大常见恶性肿瘤, 死亡率在所有肿瘤中居第2位^[1], 其发生和进展与机体的免疫功能密切相关。慢性乙型肝炎病毒感染是乙型肝炎肝硬化(liver cirrhosis, LC)和HBV-PLC发生的主要危险因素^[2], 从慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)到肝硬化到肝癌是肝癌发生的主要过程。本研究分析了粒细胞、淋巴细胞、T细胞($CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞)、NK细胞、B细胞在CHB、LC和HBV-PLC 3组患者外周血中的变化, 并采用流式细胞术分析了这种变化与胸腺功能是否有关系, 旨在探索细胞免疫和体液免疫在肝癌发生和进展过程中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心和普外科2013-07/2014-02诊断为HBV-PLC的住院患者73例, 同时收集住院的CHB 37例、LC(代偿期或失代偿期)50例患

表 1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者人口学特征和实验室指标特征

指标	CHB(<i>n</i> = 37)	LC(<i>n</i> = 50)	PLC(<i>n</i> = 73)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	36.03 ± 14.42 ^{bd}	51.20 ± 8.50	54.63 ± 10.05	<0.001
性别(男/女)	2.00 : 1(24/13)	1.94 : 1(33/17)	3.29 : 1(56/17)	0.131
血小板($\times 10^9/L$)	150.8(109.2, 196.0) ^{ad}	58.8(43.05, 109.2) ^b	106.6(65.8, 167.4)	<0.001
ALT(U/L)	172.5(43.6, 342.0) ^{ac}	30.7(20.9, 57.8)	29.7(16.9, 51.2)	<0.001
AST(U/L)	92.2(40.7, 145.0) ^{ac}	39.9(24.6, 70.7)	40.2(23.4, 87.8)	0.007
AFP(ng/mL)	9.5(3.6, 88.8) ^c	4.7(2.3, 14.9) ^b	34.4(4.2, 735.5)	<0.001
HBV DNA(copies/mL)	64900(7318.8, 1703800) ^{bd}	449.9(116, 76200)	760(116, 19100)	<0.001
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	66.17 ± 9.71 ^a	64.56 ± 13.54 ^a	77.36 ± 36.00	0.020

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01 vs 原发性肝癌组; ^c*P*<0.05, ^d*P*<0.01 vs 肝硬化组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; PLC: 原发性肝癌.

者. 3组患者一般资料和实验室指标如表1. 所有患者均在了解研究方案基础上签署了知情同意书, 研究方案经伦理委员会批准. 诊断标准 原发性肝癌诊断标准: 符合2001年中国抗癌协会肝癌专业委员会正式修订^[3]的《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》诊断标准. 乙型肝炎肝硬化诊断标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》^[4]中肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期的诊断标准. 慢性乙型肝炎诊断标准: 符合《慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版》^[4]中慢性乙型肝炎的诊断标准. 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)3组患者HBsAg阳性和/或血清HBV DNA阳性者, 且符合上述诊断标准; (2)年龄18-75岁, 性别不限; (3)慢性乙型肝炎病毒性肝炎组患者入组前6 mo内未经过任何抗病毒治疗; (4)6 mo内未经过放疗、全身化疗及免疫治疗. 排除标准: (1)合并HCV、HIV感染, 合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝病、重度脂肪肝等其他慢性肝病; (2)转移性肝癌或其他肿瘤患者; (3)合并其他严重的全身性疾病: 心、肺、肾、脑、血液等重要脏器功能不全和精神病患者; (4)合并严重感染、消化道出血等严重并发症患者; (5)孕妇及哺乳期妇女. 试剂及仪器: 1×PBS、FACS™ lysing solution(红细胞裂解液, Becton-Dickinson, BD公司, 美国)、BD公司的单克隆荧光抗体: MultiTEST CD3FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC, CD8PerCP、CD31PE、CD45RA APC、CD4FITC. BD公司的FACS Calibur流式细胞仪.

1.2 方法 T淋巴细胞亚群和NK、B细胞检测: 分别取50 μL 混匀的EDTA抗凝血加入相应的计数管中, 加20 μL MultiTEST CD3 FITC/CD16+CD56PE/CD45PerCP/CD19APC, MultiTEST CD3 FITC/CD8PE/CD45PerCP/CD4APC混合抗体, 涡匀后室温避光孵育15 min, 加入2 mL红细胞裂解液涡匀室温避光静置5 min后, 1200 r/min 5 min离心后, 弃上清, 加入2 mL 1×PBS后涡匀, 1200 r/min 5 min, 弃上清后上机分析. T细胞表面分子检测: 取130 μL 混匀的新鲜EDTA抗凝血于流式管中, 加入CD8PerCP/CD31PE/CD45RA APC/CD4FITC 抗体, 之后的步骤同前.

统计学处理 作图工具采用GraphPad Prism5.0软件, 流式细胞分析采用FlowJo7.6.1软件. 所有资料均采用SPSS19.0统计分析, 计量资料正态分布采用mean±SD表示, 非正态分布采用中位数(四分位间距)表示, 正态分布方差齐性数据采用两独立样本T检验或者方差分析, 否则采用秩和检验. 计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验. 两组间比较*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者白细胞亚群和T细胞亚群变化 肝癌患者外周血中性粒细胞计数和百分比均高于慢性乙型肝炎和肝硬化患者(*P*<0.001). 相反, 淋巴细胞百分比显著低于慢性乙型肝炎和肝硬化患者, 淋巴细胞计数显著低于慢性乙型肝炎患者(*P*<0.001). 在慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的发展过程呈现出中性粒细胞百分比逐步升高, 淋巴细胞

■ 同行评价

本文比较了乙型肝炎病毒相关性肝癌与慢性乙型肝炎、乙型肝炎后肝硬化患者外周血淋巴细胞各亚型的变化, 探讨了淋巴细胞各亚型变化与患者免疫功能、胸腺功能之间关系, 对消化、肿瘤科临床医生实践诊疗工作具有一定借鉴价值. 通过系统分析三类疾病, 思路有了一定程度拓宽, 可读性和可信度较高.

表 2 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者外周血白细胞和淋巴细胞亚群比较

项目	CHB	LC	HBV-PLC	P值
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	2.33(1.78, 3.27) ^{bc}	1.91(1.43, 2.67) ^b	3.51(2.55, 4.78)	<0.001
中性粒细胞百分比(%)	48.86 \pm 9.75 ^{bc}	56.85 \pm 11.74 ^b	67.97 \pm 13.10	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	2.04 \pm 0.82 ^{bd}	1.17 \pm 0.66	1.00 \pm 0.55	<0.001
淋巴细胞百分比(%)	39.17 \pm 9.02 ^{bd}	30.12 \pm 9.82 ^b	19.50 \pm 11.27	<0.001
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.4(0.35, 0.59)	0.34(0.22, 0.49) ^b	0.51(0.30, 0.72)	<0.001
CD3 ⁺ T	1483.62 \pm 603.06 ^{bd}	791.53 \pm 465.73	756.96 \pm 486.62	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T	833.65 \pm 378.54 ^{bd}	472.04 \pm 284.16	439.64 \pm 294.91	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T	569.38 \pm 246.61 ^{bd}	280.42 \pm 206.40	281.48 \pm 201.15	<0.001
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK	170.5(101.5, 250.5) ^{abc}	123.5(29.75, 199.25)	118.5(76.75, 178.5)	0.028
CD3 ⁺ CD19 ⁺ B	287.5(212.0, 413.75) ^{bd}	185.0(86.25, 286.5) ^a	124.0(82.5, 196.75)	<0.001

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 乙型肝炎相关原发性肝癌组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 肝硬化组. CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

百分比逐步降低的趋势($P<0.001$). 肝癌患者单核细胞计数高于肝硬化患者, 与慢性乙型肝炎患者无显著差异(表2).

肝癌患者与慢性乙型肝炎患者比较, CD3⁺ T淋巴细胞、CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD3⁺CD19⁺ B、CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK($P=0.011$)细胞的数目均显著减少, 而与肝硬化患者比较则无明显统计学差异. 肝硬化与慢性乙型肝炎患者相比CD3⁺ T淋巴细胞、CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD3⁺CD19⁺ B($P<0.001$)、CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK($P=0.039$)细胞数量显著降低.

2.2 HBV-PLC患者Child-Pugh、Okuda、BCLC不同分级外周血免疫细胞数量变化 随着肝癌疾病的加重, 外周血中性粒细胞在逐渐增加, 淋巴细胞在逐渐减少; CD3⁺ T、CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞数量也在逐渐减少, NK、B细胞没有明显差异(图1-3).

2.3 HBV-PLC患者CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞与Meld评分的相关性分析以及淋巴细胞亚群间相关性分析 HBV-PLC患者CD4⁺、CD8⁺ T细胞数量与Meld评分呈负相关, 说明随着CD4⁺、CD8⁺ T细胞数量的减少Meld评分在逐渐升高, 疾病越处于终末期, 肝癌患者生存率也越低(图4, 5).

HBV-PLC患者外周血中NK细胞数量、B细胞数量均与T淋巴细胞数量呈正相关, CD4⁺ T细胞数量与CD8⁺ T细胞数量呈正相关, CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞数目同时均减少, 可能与T淋巴细胞数量减少有关.

2.4 慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌患者纯真T

细胞水平以及胸腺迁出功能比较 CD4纯真T细胞在肝癌患者中比例明显少于肝硬化和慢性乙型肝炎患者($P=0.007$, $P<0.001$), CD8纯真T细胞在肝癌中的比例小于慢性乙型肝炎患者($P=0.002$). 有研究报道CD45RA⁺ T细胞表面CD31⁺的表达水平反映胸腺新近迁出T细胞的数量多少^[5]. CD31在CHB、LC、PLC患者外周血CD4⁺CD45RA⁺中的表达比例依次为66.6% \pm 12.8%、59.0% \pm 14.6%、52.0% \pm 17.5%, 肝癌患者低于肝硬化($P=0.018$)和慢性乙型肝炎患者($P<0.001$), 肝硬化患者低于慢性乙型肝炎患者($P=0.013$). CD31在CHB、LC、PLC患者外周血CD8⁺CD45RA⁺中的表达比例依次为87.8% \pm 9.6%、81.5% \pm 17.3%、73.3% \pm 20.2%, 肝癌患者低于肝硬化($P=0.006$)和慢性乙型肝炎患者($P<0.001$), 慢性乙型肝炎与肝硬化相比无统计学差异(图6).

3 讨论

随着肿瘤免疫逃逸概念的提出, 免疫功能在肿瘤的发生和进展中起的作用越来越重要^[6,7]. 乙型肝炎相关原发性肝癌患者体内存在着肿瘤抗原和乙型肝炎病毒抗原的双重刺激^[8], 其免疫状态也更为复杂, 探索免疫功能在HBV-PLC发生和进展过程中的变化有至关重要的意义.

机体内各种免疫功能主要是由免疫细胞来实现的, 其中中性粒细胞在外周血白细胞中数量最多, 主要参与人体的非特异性免疫反应, 有研究报道中性粒细胞与肿瘤的进展和转移有关^[9,10]. 其可以通过产生细胞因子[如肿

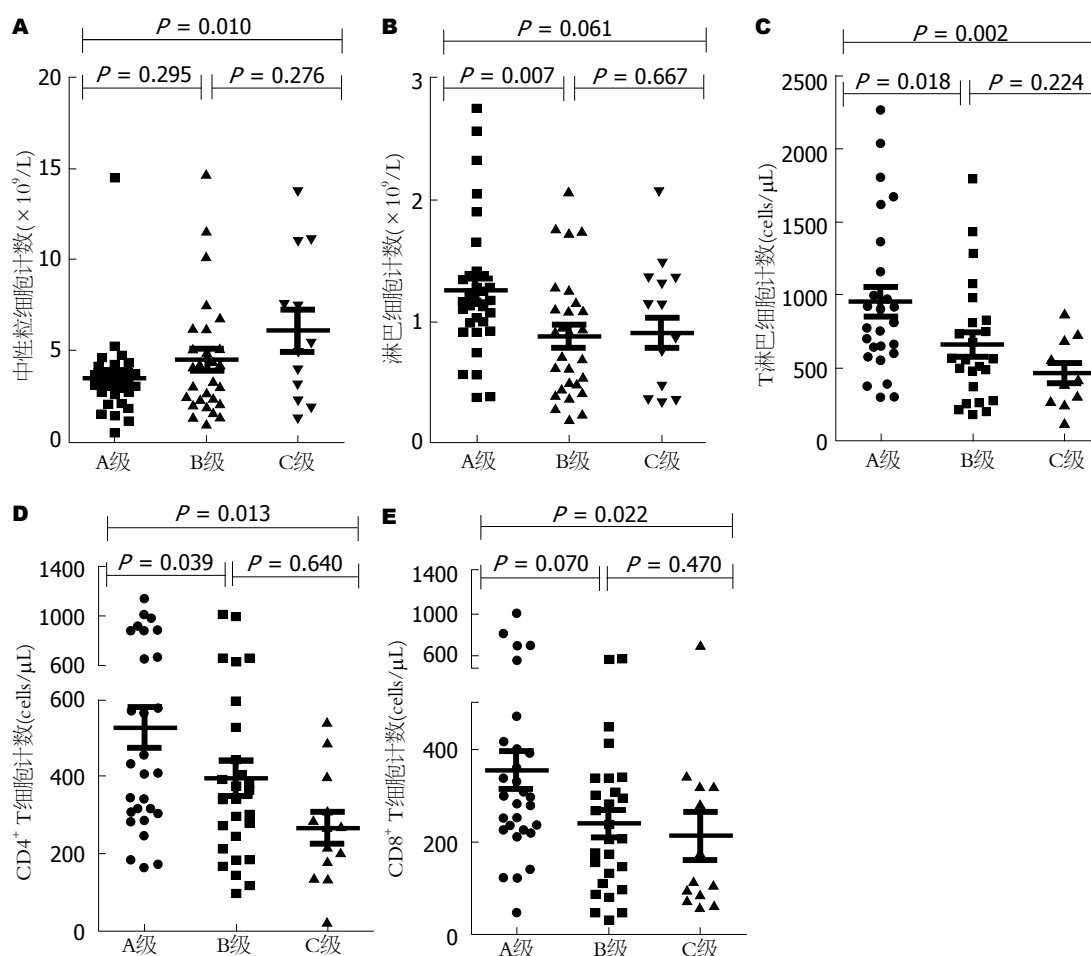


图 1 Child-Pugh分级不同肿瘤分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数, B: 淋巴细胞绝对计数, C: T淋巴细胞计数, D: CD4⁺ T细胞计数; E: CD8⁺ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

瘤坏死因子、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6]、趋化因子(CCL3、CCL17、CXCR2)、颗粒酶来促进肿瘤增殖和内皮血管生成,而且可以促进ROS的产生,减少自发性细胞凋亡,从而增加肿瘤转移风险^[11-14]. 本研究结果显示在肝癌发生过程中中性粒细胞数目和比例均高于慢性乙型肝炎和肝硬化患者,且随着疾病的进展,不论是Child-Pugh分级、Okuda分级或者是BCLC分级,中性粒细胞的数目均在肝癌晚期高于早期,与既往研究结果一致,提示了中性粒细胞在肝癌患者中的负性免疫作用. 淋巴细胞主要包括T淋巴细胞、NK和B细胞,在宿主对抗肝癌中扮演着重要角色. NK细胞可以直接识别肿瘤细胞或者在单核、巨噬、树突状细胞的作用下活化,之后能通过穿孔素、颗粒酶和Fas、TRAIL相关途径直接杀伤肿瘤细胞,并且快速释放炎性细胞因子(如干扰素 γ)增强机体免疫反应,从而控制局部肿瘤生长和转移^[15-17]. 在动物模型^[18]中给予IL-12和IL-18表

现出肝脏中NK细胞数量的增加,导致了肝内肿瘤结节的减小. B淋巴细胞主要通过产生IgG抗体介导体液免疫来发挥抗肿瘤效应, T淋巴细胞参与的细胞免疫是病毒清除和肿瘤杀伤免疫反应的核心. 本研究肝癌患者中淋巴细胞总数和比例以及NK、B、T细胞计数在肝癌发生和进展过程中均有不同程度的下降,随着抗肿瘤效应细胞的减少机体无法有效的控制肿瘤的发生和进展,不能对抗Treg细胞对机体的免疫抑制作用^[19],从而出现了肿瘤的免疫逃逸. 在HBV-PLC三种不同分级分析中发现淋巴细胞、T细胞计数在晚期比早期要少,然而NK、B细胞在肿瘤进展中无差异,可能是因为肿瘤通过调节微环境促进骨髓来源抑制性细胞^[20]、免疫抑制性分子^[21-23](如CTLA-4、PD-1、TIM-3)、免疫抑制细胞因子(如IL-10、IL-17)的表达^[24],从而抑制T细胞的活化和增殖,然而其对NK和B细胞的抑制作用则研究较少.

人体成熟T细胞按表型不同可分为CD4⁺

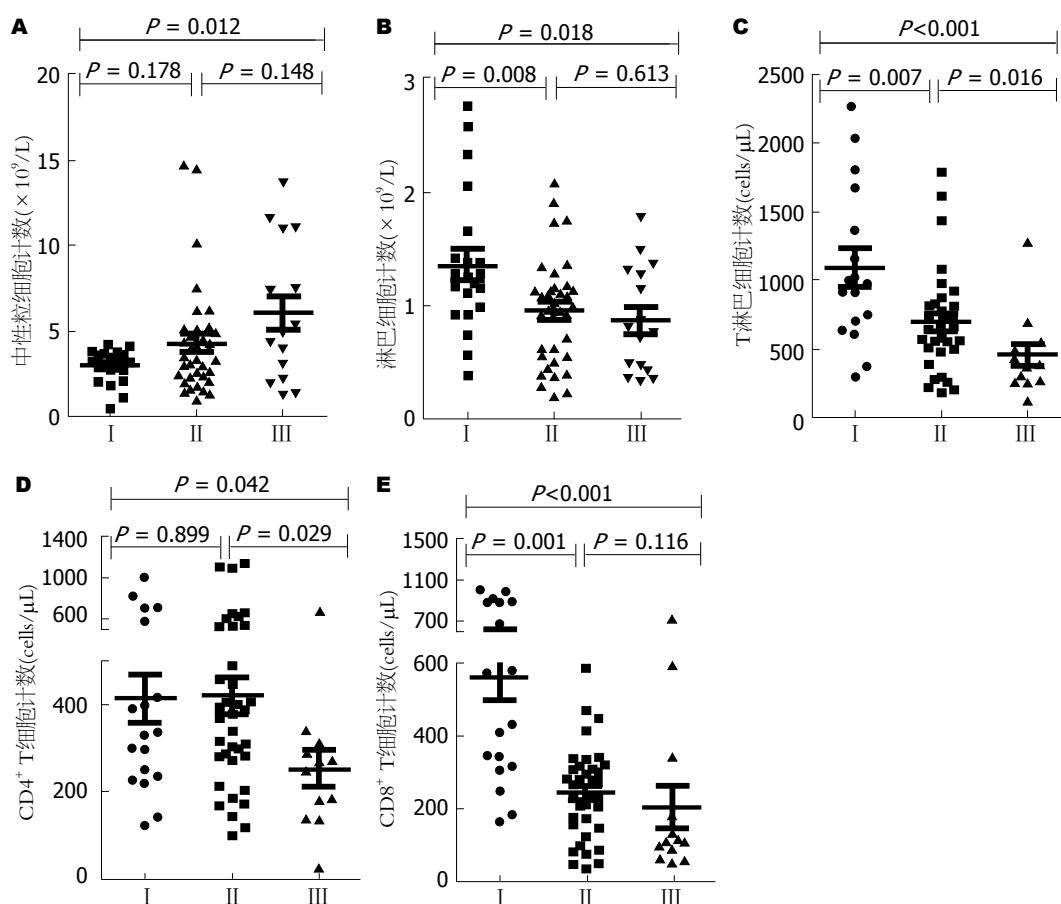


图2 Okuda分级不同肿瘤分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数; B: 淋巴细胞绝对计数; C: T淋巴细胞计数; D: CD4⁺ T细胞计数; E: CD8⁺ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

T细胞和CD8⁺ T细胞, 两者主要参与细胞免疫, CD4⁺ T细胞具有协助体液免疫和促进CD8⁺ T细胞分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)的功能^[25], CD8⁺ T细胞具有直接杀伤靶细胞的功能. 本研究发现, 肝癌患者外周血中CD4⁺ T、CD8⁺ T细胞计数相比慢性乙型肝炎和肝硬化患者均不同程度的下降, 在肝癌分级中也是晚期较早期降低, 提示肝癌患者中存在的抗肿瘤效应明显低下. 而且HBV-PLC患者外周血中CD4⁺、CD8⁺ T细胞计数与Meld评分呈负相关, 说明随着疾病进展, 抗肿瘤作用会逐渐减弱, 这种减弱可能与肿瘤免疫逃逸有关.

纯真(Naive)T细胞是体内一群没有接受过抗原刺激, 一旦受到抗原刺激则发生活化、增殖, 并分化为效应细胞发挥抗病毒和抗肿瘤作用的细胞. 肝癌患者Naive CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞均较慢性乙型肝炎减少, 提示机体更新CD4⁺和CD8⁺ T细胞的能力降低, 对新的肿瘤抗原反应失能, 从而导致肝癌的发生. 胸腺是人

体内主要的免疫器官, 是T细胞分化、发育、成熟的场所^[26], 为探求T细胞减少的原因, 我们采用流式细胞术分析了Naive(CD45RA⁺)T细胞表面CD31分子的表达来比较肝癌发生过程的胸腺功能变化. CD31是一种血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM), 是一种新的、激活后表达水平不发生明显变化表面标记^[27]. 之前有研究通过检测T细胞受体删除环含量来评价胸腺T细胞的输出^[28], 也有研究报道CD45RA⁺ T细胞表面的CD31表达水平(CD31%, CD31⁺/CD45RA⁺ T)与TREC含量高度一致^[5,29], 所以我们用CD31的表达水平来评价胸腺的输出情况. 我们的研究发现肝癌患者新近迁出CD4⁺和CD8⁺ T细胞的水平明显低于慢性乙型肝炎患者, 说明肝癌患者外周血T细胞的降低与胸腺功能降低有关. 由于胸腺会随着年龄的增加而逐渐衰老、萎缩^[30], 可能会影响其T细胞迁出水平, 所以我们比较了肝硬化和肝癌两组年龄无差异患者的CD31表达水平, 同样发现肝癌

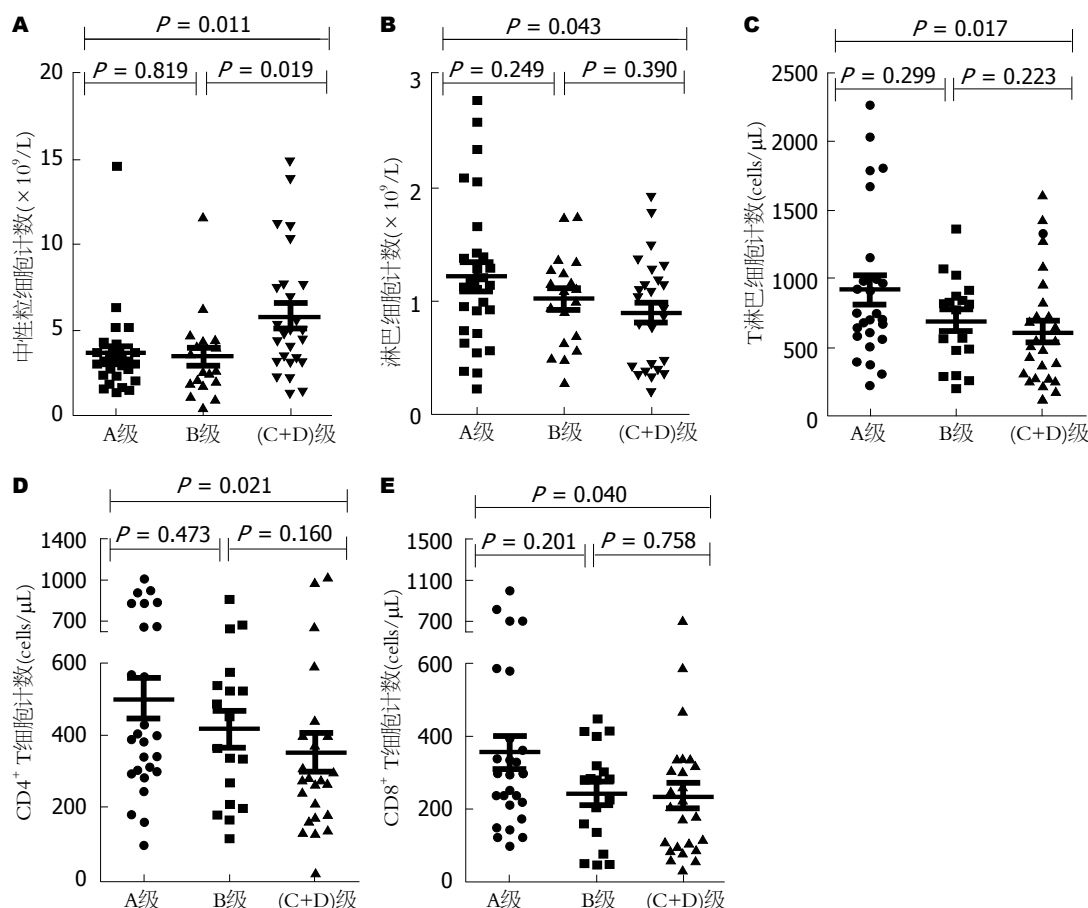


图 3 BCLC分期HBV-PLC患者外周血免疫细胞绝对计数分析. A: 中性粒细胞绝对计数, B: 淋巴细胞绝对计数, C: T淋巴细胞计数, D: CD4⁺ T细胞计数, E: CD8⁺ T细胞计数. HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

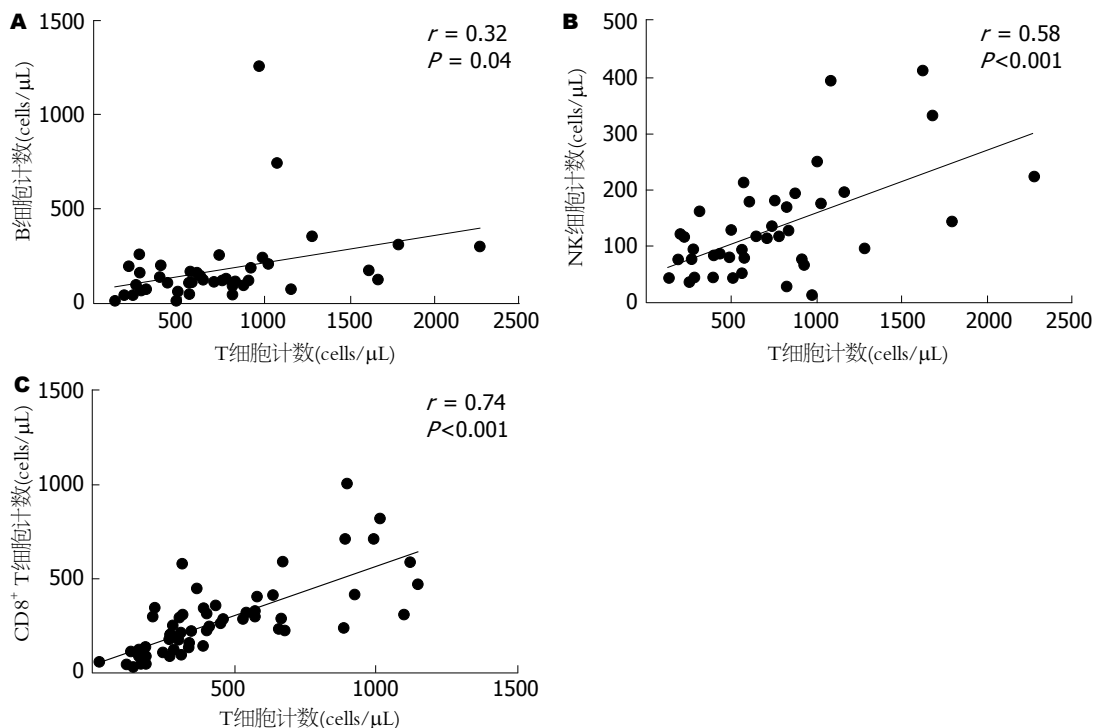


图 4 肝癌患者外周血淋巴细胞亚群相关性分析. A: B细胞和T细胞的相关性; B: NK细胞和T细胞的相关性; C: CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的相关性.

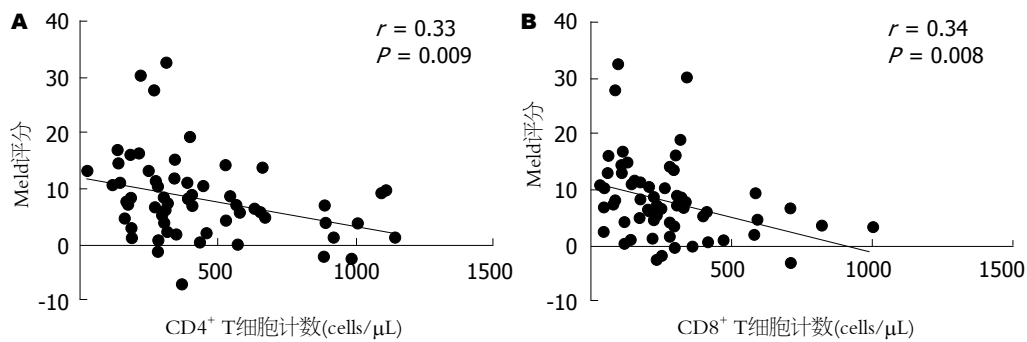


图 5 肝癌患者外周血CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞与Meld评分相关性分析. A: CD4⁺ T细胞和Meld评分相关性分析; B: CD8⁺ T细胞和Meld评分相关性分析.

