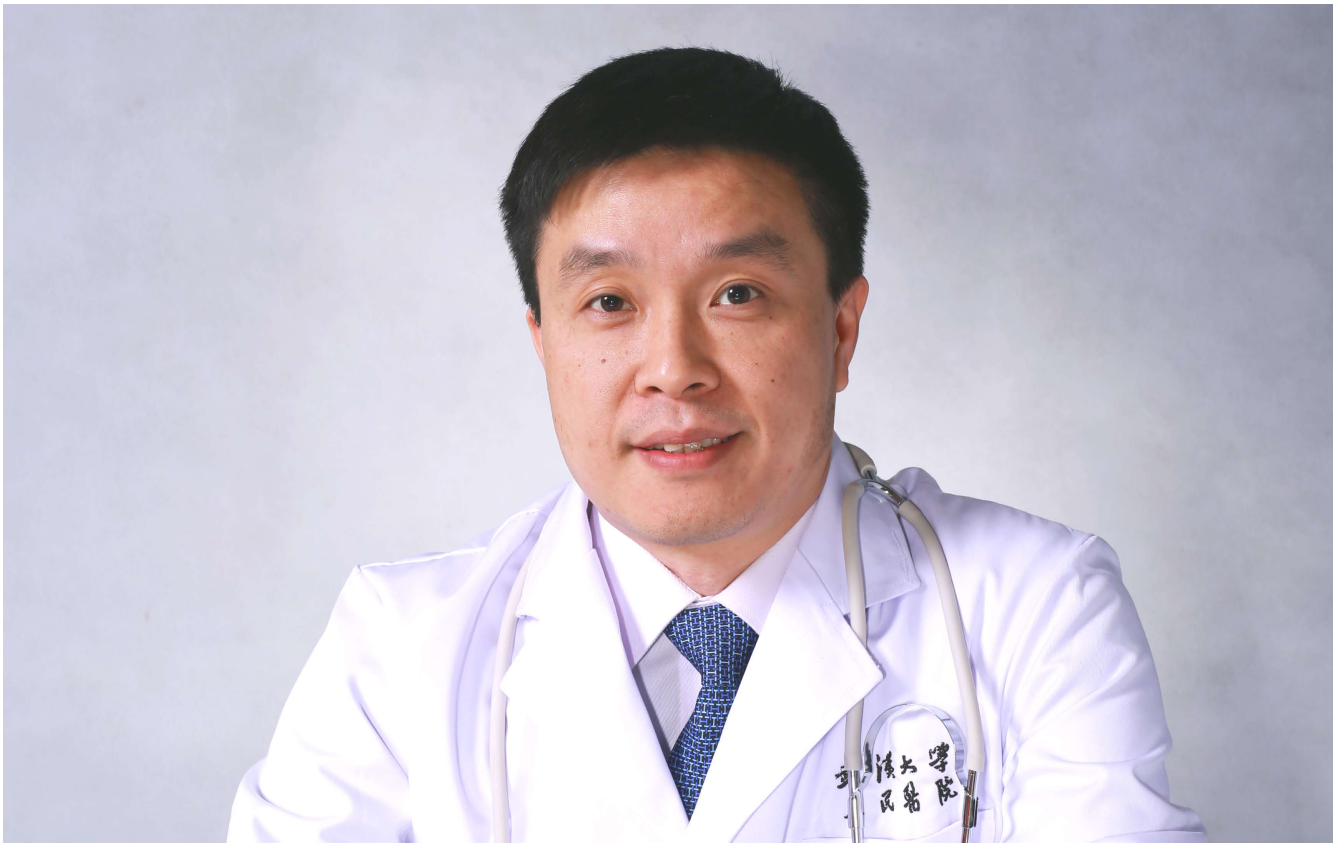
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 11 月 28 日　第 24 卷　第 33 期　(Volume 24 Number 33)



33/2016

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.

世界华人消化杂志　www.wjgnet.com　二零一六年十一月二十八日　第二十四卷　第三十三期

WCJD 世界华人消化杂志®

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
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
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
陈洪副教授
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
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
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
冯志杰教授
傅春彬副教授
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
郝微微教授
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
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
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
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
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
邵先玉主任医师
沈琳副教授
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
庹必光教授
宛新建教授
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
王良静主任医师
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
夏金荣副教授
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
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
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
张秋瓒主任医师
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
郑素军教授
郅敏副教授
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
左秀丽教授

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
白月奎主任医师
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
陈凛教授
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
高毅教授
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
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
英卫东教授
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
康春博主任医师
克力木•阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
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
刘作金教授
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
麻勇副主任医师
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
曲兴龙副主任医师
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
孙星副主任医师
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
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
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
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
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
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
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
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
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
赵青川教授
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
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
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
冯全生教授
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
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
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
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
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
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
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
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
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
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔺教授

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
聂飚副主任医师
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
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
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
张凤春主任医师
张静姝研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
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
高道键副教授
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
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
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
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
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

蔡文品副主任技师
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
邸阜生主任医师
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
李姝副主任医师
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
王钦红副教授
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
魏继福教授
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
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
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
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

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
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
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
卢根娣教授
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
韦键主管护师
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
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
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
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年11月28日 第24卷 第33期 (总第545期)

述评

4423 全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科

张博友, 耿庆

4430 miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战

王阁, 毛必静

4438 乙型肝炎的“治愈”之路

孟忠吉, 杨益大

4450 胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣

王书昌, 徐佳, 邱江锋

4458 质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福

基础研究

4467 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 杨瑾

临床研究

4474 腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用

肖宝来, 田夫

4479 HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制

叶芳, 颜胜

4484 中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析

齐向娟, 史宝欣, 江勇

文献综述

4491 巨噬细胞亚群与肝病研究进展

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴

4498 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展

文成丽, 何晓彬

4505 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦

研究快报

4514 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟

临床经验

4519 AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐红

4526 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后

洪娜, 王进

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

4429　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4466　《世界华人消化杂志》修回稿须知
4497　《世界华人消化杂志》正文要求
4513　《世界华人消化杂志》外文字符标准
4518　《世界华人消化杂志》栏目设置
4525　《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4530　《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院胸外科. 主要擅长以外科手术为主的肺癌、食管癌、纵隔肿瘤等胸部肿瘤的个体化综合治疗及胸腔镜微创手术治疗胸外科疾病. 现任中华医学会胸心血管外科学分会青年委员兼秘书长, 中国抗癌协会食管癌专业委员会青年委员, 国家医学考试中心医师资格考试试题开发专家委员会委员, 湖北省医学会胸心血管外科分会委员. 主持国家自然科学基金面上项目、吴阶平基金及省市级科研课题多项, 发表SCI及国家级论文40余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利; 胡珊; 李瑞芳 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 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 2016-11-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
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.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 33 November 28, 2016

EDITORIAL

4423 Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery

Zhang BY, Geng Q

4430 Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application

Wang G, Mao BJ

4438 Potential strategies for “cure” of hepatitis B

Meng ZJ, Yang YD

4450 Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy

Wang SC, Xu J, Qiu JF

4458 Pharmacogenomics of proton pump inhibitors

Huang W, Ji CM, Guo M, Ni WW, Meng L, Wei JF

BASIC RESEARCH

4467 Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats

Liu HR, Ma L, Tang F, Zhang Y, Yang J

CLINICAL RESEARCH

4474 Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Xiao BL, Tian F

4479 Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms

Ye F, Yan S

4484 Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis

Qi XJ, Shi BX, Jiang Y

REVIEW

4491 Macrophage subsets and liver diseases

Wu C, Liu P, Sun MY, Bian YQ

4498 Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding

Wen CL, He XB

4505 Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhang JZ, Bao CH, Shi Z, Weng ZJ, Wang XM, Wu LY, Wu HG

RAPID COMMUNICATION

4514 Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps

Chen XL, Wu YJ, Lv Z, Zhao HM, Han BJ

CLINICAL PRACTICE

4519 Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract

Wang ZH, Gu LP, Song JW, Xu H

4526 Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors

Hong N, Wang J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 33 November 28, 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,* Qing Geng, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China.

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE
Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* 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 November 28, 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 BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4423

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4423-4429
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科

张博友, 耿 庆

张博友, 耿庆, 武汉大学人民医院胸外科 湖北省武汉市 430060

耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胸部肿瘤微创治疗及相关基础研究.

作者贡献分布: 本文由张博友完成; 耿庆审校.

通讯作者: 耿庆, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院胸外科.
szgqing@126.com
电话: 027-88041911-82240

收稿日期: 2016-04-21
修回日期: 2016-05-17
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery

Bo-You Zhang, Qing Geng

Bo-You Zhang, Qing Geng, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Qing Geng, Professor, Chief Physician, Department of Thoracic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. szgqing@126.com

Received: 2016-04-21
Revised: 2016-05-17
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy has already become a common procedure of minimally invasive esophagectomy. Enhanced recovery after surgery (ERAS) is a series of ways that use multidisciplinary care methods to minimize surgical stress and hasten recovery. ERAS has obvious advantages in decreasing postoperative complications, shortening postoperative hospital stay, reducing medical costs, and increasing the satisfaction of patients. Under the guidance of ERAS, thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy combined with optimized measures taken in perioperative period will be the future development direction of esophagectomy.

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

Key Words: Video-assisted thoracic surgery; Laparoscopy; Esophagectomy; Enhanced recovery after surgery

Zhang BY, Geng Q. Thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and enhanced recovery after surgery. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4423-4429 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4423.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4423

摘要

全胸腹腔镜食管癌根治术已成为食管癌微创手术的常见术式, 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)是采用一系列有循证医学证据的围手术期处理措施, 以减轻手术患者生理心理的创伤应激, 达到快速康复的目的. ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中目前最能体现微创理念的一种术式, 在

背景资料
微创食管切除术以全胸腹腔镜联合食管癌根治(thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy, TLE)贯彻微创理念最为彻底, 已成为其中常见术式. 以减少围手术期应激反应为目标的快速通道外科或称加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)应运而生并成为围手术期管理的关键. ERAS是采用有循证医学证据的围手术期处理的一系列优化措施, 以减少手术患者生理及心理的创伤应激, 达到快速康复. ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势. 微创理念与ERAS理念的结合, 使食管癌患者受益.

同行评议者
周福有, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 安阳市肿瘤医院胸外科

研发前沿
目前ERAS较多的应用于结直肠外科, 在食管外科应用较少. 本文总结并提炼在ERAS理念下的食管外科应用要点, 以期更多患者从中获益.

ERAS理念指导下, 优化各项围手术期的处理措施, 将成为食管癌外科的发展方向.

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

关键词: 胸腔镜; 腹腔镜; 食管癌手术; 加速康复外科

核心提要: 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中目前最能体现微创理念的一种术式, 在ERAS理念指导下, 优化各项围手术期的处理措施, 将成为食管癌外科的发展方向.

张博友, 耿庆. 全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4423-4429 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4423.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4423

0 引言

食管癌是世界上常见的消化系恶性肿瘤之一, 其发病存在一定的地区及种族差异[1]. 我国作为食管癌高发国家, 每年新发病例占全球1/2以上, 居恶性肿瘤发病率第5位及死亡率第4位. 外科治疗是可切除食管癌的首选治疗措施[2]. 传统的食管癌根治术, 创伤大、开胸开腹对胸腹壁生理结构影响较大, 严重影响患者胸式、腹式呼吸, 而且术后并发症多, 住院天数长、术后生活质量较差. 近年来, 随着胸腹腔镜技术的发展, 微创食管切除术(minimally invasive esophagectomy, MIE)逐渐应用于可切除的各期食管癌. MIE目前包括各种方式的胸腔镜、腹腔镜、纵膈镜、开胸、开腹的组合以及机器人人工智能辅助手术的组合[3], 其中以全胸腹腔镜联合食管癌根治术(thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy, TLE)贯彻微创理念最为彻底, 已成为其中常见术式. 尽管外科技术不断进步, 但包括手术引起的围手术期应激导致术后并发症仍然较高, 因此以减少围手术期应激反应为目标的快速通道外科(fast track surgery, FTS)应运而生, 渐渐成为围手术期管理的关键. 目前FTS多称之为加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS). ERAS是采用有循证医学证据的围手术期处理的一系列优化措施, 以减少手术患者生理及心理的创伤应激, 达到快速康复, 是21世纪医学一项新的理念和治疗康复模式. 一系列研究[4,5]证实ERAS在减少术后并发症、加速患者康复、缩短住院时间、降低医疗费用及增加患者满意度等方面具有明显优势; 全胸腹腔镜食管癌根治术作为食管癌根治术中最体现微创理念的一种术式, 在ERAS理念指导下将成为食管癌外科的发展方向.

1 TLE的概念与方式

MIE于2000年由Luketich等[6]首次报道, 尽管当时手术时间较长(7.5 h), 却极大地推动了微创食管外科的发展. 早期MIE发展较为缓慢, 随着手术技术及腔镜器械的发展, 微创食管癌外科日趋成熟. 微创食管癌根治应遵循安全和根治的外科学及肿瘤学原则, 有相当数量的临床研究表明, MIE在原发病灶根治、淋巴结清扫彻底性等方面与开放手术相当, 但MIE明显减轻手术创伤及应激, 有助于降低术后并发症及加速患者康复.

MIE包括采用胸腔镜或腹腔镜的混合手术及同时应用胸腹腔镜的全腔镜手术. 目前应用较多的是全胸腹腔镜食管癌根治术: Mckeown手术及Ivor-Lewis手术.

全胸腹腔镜Mckeown食管癌根治术手术包括: (1)左侧卧位, 胸腔镜下完成食管游离和纵隔淋巴结清扫; (2)胸部操作结束后取平卧位, 腹腔镜下完成胃大小弯游离及腹腔淋巴结清扫(贲门旁、胃大小弯、胃左血管旁淋巴结)、腔镜下或上腹部剑突下4-5 cm小切口完成管状胃制作; (3)经左颈胸锁乳突肌内侧缘切开游离颈段食管并完成胃-食管颈部吻合[7].

全胸腹腔镜Ivor Lewis食管癌根治术中下段食管癌亦可行全胸腹腔镜食管癌根治Ivor-Lewis手术, 其手术安全性和根治性已被国内外广泛认可[5]. 全腔镜下Ivor Lewis食管癌根治术的腹部操作同全腔镜下Mckeown术, 不同的是该术式减少了颈部切口, 在胸腔镜下完成胸内吻合. 胸腔镜下胸内吻合方式主要有圆形吻合和三角吻合. 圆形吻合多为吻合器吻合, 其抵钉座的放置临床应用较多的有荷包缝合法和经口放置(Ovil法). 目前圆形吻合器吻合已有较多报道, 手术效果令人满意; Ovil系统耗材

较贵, 在国内仍未普及. 三角吻合的临床报道较少, 其手术效果有待进一步验证. 谭黎杰等[8]学者对三角吻合的患者研究发现, 三角吻合后留存的大管腔可使术后进食更早, 术后吻合口狭窄、倾倒综合征的发生率更低. 虽然初学者认为全腔镜下胸内吻合技术难度相对较大, 但有报道认为, 只要能达到足够的学习曲线, 全腔镜下Ivor Lewis手术安全有效.

腔镜微创手术应用于食管癌外科治疗, 被认可为是安全有效的[9], 但一直以来存在着以下争议: (1)与传统的开放手术比较, MIE是否能达到相同的根治性切除及彻底性淋巴结清扫; (2)MIE能否达到相同的预后; (3)MIE能否减少手术创伤而改善患者术后生活质量. 经过十几年的临床实践, 对这些问题有了较深刻的认识. 由于腔镜的放大效应、腔镜下视野几乎无死角且术野清晰, 原发灶的切除及淋巴结清扫的范围完全可以与传统开胸手术媲美, 且清扫淋巴结更彻底; 更容易辨认胸导管、细小血管及喉返神经等细微结构, 术中出血及副损伤更少; 与传统的开放食管癌切除相比, 全胸腹腔镜手术避免了传统手术的大切口和辅助小切口, 保持了胸廓及腹腔结构的完整性, 肺功能损失较少, 降低术后肺部并发症[10-13]; 由于减少了术中出血、副损伤和术后疼痛, 有助于降低术后并发症, 患者恢复更快、住院时间明显缩短, 术后生活质量得到明显改善[14-17]. 其术后总生存期和无瘤生存期与开放手术相比没有显著性差异[18]. 另有研究[19,20]表明, 作为新辅助化疗和放疗的后续治疗方法, MIE依然是安全和有效的.

2 ERAS的概念及基本内容

ERAS这一理念在1997年由丹麦腹部外科医生Henrik Kehlet首先提出并实施, 通过改进一系列围手术期措施, 减轻机体生理病理反应, 结直肠手术后取得快速康复的效果, 当时称之为FTS[21,22]. 后曾有多个名称, 现普遍称为ERAS[23]. ERAS是近年外科学发展一个重要的里程碑, 其核心是采用一系列有循证医学证据的围手术期优化措施, 以减少手术患者生理心理的创伤应激, 达到快速康复的目的. ERAS将麻醉学、营养支持、疼痛管理、外科手术、心理学等方面的新技术、新理论整合应用于围术期, 加快术后康复, 最终改善患者生活质量; 已成为围手术期处理的关键, 在欧美等发达国家得到大力支持和推广.

ERAS的核心理念是减轻应激反应和加速患者康复. 手术是外科治疗疾病的重要手段, 随之也产生创伤应激. 应激反应可影响多系统多器官, 出现物质及能量代谢异常, 如以应激性高胰岛素血症为特征的胰岛素抵抗; 免疫功能降低; 血栓形成、抑制胃肠道功能、加重心血管和呼吸系统负担, 甚至诱发脏器功能不全等. 外科应激主要由下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的激活产生. HPA的激活反映为糖皮质激素的分泌增多, 对儿茶酚胺的定量分析可确定交感神经系统的兴奋程度[24].

以下围术期的诸多因素均可引起患者应激反应, 影响其快速康复: (1)术前: 基础疾病、焦虑、营养不良、机械性肠道准备、禁食禁水; (2)术中: 全身麻醉(长效阿片类麻醉剂的大量使用)、手术操作粗糙、低温、超量补液或输血; (3)术后: 疼痛、容量负荷过量、长期卧床、禁食禁水、导管(胃管、引流管、导尿管)长时间留置、低氧血症、恶心呕吐、肠麻痹、睡眠障碍、分解代谢、免疫抑制等[9,10].

ERAS理念就是通过采取针对上述因素有循证医学证据的一系列优化措施, 减少应激反应, 加速器官功能的恢复, 涉及心理学、麻醉、外科、营养及护理等多学科, 包括患者心理调整、麻醉管理、疼痛管理、营养管理、液体管理、微创手术和积极术后康复措施, 减少手术创伤带来的生理心理应激反应和重要器官的功能紊乱, 降低术后并发症发生率, 减少住院时间及费用, 达到加速康复目的[11,12,25]. ERAS目前在结直肠外科应用较为广泛, 在食管外科应用相对较少.

3 ERAS理念指导下的TLE围手术期管理

3.1 术前评估及宣教 术前评估患者手术风险及耐受性, 加强宣教有利于术后康复. 除介绍治疗过程和手术方案外, 还应进行ERAS计划的宣教, 使其有心理准备, 减少焦虑并积极配合, 患者的理解和配合是ERAS成功的重要因素[21,22].

3.2 术前呼吸道、消化道准备 术前加强肺功能锻炼, 进行有效咳嗽排痰、深呼吸等训练, 减少术后肺部感染等并发症的发生率. 除需结肠

相关报道
陈先凯等提出了食管外科“免管免禁”的理念和方法, 这一方法的提出是对ERAS理念应用于食管外科的一个有益尝试.

创新盘点

本文总结并提炼在ERAS理念下的食管外科应用要点, 并对多篇国内外研究进行评述, 使读者加深对ERAS及胸腹腔镜食管切除术两者的理解.

准备外, 无需严格服用强泄剂及灌肠, 不提倡常规肠道准备, 术前2-4 h口服碳水化合物可显著降低术后胰岛素抵抗的发生率, 使患者处于较为适宜的代谢状态[26].

3.3 术前麻醉用药 除特殊患者, 不推荐常规术前麻醉用药(镇静及抗胆碱药物). 对于紧张患者, 可考虑给予短效抗焦虑药物[27].

3.4 预防性抗生素使用 术前预防性使用抗生素对减少感染是有效的. 应在切开皮肤前半小时使用广谱抗生素预防感染, 若手术时间较长, 如超过3 h, 可以在术中重复使用一次[28].

3.5 优化麻醉方案 全身麻醉宜使用起效快、作用时间短的麻醉剂, 可使患者尽早复苏, 有利于早期下床活动; 全麻联合硬膜外麻醉可减少全麻药物的用量, 并可作为术后持续24-72 h镇痛, 能有效抑制术后应激反应、减少肠麻痹, 促进肠功能的恢复, 采用低潮气量通气可以减少肺部并发症[29], 因此优化的麻醉方案亦是ERAS的重要内容[14].

3.6 全胸腹腔镜手术 全胸腹腔镜手术在原发病灶根治、淋巴结清扫彻底性等方面与开放手术相当, 同时避免了传统开放手术的大切口和辅助小切口, 保持了胸腹腔结构的完整性, 显著减少手术创伤及应激, 有助于减少术后并发症, 患者恢复更快、住院时间明显缩短, 术后生活质量得到明显改善, 其术后总生存期和无瘤生存期与开放手术相比没有显著性差异[4-6]. 全腔镜微创食管癌根治术更符合ERAS的要求.

3.7 避免术中低温 手术室室温低温、术中使用低温液体冲洗术野均可引起机体应激反应并造成凝血机制、白细胞功能障碍. 因此术中使用保温毯等保温措施可减少神经内分泌代谢异常并抑制分解代谢, 并可减少术中出血、术后感染等并发症, 加速康复[15].

3.8 围手术期液体管理 全身麻醉肌松药的使用或硬膜外麻醉均可引起血管扩张, 导致血容量相对不足及低血压. 术中、术后大量输液可导致液体潴留、组织水肿及心肺过负荷, 术后组织潴留液体回流入体循环导致心肺功能不全[30]. 控制术中及术后液体、钠盐输入量有利于减少术后心肺功能不全、吻合口瘘等并发症, 加速胃肠功能恢复, 缩短住院时间.

3.9 术后疼痛管理 术后充分镇痛是ERAS的重要环节. 充分镇痛可减轻应激反应, 有利于患者早期下床活动及术后早期经口营养. ERAS术后镇痛包括术后肋间神经阻滞麻醉、选择性使用持续硬膜外镇痛及使用NSAIDS类镇痛药物, 尽量避免使用阿片类镇痛药物, 可明显减轻疼痛、减少恶心呕吐及肠麻痹等不良反应, 加速患者康复[14,31]. 而ERAS理念在围术期患者中的综合应用, 则可以减少术后患者镇痛药物的使用[32].

3.10 各种管道管理 导尿管、胃肠减压管、十二指肠营养管及胸腔引流管等管道均可引起疼痛, 如研究显示70%患者对胃肠减压管非常不适, 明显增加患者术后康复的心理障碍, 影响患者术后早期活动和进食. ERAS主张合理选择性使用各种管道, 应尽早拔出导尿管及胃肠减压管. 一般情况下, 术后24 h后不应继续留置导尿管. 一项Meta分析研究[33,34]表明胃肠减压并没有减少腹部手术的并发症, 应不用或尽早拔出胃肠减压管. 目前一般认为胸腔引流量<200 mL/d, 且不漏气是拔除胸腔引流管的指征. 但亦有研究显示, 胸腔引流量<450 mL/d拔除胸腔引流管也是安全的. 尽早拔除胸腔引流管可避免引流管留置引起的不适及相关并发症, 有利于患者早期活动及加速康复[18].

3.11 术后营养支持 Meta研究[35]表明, 胃肠手术后早期经口进食可以刺激胃肠道蠕动, 有利于胃肠道功能恢复、减少肠外营养时间、降低术后感染发生率及缩短住院时间, 在吻合口近端进食并不增加吻合口瘘的发生危险. 术后进食时间并不是影响术后并发症发生率的独立危险因素[36], 而延长术后进食时间则有增加肠梗阻和增加术后应激反应的可能[37], 术后早期恢复正常进食可以减少术后住院时间、感染的发生率以及胃肠道并发症[38]. ERAS鼓励早期进食, 患者术后4 h即鼓励进食清流质, 进食量根据胃肠耐受量逐渐增加.

与ERAS在结直肠外科相比, ERAS在食管癌外科应用较少. 最近的一项Meta研究[39]显示仅有的3个食管癌ERAS随机对照研究发现ERAS可促进患者恢复, 减少患者住院时间. Lee等[40]研究表明食管癌ERAS患者术后恢复快, 更节省医疗费用且其术后并发症率及死亡率与常规开放手术相当, 具有相当的经济学意义. Blom等[41]的研究表明, ERAS应用于食管外科手术是可行的, 且可以减少住院天数而不增加并发症发生率. 国内Jiang等[42]学者曾尝试食管癌术后第3天拔除胃肠减压管, 第4天拔除胸腔引流管,

第5天进食流质饮食, 患者顺利实施加速康复措施, 其中位住院天数为7 d. 国内孙海波等[43]学者提出“免管免禁”理念, 应用于食管癌ERAS, 微创食管癌术后不常规留置胃肠减压管, 患者术后第1天开始经口进食, 其研究结果发现上述措施安全可行, 可以促进胃肠功能恢复、缩短患者术后住院时间, 并不增加术后并发症发生率. 国内学者研究[44,45]表明应用ERAS模式可改善食管癌患者术后的近期生活质量, 促进术后早期免疫功能恢复及胃肠道功能恢复. 最新的系统评价及临床研究[46,47]表明, ERAS应用于食管癌手术患者是安全、可行的.

4 结论

TLE是加速康复食管外科中重要的环节, 微创手术促进患者术后的快速康复[48]; 而在ERAS理念指导下, 对患者术前、术中及术后进行精细化管理, 则进一步发挥了微创手术优势, 最终达到加速患者康复、提高患者生活质量及节约医疗资源的目的. 目前ERAS虽发展迅速, 但在食管癌外科应用尚不普及、成熟; 食管癌手术围术期风险高, 手术难度大、创伤大, 术后并发症多且严重, ERAS相关措施实施应循序渐进的原则, 较为激进的处理措施(如不留置胃肠减压管、术后第1天经口进食等)等应当结合患者实际情况谨慎选择使用, 应在保证医疗安全的前提, 加速患者康复. 此外有条件的单位应开展相关的基础研究, 以期获得更多理论支持. 随着ERAS理念及内涵的不断拓展, 更多相关临床研究的实施及对其认识的逐渐深入, ERAS理念指导下的TLE必将日益完善, 成为食管癌外科发展的方向, 使更多患者受益.

应用要点

本文总结并评述了ERAS理念指导下的胸腹腔镜联合食管切除术的概念、应用要点、效果. 尤其对围术期的管理总结了具体特点及方法.

5 参考文献

1 Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 729-735 [PMID: 19646015 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05824.x]

2 姚晓军, 张洪伟, 郑兴龙, 胡洋. 全胸腹腔镜联合手术治疗食管癌的疗效分析. 中国胸心血管外科临床杂志 2013; 20: 686-690

3 张真铭, 王允. 微创手术治疗食管癌的现状. 中国胸心血管外科临床杂志 2014; 21: 264-269

4 Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts MA, Okrainec A, McLeod RS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2321-2329 [PMID: 19459015 DOI: 10.1007/s11605-009-0927-2]

5 Ypsilantis E, Praseedom RK. Current status of fast-track recovery pathways in pancreatic surgery. *JOP* 2009; 10: 646-650 [PMID: 19890186]

6 Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, Weigel TL, Raja S, Fernando HC, Keenan RJ, Nguyen NT. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 906-911; discussion 911-912 [PMID: 11016332]

7 Luketich JD, Pennathur A, Awais O, Levy RM, Keeley S, Shende M, Christie NA, Weksler B, Landreneau RJ, Abbas G, Schuchert MJ, Nason KS. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 95-103 [PMID: 22668811 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182590603]

8 谭黎杰, 冯明祥, 沈亚星, 汪灏, 李京沛, 席勇, 王群. 颈部三角吻合术在微创食管切除术中的应用. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 869-873

9 Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, Wright CD, Schipper PH. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1281-1289 [PMID: 26704412 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.095]

10 Tapias LF, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Gaissert HA, Muniappan A, Lanuti M, Donahue DM, Morse CR. Outcomes With Open and Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy After Neoadjuvant Therapy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1097-1103 [PMID: 26652140 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.062]

11 Levy RM, Pennathur A, Luketich JD. Randomized trial comparing minimally invasive esophagectomy and open esophagectomy: early perioperative outcomes appear improved with a minimally invasive approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 24: 153-154 [PMID: 23200069 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2012.10.008]

12 Perry Y, Fernando HC. Three-field minimally invasive esophagectomy: current results and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: S63-S66 [PMID: 22743173 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.002]

13 Anderegg MC, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. Minimally invasive surgery for oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 41-52 [PMID: 24485254 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.11.002]

14 Palazzo F, Rosato EL, Chaudhary A, Evans NR, Sendecki JA, Keith S, Chojnacki KA, Yeo CJ, Berger AC. Minimally invasive esophagectomy provides significant survival advantage compared with open or hybrid esophagectomy for patients with cancers of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2015; 220: 672-679 [PMID: 25667145 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.023]

15 Berger AC, Bloomenthal A, Weksler B, Evans N, Chojnacki KA, Yeo CJ, Rosato EL. Oncologic efficacy is not compromised, and may be improved with minimally invasive esophagectomy. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 560-566; discussion 566-568 [PMID: 21463789 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.042]

16 Xie MR, Liu CQ, Guo MF, Mei XY, Sun XH, Xu

同行评价

本文对TLE和加速康复食管外科进行综述, 整体结构和语言表述符合要求, 有一定的指导价值.

MQ. Short-term outcomes of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1721-1727 [PMID: 24657031 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.054]

17 Wang H, Shen Y, Feng M, Zhang Y, Jiang W, Xu S, Tan L, Wang Q. Outcomes, quality of life, and survival after esophagectomy for squamous cell carcinoma: A propensity score-matched comparison of operative approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1006-1014; discussion 1014-1015.e4 [PMID: 25752374 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.063]

18 Peyre CG, Peters JH. Minimally invasive surgery for esophageal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 15-25, v [PMID: 23158082 DOI: 10.1016/j.soc.2012.08.010]

19 Spector R, Zheng Y, Yeap BY, Wee JO, Lebenthal A, Swanson SJ, Marchosky DE, Enzinger PC, Mamon HJ, Lerut A, Odze R, Srivastava A, Agoston AT, Tippayawang M, Bueno R. The 3-Hole Minimally Invasive Esophagectomy: A Safe Procedure Following Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 27: 205-215 [PMID: 26686448 DOI: 10.1053/j.semtcvs.2015.06.003]

20 Spector R, Lebenthal A, Wee JO, Zheng Y, Enzinger P, Mamon H, Mentzer SJ, Marchosky DE, Jaklitsch MT, Bueno R. Minimally invasive esophagectomy is feasible in patients who underwent induction chemoradiation. *J Am Coll Surg* 2013; 217: S39-S40 [DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.078]

21 Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476 [PMID: 11222424 DOI: 10.1136/bmj.322.7284.473]

22 Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641 [PMID: 12095591 DOI: 10.1016/S0002-9610(02)00866-8]

23 Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 817-830 [PMID: 23079762 DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.011]

24 Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 643-648 [PMID: 12409671 DOI: 10.1097/01.SLA.0000032942.79841.ED]

25 Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin* 2015; 33: 79-91 [PMID: 25701930 DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.006]

26 Moro ET. Prevention of pulmonary gastric contents aspiration. *Rev Bras Anestesiol* 2004; 54: 261-275 [PMID: 19471734]

27 Foss NB, Kristensen MT, Kristensen BB, Jensen PS, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on rehabilitation and pain after hip fracture surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 1197-1204 [PMID: 15915033 DOI: 10.1097/00000542-200506000-00020]

28 Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1209-1215 [PMID: 8606715 DOI: 10.1056/NEJM199605093341901]

29 Shen Y, Zhong M, Wu W, Wang H, Feng M, Tan L, Wang Q. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 1267-1273; discussion 1273-1274 [PMID: 23993028 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.043]

30 Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 265-283 [PMID: 16850777 DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.007]

31 Xu W, Daneshmand S, Bazargani ST, Cai J, Miranda G, Schuckman AK, Djaladat H. Postoperative Pain Management after Radical Cystectomy: Comparing Traditional versus Enhanced Recovery Protocol Pathway. *J Urol* 2015; 194: 1209-1213 [PMID: 26021824 DOI: 10.1016/j.juro.2015.05.083]

32 Batdorf NJ, Lemaine V, Lovely JK, Ballman KV, Goede WJ, Martinez-Jorge J, Booth-Kowalczyk AL, Grubbs PL, Bungum LD, Saint-Cyr M. Enhanced recovery after surgery in microvascular breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015; 68: 395-402 [PMID: 25488326 DOI: 10.1016/j.bjps.2014.11.014]

33 Nguyen NT, Slone J, Wooldridge J, Smith BR, Reavis KM, Hoyt D. Minimally invasive esophagectomy without the use of postoperative nasogastric tube decompression. *Am Surg* 2009; 75: 929-931 [PMID: 19886137]

34 Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92: 673-680 [PMID: 15912492 DOI: 10.1002/bjs.5090]

35 Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-776 [PMID: 11588077 DOI: 10.1136/bmj.323.7316.773]

36 陈先凯, 李印, 刘先本, 孙海波, 张瑞祥, 王总飞. 加速康复外科在胸腹腔镜食管癌术中的临床应用. 中华消化外科杂志 2015; 14: 987-992

37 Chappell D, Jacob M. Influence of non-ventilatory options on postoperative outcome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 267-281 [PMID: 20608562 DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.004]

38 Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 569-575 [PMID: 18629592 DOI: 10.1007/s11605-008-0592-x]

39 Gemmill EH, Humes DJ, Catton JA. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 173-179 [PMID: 26263799 DOI: 10.1308/003588414X14055925061630]

40 Lee L, Li C, Robert N, Latimer E, Carli F, Mulder DS, Fried GM, Ferri LE, Feldman LS. Economic impact of an enhanced recovery pathway for oesophagectomy. *Br J Surg* 2013; 100: 1326-1334 [PMID: 23939844 DOI: 10.1002/bjs.9224]
41 Blom RL, van Heijl M, Bemelman WA, Hollmann MW, Klinkenbijl JH, Busch OR, van Berge Henegouwen MI. Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery. *World J Surg* 2013; 37: 2372-2378 [PMID: 23807122 DOI: 10.1007/s00268-013-2135-1]
42 Jiang K, Cheng L, Wang JJ, Li JS, Nie J. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 496-501 [PMID: 19152457 DOI: 10.3748/wjg.15.496]
43 孙海波, 李印, 刘先本, 王总飞, 张瑞祥, 秦建军, 魏秀峰, 冷长森, 朱军伟, 陈先凯, 吴钊, 于永魁, 李浩淼. 食管癌微创手术后不放胃管不禁食的可行性研究. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 898-901
44 李红晨, 李丽, 卢斌, 韩连奎. 加速康复外科理念在食管癌病人围手术期的应用. 肠外与肠内营养 2014; 21: 72-75
45 陈山, 谷电雷. 加速康复外科理念在食管癌患者围手术期的应用价值. 实用癌症杂志 2015; 30: 580-582
46 Li C, Ferri LE, Mulder DS, Ncuti A, Neville A, Lee L, Kaneva P, Watson D, Vassiliou M, Carli F, Feldman LS. An enhanced recovery pathway decreases duration of stay after esophagectomy. *Surgery* 2012; 152: 606-614; discussion 614-616 [PMID: 22943844 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.021]
47 Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest* 2004; 126: 1187-1194 [PMID: 15486381 DOI: 10.1378/chest.126.4.1187]
48 Jobe BA. Minimally invasive esophagectomy for benign disease. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 605-614 [PMID: 25965133 DOI: 10.1016/j.suc.2015.02.012]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、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学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4430

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4430-4437
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战

王 阁, 毛必静

背景资料
本文将miRNAs参与肝癌形成、发展的分子信号通路, 同时在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的临床表达意义, 以及在HCC的诊断和治疗的价值方面进行了全面的整理和归纳, 意在更好的为miRNAs在HCC的靶向治疗方面提供新的依据和思路.

王阁, 毛必静, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝癌发生分子机制以及肿瘤放射治疗的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, 30901764; 重庆市自然科学基金重点资助项目, No. csct2013jjB10014.

作者贡献分布: 王阁负责文章整体设计与撰写; 毛必静负责资料的收集与整理.

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心. wangge70@hotmail.com
电话: 023-68757161

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-13
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application

Ge Wang, Bi-Jing Mao

Ge Wang, Bi-Jing Mao, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, and 30901764; Municipal Natural Science Foundation of Chongqing of China, No. csct2013jjB10014.

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong Distract, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2016-04-19
Revised: 2016-05-13
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most deadly tumors worldwide, and it seriously endangers the health of people in China. Hepatocarcinogenesis is an extremely complex process that involves many risk factors. MicroRNAs (miRNAs) are a group of small, short and non-coding RNAs, and approximately one-third of human genes are regulated by miRNAs, which play important roles in tumor cell proliferation, cell cycle and apoptosis as well as tumor invasion, metastasis, and angiogenesis. Numerous studies have shown that miRNAs have a close relationship with hepatocarcinogenesis. In addition, miRNAs play a significant role in the diagnosis and therapy of HCC. In this review, we discuss the recent advances in the understanding of signaling pathways that are related to miRNAs in hepatocarcinogenesis, and the challenges faced in the clinical application of miRNAs.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Development

Wang G, Mao BJ. Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4430-4437 URL: http://

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

www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4430.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4430

摘要

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球死亡率极高的恶性肿瘤, 严重危害着我国人民的健康. 肝癌的发生机制错综复杂、涉及诸多因素的参与. 微小RNAs(miRNAs)是一类非编码的微小RNA, 他调控人类近三分之一的基因, 在肿瘤的增殖、侵袭、转移、血管生成、细胞周期和凋亡方面发挥着重要的作用. 大量的研究发现miRNAs与HCC的发生发展密切相关, 在HCC的诊断、治疗中具有较大的临床价值, 为未来肝癌的治疗开启了新的篇章. 本文整理和归纳了目前miRNAs参与HCC发生、发展的相关信号转导通路及其临床应用价值和面临的挑战.

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

关键词: 肝细胞肝癌; 发病机制; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 微小RNAs(miRNAs)是调控人类近三分之一基因的非编码微小RNA, 参与肝癌形成的多种信号转导通路及重要靶分子的调节作用, 与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展密切相关. 本文重点论述了对miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

王阁, 毛必静. miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4430-4437
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4430.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4430

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第5位最常见的生存率极低、死亡率极高的恶性肿瘤, 我国是受肝癌威胁最大的国家之一, 约占全球肝癌死亡率的一半; 然而, 随着分子生物信息学技术的大力发展和广泛应用, HCC的发生分子机制得到进一步深入的研究. 众所周知, 人类近1/3的基因被miRNAs调控, 其中超过2500个人类miRNAs已经被证实在各种生理和病理发展过程中扮演非同寻常的角色; 尤其是在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、血管生成、细胞周期和凋亡方面起着举足轻重的作用[1,2]. 我们课题组长期致力于miRNAs在HCC发生发展中的机制研究和临床应用. 因此, 本文重点论述了对miRNAs参与HCC发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

1 miRNAs与HCC的相关性-如漆似胶

miRNAs在肿瘤中常常异常表达, 研究发现miRNAs在HCC中也不例外, 其中一部分异常高表达, 一部分异常低表达; 同时, miRNAs凭借作用于不同或相同的靶基因调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、细胞周期和凋亡等方面, 从而在HCC中扮演着癌基因或抑癌基因的角色. 我们课题组将miRNAs在HCC中的表达情况进行了总结归纳, 划分为低表达和高表达两类, 并对不同miRNAs在HCC中的功能特性做了详细描述(详如表1, 2)[3]. 如表1所示, miRNAs主要是通过对靶基因的调控行使着抑癌基因的功能, 并且大多数低表达的miRNAs在HCC中与肿瘤的进展和不良预后密切相关; 而异常高表达的miRNAs(表2)同样与肿瘤的转移和不良预后密切相关. miR-21是miRNAs在恶性肿瘤中研究最为广泛的miRNA, 在HCC中miR-21也不例外, 异常高表达, 通过研究我们发现miR-21与肝癌细胞的增殖、侵袭、细胞周期和凋亡方面密切相关, 且已证实miR-21对B细胞易位基因2(B-cell translocation gene 2, BTG2)存在靶向调控机制, 因而针对miR-21参与肝癌细胞发生发展的作用机制极有可能是通过其调控BTG2来完成的[4]. 总之, 大量研究已证实miRNAs的确参与了HCC发生发展的某些环节, 这一发现预示着miRNAs对于HCC患者的诊断、治疗具有巨大潜在的临床意义; 然而, 如前所述, 异常低表达或高表达的miRNAs均与HCC的转移和预后密切相关, 因此, 进一步深入探索miRNAs参与HCC发生发展的机制显得尤为重要.

2 miRNAs参与HCC发生发展的分子信号转导通路-错综复杂

肿瘤信号通路的研究不仅是肿瘤基础研究领域的核心, 同时也是临床药物治疗肿瘤的基石. 肿瘤信号转导通路类似复杂的网络系统, 时而有条不紊、循规蹈矩; 时而变幻莫测、波谲云

研发前沿

miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 尤其是在HCC分子信号通路方面, 但很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展.

相关报道
HCC的发生发展与其分子信号通路密切相关, miRNAs参与调控人类近1/3的基因, 在HCC形成的分子机制中具有重要临床意义.

表 1 miRNAs在HCC中表达下调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	相关特性
Let-7g	下调	*K-Ras/HMGA/Snal*	增殖和侵袭
miR-1	下调	*ET1*	增殖
miR-7	下调	*CUL5, CCNE1*	肿瘤抑制基因
miR-20a	下调	*Mcl-1*	增殖、凋亡
miR-22	下调	*NP*	分化、转移和预后
miR-23a	下调	*TOP1*	调解化疗敏感性
miR-26a	下调	*PIK3C2α*	HCC靶向治疗
miR-26b	下调	*USP9X, TAK1 and TAB3*	上皮间质转化、化疗敏感性
miR-27a	下调	*FZD7*	化疗敏感性
miR-29c	下调	*SIRT1*	肿瘤抑制基因
miR-30a-3p	下调	*NP*	增殖、侵袭和转移
miR-34a	下调	*Bcl-2, c-MET*	增敏索拉菲尼在HCC中的疗效
miR-34b	下调	*NP*	肿瘤抑制基因
miR-99	下调	*Ago2*	潜在靶点
miR-100	下调	*plk 1*	潜在治疗靶点
miR-101	下调	*NLK*	肿瘤抑制基因
miR-122	下调	*cyclin G1, Bcl-w, AKT3 and metalloproteinase 17*	增殖、凋亡、肿瘤抑制基因
miR-124	下调	*STAT3*	肿瘤抑制基因
miR-125b	下调	*eIF5A2*	预后
miR-127	下调	*7-Sep*	肿瘤抑制基因及靶点
miR-134	下调	*ITGB 1*	潜在治疗靶点
miR-137	下调	*AKT2*	有效靶点
miR-138	下调	*CCND3*	细胞周期
miR-139	下调	*TCF-4*	治疗靶点
miR-141	下调	*E2F3, ZEB2*	潜在治疗靶点
miR-144	下调	*E2F3*	增殖、转移
miR-145	下调	*ADAM17, IRS1*	潜在治疗靶点
miR-148a	下调	*DNMT1*	肿瘤抑制基因
miR-148b	下调	*NP*	独立预后因子
miR-185	下调	*DNMT1*	预后因素
miR-181a-5p	下调	*c-Met*	侵袭
miR-195	下调	*PCMT1, Wnt3a*	潜在治疗靶点
miR-199	下调	*MMP9*	黏附
miR-200a	下调	*CDK6*	肿瘤抑制基因
miR-202	下调	*LRP6*	肿瘤抑制基因
miR-203	下调	*survivin*	增殖
miR-212	下调	*RBP2*	发生机制相关
miR-214	下调	*FGFR-1*	治疗靶点
miR-218	下调	*Bmi-1, CDK6*	增殖和凋亡
miR-219-5p	下调	*GPC3*	增殖
miR-223	下调	*ABCB1*	治疗靶点
miR-302b	下调	*EGFR, AKT2*	有效治疗靶点
miR-320	–	*GNAI 1*	转移
miR-363	下调	*S1PR1*	治疗靶点
miR-376a	下调	*PIK3R1*	凋亡、增殖
miR-424	下调	*c-Myb*	肿瘤抑制基因
miR-425-3p	–	*NP*	其升高预示索拉菲尼治疗HCC有效
miR-433	下调	*CREB1*	侵袭
miR-449	下调	*SIRT1*	靶点
miR-450a	下调	*DNMT3a*	增殖

miR-451	下调	*ATF2, IKK-β*	侵袭、增殖
miR-491	下调	*MMP2/9, EMT*	抑制肿瘤转移
miR-503	下调	*cyclinD3, E2F3, ARHGEF19*	细胞周期
miR-520c-3p	下调	*GPC3*	预后
miR-612	下调	*AKT2*	治疗靶标
miR-744	下调	*c-Myc*	潜在治疗靶点

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

表 2　miRNAs在HCC中表达上调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	特性
miR-9	上调	*KLF17*	HCC高转移性的指标
miR-10a	上调	*EphA4, CADM1*	转移
miR-17-5p	上调	*p38 pathway*	血管侵袭、短生存期
miR-18	上调	*TNRC68*	增殖、黏附
miR-21	上调	*PTEN, RECK and PDCD4*	侵袭、黏附
miR-24	上调	*SOX7*	增殖、侵袭
miR-25	上调	*NP*	预后
miR-135a	上调	*FOXM1, MTSS1*	转移
miR-143	上调	*FNDC3B*	转移
miR-146a	上调	*NP*	抗血管治疗靶标
miR-182	上调	*TP53INP1*	化疗靶标
miR-184	上调	*INPPL1, SOX7*	癌基因
miR-190b	上调	*IGF-1*	治疗靶点
miR-197	上调	*CD82*	侵袭和黏附
miR-210	上调	*VMP1, AIFM3*	转移、凋亡和增殖
miR-216a	上调	*TSLC1*	肿瘤形成
miR-221	上调	*BMF, BBC3 and ANGPTL2*	增殖、侵袭、凋亡
miR-222	上调	*p27*	增殖
miR-224	上调	*PPP2R1B, NF-κB pathways, Homeobox D 10*	原癌基因
miR-301a	上调	*Gax*	转移
miR-373	上调	*PPP6C*	细胞周期
miR-490-3p	上调	*ERCIC3*	上皮间质转化
miR-519d	上调	*CDKN1A/p21, PTEN, AKT3, TIMP2*	增殖、侵袭和凋亡
miR-525-3p	上调	*ZNF395*	侵袭和黏附
miR-550a	上调	*CPEB4*	转移
miR-590-5p/3p	上调	*PDCD4, PTEN*	原癌基因
miR-615-5p	上调	*IGF-II*	增殖、侵袭
miR-657	上调	*TLE1, NF-jB*	增殖
miR-1246	上调	*CADM1*	侵袭、黏附

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

创新盘点

本文不仅全面的整理和归纳了参与HCC发生、发展相关的miRNAs的临床表达及意义, 同时进一步深入的、全面的总结了miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路, 为HCC未来的靶向治疗提供一定理论基础.

诡. 我们大致将miRNAs参与HCC发生发展的机制简单分为经典型和非经典型信号转导通路.

2.1 经典型信号通路

2.1.1 Wnt信号通路: Wnt信号通路是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路, 他在生长、发育、代谢和干细胞维持等多种生物学过程中发挥重要作用; Wnt通路的失控与肿瘤的发生密切相关, 因而自然成为研究领域的焦点, 故Wnt/β-catenin信号通路是目前研究较广泛且透彻的一条信号通路, 称之为Wnt经典信号通路. 研究[5]发现, 在肝癌形成过程中, Wnt/β-catenin信号通路异常活化是其重要的分子事件, 约90%的肝癌中可以检测出β-catenin的异常. Zeng等[6]研究表明miR-610在人类HCC

应用要点
本文作为述评文章, 以较新颖的视角总结、归纳了miRNAs参与HCC形成的重要信号分子通路, 为未来临床HCC的靶向治疗提供了可能的方向.

细胞和组织中异常低表达, 与肿瘤增殖、形成以及患者预后密切相关; 进一步研究发现其参与机制为低表达的miR-610直接抑制脂蛋白受体相关蛋白6和转导β-样蛋白1从而导致Wnt/β-catenin信号通路的激活. 另一研究[7]表明, miR-122在HCC中异常低表达, 当过表达miR-122后能通过调节Wnt/β-catenin-TCF信号通路抑制肝癌细胞的生长, 同时促进肿瘤细胞的凋亡. 众所周知, 肿瘤的转移与上皮间质转化(epithelial tomesenchymal transition, EMT)密切相关; 然而, 在最新的一项研究[8]中发现, HCC的转移与EMT无关, 却与经典Wnt信号通路的调节密切相关, 而最终的始作俑者竟是miR-429; 同样另一研究[9]也证实了Wnt/β-catenin信号通路参与调节EMT相关干细胞转移过程. 总之, Wnt/β-catenin 信号通路在miRNAs参与HCC形成和发展机制中占有重要地位.

2.1.2 核因子-κB信号通路: 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)是一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: Rel(cRel)、p65(RelA, NF-κB3)、p52(NF-κB2)、RelB和p50(NF-κB1), 他参与多种生理及病理过程, 其中包括免疫、炎症、肿瘤和化疗抵抗. 研究[10,11]表明大多数的抗凋亡基因均可被NF-κB激活, 导致细胞具有抗凋亡特性从而促进肿瘤的形成, NF-κB的异常激活常见于肿瘤细胞中. 研究[12]显示, 在HCC细胞中miR-26b能够抑制NF-κB信号通路, 从而提高HCC细胞的对多柔比星诱导凋亡的敏感性, 预示miR-26b可以作为NF-κB信号通路中有效的抑制剂, 成为HCC治疗的有效靶标. 另一研究[13]也进一步证实NF-κB信号通路的激活在miRNAs参与肝细胞性肝癌形成过程中发挥重要作用, miR-657在HCC中表达异常; 同时miR-657与HCC的增殖和进展密切相关, 深入探索其机制为miR-657通过调控NF-κB信号通路从而靶向调节转录类似增强蛋白诱发肝癌的形成和发展. miR-342是众多miRNAs中的重要一员, 在乳腺癌的研究[14]中发现miR-342能调节参与他莫昔芬调控肿瘤细胞凋亡的基因, 证实在乳腺癌细胞和乳腺癌患者中, miR-342能够作为他莫昔芬治疗反应的重要调控剂, 但并未进一步阐述其机制; 在HCC中, miR-342同样扮演着非常重要的角色, miR-342能调节HCC细胞的增殖, 其机制是miR-342通过调控NF-κB信号通路实现的[15]. 综上所述, 在miRNAs参与HCC发生发展机制中, NF-κB信号通路同样发挥着重要的作用, 在HCC形成和发展中占有一席之地, 不容忽视.

2.1.3 PTEN-PI3K/AKT信号通路: *PTEN*是自*p53*后时代最重要的抑癌基因. PTEN最重要的底物为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3], PIP3是磷酯酰肌醇-3激酶(phospatidylinositol-3'kinase, PI3K)的产物并能介导蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)的活化, PTEN使PIP3脱磷酸, 从而维持PIP3的低水平, 下调PI3K/AKT通路. 研究[16]证实人类多种恶性肿瘤中存在PTEN表达和功能的异常, 其中包括肝癌. PTEN的失活必然会导致PI3K/AKT通路的激活, 而激活的AKT具有促进肿瘤生长、增殖、抑制凋亡和促进侵袭和转移的功能, 可见PTEN-PI3K/AKT信号转导通路在HCC的形成和发展过程中不可小觑. Yan等[17]研究发现miR-32在HCC细胞和组织中异常高表达, 当抑制miR-32的表达后能通过调节PTEN信号通路从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭. Xiao等[18]同样证实了在HCC中, miR-218是通过调节PTEN-PI3K/AKT信号通路来调控HCC细胞的增殖. 在其他的研究[19]中也有相似报道.

2.2 非经典型信号通路 涉及miRNAs参与HCC发生发展机制的细胞信号通路还有很多, 包括: AKT-mTOR信号通路[20]、AKT/ERK信号通路[21,22]、c-MET信号通路[23]等, 这些通路同样也是肝癌发生、发展过程中的重要调控通路. 而通路中参与的miRNAs有望成为肿瘤诊断、治疗的生物靶点应用于临床, 成为肝癌早诊断、早治疗的新方向.

3 miRNAs在HCC中的临床应用–机遇与挑战并存

3.1 miRNAs在HCC的诊断和预后 临床中大多数的肝癌患者诊断时已为晚期, 这大大地增加了肝癌患者的死亡率; 因此, 如何提高肝癌患者的早期诊断率已成为研究者关注的焦点. 众所周知, 甲胎蛋白是临床中常用的肝癌诊断指标, 但是其可信度及准确度仅为中度, 并不令人十分满意; 而miRNAs能够抵抗RNA酶的活性以及PH和温度, 即在肿瘤组织或血浆/血清中非常稳定; 同时, 方便取材、易于检测, 基

表 3 HCC的循环miRNAs

miRNAs	样品	临床指标	相关特性
miR-1	血清	低表达	HCC独立生存期预后指标
miR-16, let-7f, miR-21	血清	低表达	预测HCC肿瘤大小和复发指标
miR-24-3p	血清	高表达	与HCC不良预后相关的独立指标
miR-122a	血清	低表达	HCC诊断的靶标
miR-139	血浆	低表达	诊断HCC的生物靶标
miR-143	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-215	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-221	血清	高表达(未见统计学意义)	诊断HCC的生物靶标
miR-222	血清	高表达	有效预后指标

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

同行评价

本文较好地整理和归纳了参与HCC发生、发展的相关miRNAs, 以及miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路, 具有一定的创新性和可读性; 同时, 指出了miRNAs潜在临床应用价值及局限, 具有一定的参考价值和指导意义.

于大量的基础及临床研究[3]发现异常表达的miRNAs与HCC的发生、发展及预后密切相关(表3), 因此, miRNAs对于HCC的早期诊断具有非常重要的价值.

3.2 miRNAs在HCC的治疗 大量的肿瘤基础及临床研究[24-50]发现miRNAs在HCC治疗方面具有较大的应用价值, 通过miRNAs对肿瘤细胞的增殖、细胞周期、侵袭、迁移、凋亡等方面的调控, 使其在HCC中扮演着抑癌基因或癌基因的角色; 因此, miRNAs作为HCC治疗的新靶点具有重要的临床意义和价值.

3.3 miRNAs-机遇与挑战 目前, miRNAs在肿瘤中的应用范围很广, 包括肝癌的诊断、预后监测、随访和治疗等方面. 鉴于miRNAs为基础的治疗也给HCC的治疗带来了新的希望, 毫无疑问, miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 然而, 很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, 如前所述, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展. 其次, 对于检测miRNAs的技术手段和方法仍然需要进一步精确化和标准化, 避免由于技术方面的原因带来不必要的误差. 最后, 随着分子生物信息学的发展和肝癌发生发展机制的进一步阐明, miRNAs在HCC中的临床应用会最终获得新的成功.

4 结论

HCC的发生、发展机制是极其复杂的生物学过程, 涉及了诸多因素的参与调控, miRNAs只是众多因素中的一员, 但由于人类近1/3的基因被miRNAs调控, 故miRNAs在HCC发生、发展过程中具有重要的临床价值和意义. 目前, 由于很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展; 并且, 随着分子生物信息学的发展, miRNAs在HCC中的临床应用终将取得新的发展.

5 参考文献

1 D'Anzeo M, Faloppi L, Scartozzi M, Giampieri R, Bianconi M, Del Prete M, Silvestris N, Cascinu S. The role of micro-RNAs in hepatocellular carcinoma: from molecular biology to treatment. *Molecules* 2014; 19: 6393-6406 [PMID: 24853455 DOI: 10.3390/molecules19056393]

2 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]

3 Mao B, Wang G. MicroRNAs involved with hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Rep* 2015; 34: 2811-2820 [PMID: 26398882 DOI: 10.3892/or.2015.4275]

4 Mao B, Xiao H, Zhang Z, Wang D, Wang G. MicroRNA-21 regulates the expression of BTG2 in HepG2 liver cancer cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 4917-4924 [PMID: 26151427 DOI: 10.3892/mmr.2015.4051]

5 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]

6 Zeng XC, Liu FQ, Yan R, Yi HM, Zhang T, Wang GY, Li Y, Jiang N. Downregulation of miR-610 promotes proliferation and tumorigenicity and activates Wnt/β-catenin signaling in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2014; 13: 261 [PMID: 25491321 DOI: 10.1186/1476-4598-13-261]

7 Xu J, Zhu X, Wu L, Yang R, Yang Z, Wang Q, Wu F. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma

by directly targeting Wnt/β-catenin pathway. *Liver Int* 2012; 32: 752-760 [PMID: 22276989 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x]
8 Tang J, Li L, Huang W, Sui C, Yang Y, Lin X, Hou G, Chen X, Fu J, Yuan S, Li S, Wen W, Tang S, Cao D, Wu M, Chen L, Wang H. MiR-429 increases the metastatic capability of HCC via regulating classic Wnt pathway rather than epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2015; 364: 33-43 [PMID: 25931210 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.023]
9 Tang J, Tao ZH, Wen D, Wan JL, Liu DL, Zhang S, Cui JF, Sun HC, Wang L, Zhou J, Fan J, Wu WZ. MiR-612 suppresses the stemness of liver cancer via Wnt/β-catenin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447: 210-215 [PMID: 24704424 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.135]
10 Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-κB subunits in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 121-132 [PMID: 22257950 DOI: 10.1038/nrc3204]
11 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-κB as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
12 Zhao N, Wang R, Zhou L, Zhu Y, Gong J, Zhuang SM. MicroRNA-26b suppresses the NF-κB signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3. *Mol Cancer* 2014; 13: 35 [PMID: 24565101 DOI: 10.1186/1476-4598-13-35]
13 Zhang L, Yang L, Liu X, Chen W, Chang L, Chen L, Loera S, Chu P, Huang WC, Liu YR, Yen Y. MicroRNA-657 promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting transducin-like enhancer protein 1 through nuclear factor kappa B pathways. *Hepatology* 2013; 57: 1919-1930 [PMID: 23175432 DOI: 10.1002/hep.26162]
14 Cittelly DM, Das PM, Spoelstra NS, Edgerton SM, Richer JK, Thor AD, Jones FE. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors. *Mol Cancer* 2010; 9: 317 [PMID: 21172025 DOI: 10.1186/1476-4598-9-317]
15 Zhao L, Zhang Y. miR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating NF-κB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 370-377 [PMID: 25580008 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.119]
16 Shearn CT, Petersen DR. Understanding the tumor suppressor PTEN in chronic alcoholism and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 173-184 [PMID: 25427907 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_10]
17 Yan SY, Chen MM, Li GM, Wang YQ, Fan JG. MiR-32 induces cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting PTEN. *Tumour Biol* 2015; 36: 4747-4755 [PMID: 25647261 DOI: 10.1007/s13277-015-3124-9]
18 Xiao ZD, Jiao CY, Huang HT, He LJ, Zhao JJ, Lu ZY, Liu LX. miR-218 modulate hepatocellular carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT/PI3K pathway and HoxA10. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4039-4044 [PMID: 25120782]
19 Shan SW, Fang L, Shatseva T, Rutnam ZJ, Yang X, Du W, Lu WY, Xuan JW, Deng Z, Yang BB. Mature miR-17-5p and passenger miR-17-3p induce hepatocellular carcinoma by targeting PTEN, GalNT7 and vimentin in different signal pathways. *J Cell Sci* 2013; 126: 1517-1530 [PMID: 23418359 DOI: 10.1242/jcs.122895]
20 Zhang Y, Guo X, Xiong L, Yu L, Li Z, Guo Q, Li Z, Li B, Lin N. Comprehensive analysis of microRNA-regulated protein interaction network reveals the tumor suppressive role of microRNA-149 in human hepatocellular carcinoma via targeting AKT-mTOR pathway. *Mol Cancer* 2014; 13: 253 [PMID: 25424347 DOI: 10.1186/1476-4598-13-253]
21 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]
22 Bao L, Yan Y, Xu C, Ji W, Shen S, Xu G, Zeng Y, Sun B, Qian H, Chen L, Wu M, Su C, Chen J. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways. *Cancer Lett* 2013; 337: 226-236 [PMID: 23684551 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.007]
23 Korhan P, Erdal E, Atabey N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1304-1312 [PMID: 25058462 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.142]
24 Xing TJ, Xu HT, Yu WQ, Jiang DF. Methylation regulation of liver-specific microRNA-122 expression and its effects on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Genet Mol Res* 2013; 12: 3588-3597 [PMID: 24085423 DOI: 10.4238/2013.September.13.3]
25 Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects. *J Gastroenterol* 2014; 49: 173-184 [PMID: 24258409 DOI: 10.1007/s00535-013-0909-8]
26 Zhi Q, Zhu J, Guo X, He S, Xue X, Zhou J, Hu B, Li H, Chen S, Zhao H, Kuang Y. Metastasis-related miR-185 is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma in early stage. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 393-398 [PMID: 23648054 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.022]
27 Qadir XV, Han C, Lu D, Zhang J, Wu T. miR-185 inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the DNMT1/PTEN/Akt pathway. *Am J Pathol* 2014; 184: 2355-2364 [PMID: 24911372 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.004]
28 Wang J, Li J, Wang X, Zheng C, Ma W. Downregulation of microRNA-214 and overexpression of FGFR-1 contribute to hepatocellular carcinoma metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 47-53 [PMID: 23962428 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.032]
29 Wen Y, Han J, Chen J, Dong J, Xia Y, Liu J, Jiang Y, Dai J, Lu J, Jin G, Han J, Wei Q, Shen H, Sun B, Hu Z. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 137: 1679-1690 [PMID: 25845839 DOI: 10.1002/ijc,29544]
30 Zhang X, Hu S, Zhang X, Wang L, Zhang X, Yan B, Zhao J, Yang A, Zhang R. MicroRNA-7 arrests cell cycle in G1 phase by directly targeting CCNE1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem*

Biophys Res Commun 2014; 443: 1078-1084 [PMID: 24370822 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.095]
31 Wang N, Zhu M, Tsao SW, Man K, Zhang Z, Feng Y. MiR-23a-mediated inhibition of topoisomerase 1 expression potentiates cell response to etoposide in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 119 [PMID: 24103454 DOI: 10.1186/1476-4598-12-119]
32 Chai ZT, Kong J, Zhu XD, Zhang YY, Lu L, Zhou JM, Wang LR, Zhang KZ, Zhang QB, Ao JY, Wang M, Wu WZ, Wang L, Tang ZY, Sun HC. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2α/Akt/HIF-1α pathway in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e77957 [PMID: 24194905 DOI: 10.1371/journal.pone.0077957]
33 Shen G, Lin Y, Yang X, Zhang J, Xu Z, Jia H. MicroRNA-26b inhibits epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting USP9X. *BMC Cancer* 2014; 14: 393 [PMID: 24890815 DOI: 10.1186/1471-2407-14-393]
34 Chen Z, Ma T, Huang C, Zhang L, Lv X, Xu T, Hu T, Li J. MiR-27a modulates the MDR1/P-glycoprotein expression by inhibiting FZD7/β-catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal* 2013; 25: 2693-2701 [PMID: 24018051 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.032]
35 Yang F, Li QJ, Gong ZB, Zhou L, You N, Wang S, Li XL, Li JJ, An JZ, Wang DS, He Y, Dou KF. MicroRNA-34a targets Bcl-2 and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 77-86 [PMID: 23862748 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500364]
36 Dang Y, Luo D, Rong M, Chen G. Underexpression of miR-34a in hepatocellular carcinoma and its contribution towards enhancement of proliferating inhibitory effects of agents targeting c-MET. *PLoS One* 2013; 8: e61054 [PMID: 23593387 DOI: 10.1371/journal.pone.0061053]
37 Zhang J, Jin H, Liu H, Lv S, Wang B, Wang R, Liu H, Ding M, Yang Y, Li L, Zhang J, Fu S, Xie D, Wu M, Zhou W, Qian Q. MiRNA-99a directly regulates AGO2 through translational repression in hepatocellular carcinoma. *Oncogenesis* 2014; 3: e97 [PMID: 24732044 DOI: 10.1038/oncsis.2014.11]
38 Duan X, Hu J, Wang Y, Gao J, Peng D, Xia L. MicroRNA-145: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma (HCC). *Gene* 2014; 541: 67-68 [PMID: 24630966 DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.018]
39 Qin J, Luo M, Qian H, Chen W. Upregulated miR-182 increases drug resistance in cisplatin-treated HCC cell by regulating TP53INP1. *Gene* 2014; 538: 342-347 [PMID: 24447717 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.043]
40 Gao B, Gao K, Li L, Huang Z, Lin L. miR-184 functions as an oncogenic regulator in hepatocellular carcinoma (HCC). *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 143-148 [PMID: 24183204 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.09.005]
41 Li Y, Di C, Li W, Cai W, Tan X, Xu L, Yang L, Lou G, Yan Y. Oncomirs miRNA-221/222 and Tumor Suppressors miRNA-199a/195 Are Crucial miRNAs in Liver Cancer: A Systematic Analysis. *Dig Dis Sci* 2016 May 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27156077]
42 Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Di Tommaso L, Bondi A, Sabbatani S, Domanico A, Fabbri C, Leandri P, Pession A, Jovine E, de Biase D. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3907-3936 [PMID: 27099435 DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3907]
43 Tian Z, Jiang H, Liu Y, Huang Y, Xiong X, Wu H, Dai X. MicroRNA-133b inhibits hepatocellular carcinoma cell progression by targeting Sirt1. *Exp Cell Res* 2016; 343: 135-147 [PMID: 27090017 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.027]
44 Xie BH, He X, Hua RX, Zhang B, Tan GS, Xiong SQ, Liu LS, Chen W, Yang JY, Wang XN, Li HP. Mir-765 promotes cell proliferation by downregulating INPP4B expression in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 405-413 [PMID: 27062697 DOI: 10.3233/CBM-160579]
45 Zheng Z, Liu J, Yang Z, Wu L, Xie H, Jiang C, Lin B, Chen T, Xing C, Liu Z, Song P, Yin S, Zheng S, Zhou L. MicroRNA-452 promotes stem-like cells of hepatocellular carcinoma by inhibiting sox7 involving wnt/β-catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2016 Apr 5. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27058905 DOI: 10.18632/oncotarget.8584]
46 Wang W, Zhang H, Wang L, Zhang S, Tang M. miR-613 inhibits the growth and invasiveness of human hepatocellular carcinoma via targeting DCLK1. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 987-992 [PMID: 27049311 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.003]
47 Zhou X, Zhu HQ, Ma CQ, Li HG, Liu FF, Chang H, Lu J. MiR-1180 promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by repressing TNIP2 expression. *Biomed Pharmacother* 2016; 79: 315-320 [PMID: 27044843 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.025]
48 He S, Hu XW, Wang D, Han LF, Zhang DC, Wei C. Accuracy of microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 Mar 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27016891 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.001]
49 Zhou L, Qu YM, Zhao XM, Yue ZD. Involvement of miR-454 overexpression in the poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 825-829 [PMID: 27010136]
50 Li Y, Wang X, He B, Cai H, Gao Y. Downregulation and tumor-suppressive role of XPO5 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2016; 415: 197-205 [PMID: 27000860 DOI: 10.1007/s1100-016-2692-3]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4438

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4438-4449
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

乙型肝炎的“治愈”之路

孟忠吉, 杨益大

背景资料
人类与乙型肝炎的斗争已经历40余年, 疫苗的广泛使用使乙型肝炎的流行得到很好的控制, 治疗上虽然取得了长足进展, 但是现有的治疗大多只能抑制病毒复制, 不能清除乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA). 近年来, 随着对HBV致病机制的深入研究和基因编辑技术的发展, 越来越多的乙型肝炎得到“治愈”. 基因编辑技术和抗病毒/免疫调节联合治疗可能在HBV的治愈治疗中发挥重要作用.

同行评议者
刘妍, 副研究员, 解放军302医院临床研究管理中心, 全军传染病研究所/全军艾滋病和病毒性肝炎防治重点实验室

孟忠吉, 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)感染科 湖北省十堰市 442000

杨益大, 浙江大学医学院附属第一医院感染性疾病协同创新中心 传染病诊治国家重点实验室 浙江省杭州市 310003

孟忠吉, 教授, 主要从事慢性肝病的基因治疗与免疫调节治疗方面的研究.

基金项目: 国家传染病防治重大专项基金资助项目, No. 2013ZX10002-001.

作者贡献分布: 本文由孟忠吉完成; 杨益大审校.

通讯作者: 孟忠吉, 教授, 442000, 湖北省十堰市人民南路32号, 湖北医药学院附属太和医院感染科.
zhongji.meng@163.com
电话: 0719-8801821

收稿日期: 2016-04-26
修回日期: 2016-05-23
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Potential strategies for “cure” of hepatitis B

Zhong-Ji Meng, Yi-Da Yang

Zhong-Ji Meng, Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Yi-Da Yang, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases; State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, Zhejiang Province, China

Supported by: National Key Program for Infectious Diseases of China, No. 2013ZX10002-001.

Correspondence to: Zhong-Ji Meng, Professor, Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, 32 Renmin South Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhongji.meng@163.com

Received: 2016-04-26
Revised: 2016-05-23
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

Hepatitis B is a worldwide health problem and the main cause of liver cirrhosis, liver failure, and liver cancer. The steady state of hepatitis B virus (HBV) covalently closed circular DNA (cccDNA) in HBV infected hepatocytes and virus specific immune tolerance contribute to the chronic persistent infection and hard-to-cure of hepatitis B. The presently available therapeutics for hepatitis B can control viral replication, but rarely eliminate HBV surface antigen (HBsAg) or HBV cccDNA. The “cure” of hepatitis B, which is characterized by the HBsAg loss or HBsAg seroconversion, and cccDNA clearance, has been the goal of researchers for years. In recent years, with the robust progress in understanding the HBV pathogenesis and the rapid development of gene editing technology, the “cure” of hepatitis B becomes prospective. This paper aims to summarize the potential strategies for the “cure” of hepatitis B.

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

Key Words: Hepatitis B; Hepatitis B virus; Covalently closed circular DNA; HBV surface antigen; Immune tolerance; Cure

Meng ZJ, Yang YD. Potential strategies for “cure” of hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4438-4449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/

full/v24/i33/4438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4438

摘要

乙型肝炎流行范围广, 是肝硬化、肝衰竭和肝癌的重要病因, 严重威胁人类健康. 因乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)特殊的复制过程中共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)的稳态调节和病毒特异性的免疫耐受, 造成HBV慢性持续性感染, 难以清除. 现有的治疗大多只能抑制病毒复制, 不能清除乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBV cccDNA. 乙型肝炎的“治愈”治疗是科学家一直努力的方向, 其标志是HBsAg的消失和肝细胞内HBV cccDNA的清除. 近年来, 随着对HBV致病机制的深入研究和基因编辑技术的发展, 乙型肝炎的“治愈”治疗已曙光初现. 本文就乙型肝炎的“治愈”研究方面的进展进行简要综述.