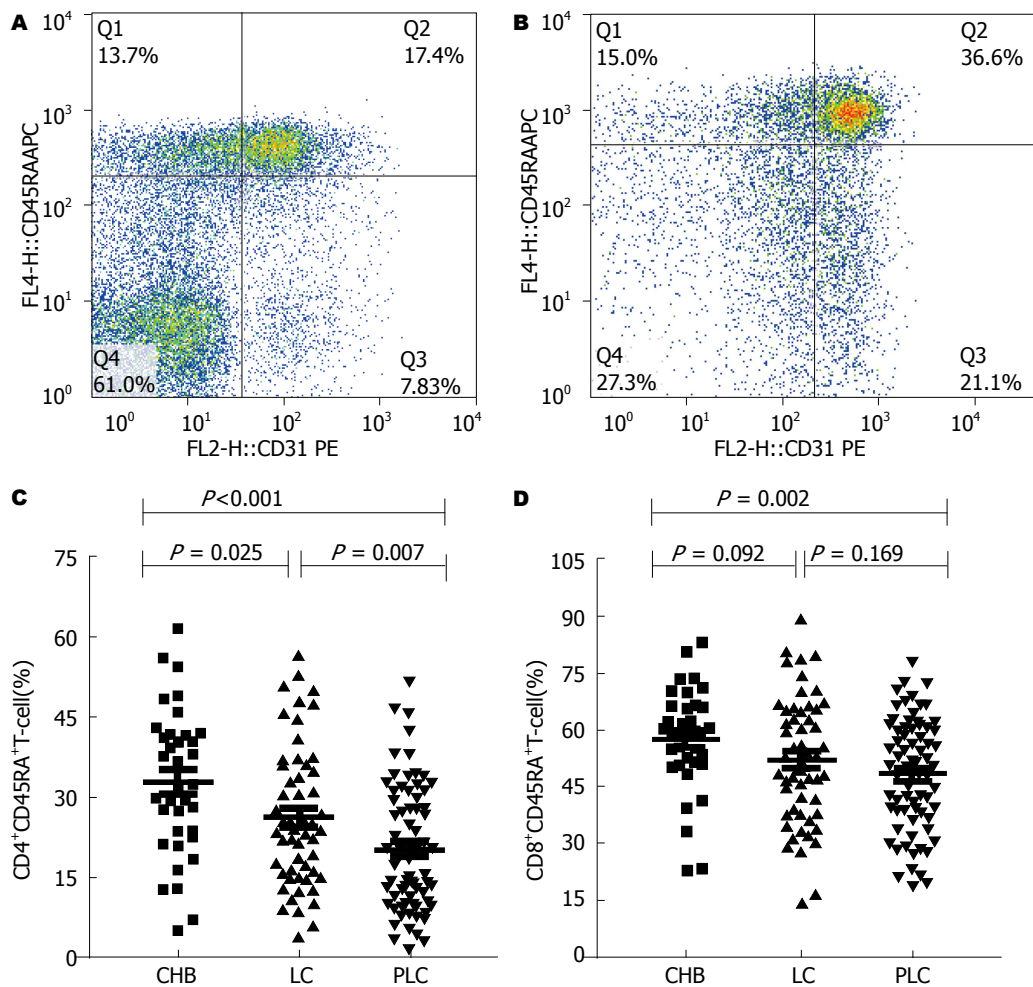


图 6 CHB、LC、HBV-PLC 3组患者外周血纯真T细胞比例. A: HBV-PLC患者CD4⁺T细胞表面CD31、CD45RA表达流式示意图; B: HBV-PLC患者CD8⁺ T细胞表面CD31、CD45RA表达流式示意图; C: 3组患者外周血纯真CD4⁺ T细胞比例; D: 3组患者外周血纯真CD8⁺ T细胞比例. CHB: 慢性乙型肝炎; LC: 肝硬化; HBV-PLC: 乙型肝炎相关原发性肝癌.

中CD31表达水平有所降低, 则可以认为这种CD31水平的降低与病毒和肿瘤抗原对胸腺功能的影响有关. 胸腺中T细胞的产生减少是外周血T细胞减少的原因之一, 肿瘤患者的胸腺迁出T细胞的能力与其抗肿瘤效应直接相关, 对肿瘤的发生和进展有所影响, 需要我们在临

床上密切关注.

总之, 乙型肝炎相关原发性肝癌患者外周循环存在着细胞免疫功能紊乱, 外周血粒细胞、淋巴细胞、T、B、NK细胞的变化特点使我们更好地认识到免疫细胞在肿瘤发生和进展中的重要作用. 在肝癌中, 促进肿瘤增殖的

粒细胞增多, 对肿瘤起杀伤作用的淋巴细胞减少, 这种免疫细胞失衡强调了在临床上增加抗肿瘤免疫细胞数量, 提高自身抗肿瘤免疫能力对于预防肝癌发生和进展的重要意义。胸腺输出功能的减弱是肝癌患者抗肿瘤免疫细胞减少的原因之一, 除此之外是否还存在其他机制影响T细胞数量和抗肿瘤功能需要我们进一步探讨。

4 参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Zeng H, Zhang S, He J. Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chin J Cancer Res* 2015; 27: 2-12 [PMID: 25717220 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.01.06]
- 2 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- 3 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准. *中华肝脏病杂志* 2002; 14: 324-324
- 4 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 113-128
- 5 Kimmig S, Przybylski GK, Schmidt CA, Laurisch K, Möwes B, Radbruch A, Thiel A. Two subsets of naive T helper cells with distinct T cell receptor excision circle content in human adult peripheral blood. *J Exp Med* 2002; 195: 789-794 [PMID: 11901204 DOI: 10.1084/jem.20011756]
- 6 Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007; 121: 1-14 [PMID: 17386080 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x]
- 7 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
- 8 Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology* 2012; 143: 550-563 [PMID: 22796521 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.009]
- 9 Liang W, Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 83-91 [PMID: 26839309 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0313]
- 10 Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. *J Cell Physiol* 2013; 228: 1404-1412 [PMID: 23065796 DOI: 10.1002/jcp.24260]
- 11 Houghton AM, Rzymkiewicz DM, Ji H, Gregory AD, Egea EE, Metz HE, Stolz DB, Land SR, Marconcini LA, Kliment CR, Jenkins KM, Beaulieu KA, Mouded M, Frank SJ, Wong KK, Shapiro SD. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth. *Nat Med* 2010; 16: 219-223 [PMID: 20081861 DOI: 10.1038/nm.2084]
- 12 Gong L, Cumpian AM, Caetano MS, Ochoa CE, De la Garza MM, Lapid DJ, Mirabolfathinejad SG, Dickey BF, Zhou Q, Moghaddam SJ. Promoting effect of neutrophils on lung tumorigenesis is mediated by CXCR2 and neutrophil elastase. *Mol Cancer* 2013; 12: 154 [PMID: 24321240 DOI: 10.1186/1476-4598-12-154]
- 13 Tsuda Y, Fukui H, Asai A, Fukunishi S, Miyaji K, Fujiwara S, Teramura K, Fukuda A, Higuchi K. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 204-212 [PMID: 23170048 DOI: 10.3164/jcbs.12-32]
- 14 Trellakis S, Farjah H, Bruderek K, Dumitru CA, Hoffmann TK, Lang S, Brandau S. Peripheral blood neutrophil granulocytes from patients with head and neck squamous cell carcinoma functionally differ from their counterparts in healthy donors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 683-693 [PMID: 21978700 DOI: 10.1177/039463201102400314]
- 15 Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 503-510 [PMID: 18425107 DOI: 10.1038/ni1582]
- 16 Campbell KS, Hasegawa J. Natural killer cell biology: an update and future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 536-544 [PMID: 23906377 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.006]
- 17 Oberoi P, Wels WS. Arming NK cells with enhanced antitumor activity: CARs and beyond. *Oncoimmunology* 2013; 2: e25220 [PMID: 24167761 DOI: 10.4161/onci.25220]
- 18 Subleski JJ, Hall VL, Back TC, Ortaldo JR, Wiltout RH. Enhanced antitumor response by divergent modulation of natural killer and natural killer T cells in the liver. *Cancer Res* 2006; 66: 11005-11012 [PMID: 17108139 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0811]
- 19 Fu J, Xu D, Liu Z, Shi M, Zhao P, Fu B, Zhang Z, Yang H, Zhang H, Zhou C, Yao J, Jin L, Wang H, Yang Y, Fu YX, Wang FS. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Gastroenterology* 2007; 132: 2328-2339 [PMID: 17570208 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.102]
- 20 Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Ma C, Chan C, Zhao F, Hewitt S, Zender L, Kapoor V, Felsher DW, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Regulation of accumulation and function of myeloid derived suppressor cells in different murine models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 59: 1007-1013 [PMID: 23796475 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.010]
- 21 Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, Linsley PS, Thompson CB, Riley JL. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 9543-9553 [PMID: 16227604 DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005]
- 22 Shi F, Shi M, Zeng Z, Qi RZ, Liu ZW, Zhang JY, Yang YP, Tien P, Wang FS. PD-1 and PD-L1 upregulation promotes CD8(+) T-cell apoptosis and postoperative recurrence in hepatocellular

- carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011; 128: 887-896 [PMID: 20473887 DOI: 10.1002/ijc.25397]
- 23 Li H, Wu K, Tao K, Chen L, Zheng Q, Lu X, Liu J, Shi L, Liu C, Wang G, Zou W. Tim-3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 56: 1342-1351 [PMID: 22505239 DOI: 10.1002/hep.25777]
- 24 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
- 25 Kennedy R, Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunol Rev* 2008; 222: 129-144 [PMID: 18363998 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x]
- 26 Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol* 2012; 33: 256-263 [PMID: 22591984 DOI: 10.1016/j.it.2012.03.005]
- 27 Marelli-Berg FM, Clement M, Mauro C, Caligiuri G. An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *J Cell Sci* 2013; 126: 2343-2352 [PMID: 23761922 DOI: 10.1242/jcs.124099]
- 28 Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJ. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)* 2001; 79: 631-640 [PMID: 11715066 DOI: 10.1007/s001090100271]
- 29 Kohler S, Thiel A. Life after the thymus: CD31+ and CD31- human naive CD4+ T-cell subsets. *Blood* 2009; 113: 769-774 [PMID: 18583570 DOI: 10.1182/blood-2008-02-139154]
- 30 Gui J, Mustachio LM, Su DM, Craig RW. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. *Aging Dis* 2012; 3: 280-290 [PMID: 22724086]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展

卢君, 夏强, 龙喜带

卢君, 夏强, 龙喜带, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝
脏外科 上海市 200127

卢君, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572353, 81372639, 81160255, 81472243; 广西自然科学基金资助项目, Nos. 2013GXNSFAA019251, 2014GXNSFDA118021, 2014GXNSFAA118144; 上海市曙光资助计划, No. 13SG19.

作者贡献分布: 本文综述由卢君撰写; 夏强与龙喜带审核.

通讯作者: 龙喜带, 教授, 200127, 上海市浦东新区东方路
1630号, 上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科.
sjtulongxd@263.net
电话: 021-68383734

收稿日期: 2016-06-22
修回日期: 2016-07-13
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update

Jun Lu, Qiang Xia, Xi-Dai Long

Jun Lu, Qiang Xia, Xi-Dai Long, Department of Liver Surgery, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Supported by: National Natural Science Foundations of China, Nos. 81572353, 81372639, 81160255 and 81472243; National Natural Science Foundations of Guangxi Province, Nos. 2013GXNSFAA019251, 2014GXNSFDA118021 and 2014GXNSFAA118144; the Dawn Program of Shanghai Education Commission, No. 13SG19.

Correspondence to: Xi-Dai Long, Professor, Department of Liver Surgery, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1630 Dongfang Road, Pudong New District, Shanghai 200127, China. sjtulongxd@263.net

Received: 2016-06-22
Revised: 2016-07-13
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a highly prevalent malignant tumor. Abnormal glycogen metabolism, an important metabolism process in HCC, mainly results from the variant structure, function, and expression levels of the corresponding enzymes and proteins. This variation, also called metabolic reprogramming, can regulate glycogen metabolic pathway to promote HCC tumorigenesis. This review aims to summarize glycogen metabolism-regulated factors (including glucose transporters, glycogen synthase kinase 3 β , and glycogen phosphorylase) involved in glycogen metabolic reprogramming in HCC

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Glycogen metabolic reprogramming; Glucose transporter; Glycogen synthase kinase 3 β ; Glycogen phosphorylase

Lu J, Xia Q, Long XD. Glycogen metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma: An update. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3391-3397 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3391.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3391>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种高发恶性肿瘤, 糖原代谢则是肝脏内重要的代谢过程, 其涉及的多种酶和蛋

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 其发生与发展过程复杂, 涉及多个基因与蛋白. Warburg效应早在20世纪30年代已被发现, 而糖原代谢重编程对于肿瘤发生发展的重要性则是近年来才受到关注. 葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)、糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程中的研究目前尚有许多值得探索之处.

■同行评议者

崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所; 王凯峰, 副主任医师, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院

■ 研发前沿

GLUT-1的高表达可增强HCC细胞的葡萄糖摄取促进糖原合成及HCC生长,可能成为HCC治疗的潜在靶点;GSK-3 β 在HCC糖原重编程中作用的具体机制,以及PYGB与PYGL在HCC中表达量改变的意义,都是目前值得探讨的问题。

白在HCC发生过程中可发生结构、功能及表达水平的改变实现代谢重编程,进而调控整个糖原代谢网络使其适合HCC生长。本文主要总结葡萄糖转运体、糖原合成酶激酶3 β 、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子,近年来在糖原代谢重编程方面的研究进展。

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

关键词: 肝细胞癌; 糖原代谢重编程; 葡萄糖转运体; 糖原合成酶激酶3 β ; 糖原磷酸化酶

核心提示: 肝细胞癌发生过程中,葡萄糖转运体、糖原合成酶激酶3 β 、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子可发生结构功能或表达水平的改变实现代谢重编程,进而调控整个糖原代谢网络使其适合肝癌生长。

卢君, 夏强, 龙喜带. 肝细胞癌糖原代谢重编程的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3391-3397 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3391.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3391>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,且我国是HCC的高发地区。根据GLOBOCAN 2012的估计^[1],2012年世界HCC发病782451例,占同期世界癌症发病总数的5.6%;而中国发病394770例,占同期中国癌症发病总数的12.9%,该比重是世界水平的2.21倍。HCC的发生过程是涉及多个基因与蛋白的复杂过程,HCC细胞的代谢活动与正常细胞存在诸多差异,其中某些异常改变可能对HCC的发生发展有一定的作用。

20世纪30年代,德国生物化学家Warburg研究显示即使在有氧条件下肿瘤细胞仍然选择以糖酵解的方式产生能量,该现象被称为“瓦伯格效应”(Warburg effect)或“有氧糖酵解”^[2],随后的研究提示该效应的出现是肿瘤细胞内代谢相关酶基因活性和表达异常的结果,这种现象被称之为代谢重编程。近年来,关于糖原代谢重编程及其在HCC等肿瘤中的重要性越发受到研究者的关注,本文将对HCC在糖原代谢重编程及相关代谢酶等方面的研究进展作简要综述。

1 糖原代谢与代谢重编程

糖原是由葡萄糖结合而成的支链多糖,主要贮存于肝脏与骨骼肌内,是机体主要的能量来源。糖原代谢涉及到合成与分解两个过程,对于合成代谢来说,肝细胞或骨骼肌细胞首先通过葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)将葡萄糖转运到细胞内,然后在糖原合成酶等的作用下,以糖原生成蛋白为葡萄糖基的受体合成直链多糖^[3],在分支酶作用再合成支链多糖。当机体需要时,糖原可通过胞质途径和溶酶体途径两条途径进行分解,其中胞质途径是主要的分解代谢途径,糖原磷酸化酶和脱支酶为调控该途径的关键酶;糖原分解代谢过程可随机体不同生理状态而变化,在有氧条件下,可通过糖酵解方式进行分解代谢。但在一些疾病如肿瘤发生发展过程中,糖原的代谢存在异常变化,如即使在有氧条件下,肿瘤细胞也是通过糖酵解方式获得能量,可能机制是肿瘤细胞通过代谢重编程方式对糖原进行再调控。研究^[4]表明糖原代谢重编程可通过如下机制实现:通过影响GLUTs功能或表达而调节葡萄糖摄取,进而影响糖原的合成;通过影响一些酶如蛋白激酶A、磷酸化酶激酶、蛋白激酶C、蛋白激酶CK1H和CK2、糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)等的活性或表达而调节糖原合成酶的磷酸化状态,间接调节后者的活性,进而调控糖原代谢过程^[5];通过改变糖原磷酸化酶的脑型(brain-type glycogen phosphorylase, PYGB)与肝型(liver-type glycogen phosphorylase, PYGL)表达水平而影响分解代谢^[6]。此外,葡萄糖磷酸变位酶和葡萄糖-6-磷酸酶的异常也可能是重要原因,因为他们在糖原主要代谢产物葡糖-1-磷酸转变为葡萄糖-6-磷酸、进而转变成游离葡萄糖过程中发挥作用,他们缺乏或功能缺陷可导致糖原代谢异常,引起糖原贮积^[7-9]。流行病学调查表明葡萄糖-6-磷酸酶基因缺陷所引起的I型糖原贮积症患者比正常人更容易罹患肝腺瘤和HCC^[8,10-12],临床病理学研究进一步证实葡萄糖-6-磷酸酶活性与HCC肿瘤细胞去分化正相关,低分化HCC细胞者酶低活性,这些结果提示由于葡萄糖-6-磷酸酶缺陷所导致的HCC细胞摄取葡萄糖减少在肿瘤的演进中起重要作用^[13,14]。

2 GLUTs与HCC

GLUTs是由是由溶质载体2(solute carrier 2, SLC2)家族基因编码的内在膜蛋白, 属于主要协助转运蛋白超家族(major facilitator superfamily, MFS). 目前已确认GLUTs有14种同工型, 其广泛存在于人体内, 几乎每个细胞上都存在至少一种GLUTs的同工型, 因此普遍认为GLUTs是整个机体葡萄糖稳态的关键调控者. GLUTs在结构上具有高度同源性, 他们均由约500个氨基酸组成, 都有12个跨膜螺旋环、1个N-糖基化位点和1个相对较大的、中心的细胞质连接区, 并且N端和C端均位于细胞质内侧^[15]. 14种人GLUT蛋白有着不同的底物特异性, 参与肌醇^[16]、尿酸^[17]、氨基葡萄糖^[18]、抗坏血酸^[19]以及多种己糖的转运, 其中有11种同工型能在实验条件下转运葡萄糖, 但是多数GLUT蛋白的主要生理底物尚未确定^[20]. 基于片段相似性以及结构和功能特点, GLUTs被划分为3个不同类别: Class 1(GLUTs 1-4、14), Class 2 (GLUTs 5、7、9和11), 以及Class 3(GLUTs 6、8、10、12和HMIT). Class 1和Class 2的GLUTs在结构上与Class 3有明显的区别, 前两者的N-糖基化位点定位在第一个外表面连接区, 而后者定位在第五个外表面连接区.

在多种实体瘤细胞中都观察到了GLUT1和GLUT3的过表达现象, 可能与肿瘤加强有氧条件下葡萄糖摄取的行为有关^[21-23]. 在HCC细胞中, 同样发现GLUT1和GLUT3存在高表达(图1)^[24,25], 并且TGF- β 表达量的变化与GLUT1和GLUT3类似, 提示GLUT1和GLUT3表达增强可能是TGF- β 所诱导. Amann等^[4]研究发现GLUT1的表达水平能够影响其HCC细胞系的致癌性, 通过RNA干扰技术抑制GLUT1表达可损伤HCC细胞的生长及迁移能力, 并且下调葡萄糖摄取和乳酸分泌; 缺氧条件能进一步上调GLUT1在HCC细胞中的表达水平, 并且该诱导变化依赖于转录因子缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的活化. GLUT-1的表达量改变对HCC细胞的葡萄糖摄取有重要的调控作用, 对HCC的糖原代谢及生长存活影响显著, 因此GLUT-1可能成为高侵袭性肿瘤的一个新的治疗靶点. 2014年GLUT-1的晶体结构得以解析^[26], 为研发靶向GLUT1的治疗药物提供了指导方向. GLUT3与GLUT1有所不同, GLUT3在HCC细胞中的

过表达主要发生在间充质组织中, 而非上皮组织, 其表达可在上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中被诱导, 并且GLUT3可能在成功建立或维持EMT中起作用, 使肿瘤细胞获得更高的迁移和侵袭能力^[27,28].

3 GSK-3 β 与HCC

GSK-3是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸激酶, 普遍存在于哺乳动物真核细胞中. GSK-3有两种亚型: GSK-3 α 和GSK-3 β , 分别由不同的基因编码, 他们的激酶结构域具有98%的高度同源性, 但C端末端的76个残基仅有36%的同源性^[29]. GSK-3最初被发现的功能是对糖原合成酶活性的调控作用, GSK-3能够磷酸化糖原合成酶的位点3从而使其失活, 他对糖原合成酶持续的磷酸化作用是糖原合成酶在基础状态下一直保持在低活性水平的主要原因^[30]. 除了对糖原合成酶的调控之外, GSK-3 α 和GSK-3 β 的其他功能并不一致, 目前研究主要集中在GSK-3 β . 研究^[31]发现, 敲除小鼠的GSK-3 β 基因可导致胚胎死于严重的肝变性, 但是GSK-3 α 的存在无法补救此后果. 此外, GSK-3 β 还是多条信号通路中重要的信号分子, 参与细胞分裂、增殖、分化、凋亡等过程的调控, 其涉及的信号通路有Wnt/ β -catenin通路、PI3K/AKT通路、核因子 κ B信号通路等^[32,33], 其中PI3K/AKT通路在HCC发生的早期即被激活, Wnt/ β -catenin通路则是在后期被激活^[34], 这些信号通路的异常活化与肿瘤的发生、肿瘤细胞的增殖及恶性转化密切相关.

GSK-3 β 的活性可被AKT调节, AKT能够磷酸化GSK-3 β 的9号丝氨酸位点使之失活, 从而抑制GSK-3 β 对糖原合成酶的磷酸化, 上调糖原合成酶活性. 胰岛素能够通过PI3K/AKT途径使GSK-3 β 失活, 一般情况下, 这是胰岛素激活糖原合成酶的主要方式^[35,36]. 尽管已有实验显示糖原合成酶的活性在多种HCC细胞系中均下调^[37], 并且另有实验发现激活型的GSK-3 β 在HCC细胞中呈过表达(图1)^[38], 但是HCC细胞糖原代谢中GSK-3 β 表达与糖原合成酶活性并未发现明确的相关性, 原因可能是糖原合成酶的活性可能同时受其他信号蛋白所调控. 在敲除胰岛素受体1的HCC细胞中过表达AKT1依然能够上调糖原合成酶的活性, 但是糖原合成酶活性的上调与GSK-3 β 并没有相

■ 相关报道

研究表明GLUT-1的表达量改变对HCC细胞的葡萄糖摄取有重要的调控作用, 对HCC的糖原代谢及生长存活影响显著, 因此GLUT-1可能成为高侵袭性肿瘤的一个新的治疗靶点.

■创新盘点

糖原代谢重编程对于肿瘤的发生、发展有重要意义,近年来才被研究者们所关注,但是目前的研究十分有限,研究其机制有助于了解肿瘤的发生发展机制,为肿瘤治疗提供指引。

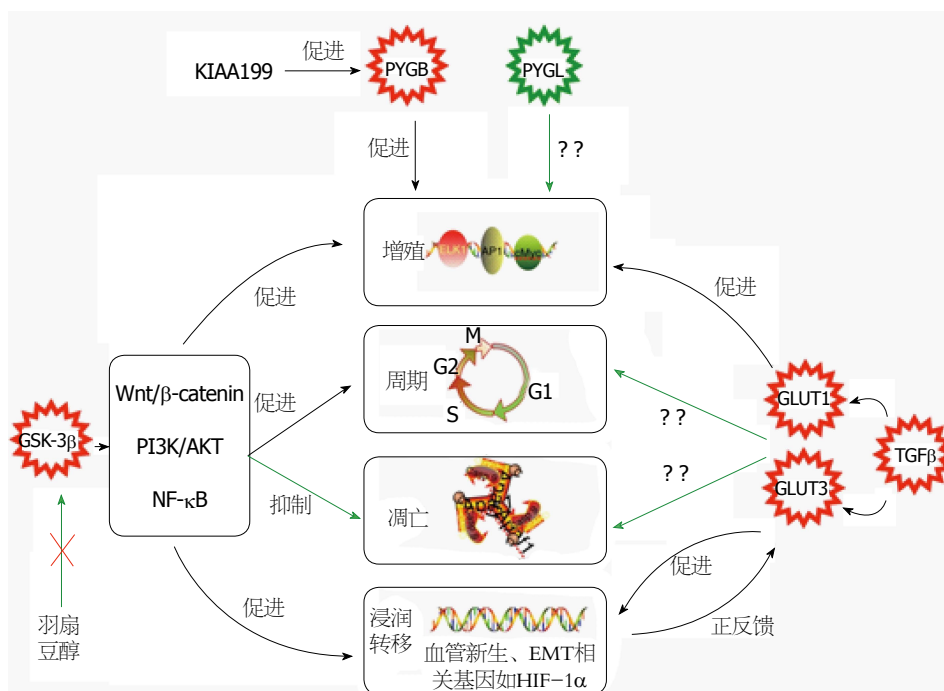


图1 糖原代谢重编程与肝细胞癌生物学行为. 红色星星代表重编程酶和基因激活或表达增加, 绿色星星代表重编程酶和基因抑制或表达减少. EMT: 上皮间质转化; HIF-1 α : 转录因子缺氧诱导因子1 α ; NF- κ B: 核因子 κ B.

关性^[39], 可能AKT能够通过其他途径使糖原合成酶活性增强, 进而促进糖原合成. 对于不同肿瘤的增殖, GSK-3 β 可能起相反的作用. 在某些肿瘤中, 例如乳腺癌^[40]、皮肤鳞癌^[41], 活化型GSK-3 β 对肿瘤的生长起抑制作用, 但是在HCC中截然相反, 失活型GSK-3 β 表达缺失, 而活化型GSK-3 β 呈现过表达^[38,42], 提示活化型的GSK-3 β 对HCC生长起到促进作用. 近来有研究显示羽扇豆醇可抑制GSK-3 β 磷酸化, HCC细胞增殖同时受到抑制, 提示GSK-3 β 失活能够抑制HCC细胞的生长^[43].

4 糖原磷酸化酶与HCC

糖原磷酸化酶是糖原分解的关键酶, 其作用于糖链的非还原端的 α -1, 4-糖苷键, 催化分解一个葡萄糖基, 生成葡糖-1-磷酸. 糖原磷酸化酶主要有3种同工型: 肌型(muscle-type glycogen phosphorylase, PYGM)、脑型(brain-type glycogen phosphorylase, PYGB)和肝型(liver-type glycogen phosphorylase, PYGL), 他们分别由3个不同的基因所编码. 其中PYGL与另外两种同工型都具有80%的同源性, 而PYGM与PYGB具有83%的同源性^[44]. 3种同工酶都为二聚体结构, 分别由841(PYGM)、862(PYGB)及846(PYGL)个氨基酸组成, 二聚体的每个亚基的中心都有一个磷酸吡哆醛辅

基以共价键与赖氨酸残基连接. 通过磷酸化糖原磷酸化酶的14号丝氨酸位点, 糖原磷酸化酶可由低活性的去磷酸化形式(GPb)转变为高活性的磷酸化形式(GPa), 此过程由磷酸化酶激酶(phosphorylase kinase, PhK)催化, 而后者为c-AMP依赖的蛋白激酶A和钙离子水平的升高所激活^[5,45-47]. 3种同工酶的生理功能有明显不同, PYGM主要功能是释放葡萄糖为肌肉收缩快速供能, PYGB可在短暂缺氧或低血糖时期释放葡萄糖, PYGL则主要为肝外组织提供游离葡萄糖, 调节血糖水平^[44,48].

通过抑制糖原磷酸酶活性, 阻碍糖原的降解, 能够抑制肿瘤细胞的增殖并且诱导其凋亡^[49]. 在正常肝细胞中主要的表达亚型是PYGL, 1972年Sako等^[6]学者研究发现在大鼠HCC细胞中主要表达的是PYGB, 而非PYGL(图1). 根据PYGB的生理功能, 该转变的发生可能与HCC细胞缺氧或葡萄糖含量不足有关, 但目前尚无研究能够阐明相应机制. Terashima等^[50]研究发现, 在胃癌及HCC细胞系中, KIAA1199能够作用于糖原磷酸化酶激酶B, 通过增强PYGB活性使肿瘤的糖原分解代谢增强, 同时发现肿瘤的生长受到促进. 目前PYGL在HCC中的相关研究较少, 尚待进一步探索, 但是已在其他肿瘤细胞中发现PYGL对肿瘤生长的重要作用, Favaro等^[51]学者发现在缺氧的脑胶质瘤、乳腺

癌以及结肠癌细胞中, PYGL的消耗使得糖原累积, 导致氧化应激, 诱导衰老, 影响肿瘤生长。

5 结论

糖原代谢过程涉及多种酶和蛋白, HCC发生过程中这些酶和蛋白可发生结构功能及表达的改变实现代谢重编程, 进而调控整个糖原代谢网络使其适合HCC生长。当前的研究显示, GLUT-1的高表达可增强HCC细胞的葡萄糖摄取促进糖原合成及HCC生长, 可能成为HCC治疗的潜在靶点; HCC细胞糖原合成酶活性与GSK-3 β 的关系尚未发现明确的相关性, 可能因为糖原合成酶同时受到其他信号蛋白调控; PYGB取代PYGL成为主要表达的糖原磷酸化酶亚型是HCC细胞的特征, 但发生这一转变的具体机制尚不明确。以上存疑之处若能够阐明, 将有助于进一步理解HCC的糖原代谢重编程及其对HCC发生发展的意义, 从而对HCC的治疗提出新的可能性。

6 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
- 2 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-314 [PMID: 13298683]
- 3 Benarroch EE. Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology* 2010; 74: 919-923 [PMID: 20231669 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e44b]
- 4 Amann T, Maegdefrau U, Hartmann A, Agaimy A, Marienhagen J, Weiss TS, Stoeltzing O, Warnecke C, Schölmerich J, Oefner PJ, Kreutz M, Bosserhoff AK, Hellerbrand C. GLUT1 expression is increased in hepatocellular carcinoma and promotes tumorigenesis. *Am J Pathol* 2009; 174: 1544-1552 [PMID: 19286567 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080596]
- 5 Loughlin WA. Recent advances in the allosteric inhibition of glycogen phosphorylase. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 1139-1155 [PMID: 20716052]
- 6 Sato K, Morris HP, Weinhouse S. Phosphorylase: a new isozyme in rat hepatic tumors and fetal liver. *Science* 1972; 178: 879-881 [PMID: 4343699]
- 7 Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2541-2553 [PMID: 17552001]
- 8 Wolfsdorf JL, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 95-102 [PMID: 12618563]
- 9 Jeon JY, Lee H, Park J, Lee M, Park SW, Kim JS, Lee M, Cho B, Kim K, Choi AM, Kim CK, Yun

- M. The regulation of glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase by autophagy in low-glycolytic hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 463: 440-446 [PMID: 26036577 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.103]
- 10 Bannasch P, Hacker HJ, Klimek F, Mayer D. Hepatocellular glycogenosis and related pattern of enzymatic changes during hepatocarcinogenesis. *Adv Enzyme Regul* 1984; 22: 97-121 [PMID: 6591771]
- 11 Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993; 152 Suppl 1: S63-S70 [PMID: 8391447]
- 12 Limmer J, Fleig WE, Leupold D, Bittner R, Ditschuneit H, Beger HG. Hepatocellular carcinoma in type I glycogen storage disease. *Hepatology* 1988; 8: 531-537 [PMID: 2453430]
- 13 Calderaro J, Labrune 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]
- 14 Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura Y, Tanaka A, Yamaoka Y, Yamamoto K, Konishi J. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1811-1817 [PMID: 7562048]
- 15 Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE, Lodish HF. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-945 [PMID: 3839598]
- 16 Uldry M, Ibberson M, Horisberger JD, Chatton JY, Riederer BM, Thorens B. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J* 2001; 20: 4467-4477 [PMID: 11500374 DOI: 10.1093/emboj/20.16.4467]
- 17 So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; 120: 1791-1799 [PMID: 20516647 DOI: 10.1172/JCI42344]
- 18 Maher F, Harrison LC. Hexose specificity for downregulation of HepG2/brain-type glucose transporter gene expression in L6 myocytes. *Diabetologia* 1990; 33: 641-648 [PMID: 2076796]
- 19 Lee YC, Huang HY, Chang CJ, Cheng CH, Chen YT. Mitochondrial GLUT10 facilitates dehydroascorbic acid import and protects cells against oxidative stress: mechanistic insight into arterial tortuosity syndrome. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3721-3733 [PMID: 20639396 DOI: 10.1093/hmg/ddq286]
- 20 Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E141-E145 [PMID: 20009031 DOI: 10.1152/ajpendo.00712.2009]
- 21 Ramani P, Headford A, May MT. GLUT1 protein expression correlates with unfavourable histologic category and high risk in patients with neuroblastic tumours. *Virchows Arch* 2013; 462: 203-209 [PMID: 23307190 DOI: 10.1007/s00428-012-1370-4]
- 22 Shim BY, Jung JH, Lee KM, Kim HJ, Hong

应用要点

本文进一步明确GLUTs、GSK-3 β 、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程中的作用机制, 能够为HCC的治疗带来新方向。

■名词解释

代谢重编程: 德国生理学家Otto Warburg发现, 某些癌细胞即使在有氧环境下也依赖葡萄糖的无氧酵解提供能量, 称为Warburg效应, 是肿瘤细胞内代谢相关酶基因活性和表达异常的结果, 即代谢重编程, 此现象在肿瘤的糖原代谢、核酸代谢以及脂类代谢过程均存在。

- SH, Kim SH, Sun DS, Cho HM. Glucose transporter 1 (GLUT1) of anaerobic glycolysis as predictive and prognostic values in neoadjuvant chemoradiotherapy and laparoscopic surgery for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 375-383 [PMID: 22847606 DOI: 10.1007/s00384-012-1542-3]
- 23 Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter Glut1 in human cancers. *Cancer Res* 1996; 56: 1164-1167 [PMID: 8640778]
- 24 Su TS, Tsai TF, Chi CW, Han SH, Chou CK. Elevation of facilitated glucose-transporter messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 11: 118-122 [PMID: 2153092]
- 25 Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 223-230 [PMID: 2372287]
- 26 Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, Yan C, Hu M, Yan N. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature* 2014; 510: 121-125 [PMID: 24847886 DOI: 10.1038/nature13306]
- 27 Masin M, Vazquez J, Rossi S, Groeneveld S, Samson N, Schwalie PC, Deplancke B, Frawley LE, Gouttenoire J, Moradpour D, Oliver TG, Meylan E. GLUT3 is induced during epithelial-mesenchymal transition and promotes tumor cell proliferation in non-small cell lung cancer. *Cancer Metab* 2014; 2: 11 [PMID: 25097756 DOI: 10.1186/2049-3002-2-11]
- 28 Park SY, Kim HS, Kim NH, Ji S, Cha SY, Kang JG, Ota I, Shimada K, Konishi N, Nam HW, Hong SW, Yang WH, Roth J, Yook JI, Cho JW. Snail1 is stabilized by O-GlcNAc modification in hyperglycaemic condition. *EMBO J* 2010; 29: 3787-3796 [PMID: 20959806 DOI: 10.1038/emboj.2010.254]
- 29 Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J* 1990; 9: 2431-2438 [PMID: 2164470]
- 30 Roach PJ. Control of glycogen synthase by hierarchal protein phosphorylation. *FASEB J* 1990; 4: 2961-2968 [PMID: 2168324]
- 31 Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett JR. Requirement for glycogen synthase kinase-3beta in cell survival and NF-kappaB activation. *Nature* 2000; 406: 86-90 [PMID: 10894547 DOI: 10.1038/35017574]
- 32 Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 166-172 [PMID: 17349698 DOI: 10.1016/j.tips.2007.02.006]
- 33 Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003; 116: 1175-1186 [PMID: 12615961]
- 34 Chung W, Kim M, de la Monte S, Longato L, Carlson R, Slagle BL, Dong X, Wands JR. Activation of signal transduction pathways during hepatic oncogenesis. *Cancer Lett* 2016; 370: 1-9 [PMID: 26433160 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.016]
- 35 Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995; 378: 785-789 [PMID: 8524413 DOI: 10.1038/378785a0]
- 36 Qiao M, Sheng S, Pardee AB. Metastasis and AKT activation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2991-2996 [PMID: 18818526 DOI: 10.4161/cc.7.19.6784]
- 37 Sato K, Morris HP, Weinhouse S. Characterization of glycogen synthetases and phosphorylases in transplantable rat hepatomas. *Cancer Res* 1973; 33: 724-733 [PMID: 4348773]
- 38 Mai W, Kawakami K, Shakoori A, Kyo S, Miyashita K, Yokoi K, Jin M, Shimasaki T, Motoo Y, Minamoto T. Deregulated GSK3[beta] sustains gastrointestinal cancer cells survival by modulating human telomerase reverse transcriptase and telomerase. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6810-6819 [PMID: 19903789 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0973]
- 39 Varma S, Khandelwal RL. Overexpression of Akt1 upregulates glycogen synthase activity and phosphorylation of mTOR in IRS-1 knockdown HepG2 cells. *J Cell Biochem* 2008; 103: 1424-1437 [PMID: 17721885 DOI: 10.1002/jcb.21525]
- 40 Farago M, Dominguez I, Landesman-Bollag E, Xu X, Rosner A, Cardiff RD, Seldin DC. Kinase-inactive glycogen synthase kinase 3beta promotes Wnt signaling and mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 2005; 65: 5792-5801 [PMID: 15994955 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1021]
- 41 Ma C, Wang J, Gao Y, Gao TW, Chen G, Bower KA, Odetallah M, Ding M, Ke Z, Luo J. The role of glycogen synthase kinase 3beta in the transformation of epidermal cells. *Cancer Res* 2007; 67: 7756-7764 [PMID: 17699780 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4665]
- 42 Gotoh J, Obata M, Yoshie M, Kasai S, Ogawa K. Cyclin D1 over-expression correlates with beta-catenin activation, but not with H-ras mutations, and phosphorylation of Akt, GSK3 beta and ERK1/2 in mouse hepatic carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2003; 24: 435-442 [PMID: 12663502]
- 43 Zhang L, Tu Y, He W, Peng Y, Qiu Z. A novel mechanism of hepatocellular carcinoma cell apoptosis induced by lupeol via Brain-Derived Neurotrophic Factor Inhibition and Glycogen Synthase Kinase 3 beta reactivation. *Eur J Pharmacol* 2015; 762: 55-62 [PMID: 26004524 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.030]
- 44 Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ. The family of glycogen phosphorylases: structure and function. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989; 24: 69-99 [PMID: 2667896 DOI: 10.3109/10409238909082552]
- 45 Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem* 1976; 45: 167-189 [PMID: 183599 DOI: 10.1146/annurev.bi.45.070176.001123]
- 46 Agius L. Physiological control of liver glycogen metabolism: lessons from novel glycogen phosphorylase inhibitors. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 1175-1187 [PMID: 20716056]
- 47 Donnier-Maréchal M, Vidal S. Glycogen phosphorylase inhibitors: a patent review (2013 - 2015). *Expert Opin Ther Pat* 2016; 26: 199-212 [PMID: 26666989 DOI: 10.1517/13543776.2016.1131268]
- 48 Agius L. Role of glycogen phosphorylase in

- liver glycogen metabolism. *Mol Aspects Med* 2015; 46: 34-45 [PMID: 26519772 DOI: 10.1016/j.mam.2015.09.002]
- 49 Lee WN, Guo P, Lim S, Bassilian S, Lee ST, Boren J, Cascante M, Go VL, Boros LG. Metabolic sensitivity of pancreatic tumour cell apoptosis to glycogen phosphorylase inhibitor treatment. *Br J Cancer* 2004; 91: 2094-2100 [PMID: 15599384 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602243]
- 50 Terashima M, Fujita Y, Togashi Y, Sakai K, De Velasco MA, Tomida S, Nishio K. KIAA1199 interacts with glycogen phosphorylase kinase

- β -subunit (PHKB) to promote glycogen breakdown and cancer cell survival. *Oncotarget* 2014; 5: 7040-7050 [PMID: 25051373 DOI: 10.18632/oncotarget.2220]
- 51 Favaro E, Bensaad K, Chong MG, Tennant DA, Ferguson DJ, Snell C, Steers G, Turley H, Li JL, Günther UL, Buffa FM, McIntyre A, Harris AL. Glucose utilization via glycogen phosphorylase sustains proliferation and prevents premature senescence in cancer cells. *Cell Metab* 2012; 16: 751-764 [PMID: 23177934 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.10.017]

同行评价

本文主要对GLUTs、GSK-3 β 、糖原磷酸化酶等糖原代谢调控因子在HCC糖原代谢重编程方面的研究进展进行了一个简要总结和综述, 整篇综述叙述条理清晰, 重点突出, 基本反映了近来HCC糖原代谢的一些研究趋势, 对HCC糖原代谢研究有一定的参考价值。

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T₁, 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}, Vd, 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.

铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光

背景资料

随着肥胖在全球范围内的流行, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已经成为最常见的慢性肝脏疾病, 并可以进展为肝纤维化和肝硬化等晚期肝病。铁代谢作为机体代谢的一部分, 能够调节机体的糖脂代谢和炎症反应, 越来越多的证据显示铁超载可能参与了NAFLD的发生与发展。

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光, 上海中医药大学脾胃病研究所 上海中医药大学附属龙华医院消化内科 上海市 200032

舒祥兵, 主要从事非酒精性脂肪性肝病的机制与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273727, 81302927; 上海市教委科研创新一般基金资助项目, No. 14YZ054。

作者贡献分布: 本文综述由舒祥兵完成; 黄杰参与文献准备; 张莉与季光审核。

通讯作者: 季光, 教授, 主任医师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学脾胃病研究所。jiliver@vip.sina.com 电话: 021-64385700x9503

收稿日期: 2016-06-22

修回日期: 2016-07-12

接受日期: 2016-07-19

在线出版日期: 2016-08-08

Published online: 2016-08-08

Abstract

As a component of the multiple hits, iron overload plays an important role in the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Iron overload could affect glucose, lipid, energy metabolism and inflammatory reaction. This paper reviews the relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease, in order to clarify how and why iron overload influences the progression of NAFLD.

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

Key Words: Iron overload; Non-alcoholic fatty liver disease; Oxidative stress; Glucose and lipid metabolism

Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update

Xiang-Bing Shu, Li Zhang, Jie Huang, Guang Ji

Xiang-Bing Shu, Li Zhang, Jie Huang, Guang Ji, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Nature Science Foundations of China, Nos. 81273727 and 81302927; Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 14YZ054.

Correspondence to: Guang Ji, Professor, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2016-06-22

Revised: 2016-07-12

Accepted: 2016-07-19

Shu XB, Zhang L, Huang J, Ji G. Relationship between iron overload and nonalcoholic fatty liver disease: An update. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3398-3403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3398.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3398>

摘要

作为多重打击的一部分, 铁超载在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生发展过程中起到重要作用。铁超载影响机体的糖、脂、能量代谢以及炎症反应。因此本文就铁超载与NAFLD的关系加以综述, 以期能阐明铁超载对NAFLD的代谢调节机制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

同行评议者

郭卉, 主任医师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁超载; 非酒精性脂肪性肝病; 氧化应激; 糖脂代谢

核心提示: 对于非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的治疗, 目前还缺少既安全又有效的手段, NAFLD患者常伴有全身的糖、脂和铁代谢紊乱。铁清除疗法与其他药物的联合应用可能是一种行之有效的方法。

舒祥兵, 张莉, 黄杰, 季光. 铁超载与非酒精性脂肪性肝病的关系及其作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3398-3403 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3398.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3398>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以超过5%的肝细胞大泡性脂肪变为主要病理表现的临床综合征, 包括单纯性脂肪肝和脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH), 以及相关的肝纤维化/肝硬化甚至是肝细胞肝癌^[1,2]。普遍认可的NAFLD形成的“二次打击”学说认为胰岛素抵抗和氧化应激是NAFLD的主要发病机制^[3]。最近比较流行的多重打击学说提示铁代谢紊乱与糖脂代谢紊乱、氧化应激、内质网应激、线粒体功能失调以及肠源性内毒素等一同参与了NAFLD的发生和发展。铁对人体至关重要, 而肝脏不仅可以产生相关铁蛋白来维持全身系统的铁平衡, 还可以储存多余的铁以减轻其他脏器的负担, 然而铁超载可以加重氧化应激、炎症反应和影响机体糖脂代谢, 加重肝脏负担, 所以铁超载会对肝脏产生消极影响^[4]。本文通过整理相关文献报导, 以期能够阐明铁超载在NAFLD发生与发展中的作用。

1 铁超载与氧化应激、炎症反应及糖脂代谢

1.1 铁超载和氧化应激、炎症反应 在人体中铁的吸收与转运是一个复杂的过程, 铁通过消化道完成摄取与排出, 通过呼吸道完成氧化代谢^[5]。作为主要的代谢器官, 肝脏可以通过很多途径调节铁平衡, 铁转运蛋白(Ferroportin)可以把细胞中的铁转运到循环中。铁调素(Hepcidin)是肝脏分泌的一种肽类激素, Nemeth等^[6]发现铁能

够调节Hepcidin的分泌, 分泌的Hepcidin通过降解Ferroportin抑制细胞铁转出。Hepcidin控制着十二指肠铁的吸收和单核巨噬细胞系统铁的释放。在肝脏中, 铁主要储存在库普弗细胞(Kupffer cells)中, 铁堆积能够使其活化从而产生促炎性因子, Hepcidin表达水平增高, 引起氧化应激和炎症反应, 导致细胞凋亡和坏死^[7]。同样的, 在体外培养的HepG2细胞中, 铁超载能够诱导氧化应激, 同时能够增加细胞的脂质沉积^[8]。Finberg等^[9]发现白介素-1(interleukine 1, IL-1)和IL-6等促炎症因子能够激活Hepcidin的转录。Verga Falzacappa等^[10]进一步研究发现IL-6可以通过IL-6/STAT3信号通路调节Hepcidin的表达, 表明炎症反应同样也可以加重肝脏的铁沉积。当肝脏铁超载时, 可以通过Fenton反应产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 打破细胞的氧化还原平衡, 产生慢性氧化应激和脂质过氧化, 损伤肝细胞的DNA、脂质、蛋白和一些微小的抗氧化分子, 导致肝细胞炎症坏死和凋亡^[11,12]。同时Vecchi等^[13]发现氧化应激还能够通过诱导Hepcidin的表达从而调节铁代谢, 因此铁超载、氧化应激和炎症反应是一个恶性循环, 而铁超载在NAFLD进展中起着中介作用。

1.2 铁超载和糖脂代谢紊乱 NAFLD被认为是代谢综合征在肝脏中的表现, 许多体内外研究表明铁超载能够直接影响脂代谢^[14]。Graham等^[15]在铁超载的小鼠中发现, 肝脏铁超载通过影响3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的转录活性, 从而增加胆固醇的合成。与此相反的是, Brunet等^[16]发现在铁超载的大鼠模型中, 虽然增加了酰基辅酶A胆固醇酰基转移酶的表达和降低了HMG-CoA还原酶的表达, 但是肝脏的胆固醇堆积并没有明显改变。上述不同的研究结果表明许多因素可能会影响铁超载和脂代谢的关系。由于糖异生信号通路可以通过Hepcidin调节铁代谢, 提示铁超载和糖代谢具有相关性^[17], 同时Choi等^[18]也发现铁超载通过影响糖异生相关基因的表达, 从而增加血糖、胰岛素抵抗和脂质堆积, 影响糖异生相关基因的表达。也有研究发现血清铁蛋白(ferritin)和胰岛素的敏感性、胰岛素的分泌、总胆固醇以及血清甘油三酯具有相关性^[19,20]。在糖尿病患者中, 血清脂联素水平与体质量指数、血清甘油三酯和ferritin水平相关, 而血清ferritin和脂联素的关系最为密切^[21]。在脂肪细胞中, 铁能够诱

■ 研究前沿

近年来, 随着对NAFLD发病机制的进一步了解, 铁清除(放血和螯合剂)疗法治疗NAFLD的临床研究正在逐步展开, 鉴于目前NAFLD发病机制的多样化, 铁清除疗法可能是NAFLD药物治疗的一个有益补充。

■ 相关报道

不同的动物和临床试验研究发现, NAFLD常伴有铁超载的发生, 不同的NAFLD动物模型, 其铁超载的表现不一样。铁剂能够促进NAFLD向脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肝纤维化发展, 虽然NAFLD患者的日常铁摄入量明显高于正常人, 不过铁清除疗法治疗NAFLD的临床研究却出现相互矛盾的结果, 铁清除疗法是否有益于NAFLD患者还存在争议。

■ 创新盘点

本文总结了铁超载和NAFLD的关系, 以及铁清除疗法治疗NAFLD患者的临床研究报导, 阐述了铁超载调节NAFLD的作用机制, 为铁清除疗法治疗NAFLD提供理论和临床依据。

导胰岛素抵抗和抑制脂肪分解^[22,23]。在HepG2细胞中, 游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)和铁剂刺激可以增加细胞的脂质堆积和影响脂肪酸 β 氧化相关基因的表达, 当铁超载改善时, 能够通过AKT/PKB(protein kinase B)信号通路增加胰岛素受体的活性, 改善糖代谢紊乱^[24]。对5位不伴有糖尿病的遗传性血色病患者的临床研究也发现, 改善铁超载, 可以增加胰岛素的分泌^[25]。

2 铁超载和NAFLD的关系

2.1 铁超载与NAFLD动物模型 在methionine-and choline-deficient(MCD)加铁剂诱导的铁超载NAFLD大鼠模型中, 与正常饮食大鼠相比, 虽然其肝脏脂肪堆积和脂质过氧化产物降低, 但是其肝脏坏死性炎症和中央静脉周围纤维化水平明显增加^[26]。在db/db小鼠中, 给予铁剂可以诱导肝脏氧化应激、免疫细胞的活化以及肝脏气球样变性, 从而导致NASH的发生^[27]。Meli等^[28]随后在高脂饮食诱导的铁超载NAFLD大鼠中发现, 与正常饮食大鼠相比, 其血清转铁蛋白饱和度、ferritin及Ferroportin水平明显降低, 并伴随着血清Hepcidin、肝脏铁堆积、肝脏炎症及氧化应激水平的升高。在高脂高能量饮食模型中, 同样伴随着铁代谢的紊乱, 进一步分析发现, 肝脏铁超载和胰岛素抵抗相关^[29]。同样的, 在胆碱缺乏饮食小鼠中, 其血清Hepcidin和Ferroportin水平呈负相关, 且铁堆积和肝脏脂肪变性相关^[30]。Shpyleva等^[31]进一步发现在MCD诱导的NASH模型中, 不同的动物品系会导致铁超载动物模型的相关特性有差别。

2.2 铁超载与NAFLD患者 肝脏铁是产生氧化应激的原料并能导致肝细胞功能的损伤, 尽管铁超载和NAFLD的关系还存在争议^[32-34], 但是很多研究发现铁超载和NAFLD的发生发展密切相关^[35,36], 一项大样本的临床研究发现, 与正常人相比, NAFLD患者的日常铁、血红素铁和非血红素铁的摄入量明显升高, 进一步分析发现, 日常过多的铁和血红素铁的摄入是NAFLD的危险因素^[37]。血清铁反应了人体铁的储存, 其升高预示着铁超载的发生^[38]。有研究发现, 在NAFLD患者中, 有30%患者的血清ferritin水平升高, 且与血清ferritin正常的NAFLD患者比, 血清ferritin升高的NAFLD患者的血清谷丙转

氨酶(alanine aminotransferase, ALT), 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)以及谷氨酰转肽酶(galactosyl glucosyl transferase, GGT)水平明显升高, 肝脏脂肪变性、玻璃样变等更加严重, 同时血清ferritin可以作为NAFLD患者向NASH和纤维化进展的独立预测指标^[39,40]。对299例伴有和不伴有代谢综合征的NAFLD患者的研究虽然发现血清铁和ferritin在这两组患者之间没有明显差异, 但是在NAFLD患者中, 血清ferritin和ALT及AST水平呈正相关^[34]。Radmard等^[35]发现与肝酶水平低的男性NAFLD患者比, 肝酶水平高的男性患者铁堆积更加明显, 然而在女性患者中, 并没有发现这种相关性。此外, 肝脏铁超载能够加重肝脏损伤, 增加NAFLD进展为肝纤维化的风险^[41,42]。Sorrentino等^[43]进一步发现在NAFLD相关的纤维化患者中, 肝脏铁超载还与肝细胞肝癌的进展有关。除了血清ferritin, 高Hepcidin水平同样能够导致铁超载的发生。与正常人相比, NAFLD患者的尿液和肝脏Hepcidin的基因表达水平明显升高, 且两者的水平与肝脏铁堆积的程度相关^[44]。同时Aigner等^[45]发现NAFLD患者的肝脏铁转出相关蛋白的表达明显降低, Hepcidin的基因水平明显升高, 高Hepcidin水平与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)及肝脏铁堆积相关。表明增加Hepcidin的生成可以导致肝脏铁转出障碍, 从而诱导肝脏铁堆积。冯焯等^[46]对60例NAFLD患者的相关性分析发现铁超载并不与NAFLD发生直接联系, 铁超载可能通过炎症为中介引起脂质过氧化异常和脂代谢紊乱来影响NAFLD的发生与发展。上述研究提示铁超载介导的氧化应激和炎症反应等与其他因素共同作用于肝脏, 导致NAFLD的发生和发展^[47]。

2.3 铁清除与NAFLD的治疗 有研究发现在HepG2细胞和大鼠肝脏中, 螯合剂作为一种有效的铁清除剂能够增加糖的吸收和利用, 进而活化胰岛素信号通路, 增加胰岛素的敏感性^[24]。此外, 放血疗法也能够降低血清ferritin, 转铁蛋白饱和度, TNF- α 水平和肝脏铁堆, 从而改善肝功能^[45]。在NAFLD合并糖耐量损伤的患者中, 1 mo的放血疗法诱导的铁清除能够改善患者的空腹血糖、肝功能和增加胰岛素的敏感性^[48]。Valenti等^[49]对198例没有合并糖尿病的NAFLD患者的研究同样发现6-8 mo的放血疗

法可以改善胰岛素抵抗和肝功能. 日本一项研究发现放血疗法在没有降低患者体重的情况下, 不仅可以明显改善NASH患者的肝功能, 同时并没有发现任何明显的不良反应^[50]. 一项对38例NAFLD伴有高铁蛋白血症患者的随机对照研究也发现, 与生活方式调节相比, 放血疗法可以明显改善患者的肝功能和糖耐量^[51]. 然而, 在另一项研究中, 4 mo的放血疗法虽然可以改善NAFLD患者的血清ferritin、转铁蛋白饱和度及胰岛素抵抗, 但对肝功能和体重则没有明显影响^[52]. 最新一项随机对照研究也发现虽然6 mo放血疗法可以明显降低NAFLD患者的血清ferritin水平, 但是并不能改善患者的肝功能、肝脏脂质堆积和胰岛素抵抗^[53]. 上述不同的研究结果表明, 铁清除疗法对NAFLD患者是否有疗效还存在争议, 但是针对合并铁超载的NAFLD患者, 铁清除疗法不失为一种行之有效的改善NAFLD的治疗手段, 由于不同种族和人群的NAFLD患者表现出不同的临床特性, 所以必须把握适量和个性化治疗的原则, 以免造成贫血、组织缺氧等其他问题. 特别需要注意的是, NAFLD合并心脏损伤的患者应更加注意放血疗法可能带来的不良反应.

3 结论

肝脏铁超载作为铁代谢紊乱在肝脏中的表现, 能够增加氧化应激、炎症反应和影响糖脂代谢, 提示铁超载可能与NAFLD的发生发展密切相关. 到目前为止, 虽然铁超载和NAFLD的关系还存在争议, 但是许多临床研究表明, 铁清除治疗能够改善NAFLD患者肝功能和糖代谢紊乱. 虽然NAFLD患者并不全部表现为铁超载, 但是糖、脂质等能量代谢过程中始终伴随着铁代谢的动态平衡. 因此在NAFLD的早期就注意改善铁超载可能是有效防范单纯性脂肪肝病向NASH、肝纤维化、肝癌转变的切入点, 铁清除疗法对NAFLD的防治可能是一个有益的补充.

4 参考文献

- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419 [PMID: 10348825 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8]
- Singer C, Stancu P, Coşoveanu S, Botu A. Non-alcoholic Fatty liver disease in children. *Curr*

- Health Sci J* 2014; 40: 170-176 [PMID: 25729601 DOI: 10.12865/CHSJ.40.03.03]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- Anderson ER, Shah YM. Iron homeostasis in the liver. *Compr Physiol* 2013; 3: 315-330 [PMID: 23720289 DOI: 10.1002/cphy.c120016]
- 刘秀红. 铁代谢障碍的分子生物学机制. 国外医学: 医学地理分册 1995; 16: 118-21
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093 [PMID: 15514116 DOI: 10.1126/science.1104742]
- Ikura Y, Ohsawa M, Suekane T, Fukushima H, Itabe H, Jomura H, Nishiguchi S, Inoue T, Naruko T, Ehara S, Kawada N, Arakawa T, Ueda M. Localization of oxidized phosphatidylcholine in nonalcoholic fatty liver disease: impact on disease progression. *Hepatology* 2006; 43: 506-514 [PMID: 16496325 DOI: 10.1002/hep.21070]
- Cabrita M, Pereira CF, Rodrigues P, Cardoso EM, Arosa FA. Altered expression of CD1d molecules and lipid accumulation in the human hepatoma cell line HepG2 after iron loading. *FEBS J* 2005; 272: 152-165 [PMID: 15634340 DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04387.x]
- Finberg KE. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 208-214 [PMID: 23426198 DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835f5a47]
- Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007; 109: 353-358 [PMID: 16946298 DOI: 10.1182/blood-2006-07-033969]
- Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, Fujii S. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 32-40 [PMID: 18172249 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1614]
- Meneghini R. Iron homeostasis, oxidative stress, and DNA damage. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 783-792 [PMID: 9296456 DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00016-6]
- Vecchi C, Montosi G, Zhang K, Lamberti I, Duncan SA, Kaufman RJ, Pietrangelo A. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science* 2009; 325: 877-880 [PMID: 19679815 DOI: 10.1126/science.1176639]
- Ahmed U, Latham PS, Oates PS. Interactions between hepatic iron and lipid metabolism with possible relevance to steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4651-4658 [PMID: 23002334 DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4651]
- Graham RM, Chua AC, Carter KW, Delima RD, Johnstone D, Herbison CE, Firth MJ, O'Leary R, Milward EA, Olynyk JK, Trinder D. Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis. *Hepatology* 2010; 52: 462-471 [PMID: 20683946 DOI: 10.1002/hep.23712]
- Brunet S, Thibault L, Delvin E, Yotov W,

应用要点

铁清除疗法作为NAFLD治疗的方法之一, 可能更适用于伴有铁超载的NAFLD患者. 由于不同的NAFLD患者表现出不同的临床特点, 临床应用时须把握适量和个性化原则, 以免造成贫血等不良反应.