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

关键词: 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 共价闭合环状DNA; 乙型肝炎病毒表面抗原; 免疫耐受; 治愈

核心提要: 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)和病毒特异性的免疫耐受, 造成HBV慢性持续性感染. 清除血清中的HBV表面抗原和肝细胞核内的cccDNA, 才能“治愈”乙型肝炎. 基因编辑技术和抗病毒/免疫调节联合治疗有可能达到“治愈”目标.

孟忠吉, 杨益大. 乙型肝炎的“治愈”之路. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4438-4449 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4438.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4438

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致急慢性肝脏损伤, 是肝硬化和肝细胞肝癌最重要的病因, 全球60亿人口中, 约1/2的人生活在HBV高流行区, 约20亿人被证明有HBV感染, 根据世界卫生组织估计, 全球约有2.4亿人慢性感染HBV(http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/), 其中25%-40%最终将死于肝硬化和肝癌. 每年大约有100万人死于慢性乙型肝炎相关疾病[1,2]. 2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明, 我国1-59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%, 据此推算, 我国现有的慢性HBV感染者约9300万人, 其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2000万例[3].

慢性乙型肝炎“治愈”能在不同水平定义, 最理想的终点是病毒血症(HBV DNA)和表面抗原的清除, 随之出现乙型肝炎表面抗体血清学转变[4,5]. 这一状态在很大程度上令人满意, 是因为他会显著改善CHB(至少对于非肝硬化患者)的结局, 降低发生并发症的风险[5]. 然而, 完全治愈应该仅能通过清除感染的肝细胞中的共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)来完成, 这标志病毒的彻底根除, 不会有再活化的风险[6]. 然而, 这些终点仍是一个挑战, 因为目前的治疗无法充分实现这些目标. 因此, 临床医生必须依赖一个替代的但更实际的终点, 那就是持续的病毒学缓解现象[1,7].

目前用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物主要有干扰素(interferon, IFN)或聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)及核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs)两类. 使用PEG-IFN-α能通过抑制病毒和增强宿主免疫应答达到“治愈”效果, 但不幸的是, PEG-IFN-α的有效治愈率不足10%[7,8]. 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平、病毒基因型、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性患者的HBeAg水平等可作为IFN的疗效预测因素, 通过这些指标优选患者和优化IFN治疗方案可以提高IFN的治疗应答率[9]. 然而, 这些优化方案可能会排除更多不适宜IFN治疗的患者, 结果, 这一策略并没有影响慢性乙型肝炎的总体治愈率, 而且不良反应较多[10].

NAs可有效抑制HBV的复制, 而且具有高效、低毒、使用方便等优点, 广泛应用于临床. 使用NAs的无限期治疗, 能成功实现非根治性的抑制病毒复制[1]. NAs治疗期间HBsAg血清学清除非常罕见, 在所有治疗患者中HBsAg血清学年清除率只有0.5%-1.0%. 根据数学模型, 实现HBsAg清除在理论上需要20-30年的时间[11,12]. 这种效果对HBeAg阳性和HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者都是意料之中的, 事实上, 尽管HBeAg阳性患者HBsAg水平下降率更显著, 但HBeAg阳性患者通常比HBeAg阴性患

研发前沿
如何最大限度地清除HBV特异性耐受原(HBsAg、HBeAg和HBV病毒颗粒), 清除HBV复制的原始模板HBV cccDNA, 同时使免疫病理控制在安全范围内, 是乙型肝炎“治愈”治疗亟需解决的难题.

相关报道
Loggi等综述了靶控IAP、Myrcludex B、细胞治疗、PD-1等在HBV“治愈”治疗中的潜能. Phyo等对于探索基因编辑技术、APOBEC3A/3B胞嘧啶核苷脱氨基作用、cccDNA转录抑制剂、RNAi等乙型肝炎"治愈"方法进行了综述.

者有更高的HBsAg基线水平. 使用更有效的核苷类似物、足够的疗程、更好的疗效监测指标来优化治疗可能会优化核苷类似物的疗效[13].

1 乙型肝炎为何难以根治

1.1 HBV cccDNA是HBV持续感染和复发的根源 HBV是属嗜肝DNA病毒的小DNA病毒, 具有3.2 kb部分双链的DNA基因组. HBV进入肝细胞是通过细胞的胞吞作用, 依靠HBV大表面蛋白(PreS1)N末端附着于肝细胞表面的钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白受体(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)[14]. 在脱壳和释放入胞质中之后, 包含松弛环状DNA的核衣壳被转运至细胞核内形成cccDNA[15]. 在肝细胞核内cccDNA与组蛋白结合构成微型染色体, 每个感染肝细胞平均有5-50拷贝cccDNA, 半衰期约50 d[16]. 病毒复制以cccDNA为模板转录HBV各种mRNA, 翻译相应的蛋白质, 同时以3.5 kb前基因组RNA为模板逆转录形成负链DNA, 包装形成核心颗粒后进行正链DNA的合成而完成基因组复制. 其中新生的核心颗粒可释放子代病毒DNA进入肝细胞核, 形成cccDNA, 从而维持cccDNA的稳态[17]. 所以, cccDNA是HBV复制的原始模板, 肝细胞核内cccDNA的持续存在是HBV持续感染和复发的根源. 长期以来, 一直未能找到以cccDNA为靶点的药物. NAs虽然能高效抑制病毒复制水平, 使病毒DNA载量下降或消失, 但由于肝细胞核内cccDNA未能根除, 即使患者在达到理想的治疗终点后(HBsAg血清转换)停药, 病毒也可能以cccDNA为模板再次大量复制, 激发强烈的免疫应答, 导致肝组织损伤, 甚至肝衰竭[18].

1.2 HBV特异性免疫耐受是乙型肝炎久治不愈的重要原因 乙型肝炎治疗的另一困境是HBV特异性免疫耐受. HBV通过多种途径来拮抗宿主的抗病毒效应机制[19,20]. 研究[21]表明, HBV的蛋白成分(HBsAg、HBeAg、HBV DNA多聚酶)和病毒颗粒均可以不同程度的抑制肝细胞和肝脏非实质细胞以及抗原提呈细胞的应答能力. 其中DC细胞数量减少和功能障碍是造成免疫耐受的重要原因. DC细胞功能障碍, 表现为协同刺激分子表达减低, 细胞因子分泌减少[22]. 接受抗原刺激后, DC细胞成熟障碍, 不能传递抗原信息给CD4和CD8T细胞, 从而不能产生功能性辅助性T(Th)细胞和细胞毒性T细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL). CHB患者血液中的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的频率、活化以及细胞因子的生成显著下降, 具有免疫抑制性的白介素(interleukin, IL)-10大量分泌, 导致了免疫耐受并且促使病毒的持续存在. 阻断IL-10的作用或者给予抗病毒治疗有助于恢复NK细胞的活性以及IFN-γ的合成[23,24].

下调HBV感染的肝细胞上Toll样受体(toll like receptors, TLRs)的表达已被证实是免疫逃避的一个可能机制[25]. 作为一个重要的宿主先天免疫系统的一部分, TLRs是与识别病原体有关的膜结合受体, 从而激活参与抗病毒免疫应答的多种基因的表达[26]. TLR-7, 表达于树突状细胞及B淋巴细胞[27], 能够识别病毒的核酸样结构, 刺激他们各自的受体加强树突状细胞分泌IFN-α和其他细胞因子, 并且激活自然杀伤细胞和细胞毒性T淋巴细胞. TLR-7以及许多其他的受体在CHB患者体内被抑制导致抗病毒感染的免疫功能紊乱[28], 尤其在表面抗原存在的情况下[29]. HBV的持续存在不仅可以直接抑制PRR的识别和抗病毒信号通路, 导致细胞固有免疫耐受, 也能抑制系统性固有免疫细胞(包括NK、NKT和pDCs)的频率和功能, 导致系统性固有免疫耐受, 同样会诱导系统性适应性细胞和体液免疫耐受, 这严重阻碍了HBV的清除[30].

因此慢性乙型肝炎患者免疫系统不健全、免疫细胞(T细胞、NK, DC)应答数量和质量上的不足, 加上病毒颗粒和抗原的耐受原作用等因素形成HBV特异性免疫耐受[20], 而这种免疫耐受是导致HBV持续感染和久治不愈的重要原因, 仅仅抑制病毒复制难以清除HBV感染[31,32]. 无法阻止这一复杂的复制机制导致了病毒抗原持续合成, 这反过来又逐步加剧了免疫反应功能衰竭, 而免疫反应是控制病毒的最有效的工具[33].

2 靶向HBV cccDNA的治疗

作为病毒复制和基因表达的原始模板, cccDNA在HBV的慢性化和持续感染中发挥关键作用, 也是HBV难以清除的根源. 一旦cccDNA被清除, HBV就失去了“根基”, 所以cccDNA的靶向治疗一直是科学家努力的方向, 成为乙型肝炎治疗研究的新热点. 这可以通过抑制cccDNA的合成及维持, 包括通过应用转录抑制剂抑制病毒的定居, 阻止他的活动, 通

过直接灭活cccDNA以及激活宿主的先天免疫应答来实现.

2.1 阻断cccDNA的生成与补充

2.1.1 阻断cccDNA池的补充: 强效抑制病毒复制水平可能部分阻断cccDNA池的补充, 使用核苷酸类似物治疗后cccDNA水平显著下降[6,34], 但是按照数学公式推算, 如果按照这种方法使cccDNA水平降低一半, 需要14.6年[35]. 所以需要直接作用于cccDNA, 使其降解, 才有可能从根本上根除乙型肝炎.

2.1.2 cccDNA转录抑制剂: 小分子物质已经被证明可以通过改变病毒的表观遗传调控, 阻碍cccDNA向pgRNA的转录并且阻碍乙型肝炎病毒的复制. 通过控制与cccDNA结合的组蛋白的乙酰化或者甲基化, 乙型肝炎病毒的转录可以被抑制. 这些小分子包括Class Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ组蛋白去乙酰化酶抑制剂, p300和P300/CBP相关因素的组蛋白乙酰转移酶抑制剂, hSirt1 activators; JMJD3组蛋白去甲基酶抑制剂[36]. 所有这些小分子物质还处于临床前期研究阶段. 由于这些小分子标靶的酶作用非常广泛, 影响多种基因表达, 这些化合物的安全性在临床应用前还需要广泛的评估.

2.1.3 阻断HBV衣壳的组装: HAPs是核衣壳形成以及核心颗粒组装的抑制剂. 这是通过对加工过程的错误指导来实现的, 并非主要影响核心蛋白水平或者病毒的复制水平. 尽管如此, 由于他对衣壳组装及病毒复制的抑制作用, 还是会出现核心蛋白水平的下降[37]. 另一种有特殊属性的HAP是HAP12, 他会结合微型染色体上的核心蛋白, 引起结构性的改变并且形成一种不支持cccDNA转录以及pgRNA进一步生产的核心蛋白. 因此, HAP12也是另一种潜在的治疗药物, 他除了能够有效的抑制核心蛋白, 还能抑制cccDNA的功能[38].

NVR-1221, 是一种HAPs的替代物, 能够直接作用于HBV的核心蛋白, 正在进行Ⅰa期的药物试验. 其他相似的替代物对衣壳蛋白有抑制作用, 包括一些2-氨基-乙酰胺衍生物[39], 氨磺酰基苯甲酰胺衍生物[40], 磺胺衍生物[41], 第一种衍生物与拉米夫定联合使用对乙型肝炎病毒载量具有协同抑制作用[39].

2.2 cccDNA稳态的调节 HBV cccDNA的稳态主要受与之结合的H3、H4组蛋白的乙酰化水平调节, HBV x抗原(HBV x antigen, HBxAg)通过上调H3、H4组蛋白的乙酰化、甲基化和磷酸化水平来维持HBV cccDNA的稳态水平, HBxAg突变后可以下调cccDNA水平[42]. 我们最近的研究表明, 干扰HBxAg的表达或通过使用姜黄素下调组蛋白乙酰化水平可以下调HBV cccDNA的水平, 抑制HBV的复制.

2.3 cccDNA清除

2.3.1 非溶细胞机制: IFN-α和TNF-α家族成员以一种特异的无细胞损害的模式诱导cccDNA的降解, 这一最新发现似乎是一个重要的里程碑[43]. 然而, 这种模型中显示的IFN-α的有效抗病毒活性与临床实践中观察到的PEG-IFN-α的慢性乙型肝炎治愈率并不相符. 可以推测, 实现cccDNA的降解需要大量的IFN-α(与高度复杂的体外模型中使用的水平类似), 或目前临床实践中使用的IFN-α的剂型或方法所起的作用仅占其生物学潜能的很小一部分. TLRs激动剂等通过活化天然免疫通路, 有望通过非溶细胞机制来清除cccDNA, 但是免疫应答的强度难以控制, 而且非特异性免疫可能造成肝脏的炎症坏死, 甚至出现肝衰竭[44].

2.3.2 基因修饰: 2014-02 Science报道, 利用IFN-α和淋巴毒素β受体活化分别上调载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽样蛋白3A(apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3A, APOBEC3A)和APOBEC3B胞嘧啶脱氨酶, 可以导致cccDNA降解从而抑制HBV复制[45]. 这一结果第一次为开发乙型肝炎治愈疗法提供了可能性. 但是这种上调APOBEC3A和APOBEC3B胞嘧啶脱氨酶介导的胞嘧啶脱氨作用缺乏特异性, 可能对基因组DNA有潜在的不良反应[46]. 最重要的是这项发现的临床应用的安全问题. 淋巴毒素β受体激动剂可以触发细胞凋亡、肝细胞的增殖、炎症, 以及肝细胞癌. 因此在当前形势下对于他的安全性考量可能会阻碍监管部门对他的认可[45].

2.3.3 DNA编辑技术: 锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)、转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nueleases, TALENs)和规律成簇的间隔短回文重复(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)/Cas是基因编辑的三大技术. ZFNs和TALEN均显示对HBV cccDNA的编辑能力, 引起cccDNA分子的基因突变, 并抑制病毒复制. 但是对cccDNA的降解

创新盘点

本文系统阐述了基因编辑、基因修饰等靶向HBV cccDNA的技术进展, RNAi等清除HBsAg的方法, 以及TLRs激动剂和特异性CTL及其免疫检查点的调控等新的免疫调节方案的进展.

应用要点
以CRISPR为代表的基因编辑技术代表HBV cccDNA清除治疗的研究方向; 抗病毒/免疫调节联合治疗可能在“治愈”治疗中发挥重要作用.

能力有限[47,48].

CRISPR/Cas系统是利用RNA导向的DNA核酸内切酶来剪切目的DNA. CRISPR/Cas是在大多数细菌和古细菌中发现的一种天然免疫系统, 可用来对抗入侵的病毒及外源DNA. CRISPR/Cas9基因组编辑技术的快速发展为定点清除感染细胞内HBV cccDNA提供了可能. Lin等[49]应用CRISPR/Cas系统设计筛选了8个HBV特异性gRNA中2个有效, 有趣的是, 一个针对HBV保守区的gRNA可以作用于不同的基因型. 在高压水注射HBV持续感染模型体内, 这种CRISPR/Cas系统可以切割含有HBV的质粒, 促进HBV的清除, 结果血清HBsAg的水平显著降低. 在转染了NTCP的HepG2细胞, HBV特异性CRISPR/Cas可以通过突变和降解cccDNA显著抑制HBV的感染[50]. 利用慢病毒载体转染CRISPR/Cas系统, 联合不同位点的gRNA可以使cccDNA降低10倍, 病毒DNA水平抑制1000倍[51]. 在一种产生HBV cccDNA的小鼠模型体内, 尾静脉注射sgRNA-Cas9质粒显著降低cccDNA和HBV蛋白水平[52]. 在HepG2.2.15细胞持续表达Cas9和特定的gRNA, 第36天HBV cccDNA下降90%以上. 在HepAD38细胞, 双靶位CRISPR/Cas系统显著抑制HBV cccDNA[53]. 上述研究显示, 通过对HBV全基因组序列的分析, 筛选合适的位点作为目标序列, 构建HBV特异性CRISPR/Cas9载体, 有可能发挥HBVcccDNA的降解作用甚至清除cccDNA, 对于HBV“治愈”治疗前景广阔, 因而成为新的研究热点[54].

2.3.4 通过诱导肝细胞凋亡清除cccDNA: 目前传染性疾病方面正在研究的一个新方法是靶控凋亡蛋白抑制剂(inhibitor of apoptosis proteins, IAP), 其目标是诱导被病毒感染的细胞的凋亡. 来自澳大利亚墨尔本沃尔特和伊莱扎霍尔医学研究所的科学家的最新研究[55]发现, 在HBV感染时细胞凋亡蛋白的抑制剂(cellular inhibitor of apoptosis proteins, cIAPs)减弱肿瘤坏死因子信号, 他们限制被感染的肝细胞的凋亡, 从而使病毒持续感染. 一种用于癌症治疗的XIAP和cIAP1的拮抗药物Birinapant与恩替卡韦联合用于感染HBV的细胞, HBV感染的成功清除率达到100%. Birinapant能够破坏HBV感染的肝细胞, 然而, 正常细胞却不受伤害[56]. 目前, Birinapant正处于慢性乙型肝炎患者的临床试验Ⅰ期阶段[57]. 该方法具有广阔前景, 但是其安全性有待进一步验证, 而且保护未被感染的肝细胞被HBV继续感染可能会减少肝细胞凋亡导致肝衰竭的风险.

3 HBV的免疫清除

如何打破HBV特异性免疫耐受, 诱导HBV特异性免疫应答来清除HBV? 同时控制免疫损伤, 需要两方面的工作: 一方面减轻HBV病毒和抗原的负荷, 即降低HBV DNA、HBsAg、HBeAg的水平; 另一方面诱导多克隆HBV特异性免疫应答.

3.1 耐受原的清除 siRNA可以序列特异性的结合和降解mRNA. 体内外研究[58,59]已经证实特定序列的siRNA可以高效降解HBV mRNA, 包括pgRNA, 从而降低HBsAg、HBeAg、HBcAg、HBxAg以及DNA多聚酶的表达水平, 显著抑制病毒复制. 在小鼠模型体内、2215细胞系和原代肝细胞中联用多种siRNA或siRNA联合核苷类似物治疗, 可以获得更加强效的对于乙型肝炎病毒复制以及抗原表达的抑制[60-62].

美国Arrowhead公司开发的以DPC为载体的siRNA(ARC-520)在黑猩猩体内实验证实可以长期抑制乙型肝炎病毒DNA、HBsAg、HBeAg[63]. ARC-520联合恩替卡韦的Ⅱ期的临床试验正在进行. 这个试验不仅会评估他的安全性及药效学而且还会评估他与恩替卡韦联合应用后对HBsAg、HBeAg、病毒DNA水平的效能[64]. 美国FDA已批准继续推进ARC-520的一项多剂量Ⅱb期临床研究Heparc-2004. 目前, ARC-520正处于Ⅱ期临床开发, 该药每月注射1次, 具有功能性治愈乙型肝炎的潜力[65]. 2016亚太肝病年会学术年会上, 研究人员发表了一项有关ARC-520用于CHB患者的耐受性和活性的研究报道, 研究结果显示ARC-520能有效的抑制cccDNA驱动mRNA下降1.9logs (99%), 而且耐受性良好; 这是目前首个有关HBeAg和HBsAg有效的直接抗病毒研究.

3.2 非特异性免疫增强 免疫治疗是以操控/刺激适应性免疫为基础的, 最近的研究集中在固有免疫通路上, 他在控制感染中起关键作用. 固有免疫的活化也可以刺激适应性免疫, 因此, 这一策略有望在慢性乙型肝炎的免疫控制中起更广泛作用.

使用TLR激动剂能重建自身免疫功能[66]. 最近, TLR7激动剂(GS-9620)已被证实在慢性

乙型肝炎动物模型中能持续降低病毒血症和抗原血症[27,67]. GS-9620短期应用于土拨鼠及黑猩猩能够降低血液中及肝内的表面抗原以及HBV DNA. TLR-7激活的免疫应答能够清除表面抗原、e抗原和乙型肝炎核心抗原阳性的肝细胞, 并且能够直接抑制病毒的复制[27]. 这种药物具有较高的生物利用度及耐受力, 在健康的受试者中没有严重的不良反应[68]. 联合应用GS-9620和核酸类似物能够有效的治疗乙型肝炎病毒感染, 而不产生与干扰素治疗有关的严重不良反应[27]. GS-9620是一个接近于临床应用的新的治疗策略, 正处于临床Ⅰ/Ⅱ期研究中.

3.3 HBV特异性免疫治疗

3.3.1 特异性CTL: 在超过90%的成年期感染病毒患者中观察到的急性期后自发的HBsAg清除是通过建立强大的固有或适应性免疫应答发生的[33,69]. 因此, 模拟自限性HBV感染期间的免疫反应是治疗慢性乙型肝炎的一个可行的方法. 这一方法包括修复在慢性阶段丧失的合适的免疫功能[20], 这也是目前探究最广泛的策略.

一个直接精细的方法就是细胞治疗, 他是使用不同类型的改良的T细胞. 这些T细胞在基因上做了改良来表达预先设定的抗病毒特异性. 这一过程的基本原理是使用一个新的具有完美功能的T细胞库来替代或增强宿主缺少或低能的T细胞库, 同时也靶控控制病毒相关的免疫显性的表位[70,71]. 因此, 这一策略有可能治愈CHB. 然而, 还有几点需要处理以确立他在慢性乙型肝炎中的有效性和安全性: (1)强烈的T细胞介导的杀伤作用激活可能导致肝炎, 出现未知的结果; (2)必须要证明改良的T细胞与天然的T细胞在循环中抗原所致的功能衰竭作用机制不同, 并给肝脏一个促进免疫耐药的环境.

3.3.2 嵌合抗原受体T细胞: 嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell). 赋予T细胞HLA非依赖的方式识别肿瘤抗原的能力, 这使得经过CAR改造的T细胞相对于天然T细胞表面受体TCR能够识别更广泛的目标. CAR-T已经在包括CD19+急性白血病等多种肿瘤治疗中显示出高效的抗肿瘤活性, 可能发展成为安全有效的肿瘤治疗策略[72].

慢性乙型肝炎患者由于免疫耐受缺少清除病毒所需的特异性CTL. CTL的特异性由TCR基因决定, 采用转基因表达TCR可使经CD3抗体活化的$CD8^+$ T淋巴细胞转化为特异性CTL. 使用人淋巴细胞中的HBV-T细胞受体信使RNA电转染淋巴细胞生成的HBV特异性T细胞能够使HepG2.2.15病毒载量下降50%, 而不会造成肝毒性[73]. 生成一种能高效抑制HBV复制但不会直接杀死肝细胞的HBV特异性T细胞是有可能的. 利用CAR-T技术制备HBsAg/HBcAg特异性的CAR-T细胞有可能在HBV的免疫清除中发挥重要作用.

3.3.3 DC疫苗/DC-CIK: DC是体内功能最强的抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC), 也是唯一能活化初始T细胞的APC, 在特异性激活初始T细胞、联结天然免疫和获得性免疫应答中发挥独一无二的作用. 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)是人体内T淋巴细胞的一种. 在外周血单个核细胞的培养物中加入含有IL-2、IFN-γ等细胞因子及抗CD3单抗, 可以获得大量增殖的细胞毒性细胞. DC-CIK是指与DC细胞共培养的CIK细胞. CIK细胞和DC细胞是细胞免疫治疗的两个重要组成部分, 两者联合可确保高效的免疫反应. 随着细胞制备技术的日趋完善, DC-CIK细胞过继免疫治疗逐渐在临床广泛开展. 实验研究表明DC和CIK共同培养可以同时促进CIK细胞和DC细胞的增殖和免疫功能. 在临床研究[74]中, HBsAg活化的自体DC-CIK在部分CHB患者中可以抑制血清HBV载量, 降低HBsAg的水平, 促进HBeAg的血清转换. 未经HBsAg活化的CIK也可以降低血清HBV载量, 促进高ALT水平CHB患者的HBeAg的消失[75]. 我们在一些低HBsAg水平的患者进行的DC疫苗临床研究发现, HBsAg活化的DC疫苗可以加速HBsAg的清除, 少数患者出现HBsAg/HBsAb血清转换. 但上述研究缺乏随机对照试验和大样本的观察.

3.3.4 DNA疫苗: 与传统疫苗相比, DNA疫苗的优势在于既可诱导体液免疫, 又可诱导细胞免疫[76]. 从理论、动物实验和临床实验上都充分证实, HBsAg和HBcAg DNA疫苗, 均能诱导出HBV特异性的CTL反应[77-80]. 但是试图通过接种疫苗治疗慢性乙型肝炎并没有得到令人满意的结果. 核心抗原特异性细胞免疫在CHB中最具特异性, 也与HBV的控制正相关[81]. 在临床前研究[82]中获得了鼓舞人心的结果, 目前正在评估核心蛋白DNA疫苗的治疗潜能. 但是这

名词解释

HBV cccDNA: 乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA, 是HBV的复制中间体; 嵌合抗原受体T细胞: 将识别相关抗原的单链抗体和胞内信号域“免疫受体酪氨酸活化基序”在体外进行基因重组, 生成重组质粒, 转染到患者的T细胞, 使患者T细胞表达抗原受体.

同行评价
本文选题准确, 跟踪最新研究进展, 从HBV cccDNA的稳态调节和HBV特异性免疫耐受阐释乙型肝炎难以根治, 到靶向HBV cccDNA的治疗和打破HBV特异性免疫耐受、诱导HBV特异性免疫应答来清除HBV, 进行系统综述. 最后谈到针对HBsAg阴转的临床新方案的探索, 为临床“治愈”更多乙型肝炎患者指明可能的方向.

些资料还仅局限于动物模型中, 因此, 要应用到慢性乙型肝炎的治疗中还需要更多时间.

3.3.5 治疗疫苗: GS-4774是一种酵母菌型的疫苗, 表达X基因、大S基因以及乙型肝炎病毒的核心抗原. 他的作用包括在吞噬作用后激活树突状细胞, 兴奋$CD4^+$和$CD8^+$T细胞, 下调调节性T细胞水平. GS-4774在健康人的Ⅰ期实验中可诱导HBV特异性免疫应答, 目前正在评估他在CHB患者中的作用[83].

DV-601是另一种治疗性的疫苗, 包含重组的HBsAg及HBcAg. 在CHB患者的研究中, 有8位HBeAg阳性的初治患者, 6位HBeAg阴性的经恩替卡韦治疗的患者接受了DV-601肌肉注射. 疫苗被良好的耐受, 只有较轻的并且在停止治疗后消退的不良反应. 所有患者出现了期望的淋巴组织增生的反应以及令人满意的HBsAg、HBeAg和病毒载量的下降, 而且在接受高剂量DV-601的患者中可检测到HBsAb及HBeAb[84].

NASVAC, 一种包含HBsAg及HBcAg的联合治疗性疫苗, 可以通过鼻腔喷雾给药. Ⅰ期实验中, 所有受试者在免疫30 d后产生了HBcAb, 75%受试者在应用10 IU/L以上剂量的情况下, 最迟90 d后出现了HBcAb[85]. 目前正在进行Ⅲ期实验以评估其降低HBV DNA载量及其他重要临床参数的治疗作用.

最初用于降低肝脏肿瘤风险的合成HBcAg疫苗, 被发现为一种强有力的免疫治疗性疫苗. 这种疫苗被设计用来清除乙型肝炎病毒感染的肝细胞而不引起肝损害, 通过高效的HBcAg特异性CTL及抗体应答, 来加强肝脏中现存的宿主T细胞应答[86].

3.4 免疫检查点通路的抑制 PD-1, 是隶属于CD28/CTLA-4超家族的T细胞抑制性受体. PD-1在外周和肝内HBV特异性T细胞上均高度表达, 阻断PD-1通路可以修复抗病毒功能[87-89]. 2011年, 美国食品药品监督管理局批准了伊匹单抗(ipilimumab)用于治疗晚期黑色素瘤. 包括PD-1和PD-L1抑制剂等检查点制剂正在多种肿瘤中测试单独使用或联合不同疗法的疗效[90,91]. 抗-PD1抗体在评估用于慢性丙型肝炎患者的治疗中有着显著的疗效. 然而, 由于患者样本量小, 而且使用的是单一剂量的抗PD1, 研究的临床意义有限[92].

目前尚无数据可用于CHB的治疗; 然而体外研究中, 封闭PD1通路联合CD137活化, 可以增强肝内浸润的T淋巴细胞对HBV的反应性[89]. 在高压水注射HBV小鼠模型体内, 应用PD1单抗阻断PD1通路可以恢复肝内T淋巴细胞的功能表型, 从而清除病毒[93]. 在土拨鼠模型中联合ETV、治疗性DNA疫苗和PD-L1抗体治疗, 显著增强病毒特异性T细胞的功能, 抑制WHV复制和持续的免疫控制, 甚至在一些动物中产生抗-WHs抗体和病毒清除[94].

这一方法用于治疗慢性乙型肝炎的治疗具有非常大的吸引力, 因为他赋予T细胞高度的生物学潜能和相对于其他免疫治疗方法的优势. 这种方法不需要侵入性操作, 增强预先存在的免疫应答, 因此排除了交叉反应的风险和基因修饰的不良反应. 然而, 主要的安全问题来自于生理免疫检查点模式的操作, 比如发生自身免疫的可能性等.

4 针对HBsAg阴转的临床新方案的探索

联合IFN和NAs可能增强抗病毒活性, 而稳定的抑制病毒复制有望加速HBsAg水平下降. 因此, 一旦使用核苷酸类似物完全抑制病毒复制, 再给予聚乙二醇IFN-α2a, 大大提高HBsAg的下降速率和清除率, 就是目前正在评估的最新的治疗方法[95,96].

由浙江大学杨益大教授牵头的“十二五”提高慢性乙型肝炎HBsAg阴转率项目中, 以NAs+IFN-α为基础的抗病毒/免疫调节联合治疗提高HBsAg阴转率. 除了联合NAs和IFN-α以外, 还加了粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和乙型肝炎疫苗等免疫调节剂, 以尽可能地调动患者自身的抗病毒免疫反应. 结果, 在HBeAg阳性初治慢性乙型肝炎患者中经48 wk治疗获得了8.9%的HBsAg阴转率; 对于NAs经治、HBsAg已经<3000 IU/mL的患者, 经48 wk治疗HBsAg阴转率能够达到15.5%. 根据“十二五”项目研究结果, NAs+IFN-α为基础的抗病毒/免疫调节联合治疗是目前能提高HBsAg阴转率的有效方案. 争取在“十三五”期间, 使初治患者的HBsAg阴转率达到10%以上, 经治患者达到20%以上.

5 结论

乙型肝炎的慢性化机制中, HBV cccDNA的稳态存在是造成乙型肝炎久治不愈的根源, HBV

特异性免疫耐受是最重要的原因. 乙型肝炎的“治愈”, 清除cccDNA是关键, 以CRISPR为代表的基因编辑技术已初步显示对cccDNA的降解作用, 在抗乙型肝炎的治疗中可能发挥革命性的作用. 而免疫调节治疗需要持续抑制病毒的复制, 降低病毒载量, 封闭病毒蛋白表达, 以清除耐受原; 另一方面, 诱导多克隆高活性的HBV特异性的免疫应答, 二者协同作用, 有可能打破HBV特异性免疫耐受, 从而清除HBV感染. 目前的临床联合治疗方案中, 在核苷类似物经治患者中, 联合IFN或其他免疫调节剂的治疗将有可能“治愈”更多的乙型肝炎患者.