■名词解释

铁超载: 又称铁负荷过多, 是指由于铁的供给超过铁的需要, 而引起体内总铁量过多, 广泛沉积于人体一些器官 (尤其是心脏、肝脏) 和组织的实质细胞, 常伴有纤维组织显著增生, 导致多脏器功能损害。按发病原因的不同, 铁超载分为原发性 (遗传性血色病)、继发性和局限性三类。

- Bendayan M, Levy E. Dietary iron overload and induced lipid peroxidation are associated with impaired plasma lipid transport and hepatic sterol metabolism in rats. *Hepatology* 1999; 29: 1809-1817 [PMID: 10347124 DOI: 10.1002/hep.510290612]
- 17 Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol* 2015; 7: 177-188 [PMID: 25729473 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.177]
- 18 Choi JS, Koh IU, Lee HJ, Kim WH, Song J. Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1634-1644 [PMID: 23643521 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.02.004]
- 19 Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem* 2005; 51: 1201-1205 [PMID: 15976100 DOI: 10.1373/clinchem.2004.046847]
- 20 Galan P, Noisette N, Estaquio C, Czernichow S, Mennen L, Renversez JC, Briançon S, Favier A, Hercberg S. Serum ferritin, cardiovascular risk factors and ischaemic heart diseases: a prospective analysis in the SU.VI.MAX (SUPplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) cohort. *Public Health Nutr* 2006; 9: 70-74 [PMID: 16480536 DOI: 10.1079/PHN2005826]
- 21 Ku BJ, Kim SY, Lee TY, Park KS. Serum ferritin is inversely correlated with serum adiponectin level: population-based cross-sectional study. *Dis Markers* 2009; 27: 303-310 [PMID: 20075513 DOI: 10.3233/DMA-2009-0676]
- 22 Rumberger JM, Peters T, Burrington C, Green A. Transferrin and iron contribute to the lipolytic effect of serum in isolated adipocytes. *Diabetes* 2004; 53: 2535-2541 [PMID: 15448081 DOI: 10.2337/diabetes.53.10.2535]
- 23 Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism* 2006; 55: 1042-1045 [PMID: 16839839 DOI: 10.1016/j.metabol.2006.03.015]
- 24 Dongiovanni P, Valenti L, Ludovica Fracanzani A, Gatti S, Cairo G, Fargion S. Iron depletion by deferoxamine up-regulates glucose uptake and insulin signaling in hepatoma cells and in rat liver. *Am J Pathol* 2008; 172: 738-747 [PMID: 18245813 DOI: 10.2353/ajpath.2008.070097]
- 25 Abraham D, Rogers J, Gault P, Kushner JP, McClain DA. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis. *Diabetologia* 2006; 49: 2546-2551 [PMID: 17019598 DOI: 10.1007/s00125-006-0445-7]
- 26 Kirsch R, Sijtsma HP, Tlali M, Marais AD, Hall Pde L. Effects of iron overload in a rat nutritional model of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1258-1267 [PMID: 17105592 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01329.x]
- 27 Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken BD, Nelson JE, Washington S, Westerman M, Yeh MM, Kowdley KV. Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G117-G127 [PMID: 26564716 DOI: 10.1152/ajpgi.00246.2015]
- 28 Meli R, Mattace Raso G, Irace C, Simeoli R, Di Pascale A, Paciello O, Pagano TB, Calignano A, Colonna A, Santamaria R. High Fat Diet Induces Liver Steatosis and Early Dysregulation of Iron Metabolism in Rats. *PLoS One* 2013; 8: e66570 [PMID: 23805238 DOI: 10.1371/journal.pone.0066570]
- 29 Le Guenno G, Chanséaume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A. Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 363-370 [PMID: 17350134 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.02.004]
- 30 Tsuchiya H, Sakabe T, Akechi Y, Ikeda R, Nishio R, Terabayashi K, Matsumi Y, Hoshikawa Y, Kurimasa A, Shiota G. A close association of abnormal iron metabolism with steatosis in the mice fed a choline-deficient diet. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 1101-1104 [PMID: 20606296 DOI: 10.1248/bpb.33.1101]
- 31 Shpyleva S, Pogribna M, Cozart C, Bryant MS, Muskhelishvili L, Tryndyak VP, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Interstrain differences in the progression of nonalcoholic steatohepatitis to fibrosis in mice are associated with altered hepatic iron metabolism. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 1235-1242 [PMID: 25256357 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.012]
- 32 Duseja A, Das R, Nanda M, Das A, Garewal G, Chawla Y. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither associated with iron overload nor with HFE gene mutations. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 393-395 [PMID: 15637751 DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.393]
- 33 Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362 [PMID: 10573511 DOI: 10.1002/hep.510300604]
- 34 Ghamarchehreh ME, Jonaidi-Jafari N, Bigdeli M, Khedmat H, Saburi A. Iron Status and Metabolic Syndrome in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Middle East J Dig Dis* 2016; 8: 31-38 [PMID: 26933479 DOI: 10.15171/mejdd.2016.04]
- 35 Radmard AR, Poustchi H, Dadgostar M, Yoonessi A, Kooraki S, Jafari E, Hashemi Taheri AP, Malekzadeh R, Merat S. Liver enzyme levels and hepatic iron content in Fatty liver: a noninvasive assessment in general population by T2* mapping. *Acad Radiol* 2015; 22: 714-721 [PMID: 25754799 DOI: 10.1016/j.acra.2015.01.011]
- 36 Dongiovanni P, Lanti C, Gatti S, Rametta R, Recalcati S, Maggioni M, Fracanzani AL, Riso P, Cairo G, Fargion S, Valenti L. High fat diet subverts hepatocellular iron uptake determining dysmetabolic iron overload. *PLoS One* 2015; 10: e0116855 [PMID: 25647178 DOI: 10.1371/journal.pone.0116855]
- 37 Zheng Q, Wu Yuping Q, Li J, Zhao Y. [Relation between dietary iron intake and nonalcoholic fatty liver disease]. *Weisheng Yanjiu* 2015; 44: 527-531 [PMID: 26454945]
- 38 Peverill W, Powell LW, Skoien R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 8591-8638

- [PMID: 24830559 DOI: 10.3390/ijms15058591]
- 39 Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3782-3786 [PMID: 22876027 DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3782]
 - 40 Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, Sanyal AJ, Nelson JE. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77-85 [PMID: 21953442 DOI: 10.1002/hep.24706]
 - 41 Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, Canavesi E, Lattuada E, Roviato G, Marchesini G, Fargion S. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 905-912 [PMID: 19931264 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.013]
 - 42 Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, Kowdley KV. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448-457 [PMID: 21274866 DOI: 10.1002/hep.24038]
 - 43 Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol* 2009; 50: 351-357 [PMID: 19070395 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.09.011]
 - 44 Détiavaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, Ropert M, Jacquelinet S, Courselaud B, Ganz T, Brissot P, Loréal O. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood* 2005; 106: 746-748 [PMID: 15797999 DOI: 10.1182/blood-2004-12-4855]
 - 45 Aigner E, Theurl I, Theurl M, Lederer D, Haufe H, Dietze O, Strasser M, Datz C, Weiss G. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1374-1383 [PMID: 18469261]
 - 46 冯焱, 李成江, 张楚. 非酒精性脂肪肝病与铁代谢异常的相关性分析. *临床内科杂志* 2011; 28: 409-411
 - 47 倪力, 范建高. 铁超载与非酒精性脂肪性肝病. *实用肝脏病杂志* 2013; 6: 40
 - 48 Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 931-939 [PMID: 11910345 DOI: 10.1053/gast.2002.32403]
 - 49 Valenti L, Moscatiello S, Vanni E, Fracanzani AL, Bugianesi E, Fargion S, Marchesini G. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counselling--a propensity score-adjusted observational study. *QJM* 2011; 104: 141-149 [PMID: 20851820 DOI: 10.1093/qjmed/hcq170]
 - 50 Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, Okanoue T. Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepatol Res* 2006; 36: 315-321 [PMID: 16971174 DOI: 10.1016/j.hepres.2006.08.003]
 - 51 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, Vanni E, Fargion S. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1251-1258 [PMID: 17391316 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01192.x]
 - 52 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, Pulixi EA, Maggioni M, Fargion S. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3002-3010 [PMID: 24659891 DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.3002]
 - 53 Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, Ching HL, Kava J, Bynevelt M, MacQuillan GC, Garas G, Ayonrinde OT, Mori TA, Croft KD, Niu X, Jeffrey GP, Olynyk JK. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015; 61: 1555-1564 [PMID: 25524401 DOI: 10.1002/hep.27662]

同行评价

本文对于铁超载与酒精性脂肪肝病目前研究进展详述, 选题内容新颖, 反应了目前该领域的前沿热点和研究深度. 引用文献较全面, 资料较为详实, 结构层次合理.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱

■背景资料

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发生、发展过程中伴有不同程度的局部或全身炎症反应, 多种炎症介质在此过程中起重要作用。目前对促吞噬肽及其抑制剂的研究发现两者可诱导炎性介质释放, 促吞噬肽是否通过炎性介质影响AP发展, 还有待进一步研究。

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 山东省滨州市 256603

魏强, 在读硕士, 主要从事肝胆外科的学习与研究。

作者贡献分布: 本课题由成雨设计; 研究过程由魏强、朱文涛及吕潇童操作完成; 实验结果分析由魏强、成雨、欧琨及陈强谱完成; 论文撰写由魏强完成; 审校由成雨与陈强谱完成。

通讯作者: 成雨, 副教授, 副主任医师, 256603, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科。
chyxchch@126.com
电话: 0543-3258597

收稿日期: 2016-06-26
修回日期: 2016-07-12
接受日期: 2016-07-29
在线出版日期: 2016-08-08

Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis

Qiang Wei, Yu Cheng, Wen-Tao Zhu, Xiao-Tong Lv, Kun Ou, Qiang-Pu Chen

Qiang Wei, Yu Cheng, Wen-Tao Zhu, Xiao-Tong Lv, Kun Ou, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Affiliated Hospital, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu Cheng, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Binzhou Medical University Affiliated Hospital, 661 Huanghe Second Road, Binzhou 256603, Shandong Province, China. chyxchch@126.com

Received: 2016-06-26
Revised: 2016-07-12
Accepted: 2016-07-29
Published online: 2016-08-08

■同行评议者

郑盛, 副教授, 副主任医师, 云南省第二人民医院 消化内科

Abstract

AIM: To investigate the role of tuftsin and its inhibitor in acute pancreatitis (AP).

METHODS: Twenty-four SD rats were randomly divided into five groups: a blank control group, a tuftsin group, an AP group, an AP + tuftsin group, and an AP + tuftsin inhibitor group. AP was induced in rats by injecting sodium taurocholate in the pancreatic duct. Tuftsin or its inhibitor (75 µg/kg) was injected via the femoral vein at 20 min after model induction. At 3, 6, and 12 h after model induction, pancreatic samples were taken for HE staining to detect pancreatic pathology, and serum samples were taken for tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-1 (IL-1) measurement by ELISA.

RESULTS: Serum levels of TNF and IL-1 were significantly higher in the AP group than in the control group, and in the AP + tuftsin group than in the AP group. Serum levels of TNF and IL-1 were significantly decreased in the AP + tuftsin inhibitor group at 6 h and 12 h, but showed no significant change at 3 h. Correlation analysis showed that serum levels of TNF/IL-1 were positively correlated with pancreatic pathology.

CONCLUSION: Tuftsin accelerates the development of AP by inducing TNF and IL-1. The inhibitor of tuftsin can alleviate AP by downregulating TNF and IL-1.

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

Key Words: Tuftsin; Inhibitor; Tumor necrosis factor; Interleukin-1; Acute pancreatitis

Wei Q, Cheng Y, Zhu WT, Lv XT, Ou K, Chen QP. Role of tuftsin and its inhibitor in progression of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3404-3409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3404.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3404>

摘要

目的: 探讨促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)释放在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病情发展中的作用。

方法: SD大鼠5组每组24只, 分别为对照组、促吞噬肽组、AP组、AP+促吞噬肽组、AP+促吞噬肽拮抗剂组。4%牛磺胆酸钠经胆胰管内注射建立AP模型, 促吞噬肽及其拮抗剂组(75 $\mu\text{g}/\text{kg}$)于模型建立后20 min后从股静脉注入。按随机原则在制模后3、6、12 h处死, 甲醛固定胰腺组织行HE染色观察胰腺病理变化; 分离血清ELISA法测定IL-1和TNF浓度。

结果: AP各组TNF、IL-1浓度均比对照组明显升高; AP+促吞噬肽组各时间段TNF、IL-1浓度均较单纯AP组升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在制模后6、12 h TNF、IL-1浓度明显降低, 在制模后3 h无明显影响; AP模型病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度存在正相关关系。

结论: 在大鼠AP模型中促吞噬肽使TNF、IL-1浓度升高, 胰腺炎症反应加重; 应用促吞噬肽拮抗剂可减少TNF、IL-1释放, 使胰腺炎症反应减轻。

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

关键词: 促吞噬肽; 拮抗剂; 肿瘤坏死因子; 白介素-1; 急性胰腺炎

核心提示: 促吞噬肽及其抑制剂可诱导炎性介质释放, 目前没有研究表明两者在急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的发展过程中是如何起作用的。本文通过对大鼠AP模型进行相关干预, 证明促吞噬肽及其抑制剂通过影响肿瘤坏死因子、白介素-1浓度来影响AP程度。

魏强, 成雨, 朱文涛, 吕潇童, 欧琨, 陈强谱. 促吞噬肽及其拮抗剂诱导炎性介质释放在急性胰腺炎中的作用与机制. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3404-3409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3404.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3404>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见急腹症, 并发症多, 死亡率高, 其具体机制尚不十分清楚^[1], 炎性介质诱导的炎症反应导致的胰腺水肿和腺泡坏死是AP加重的重要原因^[2,3]。促吞噬肽为脾脏合成的四肽, 具有促进吞噬和调节免疫的作用^[4,5]。其拮抗剂与促吞噬肽竞争同一受体而起到抑制作用。已有研究^[6]表明, AP时促吞噬肽促使胰腺微血栓数量增加, 加重了AP病情发展, 但促吞噬肽及其拮抗剂是如何影响炎性介质的释放, 以及在AP的病情发展中起何作用, 目前尚无报道。本课题通过建立大鼠AP模型, 对促吞噬肽及其拮抗剂对炎性介质的释放在AP中的影响进行研究。

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠120只体质量 $210 \pm 27 \text{ g}$, 随机分为5组, 每组24只。A: 对照组; B: 促吞噬肽组; C: AP组; D: AP+促吞噬肽组; E: AP+促吞噬肽拮抗剂组。B、C、D组分别在制模20 min后股静脉注入促吞噬肽和拮抗剂75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 其他组注入生理盐水。97%牛磺胆酸钠(092k5323)和促吞噬肽(110k13301)购自美国Sigma公司, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)试剂盒购自Santa Cruz公司。

1.2 方法

1.2.1 AP模型的建立: 1%戊巴比妥钠(0.3 mL/100 g)腹腔麻醉后, 采用肠壁穿刺逆行胰胆管注射建立AP模型^[7]。用钝性细针头通过十二指肠壁经乳头插入胆胰管, 夹闭肝门处的胆总管及针头插入部位的胆胰管。向胆胰管内注射4%牛磺胆酸钠溶液(0.1 mL/100 g), 抽出针头的同时夹闭胆胰管, 5 min后松开。

1.2.2 标本留取及检测: 每组在模型建立3、6、12 h后随机分3批处死, 每批8只, 胰腺组织甲醛固定HE染色观察胰腺病理改变、心脏取血分离血清储存于 -20°C 供TNF和IL-1测定。动物胰腺病变程度评分标准参考1997年Rongione建立的标准^[5], ELISA法检测血清

■ 研究前沿

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)是重要的炎症因子, 在AP的发展过程中也起重要作用。本研究发现促吞噬肽增加了TNF、IL-1浓度, 从而使AP病理学评分升高, 而其抑制剂减少了TNF、IL-1浓度, 减少了胰腺炎病理学评分。首次证实促吞噬肽-炎性介质-AP之间关系。

■ 相关报道

既往成雨研究了促吞噬肽通过影响微循环改变形成微血栓加重AP病情发展, 本研究通过促吞噬肽及其抑制剂控制炎症介质释放, 进一步证实了TNF、IL-1等炎症因子浓度增加可加重AP病情发展, 进一步的从另一方面阐述了促吞噬肽影响AP病情发展的机制。

创新点

促吞噬肽及其拮抗剂是如何影响炎性介质的释放, 以及在AP的病情发展中起何作用, 目前尚无报道. 本课题通过建立大鼠AP模型, 对促吞噬肽及其拮抗剂对炎性介质的释放在AP中的影响进行研究.

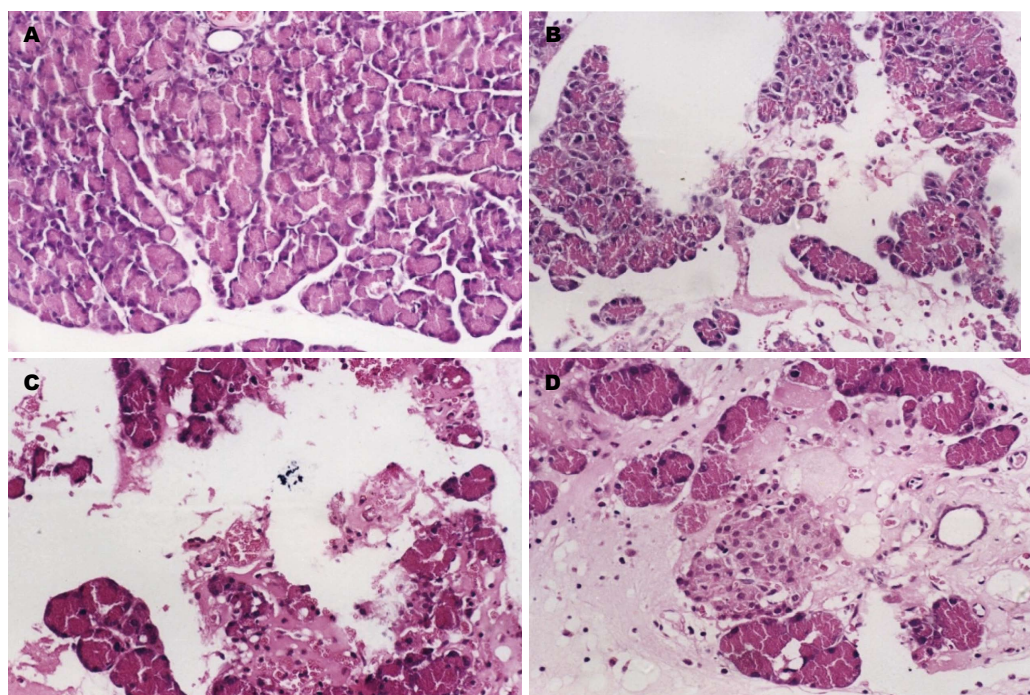


图1 对照组与AP组的胰腺组织病理(H&E × 200). A: 对照组的胰腺组织; B: AP组3 h时的胰腺组织; C: AP组6 h时的胰腺组织; D: AP组12 h时的胰腺组织. AP: 急性胰腺炎.

TNF和IL-1浓度.

统计学处理 采用Graph Pad Prism软件对数据进行统计学分析. *t*-test用于比较2个组之间的可数变量结果. Spearman correlation analysis用于判断2个变量之间的相关性. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 AP病理学改变 制模3 h后可见胰腺组织水肿、淡黄色腹水, 镜下见胰腺腺泡轻度肿胀、少量炎性细胞浸润; 制模6 h后胰腺及胰周组织点状出血、淡血性腹水, 镜下见腺泡细胞肿胀、坏死, 大量炎性细胞浸润, 渗出明显、间质出血; 12 h后胰腺组织片状坏死、胰周组织皂化斑、血性腹水, 镜下腺泡灶性坏死、小叶轮廓不清、大量炎性细胞浸润、间质弥漫性出血(图1). AP模型胰腺病理改变明显加重; AP+促吞噬肽组各时间段较AP组病理学评分明显升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在6、12 h明显减轻胰腺病理改变程度(图2).

2.2 TNF、IL-1浓度测定结果 制模后各组在不同时间段TNF、IL-1浓度均比对照组明显升高; AP+促吞噬肽组各时间段TNF、IL-1浓度均较单纯AP组升高; AP+促吞噬肽拮抗剂组在制模后6、12 h TNF、IL-1浓度明显降低, 在制模后3 h对TNF、IL-1浓度无明显影响(图3).

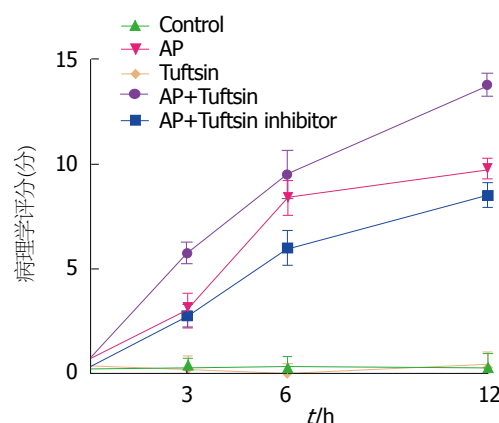


图2 各组大鼠的病理学评分.

2.3 病理学改变与炎性介质TNF、IL-1的相关性分析 AP组、AP+促吞噬肽组和AP+促吞噬肽拮抗剂组中, 在3、6和12 h各个时间段病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度存在正相关关系(图4).

3 讨论

AP并发症多, 死亡率高, 具体发病机制尚未完全阐明^[8]. Rongione等^[9]认为AP的进展与一些细胞介质参与有关. 炎性介质因子TNF、IL-1等引起的全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction

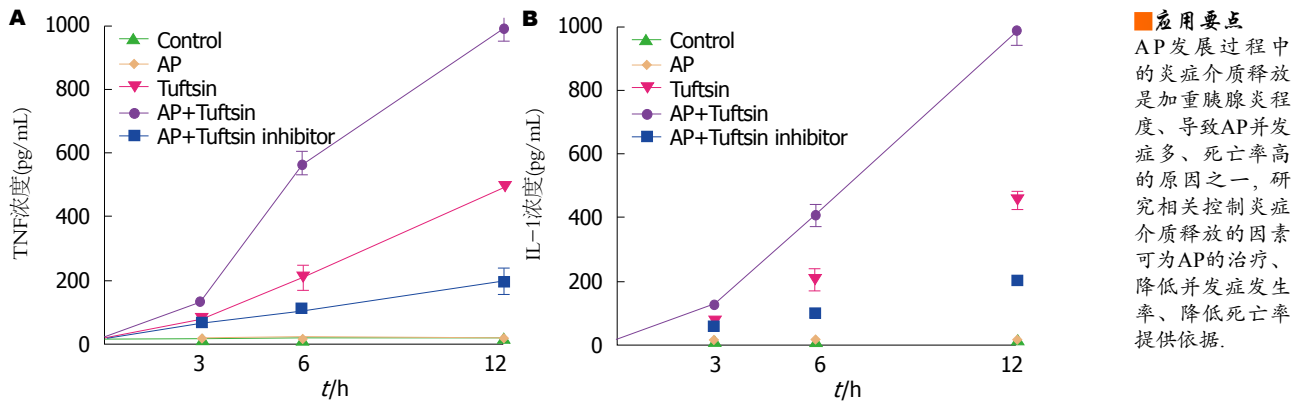


图 3 不同时间的大鼠血清TNF浓度与IL-1浓度变化. A: 大鼠血清TNF浓度变化; B: 大鼠血清IL-1浓度变化. TNF: 肿瘤坏死因子; IL-1: 白介素-1.

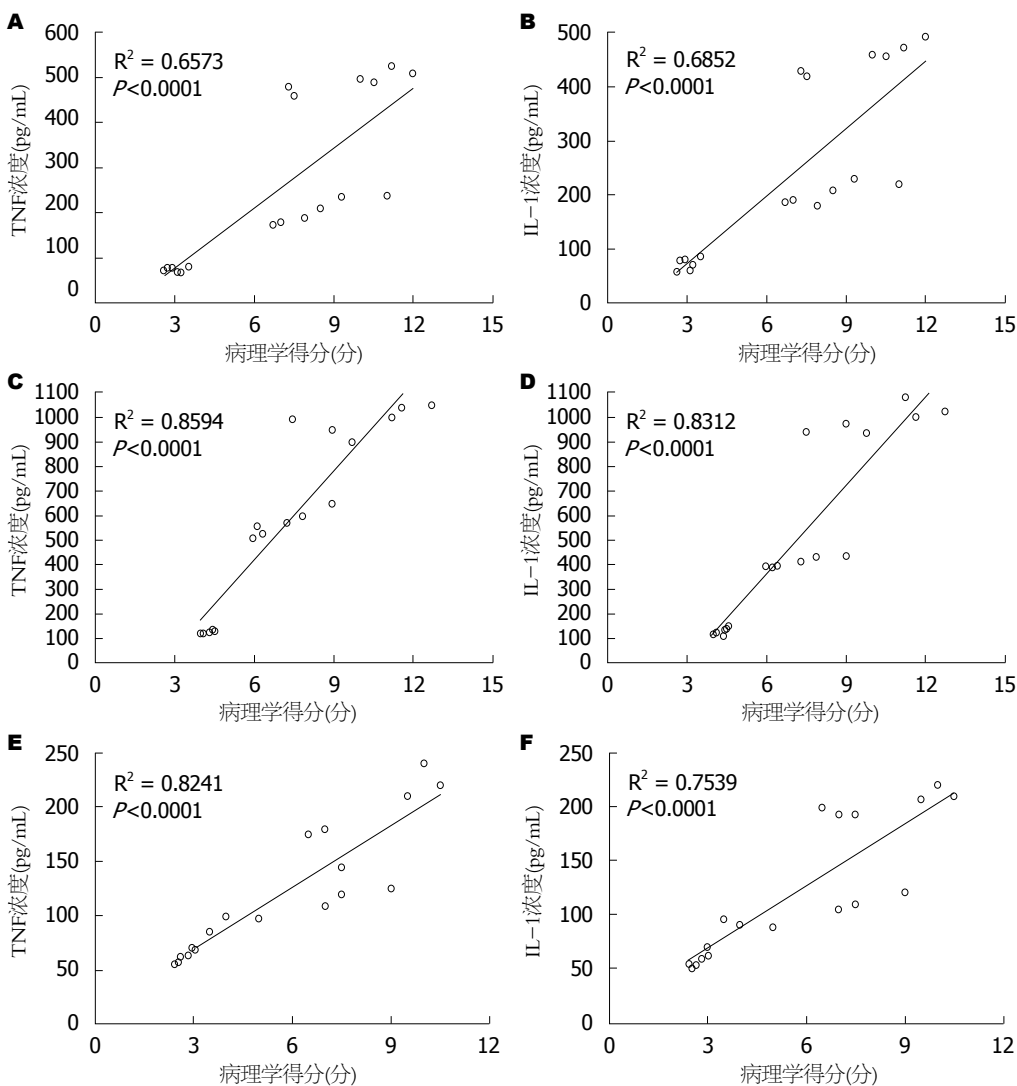


图 4 各组胰腺病理学评分与TNF浓度、IL-1浓度的关系. A: AP组胰腺病理学评分与TNF浓度的关系; B: AP组胰腺病理学评分与IL-1浓度的关系; C: AP+促吞噬肽组胰腺病理学评分与TNF浓度的关系; D: AP+促吞噬肽组胰腺病理学评分与IL-1浓度的关系; E: AP+促吞噬肽拮抗剂组胰腺病理学评分与TNF浓度的关系; F: AP+促吞噬肽拮抗剂组胰腺病理学评分与IL-1浓度的关系. AP: 急性胰腺炎; TNF: 肿瘤坏死因子; IL-1: 白介素-1.

syndrome, MODS)加重了AP病情发展。

促吞噬肽作为脾脏分泌生理活性物质,

具有促进吞噬和调节免疫作用。吞噬细胞、

多形核细胞等多种细胞的细胞膜上有促吞噬

■名词解释

动物胰腺病变程度评分: 参考Rongione标准, 从水肿、炎症、血栓、坏死四个方面评价胰腺改变程度。

肽的特异性受体, 促吞噬肽是通过其靶细胞膜受体(Nrp1受体)的介导而发挥生物学活性的, 当这些细胞上的特异性受体与促吞噬肽结合后发挥促吞噬、杀菌作用^[10]。促吞噬肽拮抗剂则与促吞噬肽竞争细胞膜上的特异性受体, 而起到抑制作用。雷新等^[11]应用苏氨酸、赖氨酸、脯氨酸、精氨酸等氨基酸固相法合成促吞噬肽拮抗剂, 其纯度很高。国内研究^[12]发现在创伤应激下动物注射促吞噬肽后细胞因子和炎性介质显著升高, 相关分析结果表明促吞噬肽与TNF、IL-1呈中度正相关。本实验结果发现在应用外源性促吞噬肽后胰腺炎症病理学改变明显加重, TNF及IL-1浓度明显升高; 应用促吞噬肽拮抗剂减少机体促吞噬肽量时TNF及IL-1浓度明显降低, 并应用相关分析发现在制模后6、12 h胰腺炎症严重阶段病变严重程度与TNF及IL-1浓度呈正相关, 表明这些炎性介质加重胰腺炎病情发展。这也与国内外报道一致。TNF在AP中作用机制为: (1)TNF- α 促进白细胞的聚集和活化和渗出, 释放PAF、NO、氧自由基, 引起毛细血管渗漏及组织损伤^[13]; (2)改变血栓调素表达, 促进微循环内血栓形成。本实验显示在应用外源性促吞噬肽后血清TNF、IL-1浓度明显升高, 胰腺炎病变程度明显加重, 即使在制模后3 h胰腺炎症轻微阶段这种变化也非常明显; 在制模后3 h胰腺炎症轻微阶段, 应用促吞噬肽拮抗剂减少tuftsin的量对TNF、IL-1浓度无明显影响, 在6、12 h胰腺出血坏死阶段, 血清TNF、IL-1浓度明显降低, 从而使AP病情明显减轻。IL-1在AP中的机制作用为: (1)IL-1可上调细胞黏附分子而促进中性粒细胞黏附和聚集, 诱发其他炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6)的产生, 参与急性胰腺MODS的发展^[14,15]; (2)IL-1可直接刺激胰酶产生和激活, 加剧胰腺腺泡细胞坏死^[16]。本组应用相关分析证实加入外源性促吞噬肽后TNF及IL-1释放明显增加, 胰腺炎病变程度明显加重, 两者存在正相关关系。表明在AP发病过程中, 外源性促吞噬肽促进了炎细胞因子TNF、IL-1等所产生的一系列连锁反应和放大反应, 使胰腺组织对炎性介质的反应更为敏感, 加重了SIRS和MOSF, 使AP病情恶化。

本实验证实了在AP病情发展过程中, 促吞噬肽使TNF、IL-1浓度升高, 胰腺炎症反

应加重; 应用促吞噬肽拮抗剂可减少TNF、IL-1释放, 使胰腺炎症反应减轻, 从而减轻或阻止AP病情发展, 对AP发病机制有了进一步认识。

4 参考文献

- Bumbasirevic V, Radenkovic D, Jankovic Z, Karamarkovic A, Jovanovic B, Milic N, Palibrk I, Ivancevic N. Severe acute pancreatitis: overall and early versus late mortality in intensive care units. *Pancreas* 2009; 38: 122-125 [PMID: 18797421 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a392f]
- Perides G, Weiss ER, Michael ES, Laukkanen JM, Duffield JS, Steer ML. TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C(hi) monocytes in mice. *J Biol Chem* 2011; 286: 13327-13335 [PMID: 21343291 DOI: 10.1074/jbc.M111.218388]
- 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. *中国实用内科杂志* 2004; 24: 706-708
- Jain S, Amiji M. Tuftsin-modified alginate nanoparticles as a noncondensing macrophage-targeted DNA delivery system. *Biomacromolecules* 2012; 13: 1074-1085 [PMID: 22385328 DOI: 10.1021/bm2017993]
- 褚海波, 潘龙文, 徐永波. 脾源性免疫因子-促吞噬素的研究进展. *实用医药杂志* 2006; 23: 109-112
- 成雨, 严际慎, 张伟, 余莉, 罗建飞. 吞噬刺激素及其抑制物对急性胰腺炎胰腺微循环的影响. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 567-569
- 张明钧, 姚玮艳, 乔敏敏, 诸琦, 袁耀宗. 肠壁穿刺逆行胆管注射牛黄胆酸钠重症急性胰腺炎造模. *上海交通大学学报(医学版)* 2006; 26: 488-490
- Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 99-103 [PMID: 15191686 DOI: 10.1007/s11894-004-0035-0]
- Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112: 960-967 [PMID: 9041259]
- Nissen JC, Selwood DL, Tsirka SE. Tuftsin signals through its receptor neuropilin-1 via the transforming growth factor beta pathway. *J Neurochem* 2013; 127: 394-402 [PMID: 24033337 DOI: 10.1111/jnc.12404]
- 雷新, 韩本立. 促吞噬肽及其拮抗剂的化学合成和对巨噬细胞抗胆管癌作用的影响. *免疫学杂志* 2000; 16: 110-113
- 汪谦, 夏穗生, 吴华, 赖世英, 王虹. 创伤应激下脾脏及促吞噬肽对家犬内分泌激素细胞因子和炎性介质的影响. *中华实验外科杂志* 1996; 13: 316-317
- Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4 [PMID: 9155566]
- Lahiri T, Laporte JD, Moore PE, Panettieri RA, Shore SA. Interleukin-6 family cytokines: signaling and effects in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: L1225-L1232 [PMID: 11350802]

- 15 Abliz A, Deng W, Sun R, Guo W, Zhao L, Wang W. Wortmannin, PI3K/Akt signaling pathway inhibitor, attenuates thyroid injury associated with severe acute pancreatitis in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 13821-13833 [PMID: 26823696]
- 16 Li D, Li J, Wang L, Zhang Q. Association between IL-1 β , IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis. *Genet Mol Res* 2015; 14: 6635-6641 [PMID: 26125871 DOI: 10.4238/2015.June.18.6]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文探讨了促吞噬肽在AP发生发展中的作用, 具有较好的创新性. 且本文内容完整, 可读性强, 具有一定学术价值, 在研究AP的发展过程中起重要作用, 为AP的治疗提供了思路.

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)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

“标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织 SIRT1和UCP1的影响

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞

■背景资料

世界卫生组织认为肥胖是一种慢性非传染性流行病, 并指出从有利健康角度, 最容易选择可得性、可及性和可负担性的限制饮食来防治肥胖。近年来, 针灸治疗被称作绿色减肥, 疗效肯定, 而饮食控制和针灸对肥胖机体的干预作用比较, 二者是否具有协同作用目前尚不清楚。

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞, 湖北中医药大学/针灸治未病湖北省协同创新中心 湖北省武汉市 430061

周焕娇, 主要从事腧穴配伍作用及其机理方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81473787.

作者贡献分布: 此课题由周焕娇、王华及梁凤霞共同设计; 动物实验造模、干预治疗由周焕娇、舒晴及何文娟共同完成; 生化、分生学检测由王雅媛与高炎协助完成; 本论文写作由周焕娇完成。

通讯作者: 梁凤霞, 教授, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区昙华林特1号, 湖北中医药大学/针灸治未病湖北省协同创新中心. 315938821@qq.com
电话: 027-68899115

收稿日期: 2016-06-23
修回日期: 2016-07-10
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats

Huan-Jiao Zhou, Hua Wang, Qing Shu, Wen-Juan He, Ya-Yuan Wang, Yan Gao, Feng-Xia Liang

Huan-Jiao Zhou, Hua Wang, Qing Shu, Wen-Juan He, Ya-Yuan Wang, Yan Gao, Feng-Xia Liang, Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Collaborative Innovation Center of Preventive Treatment by Acupuncture and Moxibustion, Wuhan 430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473787.

Correspondence to: Feng-Xia Liang, Professor, Hubei

University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Collaborative Innovation Center of Preventive Treatment by Acupuncture and Moxibustion, 1 Tanhualin Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. 315938821@qq.com

Received: 2016-06-23

Revised: 2016-07-10

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To observe the effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture combined with dietary control on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats.

METHODS: Forty rats with obesity induced with a high-fat diet were randomly divided into four groups, with 10 rats in each group. Rats in the model control group (C) were continued to be given a high-fat diet. Rats in the electro-acupuncture group (E) were treated with “Biao-Ben points association” electro-acupuncture. The dietary restriction group (R) was fed only 70% of high-fat diet to the control group. The electro-acupuncture combined with dietary restriction group (E + R) was treated with both acupuncture and dietary restriction. After 8 wk of treatment, changes of body weight, fasting glucose, insulin, triglycerides, and total cholesterol were recorded. The expression of silent information regulator 1 (SIRT1) and uncoupling protein 1 (UCP1) mRNA was detected in brown adipose tissue.

RESULTS: Compared with the C group, body weight, FPG, FINS, TG, and TC in the other

■同行评议者

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; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系

three intervention groups were significantly lower ($P < 0.01$); these indexes were also significantly lower in the E + R group than in the other two intervention groups ($P < 0.05$). Compared with the C group, the expression of SIRT1 in the other three intervention groups was significantly higher ($P < 0.01$). Compared with the C group, the expression of UCP1 mRNA in the other three intervention groups was significantly higher ($P < 0.01$); UCP1 mRNA expression in the E + R group was also significantly higher than that in the other two intervention groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: “Biao-Ben points association” electro-acupuncture and dietary restriction might increase the heat production and result in weight loss by promoting the expression of SIRT1 and UCP1 in brown adipose tissue. The anti-obesity effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture is comparable to that of dietary restriction, and there exist some synergistic effects between them.

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

Key Words: “Biao-Ben points association” electro-acupuncture therapy; Dietary restriction; Obesity; Brown adipose tissue

Zhou HJ, Wang H, Shu Q, He WJ, Wang YY, Gao Y, Liang FX. Effect of “Biao-Ben points association” electro-acupuncture combined with dietary restriction on SIRT1 and UCP1 expression in brown adipose tissue of obese rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3410-3416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3410>

摘要

目的: 研究“标本配穴”电针和饮食控制对肥胖大鼠褐色脂肪组织沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)和解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的影响, 比较其单独及协同作用。

方法: 将40只高脂喂养的肥胖大鼠随机分为4组, 每组10只。模型对照组(C)继续高脂喂养, 电针组(E)给予“标本配穴”电针治疗, 限食组(R)每只给予对照组摄食量的70%, 电针+限食组(E+R)给予“标本配穴”电针结合限食干预治疗, 共电针及限食8 wk。检测各组大鼠体质量和血清葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素

(fasting insulin, FINS)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)水平变化, 对褐色脂肪组织进行SIRT1蛋白和UCP1 mRNA的测定。

结果: 与C组比较, 3个电针和饮食干预组体质量及FPG、FINS、TG和TC均明显下降($P < 0.01$), 且E+R组下降程度优于单独电针或限食组($P < 0.05$); 与C组比较, 3个干预组褐色脂肪中SIRT1蛋白表达水平明显升高($P < 0.01$); 与C组比较, 3个干预组褐色脂肪中UCP1 mRNA表达明显升高($P < 0.01$), 且E+R组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组($P < 0.05$)。

结论: “标本配穴”电针和限食可能是通过促进褐色脂肪组织中SIRT1和UCP1的表达, 增加产热而发挥减肥作用。“标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当, 二者之间存在一定的协同作用。

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

关键词: “标本配穴”电针; 限食; 肥胖; 褐色脂肪

核心提示: 本实验对比“标本配穴”电针法和限制食物摄入及二者联合干预对高脂饮食诱导的肥胖大鼠褐色脂肪组织沉默信息调节因子1和解偶联蛋白的影响, 为防治肥胖相关疾病的研究提供可能的实验依据。

周焕娇, 王华, 舒晴, 何文娟, 王雅媛, 高炎, 梁凤霞. “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3410-3416 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i22.3410>

0 引言

随着高热量饮食和静坐少动等生活方式的改变, 肥胖被认为是全球最大、增长最快的公共卫生问题^[1]。肥胖症的根本原因是由于机体能量摄入与消耗不平衡, 长期摄取相对过多的热量以脂肪形式存储而形成的, 故减少食物摄入无疑是减肥的关键环节^[2]。然而, 从能量平衡的角度出发, 通过促进机体产热、提高人体基础代谢来减轻体质量, 不失为抵抗肥胖的可能手段。人体的褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)具有产热、耗散机体能量的功能, 近年来越来越多的研究人员希望能够通过调节BAT的产热功能来治疗、预防肥胖及其相关性疾病^[3]。

■ 研究前沿

近年来绿色针灸疗法已经被越来越多肥胖患者所接受, 众多临床和实验研究肯定了电针治疗肥胖的有效性和安全性, 并揭示了其可能机制, 如抗炎、抗氧化、调节脂质代谢等, 但目前针灸通过调节褐色脂肪产热功能治疗肥胖的作用机制尚不明确。

■ 相关报道

与白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)不同的是, 褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的作用是通过氧化脂肪酸来产热, 消耗机体摄取的过剩能量, 维持能量平衡。相关研究提示, 在BAT中可通过提高解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的表达水平, 刺激BAT的解偶联代谢过程, 进而提高非战栗产热作用, 减少脂肪的堆积, 起到抗肥胖作用。

BAT褐脂细胞内含有大量的线粒体, 位于这些线粒体内膜上的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)的含量及活性是决定BAT产热作用的关键分子^[4]。沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)蛋白分子是对抗能量代谢失衡的内源性武器, 能通过激活PGC-1 α 及下游信号分子促进线粒体的生物合成, 在肥胖和2型糖尿病等代谢障碍中发挥关键作用^[5,6]。

课题组前期研究显示“标本配穴”电针法可通过上调骨骼肌SIRT1/PGC-1 α , 改善胰岛素抵抗大鼠肥胖状态^[7]。而饮食控制和“标本配穴”电针对肥胖机体BAT的干预作用比较, 二者是否有协同性作用目前尚不清楚。本实验通过选用“标本配穴”电针法和限制食物摄入, 对高脂饮食诱导的肥胖模型大鼠进行干预, 以产热器官褐脂为切入点, 观察电针与限食对褐脂SIRT1和UCP1信号分子的影响, 以期防治肥胖相关疾病的研究提供可能的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 SPF级8周龄Wistar δ 大鼠60只, 体重160 g \pm 20 g, 由湖北省疾控中心提供(动物许可证号: SCXK2015-0018)。BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天公司, P0012S), SDS-PAGE蛋白上样缓冲液5 \times (Biosharp公司, 批号: BL502A), 超敏ECL化学发光试剂盒(碧云天公司, P0018), SIRT1蛋白抗体(Abcam公司, 批号ab10304), 辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG(碧云天公司, 批号A0216), 高效率逆转录试剂盒(TOYOBO公司), SYBR Green RT-PCR Master Mix(TOYOBO公司), (BIO-RAD)电泳仪, (BIO-RAD)转膜仪, (BIO-RAD)化学发光成像仪, (金南)脱色摇床, (BECHMAN)离心机, (ELGA)超纯水机, 752紫外分光光度计, (BIO-RAD)CRX96 TouchTM荧光定量PCR仪。

1.2 方法

1.2.1 动物模型建立及分组处理: 所有大鼠普通饲料适应性饲养1 wk后, 进行高脂饲料喂养。高脂饲料总热量5.4 kcal/g(含38.5%碳水化合物, 15%蛋白质, 46.5%脂肪)^[8], 由武汉春龙实验动物经营部提供。喂养8 wk后, 对所有大鼠测量体质量进行肥胖评定, 选取其中体质量较大者40只, 以随机数字表分为4组, 每组10只, 进行如下处理: 模型对照组(C): 继续高脂喂养

8 wk, 直至第16周末实验结束; 电针组(E): 继续高脂喂养, 给予“标本配穴”电针干预8 wk; 限食组(R): 继续高脂喂养8 wk, 每天给予30%饮食控制^[9]; 电针+限食组(E+R): 继续高脂喂养, 给予30%饮食控制和电针干预8 wk。

1.2.2 干预方法: (1)电针治疗: 使用0.30 mm \times 25 mm不锈钢毫针, 参照李忠仁主编《实验针灸学》^[10], 选择关元、足三里、丰隆和中脘四穴进行毫针针刺。采用HANS-100A型电针治疗仪, 连续波, 频率2 Hz, 强度为1 mA, 同侧足三里和丰隆穴连接同一输出的两个电极, 关元和中脘连接另一输出的两个电极。每日电针10 min, 3次/wk治疗, 总疗程为8 wk。以上采取的刺激频率和电针时间、疗程综合文献报道决定^[11]; (2)饮食控制: 限食组(R组)及电针+限食组(E+R组)两组大鼠, 模型成功分组后, 给予高脂饲料喂养, 自由饮水, 每天称取进食和剩余进食量, 限制每日进食量为同龄大鼠平均进食量的70%。

1.2.3 指标检测: (1)电针和饮食干预8 wk后, 各组大鼠禁食12 h, 再进行称质量, 测得体质量值, 用10%水合氯醛进行麻醉心尖取血, 分别用生化和ELISA方法检测血清血清葡萄糖(fasting plasma glucose, FPG)、胰岛素(fasting insulin, FINS)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC), 严格按照试剂盒说明书操作。同时留取肩胛间褐色脂肪组织放入液氮速冻, 再转至-80 $^{\circ}$ C冰箱备用; (2)Western blot法检测褐色脂肪组织中SIRT1蛋白: 取约100 mg冻存的褐色脂肪组织, 放入加有1 mL裂解液的匀浆器中, 冰上进行充分研磨。根据BCA试剂盒进行浓度测定, 计算各样本上样量。分别根据SIRT1和 β -actin的分子量配分离胶和浓缩胶, 电泳槽中跑电泳1.5 h, 半干法转膜45 min, 5%TBST脱脂奶粉封闭1 h, 再加一抗冰箱4 $^{\circ}$ C摇床上孵育过夜, TBST液洗涤3次后, 二抗孵育1 h, 再TBST洗涤3次后加入显色液进行ECL显影。用Quantity One软件分析SIRT1目标条带和 β -actin的吸光值, 计算SIRT1/ β -actin的相对含量, 进行统计分析; (3)UCP1 mRNA荧光定量检测: 取约100 mg冻存的褐色脂肪组织, 用AZfreshTM总RNA提取试剂盒提取RNA, 参照试剂盒说明书具体操作。用紫外分光光度计检测RNA浓度及纯度, 以纯度OD_{260/280 nm}在1.8-2.0者继续实验。根据RNA浓度配12 μ L体

表 1 各指标上下游引物序列

基因	上游(5'-3')	下游(5'-3')	片段长度(bp)
<i>UCP1</i>	GACAGAAGGATTGCCGAAAC	TCATCAAGCCAGCCGAGA	168
<i>β-actin</i>	GGGAAATCGTGCGTGAC	GGAAGGAAGGCTGGAAG	183

表 2 各组大鼠体质量的比较 (mean ± SD, *n* = 10, g)

分组	干预前	干预后
C组	504.20 ± 18.32	631.25 ± 35.52
E组	502.00 ± 19.41	510.63 ± 32.21 ^{bc}
R组	500.30 ± 23.55	507.75 ± 24.92 ^{bc}
E+R组	506.40 ± 19.64	476.10 ± 26.47 ^b
<i>F</i> 值	0.17	40.48

^b*P* < 0.01 vs C组; ^c*P* < 0.05 vs E+R组。表 3 各组大鼠FPG、FINS、TG和TC的比较(mean ± SD, *n* = 10)

分组	FPG(mmol/L)	FINS(ng/mL)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
C组	16.78 ± 3.06	351.45 ± 26.71	2.48 ± 0.42	2.25 ± 0.29
E组	13.72 ± 2.95 ^b	254.62 ± 10.79 ^{bc}	1.82 ± 0.22 ^{bc}	1.72 ± 0.43 ^{bc}
R组	13.97 ± 1.74 ^b	247.32 ± 11.05 ^{bc}	2.07 ± 0.27 ^{bc}	1.91 ± 0.42 ^{bc}
E+R组	12.11 ± 2.13 ^b	220.06 ± 16.06 ^b	1.50 ± 0.28 ^b	1.49 ± 0.26 ^b
<i>F</i> 值	8.83	108.71	17.68	12.12

^b*P* < 0.01 vs C组; ^c*P* < 0.05 vs E+R组。FPG: 血清葡萄糖; FINS: 胰岛素; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇。

系液进行65 °C、5 min热变性,再配20 μL反应液进行逆转录反应,具体操作严格按照试剂盒进行。将逆转录的终产物cDNA进行稀释分装备用,按照实时荧光定量试剂盒进行扩增实验,引物由武汉华联科生物技术有限公司合成(表1)。每个样本检测两个基因:目的基因*UCP1*和内参*β-actin*,每个基因测3个复孔,在每个循环末期收集荧光信号,在软件中加入溶解曲线分析。检测目的基因*UCP1*和内参*β-actin*的扩增效率,结果用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计处理,数据以mean ± SD表示,组间比较采用完全随机设计的单因素方差分析,两两比较采用LSD和SNK检测,*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 电针与饮食干预对肥胖大鼠体质量的影响 高脂饲料造模8 wk后,各组大鼠体质量无明显差异(*P* > 0.05);电针与饮食干预8 wk后,3个

干预组大鼠体质量均显著低于模型对照组(*P* < 0.01),且电针组和限食组,与电针+限食组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)(表2)。

2.2 电针与饮食干预对肥胖大鼠糖脂代谢的影响 电针与饮食干预8 wk后,与模型对照组比较,3个干预组FPG、FINS、TG和TC均有显著下降(*P* < 0.01),表明3组大鼠糖脂代谢均有明显改善,且电针+限食组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组(*P* < 0.05),而电针组与限食组之间的差异不具有统计学意义(*P* > 0.05)(表3)。

2.3 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1蛋白的表达 以*β-actin*为参照,与模型对照组比较,其他3个干预组大鼠褐脂中SIRT1蛋白表达水平明显升高(*P* < 0.01),而电针+限食组与单独电针或单独饮食控制组比较无统计学差异(*P* > 0.05)(图1,表4)。

2.4 各组大鼠褐色脂肪组织中UCP1 mRNA表达比较 以*β-actin*为参照,由各组标本UCP1和

■ 创新盘点

以产热器官褐脂为切入点,观察电针与限食对褐脂沉默信息调节因子1(silent information regulator1, SIRT1)和UCP1信号分子的影响,比较电针与限食治疗肥胖的单独及协同作用。

应用要点

“标本配穴”电针和饮食控制可能通过调控褐色脂肪组织的产热功能而发挥减肥作用,“标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当,二者之间存在一定的协同作用,为针灸治疗肥胖的机制研究提供更多的依据。

表 4 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1蛋白的相对灰度值及UCP1 mRNA相对表达量 (mean ± SD, n = 10)

分组	SIRT1蛋白相对灰度值	UCP1 mRNA(%)
C组	0.26 ± 0.02	1.00 ± 0.24
E组	1.27 ± 0.48 ^b	3.84 ± 0.58 ^{bc}
R组	1.04 ± 0.17 ^b	3.17 ± 0.67 ^{bc}
E+R组	1.48 ± 0.35 ^b	5.71 ± 0.39 ^b

^bP<0.01 vs C组; ^cP<0.05 vs E+R组. UCP1: 解偶联蛋白。

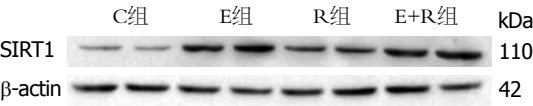


图 1 各组大鼠褐色脂肪组织中SIRT1和β-actin的蛋白表达。SIRT1: 沉默信息调节因子1。

Actin的扩增和溶解曲线图可看出,各管的扩增呈典型的“S”型,基线平(图2A),且实时荧光定量的特异性强,未发生明显的引物二聚体等非特异性反应(图2B)。电针与饮食干预8 wk后,与模型组相比较,其他3个干预组大鼠褐脂中UCP1 mRNA表达明显升高($P<0.01$),且电针+限食组效果明显优于单独电针或单独饮食干预组($P<0.05$),而电针组与限食组之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

近年大量放射性示踪剂和磁共振成像研究已证实, BAT不仅存在于哺乳动物和婴儿体内,在成年锁骨处及重要血管脏器周围都存在具有活性的BAT。有别于储能的白色脂肪组织, BAT作为非颤栗性产热器官,在机体能量代谢平衡、体质量调节中发挥重要作用,健康成年人中体积137 cm³的褐脂约50 g,在充分活化的状态下其产热占人体基础代谢率的5%^[12,13]。

UCP1作为在BAT中特异性表达的解偶联蛋白,可使褐脂细胞线粒体呼吸作用过程与ADP磷酸化解偶联,导致机体化学能不能转化,而以热能形式消耗^[14]。研究发现^[15],褐脂的功能活动与环境、年龄、体质量及体脂的分布密切相关,长期温暖环境而缺乏冷刺激、老年、肥胖和糖尿病等状态均可导致BAT功能活动降低,使UCP1蛋白的表达量减少和活性降低。相关研究^[16,17]分析,高脂喂养的肥胖大鼠褐脂UCP1 mRNA表达水平明显低于普食喂养的大鼠水平,UCP1 mRNA表达水平与肥胖程

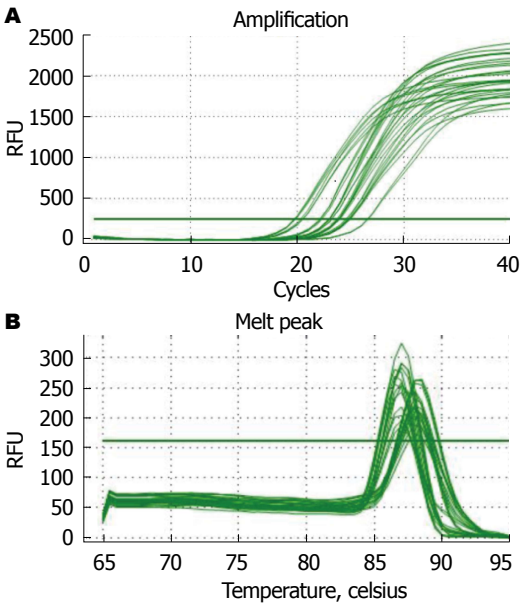


图 2 大鼠褐色脂肪组织中UCP1和β-actin的扩增、溶解曲线。A: 扩增曲线; B: 溶解曲线。

度呈负相关,而针刺可通过促进BAT上的UCP mRNA表达水平使产热增加而减轻肥胖,与本研究结果一致。

腧穴配伍是决定针灸临床疗效的关键因素,在优化穴位配伍以提高临床方面,课题组依据中医理论提出了针灸“标本配穴”法^[18]。中医强调人体正气在疾病发生中的重要作用,治则注重鼓舞人体正气以扶正祛邪。而肥胖的中医病机是以脾虚为本,湿盛为标,故本实验选取关元、足三里为“本穴”,以固护脾胃之气,取中脘和丰隆为“标穴”以祛肥胖痰湿之邪。课题组前期研究也显示^[7,19],“标本配穴”电针用于治疗肥胖和胰岛素抵抗取得较好疗效,可通过调节下丘脑PI3K/AKT信号通路和骨骼肌SIRT1/PCG1-α信号通路等,改善肥胖大鼠胰岛素抵抗状态和糖脂代谢紊乱。

本实验中,“标本配穴”电针和饮食控制的3个干预组体质量均较模型对照组明显

下降, 且FPG、TG和TC水平均较对照组降低 ($P<0.01$), 表明电针和饮食干预均能有效控制体质量增长和调节糖脂代谢紊乱, 且电针联合饮食控制的效果明显优于单独电针或单独饮食控制 ($P<0.05$), 而单独电针组与单独限食组比较无明显差异 ($P>0.05$), 表明电针与限食之间存在一定协同作用. 为了确定电针与限食对褐色脂肪产热功能是否有影响, 本实验检测了褐脂的SIRT1蛋白表达水平和UCP1 mRNA水平. 结果显示, 电针和饮食限制的3个干预组SIRT1蛋白水平和UCP1 mRNA均较模型组升高 ($P<0.01$), 且电针联合限食组可更大程度促进SIRT1和UCP1的表达.

研究表明, SIRT1是NAD⁺依赖的去乙酰化酶, 参与能量代谢和胰岛素抵抗的多个生理病理环节, 是选择性的对抗饮食所致肥胖的能量代谢失衡的关键分子^[20]. 褐色脂肪细胞的分化和UCP1 mRNA表达水平受多种神经、内分泌和信号通路的调节^[21], 如PGC-1 α 能诱导褐脂中UCP1高表达^[22], 而电针和饮食控制作为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的重要调控手段, 可通过上调SIRT1的表达而激活PGC-1 α ^[23]. 结合本实验结果作以下总结: “标本配穴”电针与饮食控制可能是通过升高褐色脂肪中SIRT1表达, 去乙酰化激活PGC-1 α , 从而诱导线粒体中UCP1高表达, 促进BAT的非战栗性产热功能, 增加能量消耗而抵抗肥胖, 且电针与限食联合干预的效果明显优于单独作用的效果. 3个干预组SIRT1表达无明显差异性, 而电针联合限食组UCP1表达明显高于单独电针或单独饮食干预组, 这可能与褐脂中SIRT1/UCP1受多种神经内分泌信号调节有关, 且实验中单独的电针或饮食控制对于高脂饮食诱导的肥胖干预作用无明显差异, 这些均需在以后研究中将进一步探讨, 并探讨电针结合饮食控制防治肥胖的可能机制.