6 参考文献

1 Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 122-129 [PMID: 23749668 DOI: 10.1055/s-0033-1345715]

2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]

3 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589

4 Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 217-223 [PMID: 21423004 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834595b5]

5 Loggi E, Vitale G, Conti F, Bernardi M, Andreone P. Chronic hepatitis B: Are we close to a cure? *Dig Liver Dis* 2015; 47: 836-841 [PMID: 26138799 DOI: 10.1016/j.dld.2015.05.019]

6 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-1758 [PMID: 15188170 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.018]

7 Lee M, Keeffe EB. Hepatitis B: modern end points of treatment and the specter of viral resistance. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 495-505 [PMID: 21893270 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.004]

8 Kao JH. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon? *Liver Int* 2014; 34 Suppl 1: 112-119 [PMID: 24373087 DOI: 10.1111/liv.12400]

9 Wang Y, Zhao C, Zhang L, Yu W, Shen C, Wang W, Zhen Z, Zhou J. Predictive value of interferon-gamma inducible protein 10 kD for hepatitis B e antigen clearance and hepatitis B surface antigen decline during pegylated interferon alpha therapy in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Res* 2014; 103: 51-59 [PMID: 24418572 DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.01.001]

10 Seo Y, Yano Y. Short- and long-term outcome of interferon therapy for chronic hepatitis B infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13284-13292 [PMID: 25309065 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13284]

11 Li MR, Xi HL, Wang QH, Hou FQ, Huo N, Zhang XX, Li F, Xu XY. Kinetics and prediction of HBsAg loss during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues of different potency in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2014; 9: e98476 [PMID: 24905586 DOI: 10.1371/journal.pone.0098476]

12 Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Gregori G, Burdino E, Baietto L, Cusato J, Ghisetti V, De Rosa FG, Di Perri G. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int* 2013; 33: 580-585 [PMID: 23311449 DOI: 10.1111/liv.12091]

13 Jaroszewicz J, Ho H, Markova A, Deterding K, Wursthorn K, Schulz S, Bock CT, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) decrease and serum interferon-inducible protein-10 levels as predictive markers for HBsAg loss during treatment with nucleoside/nucleotide analogues. *Antivir Ther* 2011; 16: 915-924 [PMID: 21900724 DOI: 10.3851/IMP1866]

14 Yan H, Li W. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide acts as a receptor for hepatitis B and D virus. *Dig Dis* 2015; 33: 388-396 [PMID: 26045274 DOI: 10.1159/000371692]

15 Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005; 42: 302-308 [PMID: 15710212 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.015]

16 Taranta A, Tien Sy B, Zacher BJ, Rogalska-Taranta M, Manns MP, Bock CT, Wursthorn K. Hepatitis B virus DNA quantification with the three-in-one (3io) method allows accurate single-step differentiation of total HBV DNA and cccDNA in biopsy-size liver samples. *J Clin Virol* 2014; 60: 354-360 [PMID: 24890819 DOI: 10.1016/j.jcv.2014.04.015]

17 Wei Y, Neuveut C, Tiollais P, Buendia MA. Molecular biology of the hepatitis B virus and role of the X gene. *Pathol Biol* (Paris) 2010; 58: 267-272 [PMID: 20483545 DOI: 10.1016/j.patbio.2010.03.005]

18 You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13293-13305 [PMID: 25309066 DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13293]

19 Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol* (Paris) 2010; 58: 258-266 [PMID: 20116937 DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001]

20 Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012; 61: 1754-1764 [PMID: 22157327 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301073]

21 Wu J, Meng Z, Jiang M, Pei R, Trippler M, Broering R, Bucchi A, Sowa JP, Dittmer U, Yang D, Roggendorf M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. *Hepatology* 2009; 49: 1132-1140 [PMID: 19140219 DOI: 10.1002/hep.22751]

22 孟忠吉, 张永红, 李东, 柯昌征, 汤守兵, 陈悦. 乙型肝炎病毒对树突状细胞表型成熟和功能活化的影响. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 284-286
23 Peppa D, Micco L, Javaid A, Kennedy PT, Schurich A, Dunn C, Pallant C, Ellis G, Khanna P, Dusheiko G, Gilson RJ, Maini MK. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1001227 [PMID: 21187913 DOI: 10.1371/journal.ppat.1001227]
24 Tjwa ET, van Oord GW, Hegmans JP, Janssen HL, Woltman AM. Viral load reduction improves activation and function of natural killer cells in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 54: 209-218 [PMID: 21095036 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.009]
25 Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006; 130: 1886-1900 [PMID: 16697751 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.038]
26 Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1-14 [PMID: 15585605 DOI: 10.1093/intimm/dxh186]
27 Barrera A, Lanford RE. Infection of primary chimpanzee hepatocytes with recombinant hepatitis D virus particles: a surrogate model for hepatitis B virus. *Methods Mol Med* 2004; 96: 131-142 [PMID: 14762265]
28 Momeni M, Zainodini N, Bidaki R, Hassanshahi G, Daneshvar H, Khaleghinia M, Ebrahim M, Karimi-Googheri M, Askari A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expression of toll like receptor signaling molecules in chronic HBV infected patients. *Hum Immunol* 2014; 75: 15-19 [PMID: 24120739 DOI: 10.1016/j.humimm.2013.09.015]
29 Jiang M, Broering R, Trippler M, Poggenpohl L, Fiedler M, Gerken G, Lu M, Schlaak JF. Toll-like receptor-mediated immune responses are attenuated in the presence of high levels of hepatitis B virus surface antigen. *J Viral Hepat* 2014; 21: 860-872 [PMID: 24498958 DOI: 10.1111/jvh.12216]
30 Han Q, Lan P, Zhang J, Zhang C, Tian Z. Reversal of hepatitis B virus-induced systemic immune tolerance by intrinsic innate immune stimulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 132-137 [PMID: 23855309 DOI: 10.1111/jgh.12034]
31 Tacket CO, Roy MJ, Widera G, Swain WF, Broome S, Edelman R. Phase 1 safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-2829 [PMID: 10438052 DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00094-8]
32 Zoulim F. Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going? *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 111-116 [PMID: 21205147 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02399.x]
33 Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a021428 [PMID: 26134480 DOI: 10.1101/cshperspect.a021428]
34 Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, Fung J, Lai CL. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir Ther* 2006; 11: 909-916 [PMID: 17302253]
35 Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect* 2014; 3: e64 [PMID: 26038757 DOI: 10.1038/emi.2014.64]
36 Belloni L, Pollicino T, De Nicola F, Guerrieri F, Raffa G, Fanciulli M, Raimondo G, Levrero M. Nuclear HBx binds the HBV minichromosome and modifies the epigenetic regulation of cccDNA function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 19975-19979 [PMID: 19906987 DOI: 10.1073/pnas.0908365106]
37 Stray SJ, Zlotnick A. BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly. *J Mol Recognit* 2006; 19: 542-548 [PMID: 17006877 DOI: 10.1002/jmr.801]
38 Belloni L, Li LC, Palumbo GA, Chirapu SR, Calvo L, Finn M, Lopatin U, Zlotnick A, Levrero M. HAPs hepatitis B virus (HBV) capsid inhibitors block core protein interaction with the viral minichromosome and host cell genes and affect cccDNA transcription and stability. *Hepatology* 2013; 58: 277a-277a
39 Cho MH, Jeong H, Kim YS, Kim JW, Jung G. 2-amino-N-(2,6-dichloropyridin-3-yl)acetamide derivatives as a novel class of HBV capsid assembly inhibitor. *J Viral Hepat* 2014; 21: 843-852 [PMID: 24372792 DOI: 10.1111/jvh.12214]
40 Campagna MR, Liu F, Mao R, Mills C, Cai D, Guo F, Zhao X, Ye H, Cuconati A, Guo H, Chang J, Xu X, Block TM, Guo JT. Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. *J Virol* 2013; 87: 6931-6942 [PMID: 23576513 DOI: 10.1128/JVI.00582-13]
41 Cho MH, Song JS, Kim HJ, Park SG, Jung G. Structure-based design and biochemical evaluation of sulfanilamide derivatives as hepatitis B virus capsid assembly inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013; 28: 916-925 [PMID: 22803663 DOI: 10.3109/14756366.2012.694879]
42 Luo L, Chen S, Gong Q, Luo N, Lei Y, Guo J, He S. Hepatitis B virus X protein modulates remodelling of minichromosomes related to hepatitis B virus replication in HepG2 cells. *Int J Mol Med* 2013; 31: 197-204 [PMID: 23128981 DOI: 10.3892/ijmm.2012.1165]
43 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Stadler D, Heikenwälder M, Protzer U. [Specific degradation of nuclear hepatitis B virus covalently closed circular DNA]. *Med Sci* (Paris) 2014; 30: 724-726 [PMID: 25174742 DOI: 10.1051/medsci/20143008003]
44 Baltayiannis G, Karayiannis P. Treatment options beyond IFNα and NUCs for chronic HBV infection: expectations for tomorrow. *J Viral Hepat* 2014; 21: 753-761 [PMID: 25271858 DOI: 10.1111/jvh.12307]
45 Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, Zhang K, Stadler D, Cheng X, Sprinzl MF, Koppensteiner H, Makowska Z, Volz T, Remouchamps C, Chou WM, Thasler WE, Hüser N, Durantel D, Liang TJ, Münk C, Heim MH, Browning JL, Dejardin E, Dandri M, Schindler M, Heikenwalder M, Protzer U. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science* 2014; 343: 1221-1228 [PMID: 24557838 DOI: 10.1126/science.1243462]

46 Landry S, Narvaiza I, Linfesty DC, Weitzman MD. APOBEC3A can activate the DNA damage response and cause cell-cycle arrest. *EMBO Rep* 2011; 12: 444-450 [PMID: 21460793 DOI: 10.1038/embor.2011.46]

47 Cradick TJ, Keck K, Bradshaw S, Jamieson AC, McCaffrey AP. Zinc-finger nucleases as a novel therapeutic strategy for targeting hepatitis B virus DNAs. *Mol Ther* 2010; 18: 947-954 [PMID: 20160705 DOI: 10.1038/mt.2010.20]

48 Marimani M, Hean J, Bloom K, Ely A, Arbuthnot P. Recent advances in developing nucleic acid-based HBV therapy. *Future Microbiol* 2013; 8: 1489-1504 [PMID: 24199806 DOI: 10.2217/fmb.13.87]

49 Lin SR, Yang HC, Kuo YT, Liu CJ, Yang TY, Sung KC, Lin YY, Wang HY, Wang CC, Shen YC, Wu FY, Kao JH, Chen DS, Chen PJ. The CRISPR/Cas9 System Facilitates Clearance of the Intrahepatic HBV Templates In Vivo. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e186 [PMID: 25137139 DOI: 10.1038/mtna.2014.38]

50 Seeger C, Sohn JA. Targeting Hepatitis B Virus With CRISPR/Cas9. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014; 3: e216 [PMID: 25514649 DOI: 10.1038/mtna.2014.68]

51 Kennedy EM, Bassit LC, Mueller H, Kornepati AV, Bogerd HP, Nie T, Chatterjee P, Javanbakht H, Schinazi RF, Cullen BR. Suppression of hepatitis B virus DNA accumulation in chronically infected cells using a bacterial CRISPR/Cas RNA-guided DNA endonuclease. *Virology* 2015; 476: 196-205 [PMID: 25553515]

52 Dong C, Qu L, Wang H, Wei L, Dong Y, Xiong S. Targeting hepatitis B virus cccDNA by CRISPR/Cas9 nuclease efficiently inhibits viral replication. *Antiviral Res* 2015; 118: 110-117 [PMID: 25843425 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.03.015]

53 Wang J, Xu ZW, Liu S, Zhang RY, Ding SL, Xie XM, Long L, Chen XM, Zhuang H, Lu FM. Dual gRNAs guided CRISPR/Cas9 system inhibits hepatitis B virus replication. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9554-9565 [PMID: 26327763 DOI: 10.3748/wjg.v21.i32.9554]

54 Peng C, Lu M, Yang D. CRISPR/Cas9-based tools for targeted genome editing and replication control of HBV. *Virol Sin* 2015; 30: 317-325 [PMID: 26511989 DOI: 10.1007/s12250-015-3660-x]

55 Ebert G, Preston S, Allison C, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, Ojaimi S, Scott HW, Baschuk N, Nachbur U, Torresi J, Chin R, Colledge D, Li X, Warner N, Revill P, Bowden S, Silke J, Begley CG, Pellegrini M. Cellular inhibitor of apoptosis proteins prevent clearance of hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5797-5802 [PMID: 25902529 DOI: 10.1073/pnas.1502390112]

56 Ebert G, Allison C, Preston S, Cooney J, Toe JG, Stutz MD, Ojaimi S, Baschuk N, Nachbur U, Torresi J, Silke J, Begley CG, Pellegrini M. Eliminating hepatitis B by antagonizing cellular inhibitors of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 5803-5808 [PMID: 25902530 DOI: 10.1073/pnas.1502400112]

57 Deng Y, Haimowitz T, LaPorte MG, Rippin SR, Alexander MD, Kumar PT, Hendi MS, Lee YH, Condon SM. Electrophilic Oxidation and [1,2]-Rearrangement of the Biindole Core of Birinapant. *ACS Med Chem Lett* 2016; 7: 318-323 [PMID: 26985322 DOI: 10.1021/acsmedchemlett.5b00461]

58 Ivacik D, Ely A, Arbuthnot P. Countering hepatitis B virus infection using RNAi: how far are we from the clinic? *Rev Med Virol* 2011; 21: 383-396 [PMID: 21913277 DOI: 10.1002/rmv.705]

59 Meng Z, Xu Y, Wu J, Tian Y, Kemper T, Bleekmann B, Roggendorf M, Yang D, Lu M. Inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by endoribonuclease-prepared siRNA. *J Virol Methods* 2008; 150: 27-33 [PMID: 18378325 DOI: 10.1016/j.jviromet.2008.02.008]

60 Li GQ, Yu DM, Lu J, Chen SL, Zhao JY, Wang YC. Study of the efficacy of combination therapy of SiRNAs in HepG2.2.15 cells. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 570-574 [PMID: 21661433]

61 Li G, Fu L, Jiang J, Ping Y, Huang Y, Wang Y. siRNA combinations mediate greater suppression of hepatitis B virus replication in mice. *Cell Biochem Biophys* 2014; 69: 641-647 [PMID: 24549857 DOI: 10.1007/s12013-014-9846-2]

62 Meng Z, Qiu S, Zhang X, Wu J, Schreiter T, Xu Y, Yang D, Roggendorf M, Schlaak J, Lu M. Inhibition of woodchuck hepatitis virus gene expression in primary hepatocytes by siRNA enhances the cellular gene expression. *Virology* 2009; 384: 88-96 [PMID: 19064272 DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.012]

63 Wooddell CI, Chavez D, Goetzmann JE, Notvall-Elkey LM, Lee H, Guerra B, Peterson RM, Johnson CN, Hegge JO, Gish R, Locarnini S, Anzalone CR, Lanford RE, Lewis DL. Monthly dosing of ARC-520 in chronically hepatitis B virus infected chimpanzees produces rapid, deep and durable reductions in circulating viral antigens. *Hepatology* 2015; 62: 1194a-1195a

64 Yuen MF, Chan HLY, Given B, Hamilton J, Schluep T, Lewis DL, Lai CL, Locarnini S, Lau JY, Gish RG. Phase II, dose ranging study of ARC-520, a siRNA-based therapeutic, in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2014; 60: 1280a-1280a

65 Gish RG, Yuen MF, Chan HL, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Wooddell CI, Schluep T, Lewis DL. Synthetic RNAi triggers and their use in chronic hepatitis B therapies with curative intent. *Antiviral Res* 2015; 121: 97-108 [PMID: 26129970 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.06.019]

66 Zhang X, Kraft A, Broering R, Schlaak JF, Dittmer U, Lu M. Preclinical development of TLR ligands as drugs for the treatment of chronic viral infections. *Expert Opin Drug Discov* 2012; 7: 597-611 [PMID: 22607384 DOI: 10.1517/17460441.2012.689281]

67 Menne S, Tumas DB, Liu KH, Thampi L, AlDeghaither D, Baldwin BH, Bellezza CA, Cote PJ, Zheng J, Halcomb R, Fosdick A, Fletcher SP, Daffis S, Li L, Yue P, Wolfgang GH, Tennant BC. Sustained efficacy and seroconversion with the Toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in the Woodchuck model of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2015; 62: 1237-1245 [PMID: 25559326 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.026]

68 Lawitz E, Gruener D, Marbury T, Hill J, Webster L, Hassman D, Nguyen AH, Pflanz S, Mogalian E, Gaggar A, Massetto B, Subramanian GM,

McHutchison JG, Jacobson IM, Freilich B, Rodriguez-Torres M. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral toll-like receptor 7 agonist GS-9620 in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2015; 20: 699-708 [PMID: 25105516 DOI: 10.3851/IMP2845]

69 Loggi E, Gamal N, Bihl F, Bernardi M, Andreone P. Adaptive response in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2014; 21: 305-313 [PMID: 24674098 DOI: 10.1111/jvh.12255]

70 Bohne F, Chmielewski M, Ebert G, Wiegmann K, Kürschner T, Schulze A, Urban S, Krönke M, Abken H, Protzer U. T cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. *Gastroenterology* 2008; 134: 239-247 [PMID: 18166356 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.002]

71 Gehring AJ, Xue SA, Ho ZZ, Teoh D, Ruedl C, Chia A, Koh S, Lim SG, Maini MK, Stauss H, Bertoletti A. Engineering virus-specific T cells that target HBV infected hepatocytes and hepatocellular carcinoma cell lines. *J Hepatol* 2011; 55: 103-110 [PMID: 21145860 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.025]

72 Dai H, Wang Y, Lu X, Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii djv439 [PMID: 26819347 DOI: 10.1093/jnci/djv439]

73 Koh S, Tham CYL, Tanoto AT, Pavesi A, Kamm RD, Bertoletti A. Engineered Hbv-Specific T Cells: Disentangling Antiviral from Killing Capacity. Journal of *Hepatology* 2015; 62: S188-S188

74 Ma YJ, He M, Han JA, Yang L, Ji XY. A clinical study of HBsAg-activated dendritic cells and cytokine-induced killer cells during the treatment for chronic hepatitis B. *Scand J Immunol* 2013; 78: 387-393 [PMID: 23841728 DOI: 10.1111/sji.12097]

75 Shi M, Fu J, Shi F, Zhang B, Tang Z, Jin L, Fan Z, Zhang Z, Chen L, Wang H, Lau GK, Wang FS. Transfusion of autologous cytokine-induced killer cells inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Immunol* 2009; 132: 43-54 [PMID: 19328038 DOI: 10.1016/j.clim.2009.03.001]

76 Cova L. Advances and challenges in the development of therapeutic DNA vaccines against hepatitis B virus infection. *Curr Gene Ther* 2014; 14: 149-160 [PMID: 24828255 DOI: 10.2174/1566523214666140509102644]

77 Yang FQ, Yu YY, Wang GQ, Chen J, Li JH, Li YQ, Rao GR, Mo GY, Luo XR, Chen GM. A pilot randomized controlled trial of dual-plasmid HBV DNA vaccine mediated by in vivo electroporation in chronic hepatitis B patients under lamivudine chemotherapy. *J Viral Hepat* 2012; 19: 581-593 [PMID: 22762143 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2012.01589.x]

78 Im SJ, Yang SH, Yoon SK, Sung YC. Increase of Plasma IL-12/p40 Ratio Induced by the Combined Therapy of DNA Vaccine and Lamivudine Correlates with Sustained Viremia Control in CHB Carriers. *Immune Netw* 2009; 9: 20-26 [PMID: 20107534 DOI: 10.4110/in.2009.9.1.20]

79 Mancini-Bourgine M, Fontaine H, Bréchot C, Pol S, Michel ML. Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Vaccine* 2006; 24: 4482-4489 [PMID: 16310901 DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.013]

80 Mancini-Bourgine M, Fontaine H, Scott-Algara D, Pol S, Bréchot C, Michel ML. Induction or expansion of T-cell responses by a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Hepatology* 2004; 40: 874-882 [PMID: 15382173 DOI: 10.1002/hep.20408]

81 Loggi E, Bihl FK, Cursaro C, Granieri C, Galli S, Brodosi L, Furlini G, Bernardi M, Brander C, Andreone P. Virus-specific immune response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: relationship with clinical profile and HBsAg serum levels. *PLoS One* 2013; 8: e65327 [PMID: 23750252 DOI: 10.1371/journal.pone.0065327]

82 Kosinska AD, Zhang E, Johrden L, Liu J, Seiz PL, Zhang X, Ma Z, Kemper T, Fiedler M, Glebe D, Wildner O, Dittmer U, Lu M, Roggendorf M. Combination of DNA prime--adenovirus boost immunization with entecavir elicits sustained control of chronic hepatitis B in the woodchuck model. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003391 [PMID: 23785279 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003391]

83 Gaggar A, Coeshott C, Apelian D, Rodell T, Armstrong BR, Shen G, Subramanian GM, McHutchison JG. Safety, tolerability and immunogenicity of GS-4774, a hepatitis B virus-specific therapeutic vaccine, in healthy subjects: a randomized study. *Vaccine* 2014; 32: 4925-4931 [PMID: 25045824 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.07.027]

84 Spellman M, Martin JT. Treatment of Chronic Hepatitis B Infection with Dv-601, a Therapeutic Vaccine. *J Hepatol* 2011; 54: S302-S302 [DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60753-8]

85 Betancourt AA, Delgado CA, Estévez ZC, Martínez JC, Ríos GV, Aureoles-Roselló SR, Zaldívar RA, Guzmán MA, Baile NF, Reyes PA, Ruano LO, Fernández AC, Lobaina-Matos Y, Fernández AD, Madrazo AI, Martínez MI, Baños ML, Alvarez NP, Baldo MD, Mestre RE, Pérez MV, Martínez ME, Escobar DA, Guanche MJ, Cáceres LM, Betancourt RS, Rando EH, Nieto GE, González VL, Rubido JC. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 394-401 [PMID: 17257877 DOI: 10.1016/j.ijid.2006.09.010]

86 Phyo WW, Soh AY, Lim SG, Lee GH. Search for a cure for chronic hepatitis B infection: How close are we? *World J Hepatol* 2015; 7: 1272-1281 [PMID: 26019743 DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1272]

87 Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Biasini E, Sacchelli L, Cavallo MC, Silini EM, Andreone P, Missale G, Ferrari C. Antiviral intrahepatic T-cell responses can be restored by blocking programmed death-1 pathway in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010; 138: 682-693, 693.e1-4 [PMID: 19800335 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.052]

88 Schurich A, Khanna P, Lopes AR, Han KJ, Peppa D, Micco L, Nebbia G, Kennedy PT, Geretti AM, Dusheiko G, Maini MK. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-Prone CD8 T cells in persistent hepatitis

B virus infection. *Hepatology* 2011; 53: 1494-1503 [PMID: 21360567 DOI: 10.1002/hep.24249]
89 Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Ravanetti L, Urbani S, Giuberti T, Cavalli A, Vandelli C, Andreone P, Missale G, Ferrari C. Combined blockade of programmed death-1 and activation of CD137 increase responses of human liver T cells against HBV, but not HCV. *Gastroenterology* 2012; 143: 1576-1585.e4 [PMID: 22929808 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.041]
90 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
91 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthy S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
92 Gardiner D, Lalezari J, Lawitz E, DiMicco M, Ghalib R, Reddy KR, Chang KM, Sulkowski M, Marro SO, Anderson J, He B, Kansra V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Grasela D, Selby M, Korman AJ, Lowy I. A randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of BMS-936558, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2013; 8: e63818 [PMID: 23717490 DOI: 10.1371/journal.pone.0063818]
93 Tzeng HT, Tsai HF, Liao HJ, Lin YJ, Chen L, Chen PJ, Hsu PN. PD-1 blockage reverses immune dysfunction and hepatitis B viral persistence in a mouse animal model. *PLoS One* 2012; 7: e39179 [PMID: 22761734 DOI: 10.1371/journal.pone.0039179]
94 Liu J, Zhang E, Ma Z, Wu W, Kosinska A, Zhang X, Möller I, Seiz P, Glebe D, Wang B, Yang D, Lu M, Roggendorf M. Enhancing virus-specific immunity in vivo by combining therapeutic vaccination and PD-L1 blockade in chronic hepadnaviral infection. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1003856 [PMID: 24391505 DOI: 10.1371/journal.ppat.1003856]
95 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.020]
96 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]

编辑: 于明茜 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4450

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4450-4457
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣

王书昌, 徐 佳, 邱江锋

背景资料
我国胃癌发病率持续处于高位, 肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官, 肝脏病灶处理成为改善晚期胃癌患者预后关键. 最新的美国国立综合癌症网络指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 通过回顾近期临床研究, 认为积极的外科治疗可使部分胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)患者获益.

王书昌, 徐佳, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200127

邱江锋, 主任医师, 主要从事胃肠恶性肿瘤临床与基础研究及微创外科的临床与教学.

作者贡献分布: 王书昌与徐佳负责文献的收集; 王书昌负责论文初稿撰写; 徐佳与邱江锋负责文献的分析与文稿审校.

通讯作者: 邱江锋, 主任医师, 200127, 上海市浦建路160号, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科.
qjf0228@126.com
电话: 021-68383711

收稿日期: 2016-04-23
修回日期: 2016-05-24
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu

Shu-Chang Wang, Jia Xu, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Correspondence to: Jiang-Feng Qiu, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 160 Pujian Road, Shanghai 200127, China. qjf0228@126.com

Received: 2016-04-23
Revised: 2016-05-24
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract
Gastric cancer is the third most common malignancy in China, and the liver is the most common metastasis site which is responsible for poor prognosis in advanced gastric cancer. Gastric cancer liver metastasis (GCLM) has long been regarded as a systemic disease, and chemotherapy is still the main treatment, although the efficacy is unsatisfying. Recently, active surgical resection is reported to be practicable and beneficial in highly selected cases. In addition, either radiofrequency ablation or hepatic arterial infusion can be used for unresectable locally advanced tumors. Management of liver metastasis is the key to significantly improve the prognosis of patients. Further research is needed to establish individualized modalities for these particular patients. We herein discuss the surgical treatment of GCLM.

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

Key Words: Gastric cancer; Liver metastasis; Chemotherapy; Gastrectomy; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Hepatic arterial infusion

Wang SC, Xu J, Qiu JF. Surgical treatment of gastric cancer liver metastasis: Focus on controversy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4450-4457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4450

摘要
胃癌是最常见的消化系恶性肿瘤之一, 肝脏是胃癌常见的转移器官. 长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)被认为是全身系统疾病, 建议采取以化疗为主的治疗方式. 但最近研究发现, 积极的外

同行评议者
丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科

科治疗可使部分GCLM患者获益. 严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶选用个体化的外科治疗手段, 包括手术切除、射频消融, 灌注化疗等, 并结合传统的综合治疗手段, 可以明显改善患者的预后.

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

关键词: 胃癌; 肝转移; 化疗; 胃切除术; 肝部分切除术; 射频消融; 肝动脉灌注

核心提要: 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)长久以来被认为是晚期胃癌一部分, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 本文总结了手术切除、射频消融、灌注化疗等治疗对GCLM患者的效果, 我们认为积极的外科治疗可使部分GCLM患者获益. 但仍需严格把握治疗指征, 对原发及转移病灶需选用个体化的外科治疗手段.

王书昌, 徐佳, 邱江锋. 胃癌肝转移外科治疗的焦点与争鸣. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4450-4457 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4450.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4450

0 引言

胃癌是严重影响我国国民身体健康的常见消化系恶性肿瘤, 据2012年国际癌症研究机构统计, 中国胃癌病例占全球胃癌新发病例数的47%, 其发病率和死亡率分别为22.7/10万和17.9/10万, 发病率居恶性肿瘤第2位, 死亡率位居第3[1]. 虽然近年我国胃癌的诊疗水平取得长足进步, 但胃癌首诊分期较晚, 以及治疗后易发生复发、转移是目前胃癌的诊治难点, 也是影响胃癌生存率的重要因素. 其中肝脏是晚期胃癌发生转移最常见的器官. 据报道胃癌初诊肝转移的比例为2.1%-14.0%[2-4], 胃癌根治术后肝转移发生率更高达13.5%-30.0%[5]. 长期以来, 胃癌肝转移(gastric cancer liver metastasis, GCLM)一直作为晚期胃癌治疗, 最新的美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南及日本胃癌治疗指南均认为手术无法达到根治目的, 将GCLM列为非根治性手术适应证, 建议采取化疗为主的姑息性综合治疗. 但是单纯全身化疗难以达到理想的治疗效果, 即使接受规范一线化疗的进展期胃癌患者, 中位生存时间大都<1年, 仅为9.2-10.5 mo[6-10]. 近年来有研究发现根治性胃癌手术同时行一期肝转移灶切除, 或联合肝内病灶局部治疗技术均可显著提高患者生存期, 胃癌原发病灶及肝转移病灶的处理成为提高GCLM患者预后的重要因素. 但是由于缺少足够的大样本随机对照研究佐证, 目前对GCLM的治疗还存在较大争议. 本文将对GCLM外科治疗的相关问题进行论述.

研发前沿

GCLM的外科治疗是目前研究热点, 但其治疗效果尚存争议. 手术切除在部分临床研究中显著改善预后, 但手术指证尚不强烈, 目前研究集中于筛选合适病例. 同时新兴的治疗措施, 如射频消融、灌注化疗, 虽有部分研究证明其有效性, 但是否可以常规用于控制转移灶, 仍需大样本临床研究. 如何为患者制定个体化的综合治疗, 是接下来研究的重点.

1 影响GCLM预后的相关因素

根据转移发生的时相, 可将GCLM分为同时性转移和异时性转移. 但不同临床研究对同时性和异时性的定义尚不统一. Hwang等[11]将同时性转移定义为术前或术中发现的转移, 或术后一年内发现的转移灶, 但Thelen等[12]则将6 mo之内发生的肝转移定义为同时性转移. 参照结直肠癌及其他多数肿瘤转移时相的划分标准, 目前多数文献将6 mo作为异时性和同时性转移的分界线[13]. 异时性肝转移患者的预后一般好于同时性肝转移患者. 此外, 根据肝内转移病灶分布情况, 可将GCLM分为: H1: 局限于一侧肝叶的转移; H2: 转移数量较少、散在两侧肝叶; H3: 转移数量多且分散在两侧肝叶[14]. H1、H2可在综合治疗同时积极行转移病灶切除, 而H3患者不具备手术指征[15-17]. 此外, 转移病灶的大小、数量以及是否合并腹膜转移等远处播散等因素, 也是影响GCLM患者治疗预后及远期生存的相关因素[5,17].

2 GCLM与结直肠癌肝转移的比较

如行原发病灶根治手术同时完整切除肝转移灶, 结直肠癌肝脏转移(colorectal cancer liver metastasis, CCLM)患者的5年生存率可达30%-50%[18]. 而对于GCLM, 无论是手术的根治性切除率, 还是术后的远期生存时间都远远低于CCLM[19]. 同为肝转移, 造成二者预后巨大差异的主要因素有以下几方面:

肝脏往往是结直肠肿瘤远处转移的首发脏器, 转移灶大多较局限, 多为单侧肝叶的单一病灶, 而且肿瘤分化较好; 而GCLM原发病灶往往分化较差, 且呈局部浸润性生长, 容易侵犯周围脏器, 而且转移病灶往往较弥散, 播散至两侧肝叶, 并常同时合并有远处淋巴结、腹膜转移. 因此, 相比结直肠癌患者, 大部分胃癌患者在发现肝转移时已经失去手术机会, GCLM实际可切除的病例比例远低于预期. 在

相关报道
Liu等、Kerkar等研究回顾GCLM经典的治疗理念和当前可用的治疗措施. 何裕隆等、苏丹等系统回顾了国内GCLM外科治疗及化疗的现状及进展. Grimes等的回顾研究重新定义外科手术在GCLM中治疗的地位. Sun等研究首次回顾姑息手术在GCLM中的作用. 以上可以帮助研究者建立GCLM外科治疗的宏观认识.

Grimes等[20]的系统回顾研究中, 3.5%-11.2%经胃癌根治术后的患者发生肝脏复发转移, 其中只有9.6%-25.4%的患者可进行肝脏病灶切除, 而且仅0.47%-2.35%的患者可达到手术根治. 而CCLM病灶可切除比例较高, 通过转化治疗可将10%-30%首次诊断不可切除的转移病灶转为可切除, 成为提高结直肠癌患者预后的重要因素[21]. 其次, GCLM手术的有效性目前并无直接的循证医学证据支持, 仅有部分回顾性研究[20,22]证明, 经过严格筛选的部分GCLM患者通过积极手术可获得生存获益. 相比之下, 已有大量文献支持根治性手术可极大提高CCLM患者预后[21,23], 且NCCN指南已将手术列为CCLM的首选治疗方案之一. 最后, 晚期胃癌对化疗药物的敏感性也远不及结直肠癌, 日本JCOG研究[24]中胃癌局限于肝内转移的患者单用全身化疗的中位生存期为7.7 mo, 5年生存率仅1.7%. 此外, 西妥昔单抗、贝伐珠单抗等靶向药物已广泛应用于晚期结直肠癌患者, 其预后也明显优于胃癌患者. 因此, 化疗敏感性因素也很大程度影响了转化治疗在GCLM患者中的应用. 但是, 由于在结直肠肝转移中, 肝转移灶的积极处理成为提高患者生存期的重要因素, 参考CCLM病灶的综合治疗模式, 例如手术、靶向、介入治疗等, 可以为GCLM治疗提供借鉴.

3 原发病灶外科治疗

GCLM长期以来被认为是晚期胃癌一部分, 在NCCN指南及日本胃癌指南中, 肝转移患者仅在胃癌合并出血、梗阻、穿孔、减轻肿瘤负荷可改善全身症状或提高化疗敏感性时, 推荐进行原发病灶姑息性手术. 早期研究[25,26]结果提示胃姑息性手术的生存期不高于甚至低于单用化疗. Kunisaki等[27]认为只有存在单一的非治愈因素, 如仅存在腹腔转移灶、血行转移灶、远处淋巴转移、切缘阳性时, 姑息性切除原发病灶可提高预后. 但Sun等[28]系统性回顾行姑息全胃切除的晚期胃癌患者后发现: 姑息胃切除手术可显著提高M1胃癌患者生存期(HR = 0.56, 95%CI: 0.39-0.80). 近期研究[29-32]发现姑息性胃切除联合一线化疗治疗晚期胃癌可取得显著生存获益, 中位生存期可达11.7-28.0 mo. 其中, He等[30]研究认为, 对于无症状的晚期胃癌患者, 姑息性胃切除对比一线化疗具有显著获益(中位生存期28.00 mo *vs* 10.37 mo), 并且在>70岁的患者亚组中仍可得出同样结果. 值得注意的是, 在Kunisaki等[27]的研究中, 是否行原发病灶D2淋巴结清扫是影响手术预后的重要因素. 同时有研究[33]提示肝转移患者行原发病灶R0切除的患者, 其生存率远高于R1切除. 因此在行胃癌病灶手术时, 术中是否需强调行原发灶D2淋巴结清扫及保证切缘阴性, 同样值得思考.

对于GCLM患者, 原发病灶的切除是后续治疗肝转移病灶的前提. Sun等[28]的研究中, 肝转移组行全胃姑息性切除对GCLM患者的预后有显著提高, 肝转移手术组相对于非手术组HR为0.41(95%CI: 0.30-0.55), 且同时性肝转移患者行原发病灶切除同时行联合肝内病灶切除可使患者获得更长生存期. Li等[29]对49例胃癌合并同时性肝转移患者的回顾性研究中, 姑息性胃切除组相比单纯化疗组, 前者可显著提高患者中位生存期(20.5 mo *vs* 9.1 mo). 即使一线化疗失败后, 姑息性胃切除也可作为提高生存期的积极治疗方式之一. 同时越来越多的临床研究认为对晚期胃癌患者, 姑息性全胃切除可提高后续系统治疗效果从而改善患者生存期[34].

虽然晚期胃癌行姑息性全胃切除在临床治疗中尚有争议, 但根据上述结果, 我们认为应该重新评估全胃切除在GCLM治疗中的意义. 尤其对于转移病灶局限于肝脏的患者, 切除原发病灶可以为后续肝转移病灶的治疗创造有利条件.

4 肝转移灶治疗

4.1 手术治疗 作为潜在可治愈转移病灶的唯一治疗措施, 外科手术在处理GCLM病灶中的意义尚存巨大争议. 但手术治疗在CCLM治疗中取得的满意疗效[18,21,23], 也激发外科医生对联合肝脏切除治疗GCLM的进一步探索.

近年的系统回顾研究[20,22,35]结果提示, GCLM患者行转移灶切除术后1年生存率36%-88%, 3年生存率14%-56%, 5年生存率10%-60%, 中位生存期9-48 mo, 对比其他治疗, 患者有显著获益. 而且, 文献报道[19]GCLM行肝病灶切除术后30 d内死亡率3.5%, 与同时期因肝肿瘤行肝叶切除死亡率相仿(为4%). 因此, 肝脏病灶切除可作为治疗GCLM的一项常规

手术操作. 目前的研究[36]主要关注手术患者的筛选和手术指征的把握. 单个肝叶累及, 异时性转移, 单一病灶, 转移灶直径<5 cm, 无腹膜等远处播散, 被认为是预后良好的因素[5,20,37-40], 但并非所有回顾性研究均支持上述结果, 例如并非所有研究中异时性转移以后均优于同时性转移[20,39], 有研究[40]认为>3个转移灶是预后不佳的独立危险因素. 不同研究中, 手术病例的选择、围手术期化疗方案的不同都可导致结论不一致. 传统意义上的单个病灶、单一肝叶累及、转移的时相并不能决定生存期及预后, 同时病灶的多少和分布也不作为手术的绝对指征或者绝对禁忌证.

参考以上预后因素, 可以取得潜在获益的手术患者需经严格选择, 手术方式需精确把握. 目前对于肝脏转移病灶的手术并无严格指征, 主要取决于术者主观判断以及手术团队的技术水平, 同时考虑大部分患者围手术期需行辅助化疗以获得更长的生存期, 保留足够大小的肝脏以保证术后肝功能, 也是术前要考虑的问题. Shirabe等[41]的研究中, 将单一病灶或病灶局限于单个肝叶或确保肝脏可得到R0切除, 同时保证正常的肝脏功能作为肝转移病灶切除的手术指征. 目前公认的晚期胃癌患者肝转移病灶的手术指征为: (1)原发病灶得到控制; (2)局限于肝内病灶, 无肝外及远处淋巴结转移, 可完整切除; (3)切除部分肝脏后能保证术后正常的肝功能.

需要注意的是, 目前的系统回顾研究及Meta分析所列入的案例多为回顾性研究, 尚无大样本RCT研究进行参考, 同时考虑到进行手术的患者均经严格筛选, 疾病分期较早, 在预后比较中不能排除选择偏倚, 因此这些研究[19,20,35]也指出肝转移病灶手术指征并不强烈. 肝病灶切除术后仍有相当一部分患者发生肝内复发, GCLM病灶切除后复发概率为63.6%-91.0%, 肝内复发概率47%-76%[5]. 因此GCLM患者手术治疗仍需谨慎, 需选择合适的病例, 进行全面的术前评估和术后监测, 才能更好地发挥手术优势提高患者生存期.