4 参考文献

- 1 Chan RS, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 765-783 [PMID: 20617002 DOI: 10.3390/ijerph7030765]
- 2 Soare A, Weiss EP, Pozzilli P. Benefits of caloric restriction for cardiometabolic health, including type 2 diabetes mellitus risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 Suppl 1: 41-47 [PMID: 24532291 DOI: 10.1002/dmrr.2517]

- 3 Peng XR, Gennemark P, O'Mahony G, Bartesaghi S. Unlock the Thermogenic Potential of Adipose Tissue: Pharmacological Modulation and Implications for Treatment of Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 174 [PMID: 26635723 DOI: 10.3389/fendo.2015.00174]
- 4 王湛, 曹宇. 褐色脂肪组织与肥胖. *生命科学研究* 2011; 15: 369-372
- 5 Quiñones M, Al-Massadi O, Fernø J, Nogueiras R. Cross-talk between SIRT1 and endocrine factors: effects on energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397: 42-50 [PMID: 25109279 DOI: 10.1016/j.mce.2014.08.002]
- 6 Gu C, Zeng Y, Tang Z, Wang C, He Y, Feng X, Zhou L. Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1 α /PPAR α -FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth. *Mol Med Rep* 2015; 12: 6451-6460 [PMID: 26323321 DOI: 10.3892/mmr.2015.4245]
- 7 徐芬, 梁凤霞, 陈瑞, 陈泽斌, 唐宏图, 刘建民, 吴松, 王倩, 袁芳, 李佳, 吴洪阳. 标本配穴电针对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及其骨骼肌SIRT1蛋白表达的影响. *中医杂志* 2014; 55: 328-332
- 8 Zecchin HG, Priviero FB, Souza CT, Zecchin KG, Prada PO, Carvalheira JB, Velloso LA, Antunes E, Saad MJ. Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats. *Diabetes* 2007; 56: 1014-1024 [PMID: 17229938 DOI: 10.2337/db05-1147]
- 9 Pedroso JA, Nishimura LS, de Matos-Neto EM, Donato J, Tirapegui J. Leucine improves protein nutritional status and regulates hepatic lipid metabolism in calorie-restricted rats. *Cell Biochem Funct* 2014; 32: 326-332 [PMID: 24327520 DOI: 10.1002/cbf.3017]
- 10 李忠仁. 实验针灸学. 新世纪第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 34-336
- 11 Peplow PV, Baxter GD. Electroacupuncture for control of blood glucose in diabetes: literature review. *J Acupunct Meridian Stud* 2012; 5: 1-10 [PMID: 22309901 DOI: 10.1016/j.jams.2011.11.018]
- 12 van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R285-R296 [PMID: 21490370 DOI: 10.1152/ajpregu.00652.2010]
- 13 Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 24-36 [PMID: 24146030 DOI: 10.1038/nrendo.2013.204]
- 14 de Queiroz KB, Rodovalho GV, Guimarães JB, de Lima DC, Coimbra CC, Evangelista EA, Guerra-Sá R. Endurance training blocks uncoupling protein 1 up-regulation in brown adipose tissue while increasing uncoupling protein 3 in the muscle tissue of rats fed with a high-sugar diet. *Nutr Res* 2012; 32: 709-717 [PMID: 23084644 DOI: 10.1016/j.nutres.2012.06.020]
- 15 Labbé SM, Caron A, Bakan I, Laplante M, Carpentier AC, Lecomte R, Richard D. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis.

■名词解释

解偶联蛋白 (UCP1): 是一种仅分布在BAT线粒体内膜上的标志性蛋白, 是最早发现的解偶联蛋白, 在产热中发挥重要作用. UCP1能将脂肪酸阴离子从线粒体内膜的内表面转运到外表面, 使跨线粒体内膜的质子电化学梯度消失, 导致线粒体呼吸作用中的氧化磷酸化解偶联, 使机体产生的化学能不能用于合成ATP, 而是以热能形式散发.

■ 同行评价

本文观察了“标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响, 结果表明电针联合饮食控制的效果明显优于单独电针或单独饮食控制, 并且“标本配穴”电针法抵抗肥胖的功效与饮食控制相当, 该研究为针灸减肥效应机制研究提供了实验依据。

- 16 冉红星, 唐青青, 王茵萍. 耳甲部电针刺激对肥胖大鼠摄食和脂肪代谢的影响. 中国中医基础医学杂志 2014; 20: 372-374
- 17 刘志诚, 孙凤岷, 赵东红, 张中成, 孙志, 徐斌, 吴海涛, 徐炳国, 闫润虎, 李朝军. 针刺对肥胖大鼠褐色脂肪组织产热作用的影响. 中国临床康复 2003; 7: 3665-3667
- 18 梁凤霞, 陈瑞, 王华. 针灸防治胰岛素抵抗及其相关性疾病的临床研究思路探讨. 中国针灸 2012; 32: 639-644
- 19 王静芝, 王华, 周焕娇, 刘建民, 唐宏图, 杨丰, 李念, 梁凤霞. 电针对胰岛素抵抗大鼠下丘脑磷脂酰基醇3激酶及磷脂酰肌醇3激酶催化亚基蛋白表达的影响. 针刺研究 2014; 39: 46-51
- 20 Liang F, Kume S, Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 367-373 [PMID: 19455179 DOI: 10.1038/nrendo.2009.101]
- 21 姚旋, 张颖, 单仕芳, 应浩. 褐色脂肪组织研究的最新进展和科学意义. 中国细胞生物学学报 2011; 33: 227-236
- 22 Uldry M, Yang W, St-Pierre J, Lin J, Seale P, Spiegelman BM. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab* 2006; 3: 333-341 [PMID: 16679291 DOI: 10.1016/j.cmet.2006.04.002]
- 23 Dong W, Quo W, Wang F, Li C, Xie Y, Zheng X, Shi H. Electroacupuncture Upregulates SIRT1-Dependent PGC-1 α Expression in SAMP8 Mice. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3356-3362 [PMID: 26530101 DOI: 10.12659/MSM.894864]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用

王新国, 黄利华

王新国, 黄利华, 无锡市第五人民医院脂肪肝诊疗中心 江苏省无锡市 214005

王新国, 副主任医师, 主要从事脂肪肝的基础与临床研究。

基金项目: 无锡市医管中心联合攻关基金资助项目, No. YGZXL1324; 无锡市科技发展基金资助项目, No. CSE31N1404.

作者贡献分布: 黄利华负责课题设计; 王新国负责课题的实际研究、数据分析及论文的撰写。

通讯作者: 黄利华, 主任医师, 214005, 江苏省无锡市兴源中路88号, 无锡市第五人民医院脂肪肝诊疗中心。
wxg2035@163.com
电话: 0510-80219555-5224

收稿日期: 2016-06-21
修回日期: 2016-07-11
接受日期: 2016-07-19
在线出版日期: 2016-08-08

Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis

Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang

Xin-Guo Wang, Li-Hua Huang, Center for Fatty Liver Diagnosis and Treatment, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China

Supported by: Wuxi City Hospital Management Center Jointly Funded Projects, No. YGZXL1324; Wuxi City Science and Technology Development Fund, No. CSE31N104.

Correspondence to: Li-Hua Huang, Chief Physician, Center for Fatty Liver Diagnosis and Treatment, the Fifth People's Hospital of Wuxi, 88 Xingyuan Middle Road, Wuxi 214005, Jiangsu Province, China. wxg2035@163.com

Received: 2016-06-21
Revised: 2016-07-11
Accepted: 2016-07-19
Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis.

METHODS: One hundred and twenty nonalcoholic fatty liver patients were randomly divided into a preprandial exercise group, a postprandial exercise group and a no exercise (control) group, with 40 cases in each group. The exercise was outdoor running at 4 km/h. All of the patients had a daily intake of total calories less than 2092 kJ (500 kcal). Detection of alanine aminotransferase (ALT) and gamma glutamyl transpeptidase (γ -GT) and calculation of body mass index and liver fat content were performed once a month for 6 mo. ALT and γ -GT were measured with an Au5400 automatic biochemistry analyzer. Fibroscantouch was used to determine liver fat content.

RESULTS: Body mass index in the control group had no obvious decline. Compared with the control group, body mass index was slowly decreased in the postprandial exercise group, and a significant difference was observed from 8 wk ($P < 0.05$). Body mass index in the preprandial exercise group decreased significantly, and a significant difference was observed at 4 wk ($P < 0.01$). At 8 wk, body mass index in the preprandial exercise group reached a normal level ($23.4 \text{ kg/m}^2 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$). Both kinds of exercise had a curative effect on the recovery of ALT, which was more apparent in the preprandial exercise group. ALT at 8 wk in the preprandial exercise group returned to the normal level ($50.3 \text{ U/L} \pm 7.6 \text{ U/L}$). In the control group and postprandial exercise group ALT declined slightly, and

■背景资料

在非酒精性脂肪肝的治疗中, 改变生活方式以及增加运动是主要措施, 但是, 因运动方式和运动量不同, 对于脂肪肝的控制效果各异。虽然各种指南对运动有量化的要求, 如每周4次中等量有氧运动并且锻炼时间至少150 min, 但是临床所取得的效果并不理想, 这与各种指南未能充分考虑运动时营养物质代谢特点有关。

■同行评议者

孙维会, 副主任医师, 青岛市城阳人民医院感染科; 卢秉久, 教授, 博士生导师, 辽宁中医药大学附属医院感染科

■ 研发前沿

目前运动成为肝内脂肪的消耗主要的措施, 但受传统观念影响, 多数患者采用餐后运动, 收效甚微, 至此, 期待一种更为有效和稳定的治疗措施。当前, 寻求肝外因素成为重要的方向, 如肌肉也是一种内分泌组织, 其分泌因子可能对脂肪肝的转归起重要作用。

failed to return the normal level at 24 wk. The level of γ -GT in each group slowly declined and returned to the normal level at 24 wk, showing no difference between groups at corresponding time points ($P > 0.05$). The fat in the liver was significantly reduced in the two exercise groups, which was faster in the preprandial exercise group. The intrahepatic fat in the preprandial exercise group at 4 wk ($246.4 \text{ db/m} \pm 27.8 \text{ db/m}$) was significantly reduced compared with the control group ($P < 0.01$), while the postprandial exercise group showed a significant difference ($P < 0.05$) at 20 wk ($250.1 \text{ db/m} \pm 13.0 \text{ db/m}$).

CONCLUSION: Fasted exercise is superior to postprandial exercise in terms of nonalcoholic fatty liver inflammation and weight control.

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

Key Words: Fasted exercise; Nonalcoholic fatty hepatitis; Treatment

Wang XG, Huang LH. Therapeutic effect of fasted exercise on nonalcoholic fatty hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3417-3421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3417.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3417>

摘要

目的: 观察空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的治疗作用。

方法: 将120例NASH患者随机分成餐前运动组、餐后运动组和不运动组, 每组为40例, 以不运动组作为对照。运动为户外以时速4 km/h跑步, 所有患者热量总量每日摄入较初始减少2092 kJ(500千卡)。每月检测1次丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, γ -GT)、计算体质量指数, 肝脏脂肪含量, 6 mo时停止观察。应用Olympus Au5400自动生化仪酶法测定ALT, Fibrotouch检查肝脏脂肪含量。

结果: 对照组体质量指数下降不明显, 餐后运动组体质量指数较对照组缓慢减小, 8 wk时有差异($P < 0.05$); 餐前运动组体质量指数下降明显, 4 wk已有明显差异($P < 0.01$), 8 wk体质量指数($23.4 \text{ kg/m}^2 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$)达到正常。两种运动对ALT的恢复有疗效, 以餐前

运动更为明显。餐前运动组8 wk时ALT($50.3 \text{ U/L} \pm 7.6 \text{ U/L}$)达到正常参考范围; 而对照组和餐后运动组的ALT轻度下降, 但未能在24 wk达到正常范围。各组 γ -GT均缓慢下降并于24 wk达到正常范围, 但是, 各组同时时间点无差异($P > 0.05$)。两运动组的肝内脂肪均明显减少, 以餐前运动组减少为快速。餐前组肝内脂肪4 wk($246.4 \text{ db/m} \pm 27.8 \text{ db/m}$)较对照组就显著减少($P < 0.01$), 而餐后组则在20 wk($250.1 \text{ db/m} \pm 13.0 \text{ db/m}$)始有差异($P < 0.05$)。

结论: 空腹运动对NASH的炎症和体质量指数控制较餐后运动更为优越。

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

关键词: 空腹运动; 非酒精性脂肪肝炎; 治疗

核心提示: 本研究根据脂肪肝的发病机制和运动对物质代谢的特点设计空腹运动和餐后运动对肝内脂肪清除的作用, 结果发现空腹运动对于肝内脂肪的消耗明显优于餐后运动, 对非酒精性脂肪肝的运动具有重要的指导意义。

王新国, 黄利华. 空腹运动对非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3417-3421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3417.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3417>

0 引言

非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)是肝脏以代谢障碍和炎症反应为主的疾病, 主要表现为肝细胞内脂肪积聚和炎症细胞浸润。目前, 促进肝内脂肪的消耗和转运成为治疗的基础, 各大治疗措施中, 每周4次中等量有氧运动并且锻炼时间至少150 min成为指导性的运动治疗方案^[1]。鉴于进食前后对体内血液糖、氨基酸和脂肪的代谢顺序不同, 因此, 在进食前后运动可能对肝脏脂肪和炎症控制效果也各异。为验证此推论, 本文对餐前运动和餐后运动对脂肪肝的治疗作用进行观察和比较。

1 材料和方法

1.1 材料 患者均来自2014-01/2015-12无锡市第五人民医院脂肪肝门诊。根据2010版《非酒精性脂肪肝诊疗指南》诊断标准^[1], 选择初诊120例患者(男70例, 女50例), 平均年龄36.9岁±

■ 相关报道

Botezelli等比较了不同运动方案对大鼠脂肪肝代谢的影响, 范建高等观察体重指数对脂肪肝的相关性, 贺强等观察运动内分泌的因素对脂肪肝代谢影响。

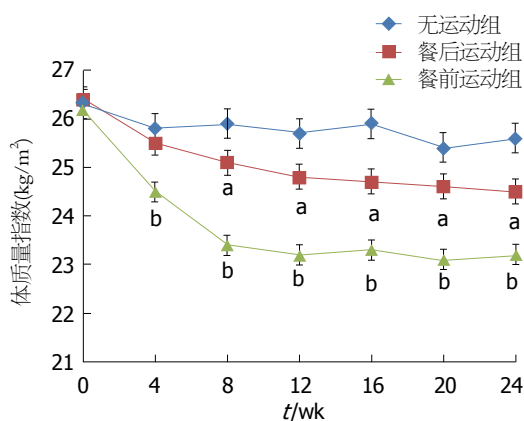


图1 各组体质量指数变化情况。* $P<0.05$, $^bP<0.01$ vs 无运动组。

12.3岁; 体质量指数 $26.1 \text{ kg/m}^2 \pm 4.0 \text{ kg/m}^2$, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)为 $100.1 \text{ U/L} \pm 15.8 \text{ U/L}$, γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, γ -GT)为 $160.4 \text{ U/L} \pm 20.5 \text{ U/L}$ 。

1.2 方法

1.2.1 分组与运动: 按照患者运动与进餐的时间关系, 餐前运动组、餐后运动组和不运动组, 每组为40例, 以不运动组作为对照。餐后运动组指餐后1 h后运动1 h、餐前运动组指餐前运动1 h, 运动完后0.5 h进餐, 运动为户外以时速4 km/h跑步。所有患者热量总量每日摄入较初始减少2092 kJ(500千卡)。

1.2.2 观察频率和指标: 每月检测1次ALT、 γ -GT、计算体质量指数和肝脏脂肪含量, 6 mo时停止观察。本研究遵循的程序符合本地区的伦理学标准并得到本院伦理委员会的批准, 同时取得患者知情同意。应用Olympus Au5400自动生化仪IFCC法检测ALT(日本和光纯药工业株式会社AP930), γ -GT采用速率法检测(日本世诺临床诊断试剂株式会社H339)。

1.2.3 肝脏脂肪衰减指数检查: 由同一技师利用无锡海斯凯尔生产Fibrotouch仪器, 测量肝脏脂肪衰减指数, 在右腋中线与第8-9肋间交界处探测肝脏脂肪衰减指数10次, 取中位数。

统计学处理 所有数据用SPSS19.0统计软件处理, 计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。两样本组间ALT、 γ -GT采用 t 检验, 肝脏脂肪指数、体质量指数和性别构成比用比较用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量指数变化 餐后运动组体质量指数较

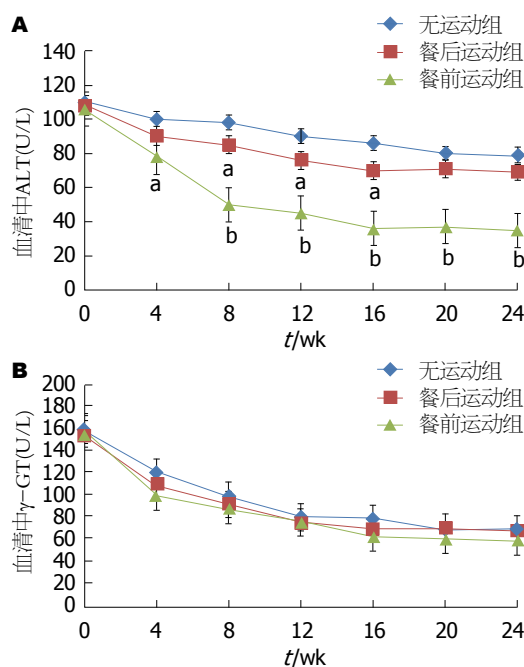


图2 各组ALT、 γ -GT水平变化情况。A: ALT的变化; B: γ -GT的变化。* $P<0.05$, $^bP<0.01$ vs 无运动组。ALT: 丙氨酸转氨酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶。

对照组轻度下降, 8 wk时减少有差异; 餐前运动组体质量指数下降明显, 4 wk就有明显差异, 8 wk体质量指数达到正常(图1)。

2.2 血清学变化 餐前运动对ALT控制明显优于餐后运动, 餐前运动组ALT在8 wk时达到正常范围; 而无运动组和餐后运动组ALT在24 wk时均未达到正常参考范围。各组 γ -GT均缓慢下降, 24 wk均达到正常范围, 各时间点各组之间均无差异(图2)。

2.3 肝内脂肪变化情况 餐前运动组肝内脂肪减少快, 4 wk即显著减少, 并且较餐后运动组20 wk肝内脂肪达到正常范围明显提前(图3)。

3 讨论

NASH是在肝脏脂肪变性形成的“第一打击”基础上, 再出现肝脏炎症的“第二打击”为主的病理过程^[2]。大量文献证明^[3-5], 减少肝内脂肪含量有利于肝脏炎症的控制, 而控制肝内脂肪的措施中, 运动消耗的方式成为主要形式。

控制体质量指数成为脂肪肝的主要治疗措施^[6]。各指南均建议增加有氧运动降低体质量指数^[1], 事实上, 无论有氧运动抑或无氧运动均可以取得体质量控制^[7-9], 这主要取决于总能量的转归。鉴于肌肉对营养物质的代谢首先利用糖和氨基酸, 之后才是脂肪的代谢分子等

创新点

各脂肪肝治疗方案均把运动作为非酒精性脂肪肝的治疗措施, 但均未对运动和进餐关系作出限定, 本文根据运动代谢特点和进餐前后血液营养物质变化特点, 观察空腹运动对肝内脂肪的影响和脂肪性肝炎的治疗作用。

应用要点

该研究结果实用性强, 患者容易接受, 在不同地域和职业人群均适用。

■名词解释

非酒精性脂肪性肝炎(NASH): 肝组织学改变与酒精性肝炎相类似, 但无过量饮酒史(摄入酒精 <40 g/wk)的临床病理状态, 排除慢性病毒性肝炎、代谢性肝病、自身免疫性肝病和胆汁淤积性肝病等同样可以引起脂肪性肝炎的慢性肝病;

“二次打击”学说: 1998年Day和James提出了non-alcoholic fatty liver disease著名的“二次打击”学说, “初次打击”主要是IR, “二次打击”主要是氧化应激和脂质过氧化, 肝内活性氧的产生超过抗氧化系统的清除能力而产生了氧化应激。

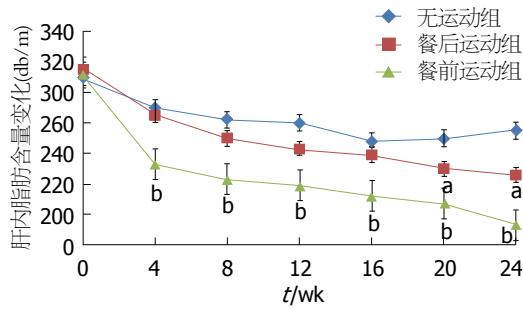


图3 各组肝内脂肪变化。* $P<0.05$, $^bP<0.01$ vs 无运动组。

特点^[10], 选择血液中糖和氨基酸水平均很低的时候进行运动锻炼, 才可以消耗脂肪形式储存的能量。通常空腹时, 血液中的糖和氨基酸处于较低水平, 此时能量供应以脂肪为主^[11], 所以本研究中, 我们观察餐前运动对体质量指数的影响。然而, 餐后运动的观念存在于多数人的思想中, 为验证真伪, 我们同样观察餐后运动对体质量指数的作用。结果表明空腹时候运动对体质量控制好于餐后运动, 与基础理论相符合。

运动通过肾上腺素和胰岛素对肝脂肪的调节^[12,13], 也通过产生肌细胞因子, 促进肝内AMPK的活性等抑制肝内脂肪合成和促进肝内脂肪分解^[14,15]。在空腹运动时, 交感-肾上腺激素系统激活, 抑制肝脂肪合成酶的活性能力, 使肌肉细胞因子分泌增加, 促进脂肪分解能力较餐后强^[16], 所以, 本研究中空腹运动组肝内脂肪在8 wk即达正常范围, 较餐后运动明显提前。

运动对于脂肪肝炎炎症反应的调节主要在于抑制自由基产生或者调节各种脂肪性炎症因子的释放^[14-18], 如脂肪炎症抑制因子脂联素能调节炎症介质的释放控制炎症。在空腹运动较餐后运动时的肌肉更能促进脂联素的分泌从而更为理想抑制肝内炎症反应, 从而达到更好的控制非酒精性脂肪肝炎^[19]。

总之, 空腹运动较餐后运动对非酒精性脂肪肝的炎症和体质量指数控制更为优越。

4 参考文献

- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 163-169
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
- Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-

- alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41: 265-278 [PMID: 19353360 DOI: 10.1080/07853890802552437]
- 范建高, 周琪, 沃千红. 人体质量指数及其变化与非酒精性脂肪性肝病发病的关系. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 676-679
- Liu WY, Lu da J, Du XM, Sun JQ, Ge J, Wang RW, Wang R, Zou J, Xu C, Ren J, Wen XF, Liu Y, Cheng SM, Tan X, Pekkala S, Munukka E, Wiklund P, Chen YQ, Gu Q, Xia ZC, Liu JJ, Liu WB, Chen XB, Zhang YM, Li R, Borra RJ, Yao JX, Chen PJ, Cheng S. Effect of aerobic exercise and low carbohydrate diet on pre-diabetic non-alcoholic fatty liver disease in postmenopausal women and middle aged men-the role of gut microbiota composition: study protocol for the AELC randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2014; 14: 48 [PMID: 24438438 DOI: 10.1186/1471-2458-14-48]
- Botezelli JD, Cambri LT, Ghezzi AC, Dalia RA, M Scariot PP, Ribeiro C, Voltarelli FA, Mello MA. Different exercise protocols improve metabolic syndrome markers, tissue triglycerides content and antioxidant status in rats. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 35 [PMID: 22182600 DOI: 10.1186/1758-5996-3-35]
- Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 31 [PMID: 25973403 DOI: 10.1186/s40200-015-0154-1]
- Brown RC. Nutrition for optimal performance during exercise: carbohydrate and fat. *Curr Sports Med Rep* 2002; 1: 222-229 [PMID: 12831699]
- Shen Y, Xu X, Yue K, Xu G. Effect of different exercise protocols on metabolic profiles and fatty acid metabolism in skeletal muscle in high-fat diet-fed rats. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1000-1006 [PMID: 25864958 DOI: 10.1002/oby.21056]
- 田振军, 贺志雄, 蔡梦昕. 运动干预骨骼肌内分泌功能. 生理科学进展 2013; 44: 275-280
- Lira FS, Carnevali LC, Zanchi NE, Santos RV, Lavoie JM, Seelaender M. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 809576 [PMID: 22545209 DOI: 10.1155/2012/809576]
- 肖方喜, 孙晖, 尚敏. 运动对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝的治疗作用. 中华物理医学与康复杂志 2011; 33: 321-324
- Halmos T, Suba I. [The secretory function of skeletal muscles and its role in energy metabolism and utilization]. *Orv Hetil* 2014; 155: 1469-1477 [PMID: 25194869 DOI: 10.1556/OH.2014.29959]
- Li LO, Grevengoed TJ, Paul DS, Ilkayeva O, Koves TR, Pascual F, Newgard CB, Muoio DM, Coleman RA. Compartmentalized acyl-CoA metabolism in skeletal muscle regulates systemic glucose homeostasis. *Diabetes* 2015; 64: 23-35 [PMID: 25071025 DOI: 10.2337/db13-1070]
- 贺强, 漆正堂, 丁树哲. 骨骼肌的内分泌功能与运动代谢适应. 中国运动医学杂志 2015; 34: 201-207

18 张坦, 漆正堂, 丁树哲. 趋化因子与胰岛素抵抗及其与运动关系研究进展. 中国运动医学杂志 2014; 33: 159-164

19 张海峰, 何玉秀, 陈玉娟, 何久红, 刘佳. 肿瘤坏死因子 α 和脂联素在运动改善胰岛素抵抗中的作用. 中国运动医学杂志 2010; 29: 367-371

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文研究方法和
技术有创新性、
实验对照的设计
比较合理, 统计
学处理方法有待
完善. 科学结论
较明确, 实验证
据充足. 参考文
献引用比较充分
和有时效, 手稿
书写思路清晰条
理分明, 有系统
的理论分析和科
学结论.

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)

HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅

背景资料

肝炎病毒感染是我国引起肝硬化最主要的致病因素, 我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的高发流行区, 大约有10%的人口感染HBV; 酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是临床常见的疾病, 目前已经成为仅次于肝炎病毒感染, 成为第二大引起肝硬化的原因。分析其临床特征, 对临床诊治具有重要的临床意义。

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅, 华北理工大学附属医院消化内科 河北省唐山市 063000

张国顺, 主任医师, 主要从事肝炎、肝硬化并发症防治方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由张国顺设计; 研究过程由张国顺、刘斌、方正亚及孟冬梅操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由张国顺提供; 数据分析由张国顺、刘斌、方正亚及孟冬梅完成; 本论文写作由张国顺与刘斌完成。

通讯作者: 张国顺, 主任医师, 063000, 河北省唐山市建设南路73号, 华北理工大学附属医院消化内科。zguoshun@sina.com
 电话: 0315-3725897

收稿日期: 2016-06-22
 修回日期: 2016-07-08
 接受日期: 2016-07-19
 在线出版日期: 2016-08-08

Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease

Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Dong-Mei Meng

Guo-Shun Zhang, Bin Liu, Zheng-Ya Fang, Dong-Mei Meng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Correspondence to: Guo-Shun Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Technology, 73 Jianshe South Road, Tangshan 063000, Hebei Province, China. zguoshun@sina.com

Received: 2016-06-22
 Revised: 2016-07-08
 Accepted: 2016-07-19
 Published online: 2016-08-08

同行评议者

汪安江, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院消化科; 任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of decompensated cirrhotic patients with HBV infection combined with alcoholic liver disease (ALD), evaluate the relationship between HBV infection and alcoholic liver disease, and analyze the prognosis of these patients.

METHODS: This was a case-control study. Liver cirrhosis patients from the Affiliated Hospital of North China University of Technology were enrolled from January 2010 to October 2015. Eighty-six liver cirrhosis patients with both HBV infection and alcoholic liver disease were selected as a study group. Ninety-four liver cirrhosis patients with HBV infection only and 92 liver cirrhosis patients with ALD alone were used as controls. Clinical data and laboratory results were retrospectively analyzed to evaluate the therapeutic effect in the three groups, and to analyze the relationship between HBV infection and ALD.

RESULTS: Compared to the control groups, the observation group showed no difference in abdominal distension, loss of appetite, fatigue, jaundice or other common clinical symptoms ($P > 0.05$). However, upper gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy, and ascites were statistically different between the study group and the control groups ($P < 0.01$). ALT, AST, CHE, and TBIL had different degrees of abnormality in the three groups, which were significantly higher in the study group than in the other two groups ($P < 0.05$). The degree of inflammation in the study group was more severe compared with the other two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: HBV infection combined with ALD has a synergistic effect on liver injury, which can aggravate liver function, promote the deterioration of the disease and reduce the therapeutic effect.

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

Key Words: Hepatitis B virus infection; Alcoholic liver disease; Liver cirrhosis

Zhang GS, Liu B, Fang ZY, Meng DM. Clinical characteristics and prognosis of decompensated cirrhotic patients with hepatitis B virus infection and alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3422-3427 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3422.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3422>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染合并酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)失代偿期肝硬化患者的临床特点, 评价HBV感染与酒精性肝病之间的关系, 分析其预后, 为临床治疗提供参考。

方法: 采用病例对照研究, 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2015-10在华北理工大学附属医院住院的HBV感染合并ALD的肝硬化失代偿期患者86例作为观察组, 选择同期住院的单纯HBV感染肝硬化失代偿期患者94例(乙型肝炎组)、单纯ALD的失代偿期肝硬化患者92例(酒精肝组)作为对照组。对3组患者的临床资料和实验室结果进行回顾性分析, 评价3组的治疗效果, 分析HBV感染与ALD之间的关系。

结果: 观察组在乏力、腹胀、食欲不振、黄疸等常见临床表现较乙型肝炎组、酒精肝组相比($P>0.05$), 差异没有统计学意义, 在上消化道出血、肝性脑病、腹水并发症方面差异具有统计学意义($P<0.01$); 3组患者肝功能指标谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆碱酯酶、总胆红素均有不同程度的异常, 且观察组较乙型肝炎组、酒精肝组相比明显加重, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 3组患者病理指标, 观察组炎症程度较乙型肝炎组、酒精肝组相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: HBV感染合并ALD对肝脏损伤具有协同作用, 会加重肝功能损伤, 促使病情恶化, 降低治疗效果。

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

关键词: 乙型肝炎病毒感染; 酒精性肝病; 肝硬化

核心提示: 本文收集不同主要病因[乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、HBV感染合并ALD]引起的肝硬化失代偿期患者的临床表现、并发症、实验室检查及病理结果, 进行单因素统计分析, 分析肝硬化失代偿期不同病因的临床特征及预后, 有助于临床早期诊断, 及时治疗改善预后。

张国顺, 刘斌, 方正亚, 孟冬梅. HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3422-3427 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3422.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3422>

0 引言

肝硬化是各种慢性肝病发展的晚期阶段, 引起肝硬化的病因很多, 我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 是引起肝硬化最常见的原因。酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是临床常见的疾病, 随着国家经济发展, 人民生活水平提高, 我国人均酒精消耗逐年增加, 已经成为仅次于肝炎病毒感染, 成为第二大引起肝硬化的原因。因此HBV感染合并ALD是临床医生面临的一项重大挑战, 有研究^[1]报道, HBV感染合并ALD可协同加重肝损伤, 引起肝硬化及并发症的发生, 甚至诱导肝癌的发生。深入探讨ALD患者HBV感染的易感性以及HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特点, 有助于临床早期预防和诊断。本文就HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征进行分析。

1 材料和方法

1.1 材料 严格按照病例和对照的纳入和排除标准, 选取2010-01/2015-10在华北理工大学附属医院住院的HBV感染合并酒精性肝病的肝硬化失代偿期患者86例作为观察组, 选择同期住院的单纯HBV感染肝硬化失代偿期患者94例(乙型肝炎组)、单纯酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者92例(酒精肝组)作为对照组。经病

■ 研究前沿

饮酒是肝炎病毒的易感染因素, ALD合并肝炎病毒感染的几率高, HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染导致肝癌更高, 表明ALD与HBV感染对肝脏损害具有协同作用。目前二者协同作用的具体作用机制尚不十分明确, 仍需要临床试验进一步研究。

■ 相关报道

国内王炳元等研究发现HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染高, 预后较差; 国外Kwon等研究也有类似报道, 且时间较HBV感染进展为肝癌的时间减少了约10年。实验者收集资料可能有所不同, 导致结果有所差异。

■ 创新盘点

查询国内相关文献, HBV感染合并ALD的研究较少, 作者的研究发现, 观察组在上消化道出血、肝性脑病、腹水发病率较乙型肝炎组、酒精肝组高; 实验室检查谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆碱脂酶、总胆红素、均有不同程度的异常, 以观察组改变最为明显; 肝组织炎症程度相比, 观察组肝脏损害程度更严重。

表 1 3组患者临床症状的比较 *n*(%)

症状	乙型肝炎组(<i>n</i> = 94)	酒精肝组(<i>n</i> = 92)	观察组(<i>n</i> = 86)	χ^2 值	<i>P</i> 值
乏力	58(61.7)	61(66.3)	60(69.8)	0.45	>0.05
腹胀	34(36.2)	29(31.5)	32(37.2)	1.12	>0.05
食欲不振	45(47.9)	38(41.3)	37(43.1)	0.96	>0.05
黄疸	57(60.1)	61(66.3)	62(72.1)	1.28	>0.05
上消化道出血	9(9.5)	11(11.9)	21(24.4)	6.97	<0.01
肝性脑病	5(5.3)	3(3.2)	13(15.1)	5.83	<0.01
腹水	44(46.8)	39(42.4)	52(60.5)	11.23	<0.01

表 2 3组患者的实验室检查比较

指标	乙型肝炎组	酒精肝组	观察组	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
ALT(U/L)	127.15 ± 89.26	111.28 ± 138.75	151.69 ± 197.38	3.63	0.031
AST(U/L)	128.67 ± 189.95	97.11 ± 108.97	164.39 ± 171.80	1.03	0.042
CHE(U/L)	4552.94 ± 2493.65	4116.27 ± 1841.87	2556.43 ± 1140.10	9.12	0.012
TBIL(μmol/L)	42.87 ± 44.73	66.45 ± 77.16	86.44 ± 136.06	1.78	0.034
ALB(g/L)	34.77 ± 7.62	33.56 ± 6.17	30.63 ± 6.58	4.81	0.45

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; CHE: 胆碱脂酶; ALB: 白蛋白; TBIL: 总胆红素。

史、症状和体征, 辅助检查等资料, 肝硬化的诊断按照2015年慢性乙型肝炎防治指南^[2]、2010年酒精性肝病诊疗指南^[3]诊断标准。除外丙型肝炎病毒感染、药物性、自身免疫性、血吸虫性肝硬化及原发性肝癌等其他恶性肿瘤。男153例, 女119例, 男女比例为1.26 : 1; 年龄28-76岁, 平均年龄56.2岁 ± 8.47岁; 病程2.5-36年, 平均病程9.4年 ± 7.2年; 3组患者性别、年龄、病程等一般临床资料相比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05), 具有临床可比性。

1.2 方法 临床相关指标分析: 收集所有纳入患者入院时第一次的临床实验室检查资料, 包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(alanine aminotransferase, AST)、胆碱脂酶(cholinesterase, CHE)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)。对3组患者的相关指标及临床表现、并发症进行统计分析。

统计学处理 应用SPSS19.0进行统计分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采用单因素方差分析; 计数资料比较用 χ^2 检验。 *P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现及并发症 常见的临床表现有乏

力、腹胀、食欲不振、黄疸; 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较, 差异没有统计学意义(*P* > 0.05)。常见的并发症有上消化道出血、肝性脑病、腹水; 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较, 差异有统计学意义(*P* < 0.01)(表1)。

2.2 实验室指标 乙型肝炎组、酒精肝组、观察组患者ALT、AST、CHE、TBIL、ALB指标比较, 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组ALT、AST、CHE、TBIL的差异有统计学意义(*P* < 0.05); 观察组较乙型肝炎组、酒精肝组ALB的差异没有统计学意义(*P* > 0.05), 表明观察组肝功能损害较对照组更严重(表2)。

2.3 治疗和病情预后 3组患者入院后给予绝对禁酒, 保肝、抗病毒、营养支持及对症治疗。观察3组患者化验指标, 大多数患者治疗后病情治愈或好转出院。其中乙型肝炎组未愈4例(4.2%), 死亡2例(2.1%); 酒精肝组未愈13例(14.1%), 死亡7例(7.6%); 观察组未愈25例(26.7%), 死亡12例(13.9%)。3组患者的病情预后差异具有统计学意义(*P* < 0.05)(表3)。

2.4 3组患者肝组织病理变化 肝组织炎症程度G3和G4, 乙型肝炎组共34例, 占36.17%, 酒精肝组共42例, 占45.65%, 观察组共55例, 占63.95%, 3组比较, 差异具有统计学意义。3组患者肝组织病理变化如表4, 图1。

表 3 3组患者治疗效果及预后的比较

效果	乙型肝炎组 (n = 94)	酒精肝组 (n = 92)	观察组 (n = 86)	χ^2 值	P值
治愈	55	37	26	4.23	<0.05
好转	33	35	23	4.38	<0.05
未愈	4	13	25	7.28	<0.05
死亡	2	7	12	9.14	<0.05

表 4 3组患者肝组织炎症程度比较

炎症程度	乙型肝炎组 (n = 94)	酒精肝组 (n = 92)	观察组 (n = 86)	χ^2 值	P值
G1	37	21	14	5.26	<0.05
G2	23	29	17	4.29	<0.05
G3	19	24	29	6.17	<0.05
G4	15	18	26	7.68	<0.05

3 讨论

肝炎病毒感染是我国引起肝硬化最主要的致病因素, 我国是HBV感染的高发流行区, 大约有10%的人口感染HBV^[4]. HBV感染患者容易发展为肝硬化, 严重时进展至肝癌, 病程从数月甚至数十年不等. ALD是临床常见的引起肝损害的疾病, Schwartz等^[5]研究发现, 在全球危害公众健康的疾病中, ALD依旧是常见疾病之一, 并且每年呈上升趋势. 有研究^[6,7]指出, HBV感染合并ALD在不同国家的发病率也不相同, 欧美国家, HBV感染合并ALD约为7%, 而在我国竟高达12.9%-28.3%. 随着社会经济的发展, 我国人民生活方式的转变, 近年来酒精的消耗和饮酒的人数逐年增加, ALD发病率也不断增加, ALD已经成为导致肝硬化重要的因素, 严重威胁公众身心健康^[8]. 流行病学研究^[9]发现, 目前多数HBV感染患者伴有饮酒病史. 因此, 深入探讨ALD患者HBV感染的易感性以及HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特点, 为临床治疗提供参考, 有助于改善患者的预后, 提高生活质量.

ALD是指长期饮酒导致肝细胞损害、肝脏纤维化, 病情严重时可引起肝功衰竭, 甚至导致肝癌发生. 大泡性或大泡伴小泡性的混合性肝细胞脂肪变性是ALD主要的病理学改变, 临床根据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化, ALD可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎

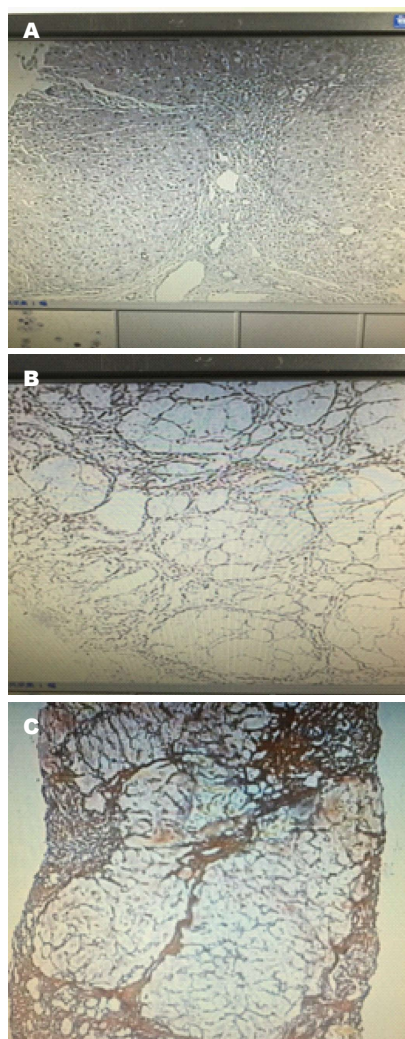


图 1 3组患者肝穿病理图片. A: 乙型肝炎肝硬化; B: 酒精肝肝硬化; C: 乙型肝炎肝硬化+酒精肝肝硬化.

肝纤维化和肝硬化^[3]. 酒精通过多种途径激活肝细胞内的Kupffer细胞, 进而产生一系列的促炎性因子, 引起肝脏损伤^[10]. 饮酒是肝炎病毒的易感染因素, 因此ALD合并肝炎病毒感染的几率更高. HBV感染合并ALD时, 肝癌的发病率较单纯HBV感染导致肝癌更高^[11], 且时间较HBV感染进展为肝癌的时间减少了约10年^[12]. 表明ALD与HBV感染对肝脏损害具有协同作用.

本研究采用回顾性分析HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后, 结果显示在常见的临床表现乏力、腹胀、食欲不振、黄疸等方面观察组较乙型肝炎组、酒精肝组比较没有特异性; 但是观察组在上消化道出血、肝性脑病、腹水发病率较对照组高, 3组患者的实验室检查ALT、

应用要点

本文对华北理工大学附属医院肝硬化失代偿期患者的临床表现、并发症、实验室检查进行统计分析, 探讨不同病因失代偿期肝硬化的临床特征及预后, 对临床具有一定的指导作用. 有助于改善患者的预后, 提高生活质量.

■名词解释

酒精性肝病 (ALD): 是指长期饮酒导致肝细胞损害、肝脏纤维化, 病情严重时可引起肝功衰竭, 甚至导致肝癌发生。临床根据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化, ALD可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。

AST、CHE、TBIL均有不同程度的异常, 以观察组改变最为明显, 观察组差异具有统计学意义。肝组织炎症程度相比, 提示观察组肝脏损害程度较乙型肝炎组、酒精肝组更严重。

ALD与HBV感染对肝脏损害的协同作用机制可能有以下几方面: (1)ALD可导致肝脏功能损害, 提高对HBV的易感性, 机体感染HBV后, 对酒精的敏感性亦增加^[13,14]; (2)ALD与HBV感染能加强肝组织炎症因子和纤维化表达^[15]; (3)ALD可使肝炎病毒基因突变的概率增加^[16]; (4)ALD会作用于HBV复制和基因表达^[17]。目前具体的作用机制尚不十分明确, 仍需要临床试验进一步研究。

HBV感染合并ALD的危险因素众多, 目前研究认为HBV复制活跃程度、饮酒量、饮酒年限、营养不良等是导致病情进展的危险因素^[4]。减少或者避免上述危险因素的发生, 对于预防疾病恶化, 促进病情转归具有重要的意义。

肝硬化是一种不可逆转的疾病, 目前治疗方法尚不能完全使肝脏恢复正常, 只能延缓病情进展。改善肝功能、积极治疗并发症, 延缓病情进展是治疗肝硬化的主要目标。ALD的治疗关键在于戒烟酒、减肥等改变不良生活习惯; 药物治疗可选择保肝、抗炎等改善肝功能、减轻患者临床症状; 糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子抑制物等药物亦可阻止或延缓病情进展^[18]。合并HBV感染时, 一旦有抗病毒治疗的指征, 则需要积极进行抗病毒治疗。倘若治疗效果不佳, 病情严重时, 可考虑行肝移植治疗^[19]。总之, 临床医师需要定期复查肝功能, 了解患者病情变化, 去除或减轻肝硬化病因是最关键的, 积极抗病毒治疗、戒酒等对于临床治疗显得尤为重要。

总之, HBV感染合并ALD会加重肝功能损伤, 促使病情恶化, 降低治疗效果。戒酒、积极抗病毒治疗是预防肝功能病情进展最关键的措施。临床工作中, 需加强对肝功能指标的监测, 定期复查。早发现, 早预防, 早治疗。改善患者肝功能, 减轻不适症状, 提高生活质量。

4 参考文献

- 1 Mota A, Guedes F, Areias J, Pinho L, Cardoso MF. Alcohol consumption among patients with hepatitis B infection in northern Portugal

- considering gender and hepatitis B virus genotype differences. *Alcohol* 2010; 44: 149-156 [PMID: 20116194 DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.11.003]
- 2 中华医学会肝病学会分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 888-905
- 3 中华医学会肝病学会分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年版). *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 167-170
- 4 褚菲菲, 李建生, 张金平, 李东颖. 酒精性肝病合并乙型肝炎病毒感染60例临床分析. *临床消化病杂志* 2012; 24: 131-133
- 5 Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 659-666 [PMID: 23101975 DOI: 10.1016/j.cld.2012.08.001]
- 6 Bialek SR, Redd JT, Lynch A, Vogt T, Lewis S, Wilson C, Bell BP. Chronic liver disease among two American Indian patient populations in the southwestern United States, 2000-2003. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 949-954 [PMID: 18668704]
- 7 孟晓丹, 向国卿, 贺小虎, 王炳元. 肝硬化病因及临床特点分析178例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1880-1884
- 8 Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 11-17 [PMID: 23855290 DOI: 10.1111/jgh.12036]
- 9 高潇雪, 刘立新. 酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2016; 6: 62-65
- 10 Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 465-474 [PMID: 21571602 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.01.017]
- 11 王炳元, 于继红. 嗜酒与肝炎病毒感染叠加的临床特点. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 809-811
- 12 Kwon OS, Jung YK, Kim YS, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim YS, Chun BC, Kim JH. Effect of alcohol on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis: a cross-sectional case-control study. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 308-314 [PMID: 20924214 DOI: 10.3350/kjhep.2010.16.3.308]
- 13 陈建, 赵卫东, 王敏, 刘福国, 李延青. 乙型肝炎病毒对酒精性肝病易感性的影响. *中华内科杂志* 2005; 44: 611-612
- 14 Cainelli F. Liver diseases in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 66-67 [PMID: 22489257 DOI: 10.4254/wjh.v4.i3.66]
- 15 Kim WH, Hong F, Jaruga B, Zhang ZS, Fan SJ, Liang TJ, Gao B. Hepatitis B virus X protein sensitizes primary mouse hepatocytes to ethanol- and TNF-alpha-induced apoptosis by a caspase-3-dependent mechanism. *Cell Mol Immunol* 2005; 2: 40-48 [PMID: 16212910]
- 16 陈建, 许建民, 王敏, 刘福国. 基因芯片检测乙醇对慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒多位点基因突变的研究. *中国病理生理杂志* 2008; 24: 573-576
- 17 赵卫东, 朱建友, 陈建, 孙建, 王敏, 刘福国, 李君曼. 酒精对乙型肝炎病毒复制和基因表达的影响. *临床医学* 2007; 27: 75-77
- 18 Bardag-Gorce F. Proteasome inhibitor treatment in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2558-2562 [PMID: 21633661 DOI: 10.3748/wjg.v17.

- i20.2558]
19 Di Martino V, Sheppard F, Vanlemmens C.
Early liver transplantation for severe alcoholic

hepatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 478-479; author
reply 479 [PMID: 22296091 DOI: 10.1056/
NEJMc1114241#SA3]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



同行评价
本文分析了HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后, 临床数据分析合理, 撰写条理清晰, 在临床上具有参考价值, 对临床医生具有一定指导作用。

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》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。

覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼

背景资料

经颈静脉肝内门体分流术(transhepatic intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)作为治疗门静脉高压及其并发症的重要方法已在临床广泛应用。国内现使用的Fluency覆膜支架在临床应用过程中, 容易出现“盖帽”情况。虽然欧美国家使用Viatorr支架能很好解决以上问题, 但Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵。如何通过双支架技术提高分流道通畅率值得进一步研究。

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼, 南华大学附属南华医院介入科 湖南省衡阳市 421002

邓小军, 副主任医师, 主要从事肝硬化门脉高压治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题设计论文写作由邓小军与张宏文完成; 研究过程由邓小军、张宏文及孙鑫国操作完成; 研究一般资料由段诗姣、谢卫华及刘琼收集整理; 数据分析由邓小军与孙鑫国完成。

通讯作者: 邓小军, 副主任医师, 421002, 湖南省衡阳市东风南路336号, 南华大学附属南华医院介入科。
 dxj0310@163.com
 电话: 0734-8399041

收稿日期: 2016-04-25
 修回日期: 2016-07-11
 接受日期: 2016-07-19
 在线出版日期: 2016-08-08

Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Xiao-Jun Deng, Hong-Wen Zhang, Xin-Guo Sun, Shi-Jiao Duan, Wei-Hua Xie, Qiong Liu

Xiao-Jun Deng, Hong-Wen Zhang, Xin-Guo Sun, Shi-Jiao Duan, Wei-Hua Xie, Qiong Liu, Department of Vascular Intervention, Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Xiao-Jun Deng, Associate Chief Physician, Department of Vascular Intervention, Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University, 336 Dongfeng South Road, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. dxj0310@163.com

Received: 2016-04-25
 Revised: 2016-07-11
 Accepted: 2016-07-19
 Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To assess the efficacy of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS).

METHODS: A total of 22 patients with gastroesophageal varices underwent TIPS therapies using stent-grafts combined with long bare stents from January 2012 to January 2015 at the Affiliated Nanhua Hospital of Nanhua University.

RESULTS: The technical success rate of TIPS was 100%. The portal vein pressure declined from $43.25 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.56 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$) to $23.78 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.11 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($t = 21.423$, $P < 0.01$) after operation. Angiography showed that gastroesophageal varices disappeared in all patients. Both liver function and gastroesophageal varices markedly improved. During a follow-up period of 6-24 mo, the cumulative primary patency rates were 95.4% (21/22), 90.9% (20/22), and 86.3% (19/22) at 6, 12 and 24 mo after the procedure, respectively. No shunt occlusion occurred during the follow-up period.

CONCLUSION: TIPS using stent-grafts combined with long bare stents can markedly increase the shunt patency rate. Double stent technique is both safe and effective for the treatment of portal hypertension with exceptionally challenging anatomy.

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

Key Words: Transhepatic intrahepatic portosystemic shunt; Portal hypertension; Stent-grafts; Interventional

同行评议者

李家平, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院; 田锦林, 副主任医师, 中国人民解放军第252医院介入血管外科

Deng XJ, Zhang HW, Sun XG, Duan SJ, Xie WH, Liu Q. Application of stent-grafts combined with long bare stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(22): 3428-3432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3428.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3428>

摘要

目的: 评估覆膜支架联合长裸支架在经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)中的应用价值。

方法: 对南华大学附属南华医院2012-01/2015-01 22例肝硬化食管胃底静脉曲张患者采用覆膜支架联合长裸支架行TIPS治疗。

结果: TIPS治疗的技术成功率为100%, 术前门静脉压力 $43.25 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.56 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)降至 $23.78 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.11 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($t = 21.423, P < 0.01$)。造影见食管胃底曲张静脉消失, 术后患者肝功能明显改善, 食管胃底静脉曲张程度明显减轻, 无急性肝衰竭病例发生。随访6-24 mo, 术后6、12、24 mo的累积分流道通畅率分别为95.4%(21/22)、90.9%(20/22)、86.3%(19/22)。无“盖帽”情况发生。

结论: 采用覆膜支架联合长裸支架套叠技术能明显提高分流道的通畅率, 为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了一种安全、有效的治疗方法, 具有重要的临床应用价值。

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

关键词: 经颈静脉肝内门腔分流术; 门脉高压症; 覆膜支架; 介入性

核心提示: 经颈静脉肝内门体分流术中, 应用覆膜支架联合长裸支架能明显提高分流道的通畅率, 降低“盖帽”的发生率、降低出血复发率, 为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了一种安全、有效的治疗方法, 近期疗效比较满意。

邓小军, 张宏文, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼. 覆膜支架联合长裸支架在TIPS治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2016; 24(22): 3428-3432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3428.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i22.3428>

0 引言

经颈静脉肝内门体分流术(transhepatic intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)作为治疗门静脉高压及其并发症的重要方法已在临床广泛应用, 并且疗效确切^[1-4]。国内现使用的Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 但在临床应用过程中, 存在支架塑形后容易与血管成角, 导致“盖帽”情况的发生。虽然欧美国家使用 Viatorr 支架能很好解决以上问题^[5]。遗憾的是, 近期Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵。南华大学附属南华医院2012-01/2015-01 22例肝硬化门脉高压患者采用覆膜支架联合长裸支架套叠技术行TIPS治疗取得成功及良好的效果, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2015-01, 南华大学附属南华医院22例门脉高压症患者采用TIPS治疗, 男18例、女4例, 年龄36-70岁, 中位年龄51岁。18例经临床诊断为乙型肝炎肝硬化门静脉高压症, 其中15例临床表现为反复曲张静脉出血, 3例为难治性腹水; 2例临床诊断为酒精性肝硬化门静脉高压症, 反复曲张静脉出血。2例经临床诊断为丙肝肝硬化门静脉高压症, 临床表现为反复曲张静脉出血。所有患者术前常规行上腹部CT增强扫描, 终末期肝病评分(model for end-stage liver disease, MELD)<18分, 无肝内外胆管扩张。

1.2 方法

1.2.1 手术: 术前根据患者上腹部CT资料确定门静脉穿刺路线及分流道穿刺路线。手术步骤如图1: (1)穿刺门静脉: 患者仰卧于DSA机床上, 局麻下经右侧颈静脉穿刺, 穿刺成功后先将5F导管送至肝静脉行肝静脉造影, 然后通过导管导丝交换技术送入Rups-100穿刺针经肝静脉穿刺门静脉, 穿刺成功后将导丝及猪尾巴导管送入门静脉系统, 行门静脉系统造影后测量门静脉压力, 使用TH胶(α -氰基丙烯酸正辛酯快速医用胶, 广州白云医用胶有限公司)栓塞曲张的胃冠状静脉, 再次测量门静脉压力; (2)扩张分流通道: 经导丝送入球囊导管(BARD, PTA球囊导管, 8 mm×6 cm), 并将球囊导管通过肝静脉与门静脉肝内的穿刺通道, 球囊到位后扩张穿刺通道, 并根据球囊扩张的压迹测量通道长度; (3)释放长裸支架: 送入ev3

■ 研究前沿

TIPS能缓解肝硬化所致的门脉高压症, 长裸支架在不影响正常的血流, 能起到很好的支撑作用, 而覆膜支架能阻断胆汁向支架内漏出, 防止其术后再次狭窄的发生, 两者的结合势必有利于晚期门脉高压性消化系出血的治疗。

■ 相关报道

据国内外文献报道, TIPS术中应用双支架技术对改善门脉高压效果良好, 特别适合一些分流道成角较大的患者, 在降低术后分流道狭窄率等方面表现突出。

创新盘点

TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术能有效降低门静脉压, 控制并预防食管胃底静脉曲张破裂出血, 特别适合一些分流道成角较大的患者, 在降低术后分流道狭窄率等方面具有很好的创意。



图1 手术步骤. A: 支架植入后造影显示分流道通畅(白色箭头间为覆膜支架, 黑色箭头间为裸支架); B: 术后12 mo肝脏CT三维重建显示分流道通畅; C: 术后24 mo彩超复查显示分流道通畅。

长裸支架(直径8 mm, 长度100 mm)经肝静脉通过肝内分流通路进入门静脉, 并使支架近端充分覆盖肝静脉, 距下腔静脉 ± 1 cm, 门静脉端支架达门静脉主干中段水平; (4)释放覆膜支架: 经导丝送入BARD血管覆膜支架(直径8 mm, 长度40-60 mm)于肝内门静脉与肝静脉分流通路内, 再次经留置入门静脉内导管注入造影剂造影, 观察分流道情况, 测量术后门静脉内压力; (5)术后加压包扎穿刺伤口, 按常规护肝等对症支持处理。

1.2.2 术后处理及随访: 为了防止支架内血栓形成, 术后常规抗凝治疗。术后前3 d给予低分子量肝素钙5000 U/Q 12 h皮下注射, 后改为长期服用华法林钠片至少3 mo, 华法林钠片剂量根据凝血功能结果调整, 控制国际标准比2.0左右。多参数监护仪监测生命体征24 h, 口服乳果糖通便, 预防肝性脑病。术后每隔1-3 mo进行彩超或CT检查了解分流道通畅情况。

统计学处理 使用SPSS17.0软件包, 数据采用mean \pm SD表示, 对术前、术后门静脉压力的改变采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

22例患者PTIPS均获得成功。肝内分流道建立于门静脉右支与肝静脉之间18例, 门静脉左支与肝静脉之间4例, 术中共置入自膨式支架44枚(覆膜支架22枚, 裸支架22枚), 术后门静脉压力由术前 $43.25 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.56 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)降至 $23.78 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 5.11 \text{ cmH}_2\text{O}$, 差异有统计学意义($t = 21.423$, $P < 0.01$)。胃冠状静脉栓塞后即刻门静脉造影可见食管胃底静脉曲张静脉消失。1 mo复查胃镜示静脉曲张缓解18例, 缓解率为81.8%, 静脉曲张消失者4例, 消失率为18.2%。3例难治性腹水患者腹水症状消失。随访6-24 mo, 术后6、12、24 mo

的累积分流道通畅率分别为95.4%(21/22)、90.9%(20/22)、86.3%(19/22)。其中2例均为肝静脉端狭窄, 1例为门静脉端血栓形成。1例患者再次置入直径8 mm, 长40 mm覆膜支架(BARD, 德国)1枚, 2例放弃再次治疗。无“盖帽”情况发生。

3 讨论

TIPS在发展早期因采用单纯裸支架, 术后再狭窄率很高, 既往文献报道在50%以上^[6]。随着新型支架材料及覆膜技术的发展, 目前各TIPS相关指南均推荐使用覆膜支架^[7]。相关研究^[8,9]也一致认为, 覆膜支架可有效的降低支架植入术后功能障碍的发生。但国内现使用的Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 在临床应用过程中, 很多学者均发现存在一个较常见的问题: (1)Fluency支架径向支撑力好, 但柔顺性较差, 如果穿刺通道角度较大, 因为支架置入后容易“回直”, 导致支架与肝静脉端或门静脉端成角, 发生“盖帽”, 导致分流道闭塞^[10]; (2)Fluency覆膜支架为全覆膜结构, 如果过长的覆膜段进入门静脉也会影响肝脏门静脉血流灌注^[11], 增加术后肝功能损害及肝性脑病的发生率。虽然欧美国家使用的Viatorr支架能很好解决以上问题, 遗憾的是, 近期Viatorr支架在国内刚上市, 普遍使用尚需时间, 且价格昂贵, Viatorr支架采用经特殊降解处理的3层不同孔径的聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)覆膜, 可以完全阻断胆汁向支架内漏出, 也可起到阻止肝组织经支架网眼长入的作用, 同时有效的覆盖穿刺处的肝静脉也有助于防止其术后再狭窄的发生。Viatorr支架由二部分组成, 其主体为自膨式镍钛合金支架, 前段为2 cm裸支架用于门脉内放置, 后段则全程覆以PTFE膜,

应用要点

TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术, 特别适合一些分流道成角较大的患者以及急诊抢救无Viatorr支架时使用, 在将来TIPS治疗中有一定的应用前景。

覆膜部份与非覆膜部份透视下可见一环形金属环标志。有临床观察^[12]也发现Viatorr支架的不足之处,一旦覆膜部分在肝静脉内形成“盖帽”,再次纠正分流道较裸支架困难。目前国内有部分单位应用双支架技术完成TIPS的近期疗效与Viatorr支架类似^[13-15],其技术主要分为两类,第一种是在释放覆膜支架后,再根据术中情况在覆膜支架的门静脉端或肝静脉端增加裸支架,第二种是先释放裸支架,再释放覆膜支架。但我们在临床实践中发现,因为Fluency支架硬度大于裸支架,且裸支架位于覆膜支架内,在部分穿刺通道角度较大患者中很难通过增加裸支架调整覆膜支架在门静脉端的角度。而我们采用第二种方案,先释放长裸支架,然后再释放覆膜支架的办法,较好的解决的上述问题,与国内部分学者研究结果类似,但我们的经验和体会是:(1)使用长裸支架,支架要充分长,使支架近端充分覆盖肝静脉,距下腔静脉±1 cm左右,门静脉端支架达门静脉主干中段水平,可以最大程度的降低“盖帽”的发生,本研究组随访至今无“盖帽”情况的发生;(2)裸支架释放后更有利于覆膜支架的定位及覆膜支架长度的选择,因为裸支架释放后,在肝静脉端及门静脉端可行成压迹,使肝内分流通道的长度及位置在透视下变得可视,更加精准;(3)长裸支架的使用,减少了覆膜支架过多的进入下腔静脉或门静脉内,降低了因为覆膜支架的阻塞而导致肝脏门静脉灌注减少以及下腔静脉阻塞的风险;(4)采用先释放裸支架再释放覆膜支架的办法,可以使覆膜支架限制于裸支架内,更有利于覆膜支架的“塑形”,提高了分流道的分流效率;(5)就目前而言,双支架技术支架的费用低于Viatorr支架,Viatorr支架的释放较复杂,为两步释放法,且支架长度的选择要求有精确的测量,在急诊TIPS治疗时有一定的受限;(6)本技术能够降低再狭窄率,但依然存在再狭窄,其再狭窄的原因目前观察主要为裸支架端的血管内膜增生所致,还需长期及大样本观察。

本组结果显示TIPS中,应用覆膜支架联合长裸支架能明显提高分流道的通畅率,降低“盖帽”的发生率、降低出血复发率,为门脉高压症患者的肝内门体分流提供了一种安全、有效的治疗方法,近期疗效比较满意,由

于本研究病例较少,且随访时间较短,有待于进一步扩大病例数进行深入研究,远期疗效有待进一步随访观察。

4 参考文献

- 徐克, 腾皋军. Abrams介入放射学. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 512-523
- 褚建国, 孙晓丽, 朴龙松, 黄鹤, 吕春燕, 徐家兴, 孙晓丽. 门静脉左支分流降低术后肝性脑病的临床研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 437
- 黄茂涛, 曹亚玲, 冯早明, 季代金, 张文华, 史小英, 王平, 汤敏, 谭琳, 谢永祥, 赵睿婷. TIPS联合自体骨髓干细胞移植治疗失代偿期肝硬化. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3275-3280
- 邓小军, 张宏文, 彭秀达, 孙鑫国, 段诗姣, 谢卫华, 刘琼. 经皮经肝穿刺肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞治疗食管胃底静脉曲张. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1858-1862
- Mermuys K, Maleux G, Heye S, Lombaerts R, Nevens F. Use of the Viatorr expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in children: initial clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31 Suppl 2: S192-S196 [PMID: 18183459 DOI: 10.1007/s00270-007-9262-8]
- Merli M, Salerno F, Riggio O, de Franchis R, Fiaccadori F, Meddi P, Primignani M, Pedretti G, Maggi A, Capocaccia L, Lovaria A, Ugolotti U, Salvatori F, Bezzi M, Rossi P. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.). *Hepatology* 1998; 27: 48-53 [PMID: 9425916 DOI: 10.1002/hep.510270109]
- Merriman RB, Tran TT. AASLD practice guidelines: The past, the present, and the future. *Hepatology* 2016; 63: 31-34 [PMID: 26565582 DOI: 10.1002/hep.28345]
- Wu X, Ding W, Cao J, Fan X, Li J. Clinical outcome using the fluency stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension. *Am Surg* 2013; 79: 305-312 [PMID: 23461959]
- 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-633
- 肖江强, 诸葛宇征. 经颈静脉肝内门体分流术研究进展及其在肝硬化门静脉高压治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 234-237
- 吴晶晶, 李迎春, 孙勇, 普福顺, 罗家滨. TIPS术后肝脏灌注指标的变化及临床意义. 中国临床医学影像杂志 2015; 26: 217-219
- 李常青, 李洪璐, 郭江, 魏建, 赵冬, 蔡亮, 段又佳, 罗燕. 双支架技术在TIPS治疗中的临床应用研究. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 50-54
- Zhao JB, 李彦豪, Kolbeck KJ, Frederick SK, John AK, Robert EB, Bryan DP. 覆膜支架在经颈静脉门腔分流术中的应用. 中华放射学杂志 2008; 42: 830-834
- 赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪. 聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流

■名词解释

Viatorr支架: 采用经特殊降解处理的3层不同孔径的聚四氟乙烯(PTFE)覆膜, 可以完全阻断胆汁向支架内漏出, 也可起到阻止肝组织经支架网眼长入的作用, 同时有效的覆盖穿刺处的肝静脉也有助于防止其术后再狭窄的发生。

■同行评价

肝硬化门脉高压性消化道出血属临床难治性、急重症疾病, 作者在TIPS治疗中应用覆膜支架联合长裸支架技术有一定创新性, 而且有效, 值得报道.