4.2 肝脏病灶局部治疗 对于局限于肝脏的转移病灶, 除了手术治疗, 局部消融治疗, 如射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融术、冷冻消融也可考虑用来进行术后辅助治疗, 或处理不可切除的肝转移病灶. RFA是目前临床常用较为安全的局部治疗技术. 基于RFA处理CCLM病灶取得良好结果[42], 消融技术也开始尝试应用于GCLM. 目前认为, RFA可应用于: (1)转移灶局限于肝内, 无其他器官转移; (2)转移灶<5 cm; (3)病灶远离肝内大血管及胆管. 虽然单用RFA效果不甚理想[43], 但RFA联合系统化疗处理肝转移灶中位生存期可达14.0-30.7 mo[44-46], 达到与手术切除相似的预后. 由此认为, 局部治疗指征与肝部分切除指征类似, 同时RFA具有安全性高, 创伤小, 可反复多次施行, 减少住院时间等优势, 适用范围更广, 使得RFA可能成为替代手术切除成为处理肝转移病灶的标准治疗.

另一方面, 通过介入手段: 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)、动脉栓塞也可用于控制局部转移病灶. HAIC因其特殊的给药方式, 局部药物浓度高于全身用药, 并且全身性药物不良反应低, 降低首过消除效应, 可选用作为围手术期辅助化疗的一部分, 并且在结肠癌肝转移相关研究[47]中HAIC取得显著生存获益. Ojima等[48]利用500 mg 5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)介入肝转移病灶, 其反应率可达83%[48], Wu等[49]研究中采用EOX方案, 结果也支持HAIC相比全身化疗可显著提高病灶反应度, 在国内一项研究[50]中, 在全身化疗失败后, 用相同化疗方案进行HAIC仍可使肝内病灶获得控制. 在进展期胃癌中, FLEEOX动静脉联合用药相比XELOX静脉化疗可提高病灶控制率并取得显著生存获益, 说明通过联合用药、加大剂量、多途径给药等方式, 较传统化疗方案可以提高患者预后[51]. 因此与传统静脉化疗比较, HAIC对于局部病灶的控制具有优势. 但是, 在Ojima等[48]和Wu等[49]的研究中, 相同方案的HAIC对比静脉化疗总生存率并无显著差异, 可能的解释是治疗期间发生的其他器官广泛转移有关, 而HAIC对于远处转移灶收效甚微. 总之, HAIC在控制局部病灶方面具有巨大的潜力, 虽然不能完全取代全身化疗, 但是多途径给药所具有的潜力, 仍值得进一步研究.

肝内局部治疗拥有其治疗方面的优势, 虽然尚无大样本研究支持, 但具有广阔的前景. Yamakado等[52]对7例局限于肝内转移的患者行HAIC后联合RAF治疗, 中位生存期达16.5 mo. 国内一项小样本指出, H1类转移患者行外科手

创新盘点

本文回顾GCLM患者行胃姑息切除的相关文献, 建议关注原发病灶控制在治疗中的意义. 同时肝转移并非严格手术禁忌证, 肝脏病灶切除在严格筛选的病例中可取的显著获益. 射频消融、灌注化疗等局部治疗具有广阔的前景, 但仍需大样本研究. 未来治疗中需为患者制定个体化的综合治疗方案.

应用要点
作者认为GCLM并非手术禁忌证, 积极地外科干预可以改善这类患者的预后. 有研究表明姑息性手术也可以改善无症状患者的预后. 射频消融、灌注化疗等局部治疗因其创伤小、恢复快、可重复等优势, 将来或许可以取代传统手术治疗. 系统化疗在治疗中仍具有不可撼动的地位, 但并非唯一有效手段.

术治疗生存期显著优于HAIC, 而H2、H3类患者行HAIC疗效优于手术切除[53]. 这些结果提示, 随着技术的发展, 局部治疗或许可替代传统的手术联合化疗的成为标准治疗模式.

5 GCLM的化疗

虽然外科手术、消融治疗、介入治疗在GCLM诊治中取得较快进展, 但目前尚无法取代系统化疗在综合治疗中的地位. 因GCLM更多地表现为全身系统疾病[54], 适合手术患者比例低, 即使可施行根治手术, 术后依然有较高复发率, 因此指南中仍推荐以化疗为主的综合治疗. 在GCLM这一特殊类别患者中, 尚无特异有效的化疗方案可供选择, 目前仍参考经典的晚期胃癌化疗方案. Wagner等[55]回顾研究提示, 晚期胃癌中姑息化疗患者生存期和生活质量显著优于最佳支持治疗, 并且联合用药较单药更优, 奠定了联合化疗在晚期胃癌治疗中的地位. 目前晚期胃癌推荐以5-Fu联合铂类为基础的两药联合方案作为一线化疗首选, 对于一般情况较好的患者, 推荐联合蒽环类或紫杉醇类三药联合方案, 同时伊立替康联合5-Fu也在2015年NCCN指南中列为晚期胃癌一线方案[56,57]. Zhang等[58]的回顾性研究中, 单纯肝转移患者最佳支持治疗中位生存时间仅2.8 mo, 显著低于化疗患者(中位生存期12.0 mo). H3肝转移患者化疗生存率显著优于最佳支持治疗(9.4 mo *vs* 2.8 mo), 同时多线化疗较单线化疗取得明显生存获益. 同时该研究中提示, 单用化疗的晚期胃癌患者, 其中位生存期与手术联合化疗组无显著差异, 由此验证全身化疗对于GCLM的积极意义.

晚期胃癌靶向治疗发展迅速, 但仅有ToGA临床研究给出阳性结果, IHC HER2(3+)或IHC2+/FISH+亚组中, 赫赛汀联用XP或CP方案较单用XP或CP方案可显著提高患者预后. 然而, 同期其他靶向药物的临床研究均未得到阳性结果. 并且有研究指出, GCLM患者中, HER2阳性表达率高[59,60], 但赫赛汀是否能使局限于肝转移的晚期胃癌患者获益, 目前尚无相关文献报道. 同时, GCLM根治手术后靶向药物治疗是否仍能延长生存期, 还需进一步研究.

同时全身化疗在GCLM手术治疗的患者中也具有重要意义. 一项回顾性临床研究[61]中, 非化疗组患者5年生存率仅11%. Kerkar等[19]回顾研究中, 化疗对围手术期患者收效甚微, 但仍优于无术后化疗. Kodera等[39]回顾性研究中, 所有5年生存率>30%的研究中, 围手术期均施行化疗. 在施行姑息手术患者中, 是否行化疗是决定预后的重要影响因素[28,29]. 因此在目前的临床工作中, GCLM围手术期均建议行辅助化疗. 同时系统化疗可以提高转移灶局部治疗的效果, 研究中RFA后未进行化疗的OS低于行化疗患者[43,46]. HAIC如无系统静脉化疗对于预后无显著获益[49]. 上述结果均可说明, 手术或局部治疗控制肝内病灶后, 仍有必要联合化疗以控制全身转移病灶、延缓复发时间.

值得注意的是, 围手术期化疗的意义目前尚存争议. 虽然晚期胃癌有多种可提供明确生存获益的化疗方案可供参考, 但是Grimes等[20]系统回顾所列入的临床研究中, 无论术前化疗还是术后化疗, 均未取得显著生存获益. 同时临床研究中行手术治疗的患者对比单用化疗患者, 其病灶更局限、数量少、病情进展程度较早, 因此无法将化疗组和手术联合化疗的患者的生存期直接进行比较. 同时现阶段胃癌化疗尚无金标准方案, 不同研究中化疗方案有较大差异, 因此很难比较同一化疗方案对GCLM预后提高程度. 此外, 考虑到晚期胃癌对化疗敏感度较差, 术前化疗的患者可能无法获得手术“窗口期”, 因此术前化疗可行性仍值得商榷. 同时联合器官切除术后患者恢复较慢, 肝叶切除术后肝功能储备因人而异, 对于化疗的耐受性在术后也要重新评估. 所以围手术期化疗方案和化疗时机的选择, 仍需进一步探索.

不可忽视的是, 单用化疗在局限于肝内的胃癌转移患者效果尚不尽如人意, 日本一项研究[24]中, 单用化疗5年生存率1.7%. 因此, 虽然化疗可作为晚期胃癌治疗的主体, 但仍需积极的外科措施, 力求根据患者不同病情制定个体化治疗方案.

6 结论

GCLM的患者中符合目前手术指征的比例远低于预期, 对临床研究造成困难. 根据传统观点, 异时性转移、肿瘤较小、单发、局限于单一肝叶是术后预后较好的因素. 但从目前GCLM的研究进展来看, 肝转移并非手术禁忌证, 肿瘤的大小及分布也不再是限制手术的绝对指征, 对于经严格筛选后的部分GCLM患者,

行原发及肝脏病灶切除可使患者获益. 同时结合全身化疗, 及肝内局灶治疗仍有望延长患者的生存期. 因此, 外科医生应全面评估病情, 通过多学科讨论, 密切掌握疾病变化, 制定个体化治疗, 充分发挥技术优势, 为患者争取更长的生存期和更好的生活质量.

7 参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]

2 Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 135-140 [PMID: 22076217 DOI: 10.5230/jgc.2011.11.3.135]

3 Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, Liu Q, Luo HY, Zhou ZW, Li YH, Jiang WQ, Xu RH. Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1869-1876 [PMID: 21246404 DOI: 10.1245/s10434-010-1542-x]

4 Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1978-1985 [PMID: 22008896 DOI: 10.1038/ajg.2011.213]

5 Liu J, Chen L. Current status and progress in gastric cancer with liver metastasis. *Chin Med J* (Engl) 2011; 124: 445-456 [PMID: 21362349]

6 Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, Price T, Anderson H, Iveson T, Hickish T, Lofts F, Norman A. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004 [PMID: 11956258]

7 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46 [PMID: 18172173 DOI: 10.1056/NEJMoa073149]

8 Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, Lichinitser M, Guan Z, Khasanov R, Zheng L, Philco-Salas M, Suarez T, Santamaria J, Forster G, McCloud PI. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673 [PMID: 19153121 DOI: 10.1093/annonc/mdn717]

9 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-4997 [PMID: 17075117 DOI: 10.1200/jco.2006.06.8429]

10 Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, Gornet JM, Aparicio T, Nguyen S, Azzedine A, Etienne PL, Boucher E, Rebischung C, Hammel P, Rougier P, Bedenne L, Bouché O. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520-3526 [PMID: 25287828 DOI: 10.1200/jco.2013.54.1011]

11 Hwang SE, Yang DH, Kim CY. Prognostic factors for survival in patients with hepatic recurrence after curative resection of gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 1468-1472 [PMID: 19381718 DOI: 10.1007/s00268-009-0034-2]

12 Thelen A, Jonas S, Benckert C, Lopez-Hänninen E, Neumann U, Rudolph B, Schumacher G, Neuhaus P. Liver resection for metastatic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1328-1334 [PMID: 18329229 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.022]

13 MOERTEL CG, BARGEN JA, DOCKERTY MB. Multiple carcinomas of the large intestine: a review of the literature and a study of 261 cases. *Gastroenterology* 1958; 34: 85-98 [PMID: 13501357]

14 Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classi-fication of gastric carcinoma. 1st English edition. Tokyo: Kane- hara, 1995: 5

15 何裕隆. 胃癌肝转移的外科治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 105-107

16 张雯, 余一祎, 王妍, 崔越宏, 刘天舒. 133例胃癌肝转移患者的预后分析. 复旦学报(医学版) 2015; 42: 355-361

17 胡祥. 胃癌肝转移的高危因素和预后. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 108-111

18 Xu J, Qin X, Wang J, Zhang S, Zhong Y, Ren L, Wei Y, Zeng S, Wan D, Zheng S. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1379-1396 [PMID: 21796415 DOI: 10.1007/s00432-011-0999-8]

19 Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 589-596 [PMID: 20961366 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00224.x]

20 Grimes N, Devlin J, Dunne DF, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. *Surg Oncol* 2014; 23: 177-185 [PMID: 25263794 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.08.001]

21 Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014; 101: 605-612 [PMID: 24652674 DOI: 10.1002/bjs.9449]

22 Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1113 [PMID: 26252272 DOI: 10.1097/

同行评价

GCLM的治疗是目前医学领域有争议的研究热点, 本文总结了GCLM的诊治现状, 对比较全面了解GCLM的现状有比较好的帮助, 对于目前GCLM的治疗模式具有一定的指导意义, 为GCLM的治疗指出了方向.

md.0000000000001113]
23 Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5: 207-221 [PMID: 24363829 DOI: 10.4251/wjgo.v5.i12.207]
24 Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, Hyodo I, Koizumi W, Kurihara M, Yoshida S, Yamamoto S. Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 654-659 [PMID: 15613554 DOI: 10.1093/jjco/hyh120]
25 Amaral L, Mendes J, Martins P, Bernardo L, Quintanilha R, Santos V, Melo AS. Survival benefits of palliative gastric cancer resection - a regional center experience. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1651-1656 [PMID: 22683985 DOI: 10.5754/hge10201]
26 Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Yin HR, Lin YZ. Survival benefit of non-curative gastrectomy for gastric cancer patients with synchronous distant metastasis. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 282-288 [PMID: 19937478 DOI: 10.1007/s11605-009-1095-0]
27 Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Fujii S, Otsuka Y, Akiyama H, Ono HA, Kosaka T, Ichikawa Y, Shimada H. Impact of palliative gastrectomy in patients with incurable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 1309-1315 [PMID: 18505071]
28 Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, Zhou B, Xu H. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13: 577 [PMID: 24304886 DOI: 10.1186/1471-2407-13-577]
29 Li Z, Fan B, Shan F, Tang L, Bu Z, Wu A, Zhang L, Wu X, Zong X, Li S, Ren H, Ji J. Gastrectomy in comprehensive treatment of advanced gastric cancer with synchronous liver metastasis: a prospectively comparative study. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 212 [PMID: 26126412 DOI: 10.1186/s12957-015-0627-1]
30 He MM, Zhang DS, Wang F, Wang ZQ, Luo HY, Jin Y, Wei XL, Xu RH. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e83921 [PMID: 24358318 DOI: 10.1371/journal.pone.0083921]
31 Huang KH, Wu CW, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Wang RF, Li AF. Palliative resection in noncurative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010; 34: 1015-1021 [PMID: 20145923 DOI: 10.1007/s00268-010-0467-7]
32 Miyagaki H, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Yasui M, Kashiwazaki M, Ikenaga M, Miyazaki M, Mishima H, Nakamori S. The significance of gastrectomy in advanced gastric cancer patients with non-curative factors. *Anticancer Res* 2008; 28: 2379-2384 [PMID: 18751422]
33 曹亮, 胡祥. 胃癌同时性肝转移手术患者的预后分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 124-127
34 Shin HB, Lee SH, Son YG, Ryu SW, Sohn SS. Chemoresponse after non-curative gastrectomy for M1 gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 13 [PMID: 25634223 DOI: 10.1186/s12957-015-0447-3]
35 Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, Barni S. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1021-1027 [PMID: 26082326 DOI: 10.1002/jso.23920]
36 苏丹, 白莉. 胃癌肝转移的化疗和靶向治疗. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 112-116
37 朱婷, 王琦, 武希润, 刘春亮, 申慧琴. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的Meta分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 257-265
38 周健国, 赵东兵, 赵建军, 毕新宇, 蔡建强. 胃癌肝转移的肝切除治疗及预后分析. 中华普通外科杂志 2010; 25: 785-288
39 Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer* 2014; 17: 206-212 [PMID: 24022130 DOI: 10.1007/s10120-013-0299-x]
40 Kinoshita T, Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H, Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 102-107 [PMID: 25389030 DOI: 10.1002/bjs.9684]
41 Shirabe K, Wakiyama S, Gion T, Watanabe M, Miyazaki M, Yoshinaga K, Tokunaga M, Nagaie T. Hepatic resection for the treatment of liver metastases in gastric carcinoma: review of the literature. *HPB* (Oxford) 2006; 8: 89-92 [PMID: 18333252 DOI: 10.1080/13651820500472168]
42 Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1947-1954 [PMID: 21399885 DOI: 10.1245/s10434-010-1535-9]
43 Kim HO, Hwang SI, Hong HP, Yoo CH. Radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases from gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 208-212 [PMID: 19542847 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181a033d7]
44 Kim HR, Cheon SH, Lee KH, Ahn JR, Jeung HC, Lee SS, Chung HC, Noh SH, Rha SY. Efficacy and feasibility of radiofrequency ablation for liver metastases from gastric adenocarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2010; 26: 305-315 [PMID: 20210605 DOI: 10.3109/02656730903555696]
45 Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, Xiang D, Zhang S. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 701-706 [PMID: 23597495 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.03.023]
46 Hwang JE, Kim SH, Jin J, Hong JY, Kim MJ, Jung SH, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, Kim JW, Shin SS, Jeong O, Park YK, Cho SH, Chung IJ. Combination of percutaneous radiofrequency ablation and systemic chemotherapy are effective treatment modalities for metachronous liver metastases from gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2014; 31: 25-32 [PMID: 23975154 DOI: 10.1007/

s10585-013-9606-5]
47 Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1395-1403 [PMID: 16505413 DOI: 10.1200/jco.2005.03.8166]
48 Ojima H, Ootake S, Yokobori T, Mochida Y, Hosouchi Y, Nishida Y, Kuwano H. Treatment of multiple liver metastasis from gastric carcinoma. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 70 [PMID: 17584926 DOI: 10.1186/1477-7819-5-70]
49 Wu ZF, Cao QH, Wu XY, Chen C, Xu Z, Li WS, Yao XQ, Liu FK. Regional Arterial Infusion Chemotherapy improves the Pathological Response rate for advanced gastric cancer with Short-term Neoadjuvant Chemotherapy. *Sci Rep* 2015; 5: 17516 [PMID: 26620627 DOI: 10.1038/srep17516]
50 刘鹏, 朱旭, 杨仁杰, 陈辉, 徐海峰, 高嵩, 朱林忠, 王晓东. 72例胃癌肝转移化疗后进展的介入治疗的回顾性分析. 介入放射学杂志 2013; 22: 742-746
51 Zhang C, Li G, Fan C, Xu J, Cao J, Liu S, Li N. Comparison of efficacy of different route of administration of chemotherapy on unresectable, advanced gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 162 [PMID: 22891660 DOI: 10.1186/1477-7819-10-162]
52 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1747-1751 [PMID: 16371545 DOI: 10.1097/01.rvi.0000188738.84911.3b]
53 陆进, 王卫东, 徐平, 范晨. 胃癌肝转移的治疗方法探讨与疗效比较. 介入放射学杂志 2010; 19: 814-816
54 Oguro S, Imamura H, Yoshimoto J, Ishizaki Y, Kawasaki S. Liver metastases from gastric cancer represent systemic disease in comparison with those from colorectal cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016 Mar 4. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26946472 DOI: 10.1002/jhbp.343]
55 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909 [PMID: 16782930 DOI: 10.1200/jco.2005.05.0245]
56 Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 239-250 [PMID: 26524924 DOI: 10.1016/j.clcc.2015.05.013]
57 Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 99: 1-12 [PMID: 26697987 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.09.004]
58 Zhang W, Yu Y, Fang Y, Wang Y, Cui Y, Shen K, Liu T. Systemic chemotherapy as a main strategy for liver metastases from gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 888-894 [PMID: 26108406 DOI: 10.1007/s12094-015-1321-z]
59 Yokoyama H, Ikehara Y, Kodera Y, Ikehara S, Yatabe Y, Mochizuki Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Tatematsu M, Nakanishi H. Molecular basis for sensitivity and acquired resistance to gefitinib in HER2-overexpressing human gastric cancer cell lines derived from liver metastasis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1504-1513 [PMID: 17088902 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603459]
60 Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2402-2407 [PMID: 22654433 DOI: 10.3748/wjg.v18.i19.2402]
61 Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Esaki M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Kosuge T, Sasako M. Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 95: 534-539 [PMID: 17219383 DOI: 10.1002/jso.20739]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4458

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4458-4466
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展

黄 雯, 季春梅, 郭 苗, 倪玮玮, 孟 玲, 魏继福

背景资料
质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)目前应用最广泛的抑酸药物. 由于用药的个体间差异大, 如何在临床合理使用PPI一直是广大学者关注的热点. 近年来药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)迅速发展, PPI PGx也得到广泛研究, 对药物临床应用产生巨大指导意义, 故对其进行综述.

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福, 南京医科大学第一附属医院药学部 江苏省南京市 210029

魏继福, 研究员, 博士生导师, 主要从事药学与分子生物学研究及药物一期临床研究.

作者贡献分布: 黄雯主要完成论文的写作及修改; 季春梅进行论文的检查; 郭苗与倪伟伟提供文献的检索与筛选; 孟玲对论文进行审校; 魏继福设计论文的整体结构与思路.

通讯作者: 魏继福, 研究员, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市鼓楼区广州路300号, 南京医科大学第一附属医院药学部.
weijifu@hotmail.com
电话: 025-68136984

收稿日期: 2016-03-25
修回日期: 2016-05-28
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Pharmacogenomics of proton pump inhibitors

Wen Huang, Chun-Mei Ji, Miao Guo, Wei-Wei Ni, Ling Meng, Ji-Fu Wei

Wen Huang, Chun-Mei Ji, Miao Guo, Wei-Wei Ni, Ling Meng, Ji-Fu Wei, Division of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ji-Fu Wei, Researcher, Division of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Gulou District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weijifu@hotmail.com

Received: 2016-03-25
Revised: 2016-05-28
Accepted: 2016-06-06
Published online: 2016-11-28

Abstract

At present, proton pump inhibitors (PPIs), as a class of strong antacid agents, are widely used in the clinical treatment of gastrointestinal diseases. PPIs achieved a strong effect of acid suppression with high specificity and long duration. However, the issue of PPI abuse exists worldwide because of the lack of relevant knowledge. Due to tremendous inter-individual differences in uptake, the clinical application of PPIs appears to be limited. Therefore, rational use of PPIs in daily clinical practice is an important research topic. In addition, PPIs were found with many side effects. CYP2C19, as one of the most important enzymes in cytochrome P450 enzyme family, is responsible for the metabolism of over 10% of drugs. The bioavailability and metabolism of PPIs are mainly affected by drug-metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP3A4, which are located in the liver. By suppressing cytochrome P450 isoenzyme, PPIs may affect the metabolism of multiple drugs, thus leading to unwanted side effects in case of combined medication. What's more, the individual difference in PPI administration is derived from distinct molecular mechanisms mediated by CYP3A4 and/or CYP2C19. Non-genetic factors, such as combined medication and food pyramid, also impact on the effectiveness of PPIs. Gene mutations can also alter the enzymatic activity of CY2C19, thereby resulting in different blood concentrations of drugs metabolized by CYP2C19. In conclusion, PPIs have the advantages of safety and effectiveness; however, the problem of drug resistance still exists, which indicates their selective application in clinical practice. In this paper, we review the advances in pharmacogenomics of PPIs, with an aim to

同行评议者
李树德, 副教授, 昆明医科大学基础医学院生物化学与分子生物学系; 李铮, 教授, 西北大学; 周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

provide reference to individualized clinical medication.

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

Key Words: Proton pump inhibitors; Gene polymorphism; Gastrointestinal diseases; Pharmacogenomics

Huang W, Ji CM, Guo M, Ni WW, Meng L, Wei JF. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4458-4466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4458.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4458

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为目前抑酸性作用最强的一类药物, 特异性高、持续时间长久, 广泛应用于消化系统疾病治疗. 但是对PPI不良反应认识的不足导致目前全球PPI滥用. 由于用药的个体间差异大, PPI的使用受到约束, 如何在临床合理使用PPI一直是广大学者关注的热点. CYP2C19是细胞色素P450酶家族中十分重要的一种, 超过10%的药物主要通过CYP2C19酶代谢. 因PPI在药代动力学和药效学等方面高度依赖肝脏细胞色素P450同工酶系统, 影响到多种药物的代谢, 从而在临床上表现为联合用药产生的不良反应. PPI的生物利用度和代谢主要受药物代谢酶CYP2C19的影响, 部分受CYP3A4的影响, 而个体遗传因素所致CYP3A4和CYP2C19酶活性差异是造成PPI疗效差异的分子机制之一. CYP2C19编码基因的突变, 可造成CYP2C19酶代谢活性的改变, 进而出现不同患者服用以CYP2C19为关键代谢酶的药物后, 体内血药浓度差异, 甚至产生不同临床反应. 此外, 合并用药、饮食结构等非遗传因素也是影响PPI疗效的重要原因. 本文参考了近年来国内、外涉及CYP2C19酶与PPI药物基因组学研究进展的文献, 对其进行归纳总结予以综述, 为临床个体化用药提供参考依据.

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

关键词: 质子泵抑制剂; 基因多态性; 消化系统疾病; 药物基因组学

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是目前应用最多的抑酸药物, 其代谢主要受代谢酶CYP2C19的影响. CYP2C19酶分为四种类型: 超快代谢型、快代谢型、中间代谢型、慢代谢型. 本文PPI的药物基因组学研究进展, 结合影响其疗效的其他因素予以综述.

黄雯, 季春梅, 郭苗, 倪玮玮, 孟玲, 魏继福. 质子泵抑制剂类药物基因组学的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4458-4466 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4458.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4458

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)的临床药物包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索拉唑及右兰索拉唑[1], 主要是用于治疗非溃疡性消化不良、回流性食管炎、胃食管反流疾病、清除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染、胃溃疡、十二指肠溃疡, 预防和治疗相关的非甾体抗炎药物伤害, 佐林格-埃利森综合征(胃泌素瘤)和其他强酸性治疗[2]. PPI作为治疗消化性溃疡疗效最好的噻吩吡啶类衍生药物, 通过在胃内酸性环境中转化为活性衍生物, 能够高效快速抑制胃酸分泌, 清除*H. pylori*, 促进胃蛋白酶活性的降低从而快速治愈溃疡. 同时, PPI能够促进胃内pH值升高, 促进胃黏膜凝血机制的激活从而加强血小板聚集, 有效降低溃疡再出血发生率, 因此对酸性类胃病具有良好的治疗效果. 但是, 在应用PPI的过程中还存在着用药剂量过大、用药时间过长、药物配伍等问题.

临床试验表明, PPI药物的治疗效果存在明显的个体差异, 药物反应的遗传多态性即是产生这些差异的决定性因素. 随着药物基因组学(pharmacogenomics, PGx)的发展, 越来越多的学者意识到编码药物代谢酶、药物转运体以及药物靶分子相关基因的单核苷酸多态性是影响药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)、药效学和导致不同种族不同个体间对同一药物产生不同代谢能力的主要原因. PPI的代谢主要通过细胞色素P450途径, CYP450超家族依次可分为18个家族、44个亚家族. 涉及药物代谢的CYP450酶系主要是CYP1、CYP2及CYP3家族, 各有8-10个亚家族同工酶, 共占肝内CYP450总量的70%, 介导人体内绝大多数药物(外源性化合物)的代谢, 其中*CYP2C19*基因突变对PPI治疗效果有较大影响[3,4]. CYP2C19存

研发前沿

质子泵抑制剂抑制胃酸效果显著, 临床应用广泛, 遗传因素影响研究比较明确. 合理使用PGx可以为临床医生和临床药师提供用药指导, 在治疗上根据基因信息的指导进行给药, 可以避免其毒性并使治疗效果达到最优化. 但是基因多态性和同种基因介导的药物相互作用可能引起药物使用不良反应.

相关报道
兰冰等对CYP2C19的多态性分布以及其与药物代谢和疾病易感性的研究进展进行综述.

表 1 质子泵抑制剂的特征

质子泵抑制剂	特征
右兰索拉唑	兰索拉唑对应体(右旋兰索拉唑); 分2次释药的双重控释; 24 h症状控制; 口服不受食物影响; 肝脏代谢酶: CYP2C19,CYP3A4; CYP2C19弱代谢; 临床上没有报道与氯吡格雷合用会产生严重的不良反应.
埃索美拉唑	奥美拉唑的纯左旋异构体; 随着时间的推移, 口服生物利用度提高; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19强抑制; 与氯吡格雷合用有交叉反应; 与食物合用会延迟吸收.
兰索拉唑	正常剂量长效高效生物利用度; 快速产生最大酸抑制; 与食物合用延缓吸收; 合并抗酸治疗会减少生物利用度; 可增强茶碱代谢; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19弱抑制; 临床上没有报道与氯吡格雷合用会产生严重的不良反应.
奥美拉唑	随时间推移, 低起始口服生物利用度从35%–40%增高到65%; 肝脏代谢酶: CYP2C19; CYP2C19强抑制; 剂量依赖药代动力学; 与食物合用延缓吸收.
泮多拉唑	稳定的生物利用度77%; 与食物合用延缓吸收; 肝脏代谢酶: CYP2C19, CYP3A4; CYP2C19弱抑制; 临床上没有发现与氯吡格雷合用会产生严重不良反应.

在于肝微粒体中, 约占肝脏酶系的3.4%, 由490个氨基酸组成. 其次, CYP3A4酶也参与代谢部分PPI药物[5]. 本文就近年来PPI的PGx研究进展, 结合影响其疗效的非遗传因素予以综述.

1 PPI药物的药物基因组学

1.1 PPI的代谢及代谢中参与的酶 PPI是由两个杂环连接一个甲基亚磺酰基的苯并咪唑类衍生物. 主要分类有: 奥美拉唑, 兰索拉唑, 埃索拉唑, 泮托拉唑, 雷贝拉唑和右兰索拉唑, 六种PPI的生物特性如表1[1].

PPI主要代谢酶为CYP2C19, 具有遗传多态性. 目前, 发现的CYP2C19等位基因超过25个[6,7], 但是在药物代谢中起作用的主要是CYP2C19*2, CYP2C19*3, 均为功能缺失型等位基因[8]. 另外, CYP2C19*17也在PPI代谢过程中起到些微作用[9,10](图1), 其他等位基因发生突变的概率极小[11]. 除已有大量报道的CYP2C19*2和CYP2C19*3外, CYP2C19*17为近两年来首先发现在白种人中与消化性溃疡有关的基因[9], 在欧洲约有18-28%的人携带*CYP2C19*17*基因, 为功能增强型等位基因, 突变率约为7%, 表现为超强代谢[12].

CYP2C19同工酶被分为四种不同的代谢类型: 超快代谢型(ultrarapid metabolizers, UM)(*1/*17, *17/*17), 可能由于功能区基因的非正常复制或非正常扩增造成酶活性明显增高; 快代谢型(extensive metabolizer, EM)(*1/*1), 功能区基因正常表达, 表达正常活性酶, EM也是正常人群的代谢表型; 中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)(*1/*2, *1/*3, *17/*2, *17/*3), 可能携带有一个功能缺陷的等位基因或无功能的等位基因, 表达的药物代谢酶的活性较正常稍有降低; 慢代谢型(poor metabolizer, PM)(*2/*2, *2/*3, *3/*3), 可能携带有两个无效的等位基因, 致使表达的药物代谢酶的活性显著降低[13,14]. PM型的同工酶基因出现突变, 产生终止密码, 使蛋白合成过早终止, 从而产生无活CYP2C19酶, 失去对物质的羟化代谢能力[15,16]. 在亚洲人群中CYP2C19*2和CYP2C19*3中的PM型约有13%-23%, EM型则相对较少, 只有4%[1,17,18].

瑞典学者认为, 5种PPI(奥美拉唑、兰索拉唑, 埃索拉唑、泮托拉唑, 雷贝拉唑)均可竞争性抑制肝脏细胞色素P450同工酶CYP2C19, 且以奥美拉唑>兰索拉唑>埃索拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑. 但是, 最近有韩国学者认为PPI抑制CYP2C19的能力是奥美拉唑>埃索拉唑>兰索拉唑>右兰索拉唑>泮多拉唑>雷贝拉唑[1,19]. 不过, 也有学者认为由于雷贝拉唑的代谢产物雷贝拉唑硫醚对CYP450同工酶的抑制作用也较强, 所以最终泮托拉唑对此酶的抑制作用最小[3].

1.2 PPI药物基因组学

1.2.1 奥美拉唑的药物基因组学: 奥美拉唑是目前针对消化道溃疡应用最早且最广泛的有效药物, 服用奥美拉唑治疗胃十二指肠溃疡的效果与其基因型相吻合, 遗传突变引起药物反应差异主要来自于编码*CYP2C19*基因的基因多态性. 以胃内pH值作为药效观察指标的研究[20]显示, 奥美拉唑在体内经肝细胞微粒体中CYP2C19代谢, 催化生成羟基奥美拉唑而失去活性, 对CYP2C19酶具有抑制作用PM患者使用奥美拉唑效果及pH值提高时间明显优于快代谢组EM, *CYP2C19*基因EM型患者24 h平

创新盘点
本文系统阐述了P450 2C19对PPI类药物的代谢和影响, 由CYP2C19酶介导的药物相互作用, 对PPI类药物的使用有很好的引导作用.

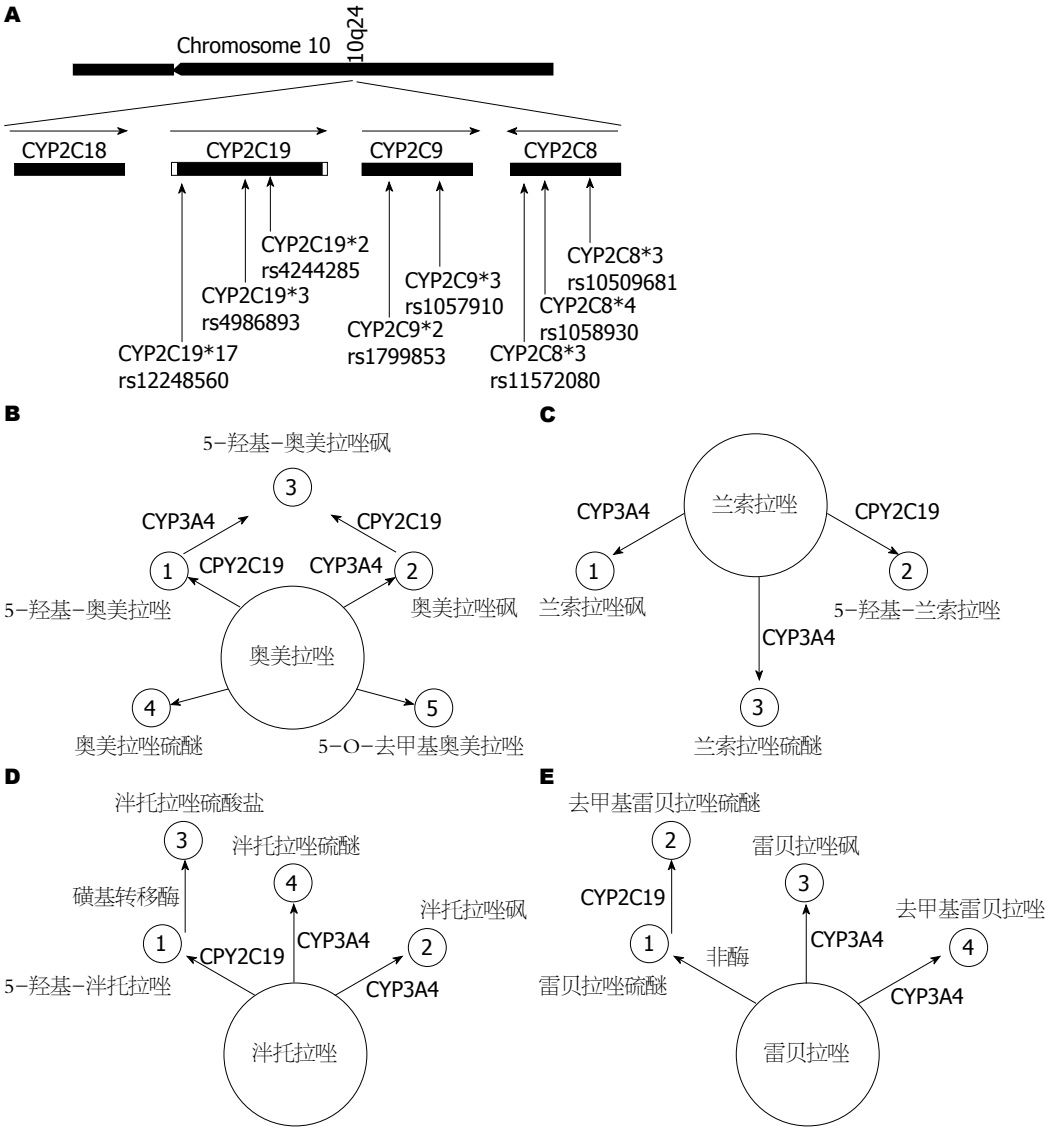


图 1 质子泵抑制剂代谢途径. A: CYP2C19酶等位基因代谢; B: 奥美拉唑代谢途径; C: 兰索拉唑代谢途径; D: 泮托拉唑代谢途径; E: 雷贝拉唑代谢途径.