道再狭窄及影响因素分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 629-33

15 王昌明, 李选, 傅军, 栾景源, 李天润, 赵军, 董国祥.

肝实质段覆膜支架精确覆盖技术在经颈静脉肝内门体分流术中的应用. 北京大学学报(医学版) 2014; 46: 165-168

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)

大肠息肉切除术后复发的相关高危因素

蒋元烨, 田继云, 曹勤

蒋元烨, 田继云, 曹勤, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科 上海市 200062

蒋元烨, 主治医师, 主要从事消化内镜及脂肪肝方向的研究。

基金项目: 上海中医药大学附属普陀医院重点学科基金资助项目, No. 2013XK1501.

作者贡献分布: 蒋元烨与田继云对此文献贡献均等; 曹勤审校。

通讯作者: 曹勤, 主任医师, 硕士生导师, 200062, 上海市普陀区兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院消化内科。
caoqin434@sina.com
电话: 021-22233632

收稿日期: 2016-05-30

修回日期: 2016-07-11

接受日期: 2016-07-19

在线出版日期: 2016-08-08

High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps

Yuan-Ye Jiang, Ji-Yun Tian, Qin Cao

Yuan-Ye Jiang, Ji-Yun Tian, Qin Cao, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: Key Discipline Fund of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 2013XK1501.

Correspondence to: Qin Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Putuo District, Shanghai 200062, China. caoqin434@sina.com

Received: 2016-05-30

Revised: 2016-07-11

Accepted: 2016-07-19

Published online: 2016-08-08

Abstract

AIM: To investigate the high risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps.

METHODS: A retrospective analysis was performed of patients who underwent endoscopic resection of colorectal polyps more than twice from January 2012 to December 2015 at Shanghai Putuo District Central Hospital to identify the high risk factors for recurrence.

RESULTS: A total of 54 patients was included. Univariate analysis showed that male gender, old age, low intestinal cleaning degree, adenomatous polyps, polyps < 1 cm, APC electric cauterization combined with high frequency electrocoagulation, and multiple polyps were risk factors for postoperative recurrence of colorectal polyps. Multivariate analysis showed that only age was an independent risk factor for postoperative recurrence of colorectal polyps.

CONCLUSION: Age, gender, polyp number, polyp pathology, and intestinal cleanliness are risk factors for postoperative recurrence of colorectal polyps. Insufficient bowel preparation and smaller polyps will increase the rate of missed diagnosis and increase the risk of postoperative recurrence.

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

Key Words: Colorectal polyps; Recurrence; High risk factors; Retrospective analysis

Jiang YY, Tian JY, Cao Q. High risk factors for recurrence after resection of colorectal polyps. *Shijie*

■背景资料

大肠息肉, 尤其是大肠腺瘤性息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着内镜治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法越来越多, 但大肠息肉术后复发的发病率也在不断增加, 且目前国内对外对大肠息肉复发相关高危因素并没有统一认识, 了解其复发相关高危因素, 对于防治大肠息肉复发具有重要意义。

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

■ 研究前沿

目前国内外对大肠息肉复发相关高危因素并没有统一认识, 尚无统一的息肉术后随访策略, 如何才能确定更加符合国内人群的随访指南, 制定个体化随访策略及方案, 是国内学者需要面对的一项重大任务。

Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(22): 3433-3438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3433.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i22.3433>

DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v24.i22.3433>

摘要

目的: 探讨大肠息肉切除术后复发的相关高危因素。

方法: 回顾性分析2012-01/2015-12于上海市普陀区中心医院行2次以上大肠息肉切除术的患者, 探讨大肠息肉内镜下治疗后复发的相关高危因素。

结果: 2012-01/2015-12上海市普陀区中心医院行2次以上内镜下大肠息肉切除术的患者总共54例。在单因素分析中, 男性大肠息肉患者术后复发率高于女性; 随着年龄的增长, 大肠息肉的复发率也逐渐增高; 肠道清洁度越高, 越不易复发; 腺瘤性较非腺瘤性息肉更易复发; <1 cm的息肉最易复发, 1-2 cm的息肉最不易复发; 氩离子凝固术(argon plasma coagulator, APC)电灼术后的大肠息肉最不易复发, APC电灼+高频电凝切除术后的大肠息肉最易复发; 多发息肉较单发息肉更易复发。在多因素分析中仅有年龄是大肠息肉术后复发的独立危险因素。

结论: 年龄、性别、息肉个数、息肉病理类型、肠道清洁度均是大肠息肉切除术后复发的高危因素, 而肠道准备不充分、息肉较小则会增加漏诊率, 大肠息肉手术方式由于样本量较小则不能完全阐明其是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素。

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

关键词: 大肠息肉; 切除术后; 相关高危因素; 回顾性分析

核心提示: 大肠息肉目前最常见的治疗方式就是内镜下治疗, 但是其术后复发率较高。本文回顾性分析2012-01/2015-12于上海市普陀区中心医院行2次以上大肠息肉切除术患者的临床资料, 探讨大肠息肉内镜下治疗后复发的相关高危因素, 以期对大肠息肉患者的随访观察提供依据, 为消化及内镜医生的临床工作提供指导。

蒋元烨, 田继云, 曹勤. 大肠息肉切除术后复发的相关高危因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(22): 3433-3438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i22/3433.htm>

0 引言

大肠息肉是指从大肠黏膜表面突起到肠腔的隆起状赘生物, 是结肠发病率最高的良性肿瘤。大肠息肉最普遍的治疗方式即内镜下息肉摘除术, 随着镜下治疗技术的不断发展, 内镜下治疗结肠息肉的方法也越来越多, 氩离子凝固术(argon plasma coagulator, APC)、内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等技术的应用, 使得大肠息肉及部分早期病变在内镜下可得到根除, 避免了外科手术, 具有创伤小、安全可靠的特点。但切除后的息肉复发率较高, 且仍具有恶变的危险。目前国内外对大肠息肉复发的定义存在一定争议, 现在临床上所指的复发多系大肠息肉患者行内镜下切除或治疗后并明确上一次息肉切除术时已经将所有息肉切除, 其后再次行肠镜检查发现大肠息肉。国外研究报道, 直肠腺瘤摘除后3-5年内的复发率在20%-50%^[1,2]。国内有研究^[3]报道, 1年内累计复发率为38.1%, 2年内累计复发率为78.2%。结肠息肉术后1年、3年具有恶变倾向的息肉发病率为2.5%、31.0%^[4], Rosa等^[5]研究发现首次内镜下腺瘤切除术后第8年腺瘤复发率达到高峰, 而继续随访发现此后复发率逐年降低。国内关于腺瘤性息肉复发的大规模研究较少, 国内一项多中心研究^[6]发现, 腺瘤切除后复发高峰主要集中在第1年, 第1年的随访特别重要, 这与国外的研究结果有差异。

随着大肠息肉术后复发患者的发病率不断增加, 了解其复发的高危因素, 对于防治大肠息肉复发具有重要意义。以往研究发现大肠息肉复发相关因素复杂, 且目前国内外对大肠息肉复发相关高危因素并没有统一认识, 本研究回顾性分析了上海中医药大学附属普陀医院2012-01/2015-12 4年期间共计54例大肠息肉内镜下切除术后复发患者的临床资料, 以进一步了解大肠息肉术后复发相关高危因素, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2012-01/2015-12于上海中医药大学附属普陀医院住院部行2次以上大肠息肉内镜下切除术的所有患者共计54例。病例诊断

标准: 大肠息肉患者行内镜下切除或治疗后并明确上一次息肉切除术时已经将所有息肉切除, 其后再次行肠镜检查发现大肠息肉者。病例纳入标准: (1)术前肠镜明确诊断为大肠息肉并行内镜下切除或治疗, 术前患者肠道准备充分, 由经验丰富的副高以上职称的内镜医生仔细操作, 确保无遗漏; (2)每次肠镜检查均为全结肠检查且临床资料完整; (3)初次行大肠息肉切除或治疗后复查肠镜再次发现大肠息肉者。病例剔除标准: (1)病史资料不全者; (2)合并血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病者; (3)年龄<18岁; (4)家族性息肉病; (5)炎症性肠病如溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD); (6)初次行大肠息肉切除或治疗后未再复查肠镜者。本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 所有治疗和检查均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 方法 结肠镜为OLMPUS CF-H260AI系列, 高频电切器为ERBE系列。首次常规行全结肠镜检查时, 若发现息肉则需明确息肉所在部位、数目及基底部特征, 测量息肉最大直径, 钳取息肉组织行病理检查明确息肉性质, 待性质明确后需再次行肠镜完成高频电凝切除术。切除的息肉组织需再次送病理确认诊断, 当2次病理结果有差别时, 以切除后的组织结果为准。大部分有蒂腺瘤可一次完整切除, 亚蒂、无蒂或直径较大的腺瘤则需多次分块切除, 电切术后确保切除完全, 切缘无残留。

统计学处理 采用统计学软件SPSS19.0行统计分析, 对检测人群各项参数指标进行描述分析, 进行正态检验及方差齐性检验, 非正态分布变量取自然对数正态化后进行分析; 计量资料符合正态分布的用mean±SD表示, 正态数据组间比较采用独立样本 t 检验; 单因素和多因素分析采用COX比例分析复发模型; 统计结果以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 其中性别: 男性31例(57.41%), 女23例(42.59%), 患者平均年龄62.39岁(47-76岁); 平均间隔时间: 12.63 mo; 手术史: 有胆囊切除手术史4例, 结肠癌手术史2例; 合并症: 合并

有高血压病24例、2型糖尿病8例、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染5例, 其他疾病32例; 肠道清洁度: I级23例, II级66例, III级22例; 息肉形态: 亚蒂息肉9例, 长蒂息肉5例, 其他均为广基息肉; 息肉病理: 管状腺瘤33例, 管状绒毛状腺瘤32例, 低级别上皮内瘤变39例, 不典型增生轻度4例, 不典型增生中度4例, 炎性增生16例, 息肉样增生22例, 高级别内皮瘤变1例。手术方式: 摘除6例, APC治疗16例, 电凝切除术7例, APC+电凝切除术13例, EMR+ESD2例; 息肉大小: <1 cm息肉140个, 1-2 cm息肉14个, >2 cm息肉2个; 住院次数: 2次入院患者42例, 3次入院患者9例, 4次入院患者2例, 5次入院患者1例。单发息肉10例, 多发息肉44例。

2.2 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的COX模型分析 从表1我们可以得出结论, 在大肠息肉切除术后复发相关高危因素的多因素分析中, 只有年龄是独立危险因素 $P<0.01$, 差异具有统计学意义。

2.3 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的单因素分析 从图1A我们可以得出结论, 男性大肠息肉患者术后复发率高于女性, 这与文献报道是符合的。随着年龄的增长, 大肠息肉的复发率也逐渐增高, 这与文献报道也是符合的(图1B)。肠道清洁度越高, 越不易复发, 这可能与大肠息肉诊治过程中存在一定程度的漏诊率相关, 近几年大量的国外文献报道结肠镜检查时漏诊的息肉约为12%-47%^[7,8]。肠道准备越不充分, 所谓的再发则越有可能是上次手术时的漏诊(图1C)。腺瘤性较非腺瘤性息肉更易复发, 这与文献报道也是符合的(图1D)。<1 cm的息肉最易复发, 1-2 cm的息肉最不易复发, 这可能也与大肠息肉诊治过程中存在一定程度的漏诊率相关, van Rijn等^[9]通过6项研究共465例患者的Meta分析发现息肉的总体漏诊率为22%, 对于直径≥10 mm的腺瘤性息肉, 漏诊率约为2.1%, 5-10 mm的腺瘤漏诊率可达到13%, 当腺瘤的直径≤5 mm时, 漏诊的息肉可达到26%(图1E)。APC电灼术后的大肠息肉最不易复发, APC电灼+高频电凝切除术后的结肠息肉最易复发。这可能与EMR或ESD样本量较少, 只有2例有关。所以并不能完全阐明手术方式是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素(图1F)。单发息肉最不易复发, 同时有多

■ 相关报道

大肠息肉的复发过程复杂, 受到多种因素的影响, 目前关于复发的原因及机制尚不十分明确, 据文献报道, 大肠息肉复发可能与地理位置、生活习惯、饮食因素、性别、年龄、吸烟、饮酒、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、遗传因素等有关。

应用要点

大肠息肉切除术后复发率较高, 且仍具有恶变的危险。本文对大肠息肉切除术后复发相关高危因素进行了回顾性分析, 对临床工作具有一定的指导意义。

表 1 大肠息肉切除术后复发相关高危因素的COX模型分析

属性	RR值	95%CI	P值
性别	1.341	0.597–3.013	0.477
年龄<55岁	0.162	0.046–0.568	0.005
年龄55–64岁	0.536	0.239–1.201	0.130
肠道清洁度 I 级 ¹	0.448	0.128–1.571	0.210
肠道清洁度 II 级 ¹	1.117	0.399–3.129	0.833
高频电凝切除 ²	0.885	0.138–5.674	0.898
APC电灼 ²	0.406	0.061–2.684	0.349
APC电灼+高频电凝切除 ²	1.178	0.167–8.321	0.870
息肉个数	0.986	0.833–1.167	0.868
息肉(<1 cm) ³	1.391	0.302–6.405	0.672
息肉(1–2 cm) ³	0.510	0.119–2.186	0.364
腺瘤 ⁴	1.218	0.410–3.148	0.684
非腺瘤 ⁴	0.545	0.162–1.831	0.326
单部位息肉 ⁵	0.554	0.146–2.108	0.386
两部位息肉 ⁵	1.424	0.392–5.182	0.591

¹对照肠道清洁度III级; ²对照EMR或ESD; ³对照息肉≥2 cm; ⁴对照两型都有; ⁵对照多部位息肉。

个息肉者较易复发, 这与文献报道也是符合的 (图1G)。

3 讨论

大肠息肉尤其是大肠腺瘤性息肉是目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)公认的癌前病变。其发展过程大致经过增生性腺瘤-管状腺瘤-绒毛状腺瘤-早期癌-浸润癌这一途径。80%的大肠癌被认为由腺瘤样息肉衍变而来, 内镜检查及早发现腺瘤并给予相应处理可切断由腺瘤向癌发展的序贯过程, 可使大肠癌发生的风险降低76%-90%^[10,11]。本文回顾性分析了2012-01/2015-12 4年期间上海中医药大学附属普陀医院消化内科住院患者中共有54例大肠息肉切除术后再次复发的患者, 从以上数据中我们可以得出年龄、性别、息肉个数、息肉病理类型、肠道清洁度均是大肠息肉切除术后复发的高危因素, 这些都是与既往的文献报道相符合。而肠道准备不充分、息肉较小则会增加漏诊率, 因此, 充分的肠道准备可通过降低漏诊率而降低息肉恶化风险。由于样本量较少, 所以并不能完全阐明手术方式是否为大肠息肉切除术后复发的高危因素。另有Huang等^[12]研究发现阿托伐他汀通过甲羟戊酸和异戊二烯化通路能诱导体外细胞凋亡。阿托伐他汀虽然不能有效的防止小鼠模型息肉形成, 但能有效地

减缓裸鼠模型肿瘤的生长, 降低的肿瘤的生长可以说明增加的细胞凋亡。部分研究发现结直肠癌患者的肠道黏膜处于持续性慢性炎症状态, 故非甾体类抗炎药的应用可能在预防患者术后复发中发挥一定的作用^[13], 而本研究中患者资料中并未详细统计分析是否有服用阿司匹林、阿托伐他汀等特殊药物及其他保健品史, 因此无法做出相关分析。既往有许多研究将胆囊疾病史尤其是有胆囊切除史作为大肠息肉发生的危险因素, 国外曾有学者对胆系疾病与大肠息肉进行荟萃分析报道^[14], 42543例结肠腺瘤患者中, 28281例患者中有胆系疾病或曾行胆囊切除术, 而在本研究中, 有胆囊切除手术史者仅4例, 样本量太少, 故未进行单独分析。目前也有研究认为*H. pylori*感染与大肠息肉的发生具有相关性, Selgrad等^[15]研究发现, 大肠息肉患病率在*H. pylori*感染组占63.4%, 而且*H. pylori*感染多发生在增生性息肉和低级别上皮内瘤变腺瘤患者中, *H. pylori*是大肠肿瘤发展的危险因素^[15,16], 而在本研究中, 合并*H. pylori*感染者仅5例, 样本量太少, 故也未进行单独分析。因此, 多中心大样本量的临床资料的统计, 对于我们进一步明确国人结肠息肉切除术后复发的高危因素, 从而可以更好的开展针对性的治疗预防随访策略具有重要意义。

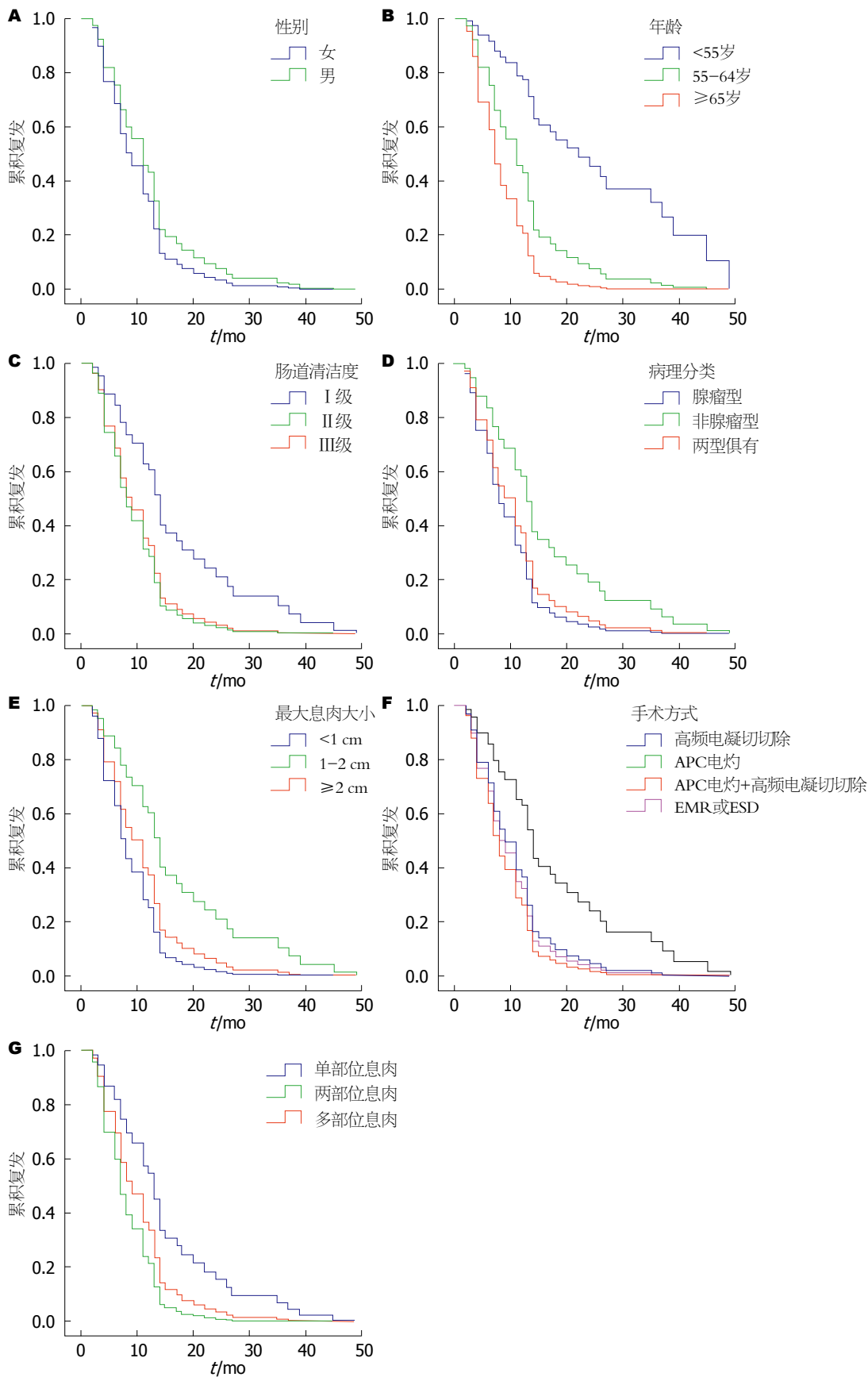


图 1 研究曲线图. A: 性别影响复发曲线; B: 年龄影响复发曲线; C: 肠道清洁度影响复发曲线; D: 病理分类影响复发曲线; E: 息肉大小影响复发曲线; F: 手术方式影响复发曲线; G: 发病部位影响复发曲线.

同行评价

本文资料详实, 论述充分, 可读性较好, 有一定的临床使用价值。

4 参考文献

- Massari LP, Kastelan M, Gruber F. Epidermal malignant tumors: pathogenesis, influence of UV light and apoptosis. *Coll Antropol* 2007; 31 Suppl 1: 83-85 [PMID: 17469758]
- Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832-841 [PMID: 19171141 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.007]
- 王俊, 刘希双, 王光兰, 戴素梅, 张黎明. 结肠息肉病理分析及电切后复发情况. *中国内镜杂志* 2013; 19: 645-648
- Kim JB, Han DS, Lee HL, Kim JP, Jeon YC, Sohn JH, Hahm JS. [The recurrence rate of colon polyp after polypectomy and the interval of surveillance colonoscopy: predictors of early development of advanced polyp]. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 77-83 [PMID: 15329518]
- Rosa I, Fidalgo P, Soares J, Vinga S, Oliveira C, Silva JP, Ferro SM, Chaves P, Oliveira AG, Leitão CN. Adenoma incidence decreases under the effect of polypectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1243-1248 [PMID: 22468088 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1243]
- Gao QY, Chen HM, Sheng JQ, Zheng P, Yu CG, Jiang B, Fang JY. The first year follow-up after colorectal adenoma polypectomy is important: a multiple-center study in symptomatic hospital-based individuals in China. *Front Med China* 2010; 4: 436-442 [PMID: 21128011 DOI: 10.1007/s11684-010-0200-9]
- Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, Sautereau D, Boustière C, Grimaud JC, Barthélémy C, Sée J, Serraj I, D'Halluin PN, Branger B, Ponchon T. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008; 40: 284-290 [PMID: 18389446 DOI: 10.1055/s-2007-995618]
- Kaltenbach T, Friedland S, Soetikno R. A randomised tandem colonoscopy trial of narrow band imaging versus white light examination to compare neoplasia miss rates. *Gut* 2008; 57: 1406-1412 [PMID: 18523025 DOI: 10.1136/gut.2007.137984]
- van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343-350 [PMID: 16454841 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00390.x]
- Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, Rozen P, Burt RW, Wayne JD, Kronborg O, O'Brien MJ, Bishop DT, Kurtz RC. Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. WHO Collaborating Center for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 7-10 [PMID: 7704928]
- Cappell MS. Reducing the incidence and mortality of colon cancer: mass screening and colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 129-160, vii-viii [PMID: 18313544 DOI: 10.1016/j.gtc.2007.12.003]
- Huang EH, Johnson LA, Eaton K, Hynes MJ, Carpentino JE, Higgins PD. Atorvastatin induces apoptosis in vitro and slows growth of tumor xenografts but not polyp formation in MIN mice. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3086-3094 [PMID: 20186482 DOI: 10.1007/s10620-010-1157-x]
- 许春伟, 王鲁平, 葛畅. MGMT基因甲基化状态在结直肠锯齿状病变中的表达及意义. *中国医药导报* 2014; 11: 11-16, 封3
- Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36: 2202-2209 [PMID: 22562454 DOI: 10.1007/s00268-012-1646-5]
- Selgrad M, Bornschein J, Kandulski A, Hille C, Weigt J, Roessner A, Wex T, Malfertheiner P. Helicobacter pylori but not gastrin is associated with the development of colonic neoplasms. *Int J Cancer* 2014; 135: 1127-1131 [PMID: 24496701 DOI: 10.1002/ijc.28758]
- Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 208-215 [PMID: 23208272 DOI: 10.1038/ajg.2012.407]

编辑: 于明茜 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_r 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 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

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

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

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

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

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

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》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

- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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>
- 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/>
- 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/>
- 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/>
- 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/>

柏愚 副教授
中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院

符兆英 教授
延安大学分子生物学和免疫学研究所

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

郭炜 教授
河北医科大学第四医院省肿瘤研究所

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

胡兵 副研究员
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

黄杰安 主任医师
广西医科大学第一附属医院

霍丽娟 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院

姜相君 主任医师
青岛市市立医院消化内科

孔静 副教授
中国医科大学附属盛京医院

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李增山 教授
中国人民解放军第四军医大学病理学教研室

李兆申 教授
上海长海医院消化科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

李子禹 教授
北京大学肿瘤医院肿瘤外科

梁国刚 教授
大连医科大学附属第一医院

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘丽江 教授
江汉大学医学院

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

刘旭东 副主任医师
广西中医学院附属瑞康医院肝病科

卢秉久 教授
辽宁中医药大学附属医院感染科

卢宁 副主任医师
兰州军区乌鲁木齐总医院肿瘤诊疗中心

倪俊 副主任医师
浙江省湖州市中心医院普通外科

志谢

彭利 教授
河北医科大学第四医院肝胆外科

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦雪 教授
广西医科大学第一附属医院检验科

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

曲春枫 教授
中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学
国家重点实验室

宋京海 主任医师
北京医院普通外科

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

孙昀 副主任医师
安徽医科大学第二附属医院重症医学科

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院普外科

田华 副研究员
上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研
究所

涂相林 主任医师
中山大学附属第一医院

颜兵 主治医师
中国人民解放军总医院海南分院

杨薇 副教授
北京大学肿瘤医院

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

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

郑建明 教授
中国人民解放军第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
中国人民解放军第四军医大学西京消化病医院消化
外科



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