均胃内pH值低于PM型患者的胃内pH值. PK研究[21,22]表明单次口服奥美拉唑20 mg后血浆奥美拉唑的药时曲线下面积(area under curve, AUC)在*CYP2C19*基因EM型和PM型有明显差异, PM型的AUC约为EM组的13倍[23]; 所以PM使用奥美拉唑效果更好.

1.2.2 兰索拉唑的药物基因组学: 兰索拉唑主要在肝脏中被CYP2C19代谢生成5-羟基兰索拉唑. 临床给药后血药浓度个体差异较大, 峰值浓度可相差10倍左右. Zhang等[24]学者实验证明兰索拉唑在亚洲人体内药动学的个体差异与*CYP2C19*基因型关系密切, *CYP2C19*基因多态性是导致兰索拉唑体内血药浓度个体差异性的重要因素之一, 且与兰索拉唑5-羟基代谢通路之间存在更好的相关性. 由基因多态性所导致的兰索拉唑的PK特性的改变很可能会引起其抑酸疗效的个体差异和不良反应发生频率的改变, 有实验证实不同基因型患者服用兰索拉唑后不良反应发生情况有显著差异. 因此在临床应用时应关注*CYP2C19*基因突变人群服用兰索美拉唑的合适剂量, 比如PM人群使用兰索拉唑时应使用正常剂量或减少剂量[25-27].

1.2.3 埃索拉唑的药物基因组学: 埃索美拉唑是新一代PPI抑制剂, 为奥美拉唑的单S型异构体(左旋异构体), 通过CYP2C19及CYP3A4代谢, 但是更多的是经由CYP3A4途径代谢, 因此, 理论上*CYP2C19*基因多态性在埃索美拉唑的代谢中作用应远小于其他PPI抑制剂. 近年来, 国内外对*CYP2C19*基因多态性与埃索美拉唑的代谢作用研究[28-30]也证实了此观点, 日本学者

应用要点

本文对PPI PGx研究进展进行综述, 总结了目前常用PPI药物代谢酶相关研究进展. 同时本文还讨论了药物基因组与临床用药不良反应的关系及CYP2C19介导的药物相互作用, 对临床PPI正确应用及个体化治疗提供理论基础.

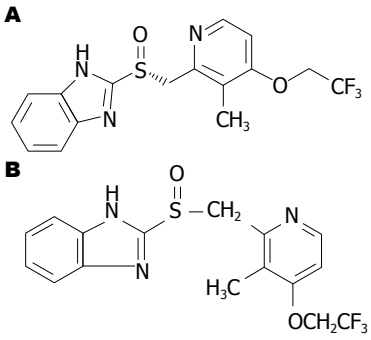


图 2 右兰索拉唑和左旋兰索拉唑的结构式. A: 右旋兰索拉唑结构式; B: 左旋兰索拉唑结构式.

研究表明, 埃美拉唑与氯吡格雷合用不增加心血管疾病风险, 也不会影响氯吡格雷对剩余血小板抑制率的影响.

1.2.4 泮托拉唑的药物基因组学: 泮托拉唑是一种新型苯并咪唑类PPI抑制剂, 有2种代谢途径, 泮托拉唑肠溶剂口服给药后被迅速吸收, 避免了胃酸对其的消除, 这样几乎不经过首关代谢, 且不靠药物剂量和食物的摄取生物利用度就可达77%, 仅剩余的少量经CYP2C19和CYP3A4代谢, 而且药物在肝脏内不与细胞色素P450相互作用, 不影响其他药物在肝脏的代谢[31,32]. 经国内学者研究证实, *CYP2C19*基因型对中国人群泮托拉唑代谢作用较低[33]. 虽也有研究[21]报道, 不同个体使用泮托拉唑后胃*H. pylori*的治愈率不同, 受*CYP2C19*基因多态性的影响较大, 但推测是患者使用的抗生素等对耐药性造成了影响.

1.2.5 雷贝拉唑的药物基因组学: 雷贝拉唑为第二代PPI, 主要经过非酶途径代谢为雷贝拉唑硫醚, 少量经CYP2C19和CYP3A4作用分别转化为脱甲基雷贝拉唑和雷贝拉唑砜. 姜英杰等对幽门螺旋杆菌阳性的慢性胃炎患者实施雷贝拉唑联合阿莫西林和克拉霉素治疗, 发现雷贝拉唑治疗组不受*CYP2C19*基因型的影响, 原因是雷贝拉唑仅部分经CYP2C19代谢[21]. 梁嘉碧等用胃镜检查结果作为药效判断指标, 也进一步确证了雷贝拉唑代谢不受CYP2C19的影响[34]. 但是Furuta等[35]给予97例*H. pylori*感染胃炎的患者雷贝拉唑和阿莫西林持续2 wk治疗, 发现与纯合子强代谢者的*H. pylori*根除率相比, 弱代谢和杂合子强代谢者的*H. pylori*根除率更高, 推测经非酶途径产生的雷贝拉唑硫醚很可能进一步经CYP2C19催化代谢导致了临床差异. 所以目前*CYP2C19*基因多态性对雷贝拉唑疗效的影响尚有争议.

1.2.6 右兰索拉唑: 右兰索拉唑是一种近几年才引进到亚太地区的PPI抑制剂, 是兰索拉唑的对应体, 右旋兰索拉唑和左旋兰索拉唑的外消旋混合物(图2)[36]. 右兰索拉唑对CYP2C19代谢作用极微小, 如必要, 可合用氯吡格雷.

2 影响PPI药物疗效的其他因素

2.1 肝损伤 CYP2C19活性与肝病严重程度呈负相关. 有研究证实终末期肝病患者泮托拉唑钠血药浓度明显升高, 尤其是CYP2C19弱代谢者. 临床使用泮托拉唑钠时需注意患者的肝脏病变情况, 对于肝功能有损害者, 应适当减少用药剂量: 对终末期肝病的CYP2C19弱代谢者, 更应根据血药浓度调整剂量, 以确保药物使用的安全性和有效性[17].

2.2 性别和年龄 虽然男性更容易得消化性溃疡疾病, 但是研究[9]表明, 年龄和性别与CYP2C19几乎没有相关性.

2.3 CYP3A4 部分PPI药物经CYP3A4代谢. CYP3A4酶主要存在于肝脏和小肠, 约占肝脏CYP酶系的34%, 广泛代谢内源性类固醇激素, 参与去甲基化、羟化等反应[5]. CYP3A4*1B是发生在启动子近端的突变-392A>G, 致使酶活性增强. 该突变在非洲人突变频率为68%-82%, 在白种人突变频率为3%-5%[37].

3 由CYP2C19介导的药物相互作用

以CYP2C19为主要代谢酶的药物谱较广泛, 包括PPI、三环类抗抑郁药、抗癫痫药、抗精神病药、抗凝药、抗真菌药及抗肿瘤药物等.

3.1 PPI与抗凝药(氯吡格雷) 奥美拉唑和氯吡格雷均经CYP2C19代谢, 且奥美拉唑对CYP2C19具有抑制作用. 因此, 理论上奥美拉唑与氯吡格雷的联用会导致氯吡格雷体内的有效代谢物降低, 从而影响疗效. 研究[38]发现, 奥美拉唑会显著降低氯吡格雷的抗血小板活性, 而泮托拉唑或埃索美拉唑则不会.

2009年, 美国食品药品管理局规定, 氯吡格雷不能和奥美拉唑或埃索拉唑合用, 因为: “避免氯吡格雷与奥美拉唑或埃索拉唑合并用药, 以免过度降低氯吡格雷的抗血小板作用”[39]. 但是当氯吡格雷与阿司匹林合用作为抗血小板治疗时, 为了防止消化道出血, 应该

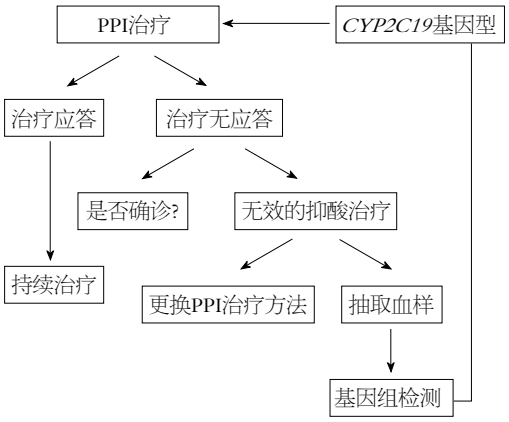


图 3　质子泵抑制剂治疗思路. 使用质子泵抑制剂治疗时, 可参照此流程图治疗, 治疗前进行*CYP2C19*基因组检测可以确保药物治疗有效性. PPI: 质子泵抑制剂.

加用奥美拉唑[40].

3.2 PPI与抗真菌药　奥美拉唑和伏立康唑都经CYP2C19代谢, 且奥美拉唑作为CYP2C19的抑制剂, 同时应用这2种药物可能产生相互作用. 在国内外均有因伏立康唑与奥美拉唑合用导致药物不良反应的报道[41,42]. 所以奥美拉唑等PPI不应与经CYP2C19代谢的抗真菌药合用.

3.3 PPI与抗癫痫药　苯妥英钠和丙戊酸是临床上常用的抗癫痫药物之一, 由于他们抗癫谱比较广, 疗效比较确切, 价格比较低廉, 因此在癫痫患者中得到了广泛的应用. 随着PGx的发展, 研究[43]发现临床中常用的抗癫痫药物丙戊酸和苯妥英钠等主要CYP2C19代谢. 最近的一项研究[44]通过检测丙戊酸钠、氯巴占及其活性代谢物N-氯巴占的血药浓度, 证实了两者的血药浓度与*CYP2C19*基因多态性有关. 长期使用苯妥英钠药物的癫痫患者, 如果使用常规剂量的PPI抑制剂, 可能导致血栓性不良事件.

3.4 PPI与抗抑郁药、精神药　抗抑郁药特别是三环类抗抑郁药主要经CYP2C19代谢, 部分药经CYP3A4代谢. 研究证实奥美拉唑与氯氮平合用后能降低氯氮平与去甲氯氮平的血药浓度. 研究表明氯氮平血药浓度变化与CYP3A4有关. 随着氯氮平给药剂量的增加, 氯氮平在体内几乎完全在肝脏经CYP3A4代谢, 生成N-去甲基氯氮平、氯氮平的N-氧化代谢物等. 而奥美拉唑等PPI能诱导CYP3A4, 因此当奥美拉唑等PPI与氯氮平合用时, 奥美拉哇通过诱导CYP3A4代谢活性, 加快氯氮平在体内的氧化代谢, 降低其血药浓度[45,46].

3.5 PPI与抗肿瘤药　研究表明, CYP2C19、CYP3A4参与部分抗肿瘤药物的代谢, 例如少量服用环磷酰胺与异环磷酰胺时, 其主要经CYP2C19酶4位羟基化后才具有活性. Choi等[47]发现*CYP2C19*基因多态性影响肿瘤药物阿托西汀的血药浓度. Beelen等[48]和Ruiter等[49]学者的研究表明, CYP2C19*2等位基因有利于患者接受TAM治疗的预后. 另外多个研究[50]表明: CYP3A4*1B对肿瘤化疗后的生存期有显著影响. 同时服用这类抗肿瘤药物和PPI会产生相互作用, 影响血药浓度和代谢活性. 加拿大卫生部在不久前发布了通知: 禁止同时使用大剂量甲氨蝶呤和PPI, 避免增加甲氨蝶呤的血药浓度, 从而导致不良反应的发生(加拿大卫生部网站). 因此, 对于这类经CYP2C19或CYP3A4代谢的抗肿瘤药物, 由于其治疗窗较窄, 毒性大, 用药易引起严重不良反应, 且患者的个体差异性大, 与PPI同时服用时个体化给药显得尤为重要. 总之, 对患者用药时, 应综合考虑患者的用药史, 疾病史, 合理用药, 避免药物相互作用.

4 结论

我国是一个多民族国家, CYP450的遗传多态性具有显著的民族和种族差异. 以PPI为例(图3), 识别药物代谢的基因型可以为医生提供科学依据, 从而充分应用高剂量快速代谢或低剂量慢代谢达到更有效的治疗以节省成本和时间. 鉴于该因素对PPI血药浓度的重要性, 目前南京医科大学第一附属医院临床药研室已经面向临床常规开展*CYP2C19*基因型的检测工作, 针对不同的检测结果向医生以及患者给予相应的给药方案的建议: 如患者为PM型或IM型时, 建议按常规剂量给药, 但需密切观察血药浓度, 如浓度过低, 则需及时增加剂量; 为EM型时, 可加用H2受体阻断剂; 为UM型时, 则建议患者加大剂量或者不使用PPI类第一代药物. 在使用PPI类药物之前检测患者的*CYP2C19*基因型, 既可以提高药物疗效, 降低药物不良反应, 又可以避免无效用药造成的浪费, 确保个体化治疗指导下的合理使用, 具有重大的指导意义.

5 参考文献

1　Goh KL, Choi MG, Hsu PI, Chun HJ, Mahachai V, Kachintorn U, Leelakusolvong S, Kim N, Rani AA, Wong BC, Wu J, Chiu CT, Shetty V, Bocobo

同行评价
本文阐述质子泵抑制剂类PGx及与临床的关系, 观点较新颖.

JC, Chan MM, Lin JT. The Pharmacological and Safety Profile of Dexlansoprazole: a New Proton Pump Inhibitor - Implications for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in the Asia Pacific Region. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 Mar 1. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26932927 DOI: 10.5056/jnm15150]

2 Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of Helicobacter pylori infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 1199-1210 [PMID: 17924835]

3 王小众, 李丹. 质子泵抑制剂抑制细胞色素P450同工酶活性相关的不良反应. 中国处方药 2013; 11: 28-30

4 梁艳, 刘振华, 白清清, 陈虹. CYP2C19基因型与奥美拉唑治疗消化道溃疡疗效的相关性. 武警医学 2014; 25: 39-41

5 杨然, 马晓慧, 郭嘉华, 柳文媛. 药物代谢酶的特性. 中国新药杂志 2016; 25: 751-759

6 Seripa D, Pilotto A, Panza F, Matera MG, Pilotto A. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 457-474 [PMID: 20601196 DOI: 10.1016/j.arr.2010.06.001]

7 王一珂, 马旭, 焦园园, 邵宏, 张艳华. 药物基因组学个体化用药证据基础分析与评价. 中国药房 2016; 27: 1009-1012

8 Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. *Thromb Res* 2011; 128: 307-316 [PMID: 21592545 DOI: 10.1016/j.thromres.2011.04.010]

9 Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Zhang E, O'Hara N, Carr DF, Pritchard DM, Pirmohamed M. CYP2C19*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 195-203 [PMID: 23267857 DOI: 10.1038/clpt.2012.215]

10 Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63: 2739-2754 [PMID: 14664653]

11 Xie HG, Huang SL, Xu ZH, Xiao ZS, He N, Zhou HH. Evidence for the effect of gender on activity of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in a Chinese population. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 115-119 [PMID: 9170148]

12 Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, Bergmann TK, Halling J, Petersen MS, Weihe P, Edvardsen H, Kristensen VN, Brøsen K, Ingelman-Sundberg M. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1199-1205 [PMID: 20665013 DOI: 10.1007/s00228-010-0864-8]

13 Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, Camoin L, Moro PJ, Saut N, Gaborit B, Pankert M, Cohen W, Lambert M, Beguin S, Morange PE, Bonnet JL, Alessi MC, Cuisset T. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol* 2013; 111: 985-990 [PMID: 23340030 DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.12.013]

14 兰冰, 康龙丽. 细胞色素P450 2C19遗传多态性的研究进展. 国外医学医学医学地理分册 2015; 36: 159-164

15 Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 274-284 [PMID: 16563707 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.01.003]

16 Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 116-120 [PMID: 16822278 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02707.x]

17 Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 827-834 [PMID: 6641100]

18 Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, Yan FX, He N, Huang SL, Xu ZH, Zhou HH. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 604-609 [PMID: 9103550]

19 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106 DOI: 10.1007/s40264-014-0144-0]

20 Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, Nishimoto M, Hanai H, Kaneko E, Ishizaki T. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-561 [PMID: 10340921]

21 McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425 [PMID: 22803691 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x]

22 Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & amp; therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res* 2008; 127: 521-530 [PMID: 18765869]

23 Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1129-1137 [PMID: 24099474 DOI: 10.1111/apt.12492]

24 Zhang D, Yang M, Liu M, Zhang Y, Wang X, Xiao X, Liu H. Pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites after single intravenous doses in healthy Chinese subjects. *Xenobiotica* 2012; 42: 1156-1162 [PMID: 22612620 DOI: 10.3109/00498254.2012.687119]

25 Miura M, Tada H, Yasui-Furukori N, Uno T, Sugawara K, Tateishi T, Suzuki T. Pharmacokinetic differences between the enantiomers of lansoprazole and its metabolite, 5-hydroxylansoprazole, in relation to CYP2C19 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 623-628 [PMID: 15448955 DOI: 10.1007/s00228-004-0809-1]

26 严非, 夏春华, 熊玉卿. CYP2C19基因多态性对中国人体内兰索拉唑药代动力学及其5-羟基代谢通路的影响. 中国临床药理学和治疗学 2011; 16: 1397-1402
27 张韬, 辛汉, 矫正, 辛永宁, 张红, 夏春华, 徐文炜, 熊玉卿. CYP2C19基因多态性对兰索拉唑治疗胃溃疡临床疗效及不良反应的影响. 实用临床医学 2015; 16: 7-9
28 Hokimoto S, Akasaka T, Tabata N, Arima Y, Tsujita K, Sakamoto K, Kaikita K, Morita K, Kumagae N, Yamamoto E, Oniki K, Nakagawa K, Ogawa H. Impact of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in coronary heart disease patients during dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2015; 135: 1081-1086 [PMID: 25891840 DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.033]
29 陈东燕, 吴子刚, 林煜光, 孙艳荪, 乔珊, 鲁玉珍. 基因多态性对埃索美拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 国际消化病杂志 2011; 31: 177-180
30 吴航海, 王亚瑞, 黄杰. 幽门螺杆菌根除疗效与CYP2C19基因多态性的相关性研究. 北方药学 2015; 12: 114-115
31 Kuo CH, Hsu PI, Kuo FC, Wang SS, Hu HM, Liu CJ, Chuah SK, Chen YH, Hsieh MC, Wu DC, Tseng HH. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line Helicobacter pylori therapy: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 222-228 [PMID: 22984204 DOI: 10.1093/jac/dks361]
32 Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of Helicobacter pylori. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 243-270 [PMID: 10749519]
33 潘峻岩, 吕梅. CYP2C19多态性对奥美拉唑和泮托拉唑三联疗法治疗幽门螺旋杆菌疗效的影响. 中国医院药学杂志 2014; 34: 1845-1848
34 梁嘉碧, 陈奕伸, 卓飞霞, 田琳, 冯文周, 胡海棠, 秦湘红. 细胞色素P450 2C19基因多态性对雷贝拉唑的药效学影响. 北方药学 2015; 12: 101-102
35 Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Nakagawa K, Sugimura H, Ohashi K, Ishizaki T. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for Helicobacter pylori infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 341-348 [PMID: 11434512]
36 Behm BW, Peura DA. Dexlansoprazole MR for the management of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 439-445 [PMID: 21780890 DOI: 10.1586/egh.11.37]
37 Żochowska D, Wyzgał J, Pączek L. Impact of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms on the pharmacokinetics of cyclosporine and sirolimus in renal transplant recipients. *Ann Transplant* 2012; 17: 36-44 [PMID: 23018254]
38 Vardi M, Cryer BL, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Doros G, Liu Y, McIntosh AI, Cannon CP, Bhatt DL. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 365-374 [PMID: 26032114 DOI: 10.1111/apt.13260]
39 US Food and Drug Administration. Plavix (clopidogrel bisulfate) tablet. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2015. Available from: http: //www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225843.htm
40 Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-380 [PMID: 21511216 DOI: 10.1016/j.jcin.2010.12.009]
41 Kim DY, Park HJ, Lee YJ. Factors affecting voriconazole plasma concentrations in patients with invasive fungal infections. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 209-216 [PMID: 24424111 DOI: 10.5414/cp202014]
42 梁峰华, 孟冬梅, 谢慧, 肖翔林, 吕碧君, 陈文瑛. CYP2C19基因多态性对侵袭性真菌感染重症患者伏立康唑血药浓度的影响. 中国医院药学杂志 2015; 35: 1456-1461
43 Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, Miyakawa K, Nishimura S, Kasai R, Ikeda H, Takayama R, Mogami Y, Yamaguchi T, Terada K, Matsuda K, Inoue Y, Kagawa Y. Influence of CYP2C19 polymorphism and concomitant antiepileptic drugs on serum clobazam and N-desmethyl clobazam concentrations in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 305-312 [PMID: 23666564 DOI: 10.1097/FTD.0b013e318283b49a]
44 Kouga T, Shimbo H, Iai M, Yamashita S, Ishii A, Ihara Y, Hirose S, Yamakawa K, Osaka H. Effect of CYP2C19 polymorphisms on stiripentol administration in Japanese cases of Dravet syndrome. *Brain Dev* 2015; 37: 243-249 [PMID: 24819914 DOI: 10.1016/j.braindev.2014.04.003]
45 Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Tanaka T, Umemura K, Watanabe H, Miyajima H, Furuta T. Ability of rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from clopidogrel and low doses of aspirin depends on CYP2C19 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 879-885.e2 [PMID: 22542748 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.04.016]
46 Mookhoek EJ, Loonen AJ. Retrospective evaluation of the effect of omeprazole on clozapine metabolism. *Pharm World Sci* 2004; 26: 180-182 [PMID: 15230368]
47 Choi CI, Bae JW, Lee YJ, Lee HI, Jang CG, Lee SY. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 139-142 [PMID: 24346747 DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182a608a2]
48 Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Hauptmann M, van Schaik RH, Berns EM, Vermorken JB, van Diest PJ, Linn SC. CYP2C19 2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 649-655 [PMID: 23736997 DOI: 10.1007/s10549-013-2568-0]
49 Ruiter R, Bijl MJ, van Schaik RH, Berns EM, Hofman A, Coebergh JW, van Noord C, Visser

LE, Stricker BH. CYP2C19*2 polymorphism is associated with increased survival in breast cancer patients using tamoxifen. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1367-1375 [PMID: 21047200 DOI: 10.2217/pgs.10.112]
50 Assis J, Pereira D, Gomes M, Marques D, Marques I, Nogueira A, Catarino R, Medeiros R. Influence of CYP3A4 genotypes in the outcome of serous ovarian cancer patients treated with first-line chemotherapy: implication of a CYP3A4 activity profile. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 552-561 [PMID: 23936594]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳

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.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4467

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4467-4473
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响

刘海荣, 马 露, 唐 方, 张 勇, 杨 瑾

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 天津医科大学总医院中医科 天津市 300052

杨瑾, 天津中新药业集团有限公司乐仁堂制药厂 天津市 300193

刘海荣, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病中医药治疗方面的研究.

基金项目: 天津市科委科技创新专项基金资助项目, No. 06FZZDSH00405.

作者贡献分布: 本实验由刘海荣、马露、唐方及张勇共同设计; 研究过程由刘海荣、马露、唐方及张勇操作完成; 研究所用的试剂及设备由唐方与杨瑾提供; 数据分析由刘海荣与马露完成; 本论文写作由刘海荣完成; 唐方主要负责文章的审核、修改、校对及实验辅导.

通讯作者: 唐方, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院中医科. zhongyi3599@sina.com
电话: 022-60362762

收稿日期: 2016-08-31
修回日期: 2016-09-27
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats

Hai-Rong Liu, Lu Ma, Fang Tang, Yong Zhang, Jin Yang

Hai-Rong Liu, Lu Ma, Fang Tang, Yong Zhang, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Jin Yang, Zhongxin Pharmaceuticals Tianjin Lerentang, Tianjin 300193, China

Supported by: Special Fund for Science and Technology Innovation in Tianjin, No. 06FZZDSH00405.

Correspondence to: Fang Tang, Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Tianjin 300052, China. zhongyi3599@sina.com

Received: 2016-08-31
Revised: 2016-09-27
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To investigate whether *Radix Aucklandiae* has a protective effect against ulcerative colitis in rats to explain the action target of aromatic drugs in Weichangan pill.

METHODS

Forty male Wistar rats were randomly and equally divided into four groups: normal control group, 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) group, high dosage *Radix Aucklandiae* (MX20) group, and low dosage *Radix Aucklandiae* (MX10) group. Experimental colitis was induced in rats with TNBS and ethanol. The rats in the normal and TNBS groups were given distilled water by intragastric administration, while the rats in the MX20 and MX10 groups were given *Radix Aucklandiae* by intragastric administration, once a day, for 7 d. Disease activity index (DAI), colon macroscopic damage index (CMDI), histopathological changes, serum superoxide dismutase (SOD), plasma malondialdehyde (MDA), prostaglandin E_2 (PGE_2), and epidermal growth factor (EGF) contents, and intestinal trefoil factor (TFF_3) expression in the colon were compared between different groups.

RESULTS

Radix Aucklandiae significantly reduced the incidence of diarrhea and mucous, purulent, bloody stool and lowered DAI and CMDI

背景资料
溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种非特异性炎症性病变, 以结肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为主要病理特点, 被世界卫生组织公认为临床难治性疾病之一. 传统的西医治疗方法临床治疗效果欠佳, 而中医中药因可以发挥整体治疗优势且价格低廉近年来得到广泛研究, 并不断取得阶段性成果.

同行评议者
刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科; 王学美, 研究员, 北京大学第一医院中西医结合研究室; 钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

研发前沿

现代医学对于UC的病因及发病机制尚未完全明确, 但近阶段研究表明, 其发病可能与氧自由基(oxygen free radical, OFR)损伤、炎症递质激活、肠黏膜屏障受损等有密切的关系. 前期实验证实胃肠安丸通过发挥对肠黏膜屏障的保护作用显示了良好的抗炎效果, 且木香作为胃肠安丸代表药物在复方中所具有的调整胃肠动力与镇痛等作用靶点已得以证实, 但其在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵尚待进一步明确.

scores compared with the TNBS group. After *Radix Aucklandiae* treatment, varying degrees of repair of lesions in the colon epithelium occurred and ulcer area became narrower under a light microscope. In addition, *Radix Aucklandiae* increased the contents of SOD, EGF, and TFF_3, and lowered the contents of MDA and PGE_2 significantly.

CONCLUSION

Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats interprets the efficacy of aromatic drugs in Weichangan pill.

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

Key Words: Ulcerative colitis; *Radix Aucklandiae*; Weichangan pill; Rat

Liu HR, Ma L, Tang F, Zhang Y, Yang J. Protective effect of *Radix Aucklandiae* against ulcerative colitis in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4467-4473 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4467

摘要

目的

通过探讨木香对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠的干预作用机制, 阐释胃肠安丸“芳香化浊”药物作用靶点.

方法

清洁级Wistar♂大鼠40只随机分为4组, 分别为空白对照组(N)、模型组(C)、中药饮片高、低剂量组(MX20、MX10)每组10只, 采用2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇混合液灌肠法诱导实验性UC, 空白对照组和模型组以蒸馏水灌胃, 中药组以木香水煎剂灌胃, 2 mL/只, 1次/d, 连续7 d. 观察UC大鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠黏膜损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)及组织病理学变化、血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血浆丙二醛(malondialdehyde, MDA)、前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量及结肠肠三叶因子(intestinal trefoil factor, TFF_3)表达.

结果

木香可有效减轻UC大鼠腹泻次数及黏液脓血便, 降低DAI、CMDI积分. 光镜下可见病变结肠上皮呈不同程度修复, 溃疡面积缩小. 血清SOD、EGF、结肠TFF_3含量显著升高, 血浆MDA、PGE_2含量显著性降低.

结论

木香对UC的干预作用是胃肠安丸芳香化浊作用机制的科学阐释.

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 木香; 胃肠安丸; 大鼠

核心提要: 木香辛苦而温, 能升降诸气, 治一切气痛、呕逆反胃, 霍乱泻痢后重, 是胃肠安丸中理气止痛、芳香化浊的要药之一. 本实验选择其作为胃肠安丸君药的代表药物, 拟通过对其药理作用机制研究, 阐释胃肠安丸行气止痛、芳香化浊的药效物质基础.

刘海荣, 马露, 唐方, 张勇, 杨瑾. 木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4467-4473 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4467.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4467

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病, 是一种病因尚不十分清楚的以侵犯直肠和结肠黏膜及黏膜下层为主的非特异性炎症性病变, 临床以腹痛腹泻、里急后重、黏液脓血便为主要症状, 多呈持续性或反复性发作. 目前, 现代医学对于UC病因及发病机制尚未完全明确, 可能与遗传、免疫、感染、环境及精神等多种因素密切相关. 多种细胞因子参与结肠黏膜的炎症免疫反应, 与UC的发病及转归密切相关[1], 但越来越多的研究[2,3]表明, UC与氧自由基(oxygen free radical, OFR)损伤、炎症递质激活、肠黏膜屏障受损等有密切的关系. 由于传统的西医治疗药物价格昂贵不良反应多, 相对于单纯西医治疗, 中药、中西医结合疗法更具有优势[4]. 课题组前期实验[5-8]证实, 胃肠安丸可改善2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导结肠炎大鼠血清促炎因子肿瘤坏死因子-α、白介素(interleukin, IL)-6水平, 升高抑炎因子IL-10水平, 参与UC细胞因子网络的调控. 通过有效缓解UC大鼠结肠组织MUC2 mRNA高表达, 加强结肠表皮生长因子(epidermal growth factor,

表 1 DAI评分表

观察指标	DAI 计算				
	0分	1分	2分	3分	4分
体质量	不下降	1%-5%	5%-10%	10%-15%	>15%
大便性状	正常		松散但不黏肛周		腹泻
大便隐血	阴性		阳性		肉眼血便
DAI	以上3项得分的平均值				

DAI: 疾病活动指数.

相关报道
一些研究者认为木香在胃肠安丸抗腹泻治疗中发挥着重要作用, 离体肠平滑肌运动实验及体内小肠推进实验研究结果均显示木香提取物对正常及运动亢进的肠离体平滑肌均具有显著的抑制作用, 其机制与胃肠安丸抗腹泻作用一致.

EGF)表达, 刺激结肠黏蛋白合成与分泌, 提高黏蛋白硫酸化程度, 发挥对肠黏膜屏障保护作用. 有效抑制模型大鼠结肠组织相关炎症介质髓过氧化物酶、单核细胞趋化蛋白-1、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶2的含量, 显示了良好的抗炎效果.

作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物木香所具有的调整胃肠动力与镇痛等作用靶点已得以证实[9-12], 但其在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵尚有待进一步明确. 为此在明确实验药物木香主要成分及含量基础上, 采用TNBS/乙醇混合液灌肠法诱导实验性UC, 拟通过研究: (1)木香对UC大鼠症状的干预作用; (2)木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA含量的影响; (3)木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF含量的影响; (4)木香对UC大鼠结肠肠三叶因子(intestinal trefoil factor, TFF_3)表达的影响, 解析木香干预UC的作用机制, 用以阐释胃肠安丸“芳香化浊”药物作用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂Wistar大鼠40只, 体质量为200 g±20 g, 许可证号SCXK-(军)2009-003, 由中国人民解放军军事医学科学院动物实验中心提供. 云木香饮片购自安徽亳州市中药饮片厂, 由天津医科大学总医院中药房提供; 5%TNBS: 美国Sigma公司产品, 批号为109K5008; 无水乙醇(色谱纯): 天津市光复科技发展有限公司; 便潜血试剂: 珠海贝索生物技术有限公司产品; 冰醋酸: 天津市赢达稀贵化学试剂厂, 执行标准CB/T676 2007; MDA测试盒: 南京建成生物工程研究所; SOD测试盒: 南京建成生物工程研究所; 大鼠PGE_2酶联免疫分析试剂盒: EIAab公司; 大鼠EGF酶联免疫分析试剂盒: NeoBioscience公司; 兔抗大鼠TFF_3多克隆抗体: 美国Pro sci公司; 两步法免疫组织化学检测试剂盒: 武汉博士德生物工程有限公司. 石蜡切片机: 德国LEICARM2235; 光学显微镜: 日本OLYMPUS; 数字显微照相系统: 德国LEICADM3000B; EDTA-K2真空采血管: 湖北金杏科技发展有限公司产品; TL-18M台式高速冷冻离心机: 上海市离心机械研究所; SHY-2A水浴恒温振荡器: 江苏金坛市金城国胜实验仪器厂; 全自动酶标仪: Tecan-5082 Sunrise(Austria).

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备: 40只大鼠随机分为空白对照组(N)、模型组(C)、木香高、低剂量组(MX20、MX10)4组, 每组各10只. 依据文献[8]模型制备方法, 于造模前禁食24 h, 自由饮水. 腹腔注射10%水合氯醛3 mL/kg, 麻醉后倒悬位下将8号导尿管自肛门缓慢插入直肠约8 cm, 向肛管中缓慢注入TNBS混合溶液4 mL/kg, 继而注入空气0.5 mL, 实验大鼠取头低臀高位仰卧放置自然苏醒.

1.2.2 实验用药制备: TNBS溶液: 首先将无水乙醇与灭菌生理盐水等体积混合配制成50%乙醇溶液, 然后再将5%TNBS原液与50%的乙醇按等体积混合即得到含25 g/L TNBS和250 mL/ L乙醇的混合溶液. 灌胃液: 100 g木香饮片以1∶10加入蒸馏水, 常温浸泡30 min, 煎煮30 min, 100目过滤, 残渣加5倍量的蒸馏水, 复煎30 min, 100目过滤; 合并滤液, 浓缩至0.2 g/mL作为原液, 4 ℃冰箱储存备用. 自造模后第1天开始, 木香低、高剂量组分别灌胃给药1 g/kg•d、2 g/kg•d[相当于人体剂量(0.1 g/kg•d)的10倍、20倍]. 每日一次, 2 mL/只. 空白对照组、模型组给予等量蒸馏水灌胃. 连续7 d.

1.2.3 观察指标及检测: (1)疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: 自实验第1天, 每日观察并记录大鼠体质量、大便性状及

创新盘点

本文从明确胃肠安丸的药效基础和临床应用依据出发, 阐述了木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物的作用靶点及机制, 为胃肠安丸的临床应用提供实验基础和科学依据.

表 2 CMDI评分表

大体形态表现	评分
无损伤	0分
轻度充血, 水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡	1分
充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒状, 有糜烂或肠黏连	2分
高度充血水肿, 黏膜表面有坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径<1.0 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症	3分
在3分基础上溃疡最大纵径>1.0 cm或全肠壁坏死	4分

CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

表 3 各组DAI、CMDI评分比较 (mean ± SD)

分组	DAI评分	CMDI评分
N组	0	0
C组	1.42 ± 0.65[b]	3.38 ± 0.74[b]
MX20	0.45 ± 0.43[d]	1.50 ± 0.53[d]
MX10	0.46 ± 0.31[c]	1.75 ± 0.71[d]

[b]P<0.01 *vs* N组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* 模型组. N组: 对照组; C组: 模型组. DAI: 病活动指数; CMDI: 结肠黏膜损伤指数.

隐血状况, 按表1进行评分[13,14]; 并记录大鼠的精神状态, 活动度, 皮毛光泽度, 食欲等一般情况; (2)结肠黏膜损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)评分: 模型制备第7天, 实验大鼠禁食24 h, 10%水合氯醛麻醉处死. 分离肛门至盲肠末端的结肠段, 沿肠系膜纵轴剖开, 4 ℃生理盐水冲洗肠内容物, 迅速平铺于滤纸上. 按照表2[15]进行肉眼大体损伤评分; (3)标本采集: 腹腔注射麻醉后, 经腹主动脉采血10 mL, 4 ℃静置3 h, 4 ℃ 3000 r/min离心10 min, 分离血浆及血清. -20 ℃保存待测; (4)组织病理标本制备及观察: 取大鼠结肠病变处组织, 4%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 切片, 常规脱水, HE染色, 于光镜下观察结肠组织病理形态.

统计学处理 本实验应用SPSS17.0统计软件包进行数据分析处理, 所得结果用表示, 采用单因素方差分析及独立样本t检验, 比较各组资料间的差异, 方差齐组间两两比较采用LSD检验进行, 方差不齐组间比较用*Tamhane's T2*检验, P<0.05为具有统计学意义.

2 结果

2.1 木香对UC大鼠DAI、CMDI评分影响 N组大鼠精神状态及活动正常, 反应灵活, 皮毛光泽, 饮食自如, 颗粒样便, 便隐血阴性, 体质量有所增加. C组大鼠自实验开始进食量逐渐减少、腹泻、肉眼下黏液血便, 粪质稀薄、肛周污秽, 体质量呈不同程度下降, 伴有反应迟钝、蜷卧拱背、毛耸色转黄少光泽等症状. MX20、MX10干预后, UC大鼠腹泻及便血较模型组减轻, 体质量增加, 精神倦怠、毛耸等症状得到改善.

肉眼观察可见, N 组大鼠结肠黏膜光滑. C组大鼠结肠肠壁增厚; 黏膜充血、溃疡部位呈线状或灶状, 局部黏膜水肿、糜烂、坏死、增厚, 伴不同程度肠黏连及肠腔扩张. 与N组相比, C组DAI、MCDI评分显著性升高, 差异具有统计学意义(P<0.01)(表3).

MX20、MX10干预后, UC大鼠结肠充血水肿减轻, 肠黏连程度有所改善. 与C相比, MX20、MX10组DAI、MCDI评分降低, 具有统计学差异(P<0.05). MX20、MX10组比较, 未见显著量效差异(表3).

2.2 木香对UC大鼠结肠组织病理学影响及比较 光镜下(图1所示), N组结肠结构完整, 黏膜表面光滑, 腺体排列整齐, 未见炎性渗出; C组结肠黏膜层、黏膜下层甚至肌层大量炎性细胞浸润, 腺体结构紊乱、破坏, 杯状细胞减少, 腺体扩张, 腺上皮细胞增生, 黏膜层、黏膜下层充血水肿. MX20、MX10干预后结肠黏膜炎性病变特征较模型组明显减轻, 但未恢复至N组大鼠结肠黏膜形态. MX20、MX10组间结肠黏膜形态未见明显差异.

2.3 木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA的影响 与N组相比, C组血清SOD含量显著性降低, MDA含量显著性升高, 差异具有统计学意义(P<0.01). 与C组相对应, MX20、MX10干预后SOD含量的升高, MDA含量降低的差异, 具有统计学意义(P<0.05). 2组间未见统计学差异(P>0.05)(表4).

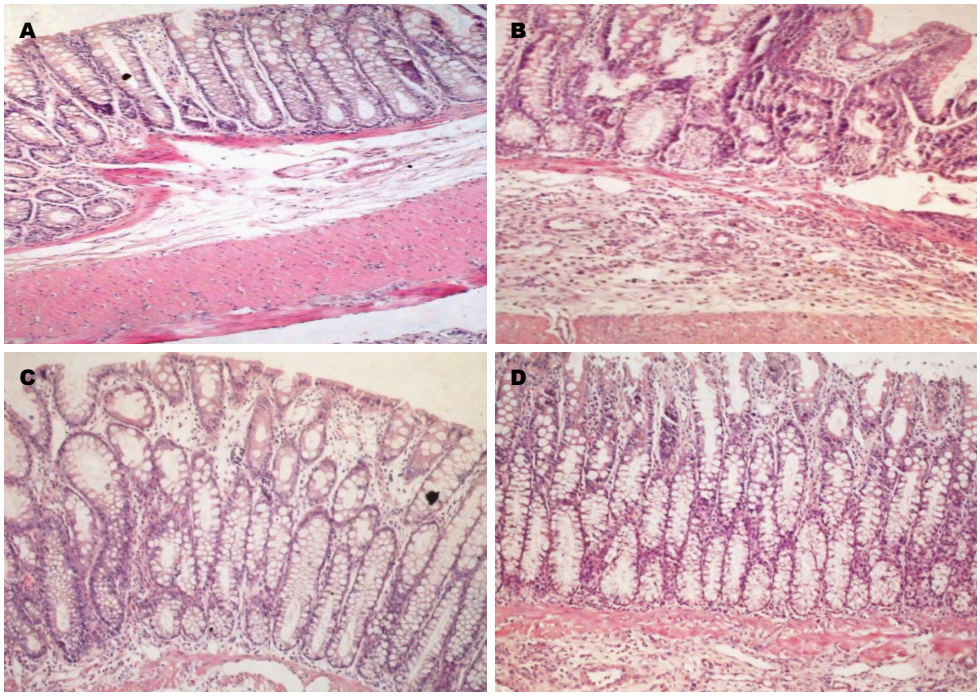


图 1　各组结肠组织HE染色(光镜100×). A: 正常组; B: 模型组; C: MX20; D: MX10.

表 4　各组大鼠血清SOD、血浆MDA、PGE_2、EGF含量及结肠TFF_3含量比较 (mean ± SD)

分组	SOD(U/mL)	MDA(μmol/g)	PGE_2(pg/mL)	EGF(pg/mL)	TFF_3(IOD值)
N组	137.41 ± 31.51	24.81 ± 1.51	278.65 ± 133.65	3.45 ± 2.78	3839.22 ± 932.48
C组	107.90 ± 8.86[b]	37.91 ± 15.64[b]	573.97 ± 68.44[b]	4.80 ± 5.56	4462.89 ± 537.37[b]
MX20	125.78 ± 30.76[d]	29.76 ± 11.24[d]	407.70 ± 219.45[c]	13.09 ± 4.49[d]	20275.18 ± 1883.19[d]
MX10	122.89 ± 26.77[c]	28.04 ± 20.05[c]	417.27 ± 211.60[c]	9.41 ± 3.16[c]	17431.28 ± 2789.69[c]

[b]P<0.01 *vs* N组; [c]P<0.05, [d]P<0.01 *vs* C组. N组: 对照组; C组: 模型组. SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; PGE_2: 前列腺素E_2; EGF: 表皮生长因子; TFF_3: 肠三叶因子.

2.4 木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF影响 与N组相比, C组血浆PGE_2含量显著升高, 具有统计学差异(P<0.05), 但血浆EGF含量未见显著性变化. MX20、MX10干预后, PGE_2含量显著性降低, EGF含量显著性升高, 与C组相比, 差异具有统计学意义(P<0.05). 2剂量组比较, PGE_2含量未见统计学差异, EGF含量差异具有统计学意义(表4).

2.5 木香对UC大鼠结肠TFF_3表达的影响 如表4所示, 与N组相比, C组结肠组织TFF_3含量没有明显变化, 无统计学差异(P>0.05). 与C组相比, 给予MX20、MX10大鼠TFF_3含量均有升高, 且MX20组差异具有统计学意义(P<0.05)(表4).

3 讨论

3.1 木香对UC大鼠症状的干预作用 本研究选用TNBS/乙醇混合液建立UC大鼠模型, 并给予木香水煎剂干预, 观察大鼠腹泻及黏液脓血便等症状的变化、结肠黏膜损伤程度及组织病理学改变情况. 由实验结果显示, 木香水煎剂干预后, UC模型大鼠腹泻及黏液脓血便等症状减轻, 二剂量组均呈现显著疗效(P<0.01); 结肠肠壁溃疡及充血水肿病变显著恢复. 证实: 木香能有效改善UC大鼠症状及结肠黏膜损伤程度, 且以高剂量疗效突出(P<0.01).

3.2 木香对UC大鼠血清SOD、血浆MDA的影响 UC时, 肠黏膜中大量的吞噬细胞从血液循环进入肠黏膜层和黏膜下层, 部分浸入肠道, 当其在吞噬异物或被激活后, 耗氧量增加, 产生的O_2直接导致黏膜细胞脂质过氧化损伤, 使黏膜通透性增加, 吞噬细胞活动加强, 从而导致OFR增加, 而OFR又能引起脂质过氧化而导

应用要点

本研究发现木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物可作用于结肠黏膜, 改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 从而阐释了胃肠安丸芳香化浊药物的作用机制, 可用于科学指导胃肠安丸的临床推广.

名词解释

氧自由基(OFR): 是一类具有高度化学反应活性的含氧基团, 其氧化作用强, 能引起脂质过氧化而导致组织和细胞的损伤. 在生理情况下, OFR不断生成, 体内抗氧化物质能及时将其清除, 保持其生成和降解处于动态平衡. 病理情况下, OFR产生过多或抗氧化系统功能减低, 均可使氧化作用增强, 过多的OFR作用于生物膜上的不饱和脂肪酸, 发生脂质过氧化反应, 使脂质过氧化物产生增多, 导致组织损伤进一步加重.

致组织和细胞的进一步损伤.

本实验模型大鼠外周血中MDA含量显著升高, SOD活性显著降低(P<0.01), 提示UC大鼠体内清除氧自由基的能力下降, 该结果与相关报道相一致[16-18], 进一步证实UC的免疫紊乱和自由基损伤发病学说. 各组给予木香后, MDA含量的降低, SOD活性的升高(P<0.01), 表明木香改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 是通过增强SOD活力, 促进机体对氧自由基的清除, 减轻或阻断组织的脂质过氧化反应, 从而减少氧自由基所实现.

3.3 木香对UC大鼠血浆PGE_2、EGF影响 当肠黏膜上皮屏障、肠道的免疫系统及肠道正常微生物的平衡遭到破坏, 肠黏膜受损后修复不当, 就会导致UC的发生[19-21]. 有研究发现, EGF在肠道黏膜损伤和修复中发挥着重要作用[22]已有临床实验证实EGF可刺激溃疡部位细胞代谢, 加速溃疡部皮肤的修复[23]. PGE_2是花生四烯酸代谢产物, 是重要的炎症因子, 可增加血管通透性而引起组织水肿, 致炎细胞浸润, 造成结肠黏膜炎症、组织破坏及溃疡形成[24]. 研究[25]显示, UC患者肠黏膜PGE_2含量显著增高, 且结肠黏膜PGE_2含量与黏膜炎症程度相关.

本实验结果显示模型大鼠血浆EGF含量虽未见显著降低, 但伴随血浆PGE_2含量显著性升高, 结肠黏膜炎症与损伤明显存在. 木香能够下调大鼠血浆中PGE_2表达水平, 而抑制炎性细胞, 减轻肠道炎症; 给予木香干预治疗, 血浆EGF含量显著提高, 提示, 其可能通过启动UC结肠黏膜组织的防御机制, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 刺激肠黏膜上皮细胞内DNA、RNA以及蛋白质的合成, 从而修复损伤的肠黏膜, 促进溃疡愈合, 减轻UC症状.

3.4 对UC大鼠结肠TFF_3表达的影响 三叶肽(trefoil peptide, TFF)又名黏液结合肽, 是近年来发现的一簇新型生长因子, 主要由乳癌相关肽(PS_2或TFF_1)、解痉多肽(SP或TFF_2)和肠三叶因子(ITF或TFF_3)组成. TFF因其抗蛋白酶的特性和对黏液糖蛋白的高亲和力, 而被认为在上皮细胞的重组、修复过程中发挥重要的作用. 根据目前的研究[26-28], TFF对胃肠黏膜可能的保护机制为: 形成并稳定黏膜屏障、调控黏膜上皮分化、调节免疫反应和促进胃肠黏膜重建.

本实验结果显示, 模型大鼠结肠黏膜TFF_3表达未见显著性增高. 提示: TNBS造模后8 d, 大鼠结肠黏膜可能处于修复早期, 自身的黏膜修复机制启动, 部分有利于修复的因素, 如TFF_3分泌开始增多. 给予木香治疗后, 结肠黏膜TFF_3表达明显上调(P<0.05), 提示药物的治疗作用可能在于增加结肠上皮细胞TFF_3的分泌从而促进受损区域上皮细胞的重建, 加快上皮细胞移行速度, 促进结肠炎损伤愈合.

总之, 胃肠安丸具有芳香化浊、行气止痛等功效, 临床常用于治疗各种感染性、非感染性腹泻所造成的恶心、呕吐、腹胀、腹泻等症状. 前期药效试验证实其具有综合性多靶点止泻和杀菌作用. 而木香作为胃肠安丸君药的芳香化浊类代表药物可作用于结肠黏膜, 改善结肠黏膜上皮细胞的损伤, 增强结肠黏膜屏障的防御机能, 从而阐释了胃肠安丸芳香化浊药物的作用机制.

本实验应用TNBS/乙醇法制备大鼠UC模型, 通过木香水煎剂干预治疗, 解析木香干预UC的作用机制, 明确在UC治疗中芳香化浊功效的科学内涵. 但实验中存在一些不足, 我们采用的是早在1989年Morris就已发明的经典模型, 其中TNBS致病机制是: 乙醇灼伤结肠黏膜后, TNBS与组织蛋白的赖氨酸ε-氨基团结合形成抗原, 使T淋巴细胞致敏, 导致与半抗原结合的动物自身细胞破坏, 从而引起肠道炎症[29]. 模型死亡率较高、灌肠液易漏出、动物个体差异较大, 以至部分数据SD较大. 实验组进行多次实验对比结果仍与前相似, 于是针对不足进行了改进: 以5%TNBS与50%乙醇溶液等体积混合后按4 mL/kg灌肠造模, 并在灌肠结束后使大鼠头低臀高位防止液体漏出. 改进后死亡率降低, 成模率升高, 但仍旧存在部分数据SD偏大问题, 有待后期实验进一步的完善.

4 参考文献

1 宋敏, 吴杰, 王萍. 老年溃疡性结肠炎的临床特点. 临床消化病杂志 2012; 24: 335-336
2 张芳艳, 毛新民, 武鸿莉, 哈木拉提·吾甫尔, 白丽, 易民, 张峰. 肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠的免疫学研究. 新疆医科大学学报 2004; 27: 367-369
3 郝微微, 马贵同. 溃疡性结肠炎发病机理的研究进展. 陕西医学杂志 2002; 31: 1100-1102
4 陈曦, 田耀洲, 夏军权. 溃疡性结肠炎治疗研究进展. 南京中医药大学学报 2013; 29: 293-296
5 胡瑞, 唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠血清电解质、VIP的影响. 陕西中医 2010; 7: 914-916
6 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对肠易激综合征大鼠消化酶、水通道蛋白的影响. 中国中药杂志 2010; 21: 2899-2903
7 胡瑞, 张桐茂, 唐方. 胃肠安丸对腹泻型肠易激综合

征大鼠的止泻作用及其机制研究. 中草药 2010; 12: 2039-2043
8 侯丽娟, 唐方, 王晓红, 孙晓萍. 溃疡性结肠炎模型的建立及影响因素. 世界华人消化杂志 2011; 19: 3242-3245
9 魏华, 彭勇, 马国需, 许利嘉, 肖培根. 木香有效成分及药理作用研究进展. 中草药 2012; 43: 613-620
10 张建春, 蔡雅明, 周德斌, 王沙沙. 木香的研究进展. 甘肃科技 2010; 20: 170-173
11 Bian ZX, Zhang GS, Wong KL, Hu XG, Liu L, Yang Z, Li M. Inhibitory effects of magnolol on distal colon of guinea pig in vitro. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 790-795 [PMID: 16595919]
12 王本祥. 现代中药药理与临床. 第1版. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004; 263-265
13 Steidler L, Hans W, Schotte L, Neirynck S, Obermeier F, Falk W, Fiers W, Remaut E. Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10. *Science* 2000; 289: 1352-1355 [PMID: 10958782]
14 陈迟, 冉志华, 萧树东. 普伐他汀对乙酸诱导大鼠结肠炎的治疗作用及其机制的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 1284-1288
15 Myers KJ, Murthy S, Flanigan A, Witchell DR, Butler M, Murray S, Siwkowski A, Goodfellow D, Madsen K, Baker B. Antisense oligonucleotide blockade of tumor necrosis factor-alpha in two murine models of colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 411-424 [PMID:12490618 DOI: 10.1124/jpet.102.040329]
16 龚燕芳, 屠振兴, 张文俊, 许国铭, 李兆申, 满晓华. 溃疡性结肠炎和一氧化氮合酶的表达. 中华消化杂志 2004; 24: 50-50
17 庞艳华, 郑长青, 王轶淳, 李晓东, 李丰. IL-4和IL-13在溃疡性结肠炎中的表达. 胃肠病学和肝病学杂志 2005; 14: 410-412
18 Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germenis AE, Potamianos SP. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mUCosal damage? *Growth Factors* 2010; 28: 461-466 [PMID: 20969541 DOI: 10.3109/08977194.2010.527967]
19 Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gast roenterol Hepatol* 2007; 4: 92-101 [PMID: 17268544 DOI: 10.1038/ncpqasthep0687]
20 段建华, 晏春根. 肠黏膜屏障研究进展. 实用医学杂志 2004; 20: 212-214
21 Hecht G. Innate mechanisems of epithelial host defense; spotlight on intestine. *Am J Physiol* 1999; 277: C351-C358 [PMID: 10484321]
22 张燕, 罗予. 肠道黏膜受损及保护机制的研究进展. 中国微生态杂志 2010; 22: 85-87
23 Hui WM, Chen BW, Kung AW, Cho CH, Luk CT, Lam SK. Effect of epidermal growth factor on gastric blood flow in rats: possible role in mucosal protection. *Gastroenterology* 1993; 104: 1605-1610 [PMID: 8500716]
24 吕根法, 张文惠, 吴玉章, 肖光夏. 前列腺素E2抑制T细胞活化的机制. 免疫学杂志 2002; 18: 224-226
25 严浩林, 李宗权, 孙鑫香. 结肠黏膜电位差及前列腺素E2测定对肠易激综合征的诊断意义. 内镜 1993; 10: 97-99
26 张跃. 三叶肽对胃肠道黏膜保护作用的研究进展. 临床消化病杂志 2000; 12: 238-240
27 聂时南, 李兆申, 屠振兴, 许国铭. 三叶肽对胃肠道黏膜损伤的保护作用. 胃肠病学 2001; 6: 187-189
28 聂时南, 李兆申, 屠振兴, 许国铭. 三叶肽与胃黏膜保护研究进展. 中华消化杂志 2002; 22: 108-110
29 张海燕, 黄穗萍, 黄邵刚, 张向飞, 王静. 祛湿法对实验性溃疡性结肠炎大鼠黏膜损伤的影响. 时珍国医国药 2010; 21: 354-356

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

同行评价

本研究探讨木香对UC大鼠的干预作用机制, 结果发现木香可有效减轻UC大鼠腹泻次数及黏液脓血便, 降低疾病活动指数、结肠黏膜损伤指数积分. 光镜下可见病变结肠上皮呈不同程度修复, 溃疡面积缩小. 血清超氧化物歧化酶、表皮生长因子、结肠肠三叶因子含量显著升高, 血浆丙二醛、前列腺素E_2含量显著性降低, 对临床推广应用胃肠安丸提供了科学依据.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4474

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4474-4478
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用

肖宝来, 田 夫

背景资料
自1997年Goh等报道用腹腔镜进行远端胃切除(Billroth Ⅱ式)以来, 国内外腹腔镜技术用于胃手术的报道逐渐增多, 吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用. 通常在Billroth Ⅱ式吻合后以丝线或微乔可吸收线加固缝合以减少出血和吻合口瘘的风险, 目前加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等, 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实.

肖宝来, 田夫, 荆州市第一人民医院 长江大学附属第一医院胃肠外科 湖北省荆州市 434000

肖宝来, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤外科治疗的研究.

作者贡献分布: 此课题设计与研究过程由肖宝来与田夫共同完成; 数据分析与论文写作由肖宝来完成.

通讯作者: 肖宝来, 主治医师, 434000, 湖北省荆州市沙市区航空路8号, 荆州市第一人民医院; 长江大学附属第一医院胃肠外科. xiaodiwen@126.com
电话: 0716-8115072

收稿日期: 2016-09-01
修回日期: 2016-09-27
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer

Bao-Lai Xiao, Fu Tian

Bao-Lai Xiao, Fu Tian, Department of General Surgery, First People's Hospital, First Affiliated Hospital of Changjiang University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Correspondence to: Bao-Lai Xiao, Attending Physician, Department of General Surgery, First People's Hospital, First Affiliated Hospital of Changjiang University, 8 Hangkong Road, Jingzhou 434000, Hubei Province, China. xiaodiwen@126.com

Received: 2016-09-01
Revised: 2016-09-27
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To compare the short-term curative effect and safety of different ways to strengthen the suture line of gastrointestinal anastomosis in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was performed of the clinical data for 327 gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy with Billroth Ⅱ reconstruction from June 2008 to June 2016, including 119 cases with internal reinforcement after gastrointestinal anastomosis, 155 cases with external reinforcement, and 53 cases without reinforcement. Total operative time, intraoperative blood loss, time to ambulation, time to anal exhaust, time to intake of semifluid food, and length of hospital stay were compared by *t*-tests between different groups. Postoperative complications and mortality were compared using χ^2 test or Fisher's exact probability method.

RESULTS

Total operative time, intraoperative blood loss, time to ambulation, time to anal exhaust, time to intake of semifluid food, and length of hospital stay had no statistical differences between the three groups ($P > 0.05$). The total postoperative complication rates of the internal reinforcement, external reinforcement and non-reinforcement groups were 13.4% (16/119), 9.0% (14/155) and 22.6% (12/53), respectively, and there was no statistically significant difference between the groups (P

同行评议者
管小青, 教授, 主任医师, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科; 邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

= 0.121). The non-reinforcement group had a significantly higher incidence of anastomotic bleeding than the other two groups (χ^2 = 7.046, P = 0.03). The non-reinforcement group had a higher incidence of anastomotic fistula than the other two groups, but there was no statistically significant difference (χ^2 = 6.130, P = 0.05).

CONCLUSION

The application of internal or external reinforcement after gastrointestinal anastomosis in laparoscopic assisted radical gastrectomy for GC can reduce the incidence of postoperative complications and increase surgical safety.

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

Key Words: Laparoscopy; Gastrointestinal anastomosis; Gastrectomy

Xiao BL, Tian F. Clinical application of internal or external reinforcement suture in gastrointestinal reconstruction after laparoscopic assisted radical gastrectomy for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4474-4478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4474.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4474

摘要

目的

探索腹腔镜胃癌手术器械吻合后加固缝合方法, 比较不同方法安全性及短期效果.

方法

回顾性分析2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科行腹腔镜辅助远端胃癌根治术Billroth Ⅱ式胃肠吻合327例患者的临床资料. 胃肠吻合后腔内加固缝合组119例, 腔外加固缝合组155例, 未加固缝合组53例; 对比观察3组手术的总手术时间、术中出血量、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、术后住院时间. 采用SPSS17.0软件进行统计学处理, 住院时间的组间比较采用t检验, 3组患者术后并发症及病死率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验, P<0.05为差异有统计学意义.

结果

3组患者在术中出血量、手术时间、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、住院时间均无统计学意义(P>0.05); 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组并发症发生率分别为13.4%(16/119)、9.0%(14/155)和22.6%(12/53), 差异不具有统计学意义(P = 0.121); 未缝合组吻合口出血显著高于其他2组(χ^2 = 7.046, P = 0.03); 未缝合组吻合口瘘高于其他2组, 但差异无统计学意义(χ^2 = 6.130, P = 0.05).

结论

腹腔镜辅助胃远端癌根治术应用吻合器行Billroth Ⅱ式吻合后手工加固缝合吻合口可降低术后吻合口出血并发症, 增加手术的安全性.

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

关键词: **腹腔镜检查**; **胃肠吻合**; **胃切除术**

核心提要: 腹腔镜辅助胃癌根治术后消化道重建通过腹壁辅助小切口操作, 使用吻合器行胃肠吻合可降低手术难度, 提高吻合质量. 在器械吻合之后行手工加固缝合吻合口可降低术后吻合口出血并发症, 进一步增加手术的安全性.

肖宝来, 田夫. 腔内外加固缝合在腹腔镜辅助胃癌消化道重建中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4474-4478 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4474.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4474

0 引言

自1997年Goh等报道用腹腔镜进行远端胃切除(Billroth Ⅱ式)[1,2]以来, 随着腹腔镜技术的发展, 国内外腹腔镜技术用于胃手术的报道逐渐增多, 成为目前的研究热点, 手术的安全性和疗效也得到广泛认可[3-6]. 吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用, 通常在Billroth Ⅱ式吻合后以丝线或微乔可吸收线加固缝合以减少出血和吻合口瘘的风险[7-11], 目前加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等[12,13], 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实. 本研究回顾性分析2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科行腹腔镜辅助远端胃癌根治术Billroth Ⅱ式吻合327例患者的临床资料, 以探讨合理的加固缝合方式.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2008-06/2016-06长江大学附属第一医院胃肠外科收治行腹腔镜远端胃癌根治

研发前沿

消化道重建有很多不同术式, 其中一些还存在争议. 腹腔镜下远端胃癌手术技术临床上已经成熟, 作者在此基础上进行胃空肠Billroth Ⅱ式吻合后加固吻合口方式的临床研究, 以期降低吻合口出血、吻合口瘘等风险, 为临床医生开展消化道重建手术提供参考.

相关报道

为了更好地规范消化道重建技术, 2008年由中华医学会外科学分会外科手术学学组组织撰写发表了一系列相关共识, 对消化道重建手术技术及缝合材料的选择进行总结和规范. 近年来赵玉沛教授等在上述共识基础上结合近年重建技术的进步和手术器械的发展, 选取了相对成熟并具有代表性的术式进行了总结和规范, 重新撰写消化道重建技术专家共识, 发表《消化道重建基本原则与基本技术》等一系列文章, 为临床医生开展消化道重建手术提供了规范化的指导依据.

创新盘点

吻合器行消化道重建在腹腔镜辅助远端胃癌根治术中已广泛应用, 目前吻合口加固缝合的方法有胃腔内缝合、胃腔外缝合等, 其缝合方式对疗效影响尚需研究证实. 本研究表明, 加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 是一有效且有一定必要性的辅助措施.

表 1　327例胃癌3组患者临床病理资料比较 (*n*)

分组	*n*	性别		年龄(岁)	合并症[1]		分化程度			
		男	女		有	无	高分化	中分化	低分化	未分化
腔内缝合组	119	83	36	56.1 ± 8.3	30	89	48	55	10	6
腔外缝合组	155	104	51	55.0 ± 9.7	38	117	59	67	19	10
未缝合组	53	40	13	54.6 ± 8.2	15	38	24	25	3	1
检验值		χ^2 = 0.216		*t* = 0.745	χ^2 = 0.285		χ^2 = 0.408			
*P*值		0.895		0.632	0.836		0.892			

[1]包括高血压病、糖尿病、心脑血管病、慢性阻塞性肺病、肺结核等.

术Billroth Ⅱ式吻合患者327例, 男227例, 女100例; 年龄32-76岁, 平均年龄为54.7岁±6.2岁. 所有患者术前均行胃镜及病检和胃CT检查确诊为远端胃癌, 病理类型均为腺癌. 本组病例纳入标准: (1)术前远端胃癌诊断明确; (2)早期及进展期胃窦癌, 无腹主动脉周围明显肿大淋巴结, 无远处转移(M0); (3)行腹腔镜辅助远端胃癌根治术、病理学诊断为R0切除; (4)排除中转开腹患者. Billroth Ⅱ式吻合后不同加固缝合方式分组: 119例患者采用胃腔内加强缝合(腔内缝合组), 155例采用胃腔外加强缝合(腔外缝合组), 53例腔内腔外均未加强缝合(未缝合组). 3组患者临床病理资料的差异均无统计学意义(表1).

1.2 方法 静脉吸入复合麻醉下行腹腔镜远端游离, 血管处理和淋巴结清扫, 上腹正中辅助切口(5-6 cm)行远端胃切除, 吻合器重建消化道. 本组消化道重建均采用强生29 mm管形吻合器行结肠前Billroth Ⅱ氏吻合. 于Treitz韧带下15-20 cm处空肠对系膜侧切开置入29 mm管形吻合器钉砧头, 荷包缝合固定, 行空肠残胃后壁吻合, 吻合口直径29 mm; 吻合完毕后采用3种不同缝合方式处理吻合口. 腔内缝合组: 通过远端胃壁切口, 拉钩牵开显露胃肠吻合口, 以3-0丝线行间断“8”字缝合, 缝合边距约3 mm, 针距间隔约3 mm, 缝合深度达全层, 缝合完毕以直线型缝合器离断胃远端; 腔外缝合组: 直线型缝合器离断胃远端, 然后以3-0丝线于胃肠吻合口处浆肌层“8”字缝合吻合口、缝合边距约3 mm, 针距间隔约3 mm; 未缝合组: 吻合完成后, 未行缝合加强.

1.3 术后观察与随访 记录3组患者手术相关指标, 包括手术时间、术中出血量; 术后恢复指标包括术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、术后住院时间; 统计术后近期并发症吻合口瘘、出血、狭窄, 腹腔出血, 肠梗阻情况; 术后采用门诊复诊或电话随访, 随访内容包括有无胃排空障碍、反流性食管炎、体质量、影像和内镜资料、肿瘤标志物等. 随访时间至2016-08, 比较术后并发症发生率.

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计学处理, 总手术时间、术中出血量、术后短期指标的组间比较采用*t*检验; 术后并发症及病死率的比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法检验, *P*<0.05有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者手术相关指标及术后恢复指标的比较 3组患者在手术时间、术中出血量、术后下床时间、肛门恢复通气时间、进食半流质时间、住院时间差异无统计学意义, 未缝合组的手术时间较腔内缝合组、腔外缝合组两组短8-16 min(表2).

2.2 术后并发症发生情况 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组并发症发生率分别为13.4%(16/119)、9.0%(14/155)和22.6%(12/53), 差异不具有统计学意义(*P* = 0.121); 腔内缝合组和腔外缝合组及未缝合组胃肠吻合口瘘(经消化道碘水造影证实)发生率分别为0.8%(1/119)、0.6%(1/155)和5.7%(12/53), 未缝合组1例胃肠吻合口瘘患者死亡, 未缝合组吻合口瘘高于其他2组, 但差异无统计学意义(χ^2 = 6.130, *P* = 0.05); 未缝合组吻合口出血显著高于其他2组, 差异有统计学意义(χ^2 = 7.046, *P* = 0.03)(表3).

3 讨论

1997年, Goh等首次将腹腔镜胃癌D2根治术

应用要点

本文结果提示胃空肠Billroth Ⅱ式吻合使用器械吻合后加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 可操作性强, 易于学习. 为临床医生外科实践中提供借鉴和参考, 患者短期随访良好, 值得临床应用与推广.

表 2　腹腔镜下远端胃根治术Billoth Ⅱ式不同加固缝合各组各项指标的比较

分组	腔内缝合组(n = 119)	腔外缝合组(n = 155)	未缝合组(n = 53)	检验值	P值
总手术时间(min)	248.1 ± 84.1	240.3 ± 85.2	232.5 ± 82.6	1.192	0.373
术中出血量(mL)	128.4 ± 19.5	125.3 ± 20.6	125.7 ± 21.3	0.978	0.528
术后下床时间(d)	1.8 ± 1.5	1.8 ± 1.4	1.7 ± 1.6	0.206	0.891
肛门恢复排气时间(d)	2.9 ± 1.3	2.8 ± 1.4	2.9 ± 1.5	0.236	0.863
进流食时间(d)	3.6 ± 0.7	3.6 ± 1.1	3.7 ± 1.2	0.648	0.617
术后住院时间(d)	8.0 ± 2.2	8.1 ± 2.0	8.0 ± 2.3	0.150	0.928

表 3　327例胃癌患者不同加固缝合方式各组术后并发症及病死率的比较 n(%)

分组	腔内缝合组(n = 119)	腔外缝合组(n = 155)	未缝合组(n = 53)	χ^2值	P值
吻合口漏	1(0.8)	1(0.6)	3(5.7)	6.130	0.050
吻合口出血	1(0.8)	2(1.3)	4(7.5)	7.046	0.030
吻合口狭窄	2(1.7)	2(1.3)	1(1.9)	0.396	0.820
腹腔内出血	1(0.8)	0(0)	2(3.8)	4.951	0.084
肠梗阻	2(1.7)	1(0.6)	0(0)	1.142	0.565
胃排空障碍	4(3.4)	2(1.3)	1(1.9)	0.328	0.883
反流性食管炎	3(2.5)	4(2.6)	1(1.9)	0.357	0.836
切口感染	2(1.7)	2(1.3)	0(0)	0.944	0.624
手术死亡数	0(0)	0(0)	1(1.9)	4.317	0.115
总并发症	16(13.4)	14(9.0)	12(22.64)	4.183	0.121

名词解释

胃肠器械吻合：胃肠道手术中采用吻合器械代替传统手工操作离断和缝合以完成消化道重建，此方式可以提高吻合质量，减少手术时间.

用于治疗进展期胃癌, 取得了良好的近期疗效[14,15]. 2007年, Kitano等多中心大样本回顾性研究提示, 腹腔镜技术治疗早期胃癌有良好的长期生存率[14-18]. 随着淋巴结清扫技术的提高, 腹腔镜器械及胃肠吻合器械的更新, 腹腔镜胃癌手术在世界范围迅速发展, 其肿瘤根治效果和微创性得到越来越多外科医生的认同[19-23]. 综合研究[24-26]表明腹腔镜辅助远端胃癌根治术后行Billroth Ⅱ式吻合术安全可行, 其并发症发生率与开腹手术相当, 显示了较好的近期疗效.

腹腔镜辅助远端胃癌根治术主要步骤包括病灶切除, 淋巴结清扫, 消化道重建, 其中消化道重建是胃癌手术的关键步骤, 他与患者术后近期疗效和远期生活质量密切相关[27]. 目前腹腔镜辅助远端胃切除术后Billroth Ⅱ式重建是最普及、最经典的术式[28]. 腹腔镜手术较常用的方法是借用辅助切口, 将胃提出腹腔外, 切除远端胃, 应用29 mm管型吻合器行Billroth Ⅱ式吻合, 研究[29]表明吻合器可缩短手术时间, 降低手术难度, 且吻合安全可靠. 我们近10余年的时间提示, 使用吻合器行Billroth Ⅱ式重建后, 最主要的吻合口并发症主要是吻合口出血、狭窄、漏等. 虽然有证据表明吻合器消化道重建并发症发生率上明显低于手工吻合, 但器械吻合依然有一定的吻合口并发症出现, 因此我们认为可考虑在器械吻合完成后行手工加固缝合. 通过本回顾性研究我们认为在器械行胃肠吻合后行吻合口内或外的加固缝合有一定的必要性且容易操作, 与未缝合组比较手术时间虽有少许增加(P>0.05), 但吻合口出血并发症明显减少(P<0.05), 说明吻合口腔内或腔外二种加固缝合方式均具有降低术后吻合口并发症风险, 有良好的近期疗效.

吻合器避免了手工缝合繁杂的操作, 减少了手术时间和胃肠暴露时间, 术后胃肠功能恢复快. 在临床应用中快速发展, 他适应于绝大多数情况下的胃肠吻合[30,31]. 但吻合器有其器械的固定及局限性, 临床应用需选择其适用范围, 根据组织厚度, 血供等选择不同的钉仓或成钉高度. 为了确保器械重建后吻合口质量, 应适当地在吻合后加行腔内的黏肌层缝合及腔外的浆肌层缝合, 以降低吻合口出血和吻合口漏的风险. 本研究3组病例在术后下床活动时间, 肛门恢复通气时间, 进食流食时间上基本相同, 无明显差异.

同行评价

本文为临床病例资料的回顾性分析. 该研究的手术方法有助于临床医生预防上述的并发症, 具有一定的实用性和重要意义.

腹腔镜辅助胃癌根治术后消化道重建通过腹壁辅助小切口操作, 技术要求较高, 使用吻合器行胃肠吻合可降低手术难度, 提高吻合质量. 在器械吻合之后行手工加固缝合吻合口可进一步增加手术的安全性. 本研究表明, 加强缝合可降低胃肠吻合术后发生吻合口出血的风险, 是一种有效且有一定必要性的辅助措施.

4 参考文献

1 黄昌明, 陆俊. 局部进展期胃上部癌腹腔镜淋巴结清扫的评价与策略. 第三军医大学学报 2013; 35: 1896-1899

2 Goh PM, Khan AZ, So JB, Lomanto D, Cheah WK, Muthiah R, Gandhi A. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 83-87 [PMID: 11330389 DOI: 10.1097/00129689-200104000-00003]

3 支永发, 高军林. 腹腔镜辅助下远端胃癌根治术(D2)的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3835-3838

4 艾尔哈提·胡赛音, 阿力木江·阿布力米提, 张文斌, 迪力旦·纳斯尔, 潘德光. 腹腔镜下胃癌手术对患者免疫功能及凝血功能的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 262-266

5 苏志坚, 林周. 腹腔镜与开腹根治性全胃切除术治疗老年性Ⅱ、Ⅲ型胃食管结合部癌的近期疗效比较. 实用临床医药杂志 2014; 18: 85-87

6 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]

7 牟一平. 完全腹腔镜胃癌根治术消化道重建方式的选择及技巧. 腹腔镜外科杂志 2012; 17: 339-341

8 于建平, 韩晓鹏, 刘宏斌, 苏琳, 李坤. 腹腔镜下行全胃和近侧胃切除治疗胃上部癌的疗效对比. 重庆医学 2014; 28: 3716-3717

9 赵玉沛, 张太平. 消化道重建基本原则与基本技术. 中国实用外科杂志 2014; 34: 197-204

10 张太平, 王天笑, 赵玉沛. 上消化道重建手术缝线材料的合理选择. 中国实用外科杂志 2012; 32: 669-671

11 戚峰, 刘彤, 王鹏志. 胃切除消化道重建方式与术后并发症. 中国实用外科杂志 2013; 33: 337-339

12 谢平, 钱海, 吴小昌, 谈正华. 胃腔内缝合止血在胃肠器械吻合中的显效观察(附60对比报告). 浙江中医药大学学报 2013; 37: 410-411

13 高成满. 胃腔内缝合止血的临床应用与分析. 河北联合大学学报(医学版) 2012; 14: 376-377

14 孟德斌, 李钧, 翟刚, 党学义. 腹腔镜辅助胃癌D2根治术与开腹胃癌D2根治术治疗进展期胃癌疗效对比分析. 中国药物与临床 2014; 14: 1413-1414

15 余佩武, 罗华星. 腹腔镜胃癌手术应用前景. 中华消化外科杂志 2012; 11: 45-48

16 汪大田, 张亚铭, 马军, 汤代彬, 袁建伟, 蒋鹏. 腹腔镜根治性全胃切除术的技术难点. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 187-189

17 许田恩, 樊文娟, 姜雷, 关泉林. 腹腔镜与传统开腹手术治疗早期胃癌安全性和可行性系统评价. 中国实用外科杂志 2013; 33: 1038-1043

18 董帅军, 韩保卫, 李朝辉, 孙生安. 腹腔镜胃癌手术与开腹手术治疗早期胃癌患者的疗效比较. 中国临床实用医学 2015; 6: 58-59

19 余佩武, 郝迎学. 我国腹腔镜胃癌手术现状与未来发展. 浙江医学 2016; 54: 159-162

20 20杨宏, 崔明, 邢加迪, 张成海, 姚震旦, 张楠, 苏向前. 腹腔镜辅助胃癌根治术的临床疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 234-240

21 李国新. 中国腹腔镜胃癌外科临床研究现状. 中华消化外科杂志 2016; 15: 27-30

22 李业云, 彭泉, 张明金, 赵成功. 腹腔镜胃癌根治术154例临床分析. 中国微创外科杂志 2014: 14: 402-404

23 赵永亮, 余佩武. 腹腔镜全胃切除术后消化道重建方式的探讨. 第三军医大学学报 2013; 35: 1907-1909

24 马有伟, 刘宏斌, 韩晓鹏, 阎龙, 于建平. 毕Ⅱ式联合Braun吻合与单纯毕Ⅱ式吻合在全腹腔镜下远端胃癌根治术中的疗效比较. 中国普外基础与临床杂志 2016; 3: 311-314

25 罗运生, 夏涛, 李威. 腹腔镜辅助行II, III期胃癌根治术临床分析. 中国普通外科杂志 2013; 22: 509-511

26 楼珍燕. 开腹与腹腔镜辅助远端胃癌D2根治术近远期疗效的对比研究. 浙江创伤外科 2015; 20: 913-915

27 尹刚, 张能维, 阿民布和, 许光中, 孙志鹏. 腹腔镜远端胃癌根治术的基础及临床应用. 实用临床医药杂志 2015; 19: 114-115

28 杜建军. 全腹腔镜下远端胃切除术消化道重建的术式和实践. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2014; 8: 32-35

29 季加孚, 季鑫. 应该重视胃癌根治术后的消化道重建. 中华胃肠外科杂志 2013; 16: 104-108

30 李国新, 王亚楠. 胃癌全胃切除术的重建术式选择. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2010; 42: 123-130

31 毛宏铭. 吻合器与传统手工缝合在胃癌根治术中的应用研究. 实用癌症杂志 2014; 29: 426-428

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4479

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4479-4483
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制

叶 芳, 颜 胜

叶芳, 颜胜, 建德市中医院消化内科 浙江省杭州市 311600

叶芳, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文实验由叶芳设计; 叶芳与颜胜共同完成实验并总结; 颜胜完成数据处理工作; 文章由叶芳写作完成.

通讯作者: 叶芳, 主治医师, 311600, 浙江省杭州市建德市新安江街道健康北路1号, 建德市中医院消化内科.
1633206513@qq.com

收稿日期: 2016-08-23
修回日期: 2016-09-28
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms

Fang Ye, Sheng Yan

Fang Ye, Sheng Yan, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Fang Ye, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1 Jiankang North Road, Xin'anjiang Street, Hangzhou 311600, Zhejiang Province, China. 1633206513@qq.com

Received: 2016-08-23
Revised: 2016-09-28
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To investigate the relationship between blood concentration of rabeprazole sodium enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms.

METHODS

Three hundred volunteers were randomly selected from June 2012 to August 2015 at Jiande Hospital of Traditional Chinese Medicine. At 12 h after each of the volunteers took 20 mg of rabeprazole sodium enteric-coated tablets, blood samples were collected to measure blood drug concentration by high performance liquid chromatography (HPLC). Thereafter, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, and *CYP2C19*17* mutations were detected. Based on the genotype, volunteers were divided into different groups to compare pharmacokinetic parameters between different groups.

RESULTS

Genotype analysis showed *CYP2C19*1/*1* (homEMs) in 60 cases, *CYP2C19*1/*2* (hetEMs) in 200, and *CYP2C19*2/*2* (PMs) in 40. No *CYP2C19*17* genotype was detected. Pharmacokinetic parameters were analyzed, which revealed no significant differences in T_{max} in the three groups ($P > 0.05$). However, $t_{1/2}$ was significantly different in any two groups ($P < 0.05$). AUC_{0-1} and $AUC_{0-\infty}$ showed a significant difference between patients with *CYP2C19*1/*1* genotype and those with *CYP2C19*1/*2* or *CYP2C19*2/*2* ($P < 0.05$). C_{max} between patients with homEMs and hetEMs genotypes differed significantly ($P < 0.05$).

CONCLUSION

HPLC is a simple, accurate and suitable

背景资料
雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的K^+-ATP、H^+中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性. K^+-ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效.

同行评议者
蒋波涛, 副主任医师, 广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

研发前沿
雷贝拉唑对*CYP2C19*基因活性的抑制能力较弱, 但*CYP2C19*突变基因携带者的AUC出现了明显升高. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性. 最新研究发现, *CYP2C19*等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传.

method for the study of pharmacokinetics of rabeprazole sodium enteric-coated tablets. *CYP2C19* gene polymorphisms have an influence on the blood concentration and pharmacokinetics of rabeprazole enteric-coated tablets.

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

Key Words: Rabeprazole sodium enteric-coated tablets; *CYP2C19* gene polymorphism; Pharmacokinetics; Determination of plasma drug concentration

Ye F, Yan S. Association between blood concentration of rabeprazole enteric-coated tablets and *CYP2C19* gene polymorphisms. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4479-4483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4479

摘要

目的
对雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的相关性进行研究.

方法
随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的300名志愿者, 让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度; 在此之后, 分别对所有受试者的等位基因*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*17*突变情况进行检测, 并依据检测的基因型将志愿者分为不同的表现型组, 再根据基因型和血药浓度研究不同表现型组中药动学参数存在的差异.

结果
将300名志愿者的血药浓度数据进行统计分析, 结果显示其基因型表现情况为: *CYP2C19*1/*1*(homEMs, 60例)、*CYP2C19*1/*2*(hetEMs, 200例)、*CYP2C19*2/*2*(PMs, 40例), 无CYP2C19*17这一基因型. 对药动学参数进行对比分析, 结果发现3组中的T_{max}并无明显变化(P>0.05); 任意两组进行对比, $t_{1/2}$均有显著差异(P<0.05); 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 肠溶片参数AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$均存在较大差异(P<0.05); C_{max}在homEMs、hetEMs两组中差异显著(P<0.05).

结论
HPLC法在研究雷贝拉唑钠肠溶片人体药动学方面具有简便、准确的优点; *CYP2C19*基因多态性对雷贝拉唑钠肠溶片的$t_{1/2}$、AUC、C_{max}均有影响.

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

关键词: 雷贝拉唑钠肠溶片; *CYP2C19*基因多态性; 药动学; 血药浓度测定

核心提要: 本文采用高效液相色谱法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 从这3个等位基因入手, 探讨雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性相关性进行分析, 并得出相关结论.

叶芳, 颜胜. HPLC法对雷贝拉唑钠肠溶片血药浓度与*CYP2C19*基因多态性调控机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4479-4483 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4479.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4479

0 引言
雷贝拉唑主要通过化学方法修饰胃壁细胞膜上的K^+-ATP、H^+中的-SH基团, 从而抑制相关酶的活性[1-3]. K^+-ATP的能力与质子泵抑制剂的酸活化率密切相关, 经研究发现, 雷贝拉唑钠肠溶片的酸活化速率远高于其他抑制剂, 并且可以快速起效. 在很大程度上, 质子泵抑制剂的代谢程度取决于*CYP450*酶, 而与其他的PPIs相比, 雷贝拉唑的代谢受到*CYP2C19*基因的基因型差异影响因素最小. 雷贝拉唑*CYP2C19*基因的依赖性并不是很强, 且其主要通过非酶途径代谢, 进而形成硫醚雷贝拉唑[4-6]. 目前研究表明, 雷贝拉唑对*CYP2C19*基因活性的抑制能力较弱, 但*CYP2C19*突变基因携带者的AUC出现了明显升高. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 其编码基因含有较高的多态性并且可以遗传给下一代并且含有较高的多态性. 研究[7,8]发现, *CYP2C19*等位基因的遗传具有独立性, 并且在同一个位点两个突变基因也可以独立遗传. 除此之外, *CYP2C19*中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; *CYP2C19*基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性[9-12]. 由于*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对*CYP2C19*17*的研究较少, 故本课

相关报道
有研究报道, *CYP2C19*中酶的活性取决于酶含量的多少, 两者呈正相关趋势; *CYP2C19*基因的多态性也从另一方面反映着酶的多态性.

表 1 单剂量口服雷贝拉错钠肠溶片20 mg后平均血药浓度 (μg/L)

时间(h)	mean	SD
1	0	0
2	28.365	78.201
3	226.127	189.476
4	317.768	198.163
5	187.242	106.235
6	87.736	58.143

题从这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2012-06/2015-08建德市中医院征集的健康志愿者300名, 检测所有受试者的等位基因*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*、*CYP2C19*17*突变情况, 并依据检测的基因型, 将志愿者分为不同的表现型组. 对象纳入标准[13]: (1)过往疾病史; (2)血常规、尿常规均正常, 心电图检测合格; (3)实验开始前24 h内未服用药物; (4)签订知情同意书. 对象排除标准[14]: 有严重疾病者或血尿常规检测、血生化检测不符者. 雷贝拉唑钠肠溶片(20 mg, 10片/盒, 成都迪康药业有限公司); 去离子水(佛山市普天宇信水处理设备有限公司); TG16-WS台式高速离心机(上海卢湘仪仪器有限公司); 台式冷冻离心机(西安中团生物科技有限公司); 超纯水制造系统(北京泽祥永兴科技有限公司); BCD-330WTV美的冰箱.

1.2 方法

1.2.1 实验方案: 本次实验采取自身对照、随机交叉等方法, 将检测合格的300名志愿者禁食12 h后取清晨空腹血保存, 1 d后让这些志愿者各自服用20 mg雷贝拉唑钠肠溶片, 并在12 h后收集血样, 用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定血药浓度. 服药期间禁止抽烟饮酒, 禁止服用其他药物. 试验后对受试者进行血、尿常规检测, 记录其临床症状.

1.2.2 血浆中雷贝拉唑钠测定方法: 储备液的配制[15-17]: 选取雷贝拉唑钠肠溶片20 mg, 溶解于NaOH-乙腈中, 储存在50 mL容量瓶内; 工作溶液配置: 取适量的雷贝拉唑储备液, 定容与25 mL容量瓶内, 并将工作液按照倍数进行稀释. 含药样品配制: 取适量的雷贝拉唑钠肠溶片, 按照制备工作液的方法制备A号工作液以及工作储备液. 取适量的储备液和A号工作液在正常血浆中定容至50 mL, 混合均匀.

1.2.3 *CYP2C19*基因分型: (1)将10 mL的红细胞裂解液加入离心管中, 再把5 mL左右标准血样加入其中, 混合均匀后离心, 倒去上层清液; 进行红细胞裂解, 再将重悬的白细胞团分散并加入5 mL细胞核裂解液, 混合均匀后加入饱和氯化钠溶液1.5 mL, 搅拌均匀之后离心; 再取上层清液5 mL, 加入等体积异丙醇, 得絮状DNA沉淀物, 再将DNA沉淀、漂洗、晾干、重新水化溶解; (2)引物不能过长, 碱基应随机地分布在引物中, GC的含量一般控制在40%-60%. DNA测序的原理是双脱氧链终止法. 高温状态下, 在一定反应物中, DNA的双联裂解, 再降温至合适温度, 使得引物与模板链结合起来, 进行PCR扩增. 获得足够产物后加入适量去离子水, 通过毛细管电泳法进行DNA测序.

统计学处理 采用SPSS20.0软件对3组药动学参数数据进行分析, 用HPLC法测定雷贝拉唑及其代谢产物的浓度, 用3P87软件分析药时曲线数据, 数据用mean±SD表示, 结果以P<0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 雷贝拉唑钠血药浓度测定结果 将测得的300名受试志愿者的血药浓度进行分析, 参与受试者单剂量口服雷贝拉错钠肠溶片20 mg后其平均血药浓度如表1.

2.2 口服雷贝拉唑钠肠溶片后受试者的药动学参数 依据基因型分型的结果, 将纳入分析的志愿受试者分为3组, 即*CYP2C19*1/*1*(homEMs, 60例)、*CYP2C19*1/*2*(hetEMs, 200例)、*CYP2C19*2/*2*(PMs, 40例), 药动学参数如表2. 由表2数据可知, 受试志愿者的药动学参数T_{max}的均值比为1.0∶1.0∶1.2, 进行对比后差异无统计学意义(P>0.05). 除此之外, 其他的药动学参数均值比都呈现PMs>hetEMs>homEMs趋势, 且差异具有统计学意义(P<0.05).

2.3 药动学参数多重比较 在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中, 雷贝拉唑钠肠溶片参数AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$均存在较大差异对比结果具有统计学意义(P<0.05); C_{max}在homEMs、hetEMs两组中差异显著且差异具

创新盘点

*CYP2C19*2*、*CYP2C19*3*等位基因主要在中国患者临床上出现, 并且对*CYP2C19*17*的研究较少, 故本研究以这3个等位基因入手, 研究雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的关系.

应用要点

*CYP2C19*基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数. 服用肠溶片后, 药动学AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异; 而$t_{1/2}$在任意两组之间均存在较大差异; 除此之外, C_{max}在homEMs和hetEMs两组之间差异明显.

名词解释
雷贝拉唑钠肠溶片药品: 属于消化系统, 老年患者用药. 本药主要通过肝脏代谢, 一般高龄者功能低下, 会产生不良反应, 当不良反应严重时, 要暂停用药.

表 2　3组受试者口服雷贝拉唑钠肠溶片后药动学参数

参数	homEMs	hetEMs	PMs	均值比
n	60	200	40	
AUC_{0-1}	705.84 ± 162.56	987.61 ± 178.36	1552.15 ± 812.65	1.0 : 1.3 : 2.0
$AUC_{0-\infty}$	725.24 ± 163.87	1012.68 ± 170.65	1637.85 ± 780.25	1.0 : 1.3 : 2.2
$t_{1/2}$	0.84 ± 0.16	1.06 ± 0.16	2.31 ± 0.73	1.0 : 1.4 : 2.6
C_{max}	375.88 ± 75.23	542.14 ± 97.93	558.42 ± 404.27	1.0 : 1.4 : 3.0
T_{max}	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.7	4.2 ± 1.7	1.0 : 1.0 : 1.2

表 3　药动学参数多重比较

雷贝拉唑钠肠溶片	*n*	α = 0.05的子集		
		1	2	3
AUC_{0-1}(Ln)				
homEM	60	6.450		
hetEM	200		6.780	–
PM	40		7.234	
显著性		1.000	0.107	
$AUC_{0-\infty}$(Ln)				
homEM	60	6.778		
hetEM	200		6.305	–
PM	40		7.614	
显著性		1.000	0.057	
T_{max}(Ln)				
homEM	60	0.197		
hetEM	200		0.041	
PM	40			0.892
显著性		1.000	1.000	1.000

有统计学意义(P<0.05)(表3).

3 讨论

由于雷贝拉唑钠具有不稳定性, 使得在建立方法学建立之前需要对其稳定性进行考察. 本课题从临床的状况入手, 对雷贝拉唑钠在血浆的采集与分离方面所遇到的一系列问题, 并将光照因素考虑在内, 在保证雷贝拉唑钠稳定的前提下用HPLC法测定血药浓度, 大大提高了测得结果的准确性. 临床实验方面, 本课题采用自身对照的方法, 比较准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程. DNA的提取方法步骤简单、操作方便, 不仅节约了大量时间, 而且提取出高纯度的DNA. 采用毛细管电泳法进行DNA测序, 提高了测量的准确率[17-20]. *CYP2C19*是一个含有将近500个氨基酸的多肽, 属于肝脏细胞色素P450酶系列的一种[20-24]. 之所以对*CYP2C19*基因型进行研究, 是因为其纯合子、杂合子和突变基因型对药物在体内的代谢作用具有显著性差异, 正常情况下, PMs组个体的血药浓度明显高于EMs组, 因此在服用等量的雷贝拉唑钠肠溶片时, PMs组更容易引发不良反应[25-27]. 此外, EMs组在等量雷贝拉唑钠肠溶片治疗时, 也可能因血药浓度过低而失败, 并且*CYP2C19*的不同基因型导致受试者的药动学参数也有所差别.

统计结果显示, *CYP2C19*基因型能够影响雷贝拉唑钠肠溶片的药动学参数. 由数据分析得, 服用肠溶片后, 药动学参数AUC_{0-1}、$AUC_{0-\infty}$在homEMs、hetEMs和homEMs、PMs中存在较大差异, 且对比结果具有统计学意义; 而$t_{1/2}$在任意两组之间均存在较大差异且差异具有统计学意义; 除此之外, C_{max}在homEMs和hetEMs两组之间差异明显, 且结果具有统计学意义. *CYP2C9*、*CYP2C19*酶是细胞色素P450系统中重要的药物代谢酶, 共同参与许多重要药物的体内代谢. 该基因具有高度多态性, 在基因编码区和非编码区存在许多碱基突变, 这种突变会进一步影响酶活性, 导致酶底物药物清除率发生改变, 从而导致药品不良反应的发生[28-30].

总之, 本课题采用HPLC法测定样品, 获得了准确的血药浓度, 进而完成了对雷贝拉唑钠肠溶片与*CYP2C19*基因多态性的相关性研究. 研究结果表明*CYP2C19*基因的多态性明雷贝拉唑钠肠溶片的$t_{1/2}$、C_{max}、AUC有影响, 但由于本次试验并未对*CYP2C19*的其他等位基因进行研究, 故在今后的实验中还需进行更为全面的考察.

4 参考文献

1 杨海斌, 周贤斌. 雷贝拉唑钠肠溶片在幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡中的疗效、安全性及优势分析. 中国医院药学杂志 2015; 35: 2123-2126
2 于丽秀, 周莹, 黎维勇, 吴建才. 比较空腹及餐后雷贝拉唑钠肠溶微丸型胶囊的人体生物利用度. 中国医院药学杂志 2015; 35: 1474-1478
3 Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, Yin X, Hou Y. Combination Use of Clopidogrel

and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 Aug 10. *[Epub ahead of print]*[PMID: 27512080 DOI: 10.1177/1074248416663647]

4 Román M, Ochoa D, Sánchez-Rojas SD, Talegón M, Prieto-Pérez R, Rivas Â, Abad-Santos F, Cabaleiro T. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1893-1901 [PMID: 25495411 DOI: 10.2217/pgs.14.141]

5 陈珲, 蔡泓敏, 冯端浩, 赵冠人. CYP2C9和CYP2C19基因多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展. 中国药物应用与监测 2014; 11: 240-244

6 刘雯, 苗佳. CYP2C19基因多态性与个体化治疗的研究进展. 华西医学 2014; 29: 2382-2386

7 Vicente J, González-Andrade F, Soriano A, Fanlo A, Martínez-Jarreta B, Sinués B. Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 1267-1272 [PMID: 24430292 DOI: 10.1007/s11033-013-2971-y]

8 Saber M M, Boroumand M, Behmanesh M. Investigation of CYP2C19 allele and genotype frequencies in Iranian population using experimental and computational approaches. *Thromb Res* 2014; 133: 272-275 [PMID: 24315317 DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.005]

9 Stingl J, Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med* 2015; 277: 167-177 [PMID: 25297512 DOI: 10.1111/joim.12317]

10 Chan MY, Tan K, Tan HC, Huan PT, Li B, Phua QH, Lee HK, Lee CH, Low A, Becker RC, Ong WC, Richards MA, Salim A, Tai ES, Koay E. CYP2C19 and PON1 polymorphisms regulating clopidogrel bioactivation in Chinese, Malay and Indian subjects. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 533-542 [PMID: 22462746 DOI: 10.2217/pgs.12.24]

11 袁红宇, 王永庆, 张宏文, 孟玲, 郝琨. 雷贝拉唑抑制胃酸分泌的药动学–药效学结合研究. 医药导报 2014; 33: 699-702

12 王彬, 薛玉生, 倪四峰, 于亮, 尚福军. 替格瑞洛与氯吡格雷的药效观察及与CYP2C19基因多态性的关系. 中华老年多器官疾病杂志 2016; 15: 35-38

13 钟皎, 赵文艳. 反相高效液相色谱法测定人血浆中雷贝拉唑钠浓度. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 751-753

14 Wang RG, Zhu XZ, Song W. Pharmacokinetics of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in Macaca mulatta. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 1998; 19: 50-53 [PMID: 10375759]

15 Skierka JM, Black JL. Analysis of compound heterozygous CYP2C19 genotypes to determine cis and trans configurations. *Pharmacogenomics* 2014; 15: 1197-205 [PMID: 25141895 DOI: 10.2217/pgs.14.72]

16 He LN, Yang AH, Cui TY, Zhai YR, Zhang FL, Chen JX, Jin CH, Fan YW, Wu ZJ, Wang LL, He X. Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity. *Xenobiotica* 2015; 45: 361-372 [PMID: 25815638 DOI: 10.3109/00498254.2014.984794]

17 Li X, Wang X, Li Y, Yuan M, Zhu J, Su X, Yao X, Fan X, Duan Y. Effect of exposure to acute and chronic high-altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in rats. *Pharmacology* 2014; 93: 76-83 [PMID: 24557547 DOI: 10.1159/000358128]

18 孟正丽. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑钠药动学影响的研究. 成都: 西南交通大学, 2014

19 西娜, 赵冠人, 王雪明, 李倩. CYP2C19基因多态性对雷贝拉唑与奥美拉唑四联治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效的影响. 临床药物治疗杂志 2015; 13: 36-40

20 牛春燕, 罗金燕, 木尼拉, 王学勤. CYP2C19基因多态性与质子泵抑制剂对消化性溃疡患者抑酸效应的关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2151-2155

21 梁嘉碧, 陈奕伸, 卓飞霞, 田琳, 冯文周, 胡海棠, 秦湘红. 细胞色素P4502C19基因多态性对雷贝拉唑的药效学影响. 北方药学 2015; 12: 101-102

22 郭宝磊, 符伟国, 郭大乔, 史振宇, 王利新, 唐骁, 李炜淼. CYP2C19基因多态性与下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后再缺血的相关性研究. 中华普通外科学文献(电子版) 2015; 9: 11-15

23 Oestreich JH, Best LG, Dobesh PP. Prevalence of CYP2C19 variant alleles and pharmacodynamic variability of aspirin and clopidogrel in Native Americans. *Am Heart J* 2014; 167: 413-418 [PMID: 24576527 DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.028]

24 Yoshimura H, Kaikita K, Ono T, Iwashita S, Nakayama N, Sato K, Horio E, Tsujita K, Kojima S, Tayama S, Hokimoto S, Ogawa H. Lack of association between peri-procedural myocardial damage and CYP2C19 gene variant in elective percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2015; 30: 572-579 [PMID: 24781308 DOI: 10.1007/s00380-014-0516-5]

25 Jeong TD, Kim SM, Kim HJ, Lee W, Kwon SU, Min WK, Kang DW, Chun S. CYP2C19 genotype and early ischemic lesion recurrence in stroke patients treated with clopidogrel. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 440-446 [PMID: 25529343 DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.014]

26 曹艮元, 闫国强. 20例不稳定型心绞痛治疗无效病人的氯吡格雷抵抗及CYP2C19基因多态性分析. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 248-249

27 林云安. CYP2C19基因多态性对质子泵抑制剂联合阿莫西林与左氧氟沙星三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 广州: 广州医科大学, 2015

28 张日华, 赵福军, 汤琪云, 倪金良, 张国新. 细胞色素P450 2C19基因多态性对以质子泵抑制剂为基础的三联疗法根除幽门螺杆菌疗效的影响. 中华消化杂志 2010; 30: 98-101

29 刘东波, 李淑英, 李泽华, 刘欢欢, 常卫利, 郎艳, 郭慧荣. 细胞色素P450酶2C19基因多态性与艾司西酞普兰临床效应的关系. 中国临床药理学杂志 2013; 29: 887-889

30 叶林虎, 孔令提, 肖冰心, 王倩, 何晓曦, 曹方瑞, 常琪. LC-MS/MS同时测定5种探针底物代谢产物和快速评价细胞色素P450同工酶的活性. 中国药物警戒 2013; 10: 263-268

同行评价

本文准确地反映了雷贝拉唑钠在受试者体内的药动学数据变化过程, 具有一定的学术价值.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4484

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4484-4490
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析

齐向娟, 史宝欣, 江 勇

背景资料
幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)已被确认为与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌等多种疾病密切相关, 我国*H. pylori*的感染率较高, 且抗生素的滥用导致*H. pylori*耐药的问题更为突出, 有必要寻找一种适合于我国人群的根除方案.

齐向娟, 史宝欣, 天津医科大学护理系 天津市 300070

江勇, 天津医科大学第二医院消化内科 天津市 300211

齐向娟, 主管护师, 主要从事内科护理学研究.

作者贡献分布: 本文课题设计由江勇完成; 数据分析由齐向娟、江勇及史宝欣共同完成; 论文写作由齐向娟与江勇完成.

通讯作者: 史宝欣, 教授, 300070, 天津市和平区气象台路22号, 天津医科大学护理系. shibaoxin88@126.com
电话: 022-83336909

收稿日期: 2016-08-28
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis

Xiang-Juan Qi, Bao-Xin Shi, Yong Jiang

Xiang-Juan Qi, Bao-Xin Shi, Department of Nursing, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Yong Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Bao-Xin Shi, Professor, Department of Nursing, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. shibaoxin88@126.com

Received: 2016-08-28
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy, safety and ulcer healing rate of furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in China.

METHODS

Randomized controlled trials (RCTs) of furazolidone-based first-line therapy for *H. pylori* infection were identified from PubMed (1990-01/2016-05), EMBASE (1990-01/2016-05), Wanfang Data (1990-01/2016-05) and VIP Data (1990-01/2016-05). The quality of included RCTs was assessed, and mea-analysis was conducted with RevMan5.2.4 software.

RESULTS

Among ten included RCTs involving 1904 patients, the *H. pylori* eradication rate was 84.66% in the furazolidone group and 81.92% in the control group (RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08). For the per protocol (PP) analysis, the eradication rates of the furazolidone group and control group were 85.55% and 83.07%, respectively (RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07). The incidence rate of side effects was 12.73% in the furazolidone group and 12.68% in the control group (RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, P = 0.97). The ulcer healing rates in the furazolidone group and control group were 91.92% and 92.78%, respectively (RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, P = 0.59).

CONCLUSION

With similar efficacy, safety and the ulcer healing rate as the control group has, the furazolidone-based therapy could be recommended as a first-line therapy for *H. pylori* infection in China. However, more high quality RCTs are needed to prove our finding.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng

同行评议者
靖大道, 教授, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 石振东, 副主任医师, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院; 周建奖, 教授, 贵阳医学院分子生物学重点实验室

Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: China; Furazolidone; *Helicobacter pylori*; Meta-analysis

Qi XJ, Shi BX, Jiang Y. Furazolidone-based first-line therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4484-4490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4484

摘要

目的

评价中国人群以呋喃唑酮为基础的方案在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)初次治疗中的疗效、安全性及溃疡愈合率.

方法

计算机检索PubMed(1990-01/2016-05)、EMBASE(1990-01/2016-05)、万方数据库(1990-01/2016-05)、维普中文科技期刊数据库(1990-01/2016-05), 收集中国人群以呋喃酮唑为基础的方案初次治疗*H. pylori*的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究, 评价纳入研究质量, 用RevMan5.2.4软件进行统计分析.

结果

共纳入10个RCT, 共包含患者1904例, 其中呋喃唑酮组958, 对照组946例. 呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的ITT分析分别为84.66%与81.92%, PP分析分别为85.55%与83.07%, 其RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08, RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07, *P*值分别为0.08、0.10; 呋喃唑酮与对照组不良反应发生率分别为12.73%与12.68%, 其RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, *P* = 0.97; 呋喃唑酮组与对照组溃疡愈合率分别为91.92%、92.78%, 其RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, *P* = 0.59.

结论

中国人群以呋喃唑酮为基础的方案在*H. pylori*初次治疗疗效与对照组相似, 溃疡愈合率、药物不良反应发生率与对照组相近, 可作为*H. pylori*一线治疗方案, 但还需高质量的RCT来进一步验证.

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

关键词: 中国; 呋喃唑酮; 幽门螺杆菌; Meta分析

核心提要: 为客观评价我国人群以呋喃唑酮为基础的方案初治幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的疗效、安全性及对溃疡愈合率的影响, 特收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验进行Meta分析, 以确定呋喃唑酮的安全性和疗效性.

齐向娟, 史宝欣, 江勇. 中国呋喃唑酮初治方案根除幽门螺杆菌效果的Meta分析. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4484-4490 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4484.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4484

研发前沿

因*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案. 但有研究提示该药不良反应较多, 且未见其在我国人群中的系统评价.

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)自1983年Warren和Marshall首次报道[1]以后, 世界各国学者相继开展了大量的基础及临床研究, 也已证实其与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等多种疾病密切相关[2,3]. 因此, 根除*H. pylori*是治疗与其相关的上消化道疾病的主要目标之一[4]. *H. pylori*胃炎京都全球共识[5]指出根除*H. pylori*的标准治疗是基于多种药物的联合疗法. 随着*H. pylori*对多种抗生素耐药率的不断上升, 目前*H. pylori*的根除率呈逐年下降趋势, 寻找一种根除率高、不良反应小, 且经济的根除方案迫在眉睫. 中国*H. pylori*的感染率超过50%[6], 且抗生素的滥用导致*H. pylori*耐药的问题更为突出, 有必要寻找一种适合于我国人群的根除方案. 由于*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案[7], 2012年全国*H. pylori*感染处理共识推荐将其列入四联根除治疗方案, 但有研究[8]报道呋喃唑酮不良反应多, 且未见我国人群疗效的系统评价, 为了更客观地评价我国人群中以呋喃唑酮为基础的治疗方案对初治*H. pylori*的疗效、对溃疡愈合率的影响及安全性情况, 现收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)进行Meta分析.

1 材料和方法

1.1 材料 应用计算机进行国外文献检索PubMed(1990-01/2016-05)、EMBASE

相关报道 Fukase等的Meta分析发现埃索美拉唑或雷贝拉唑联合其他的抗生素根除*H. pylori*效果更佳; 我国吴利俊的一项Meta分析也发现, 以不同的质子泵抑制剂组成的三联疗法为研究对象, 埃索美拉唑与雷贝拉唑*H. pylori*根除率最高, 二者根除率要高于兰索拉唑或奥美拉唑; 吕志发也有研究显示, 使用含呋喃唑酮、左氧氟沙星的四联疗法用于一线治疗, 其*H. pylori*根除率接近90%.

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数比(F/C)	试验组疗法	对照组疗法	疗程(d)	评分
Xiao等[9]2001	229/219	O+F+C	O+M+C	7	5
刘晓敏等[10]2003	94/97	O+F+C	O+M+C	7	4
方文胜[11]2003	41/37	O+F+A	O+M+A	7	3
叶英[12]2007	60/60	O+F+A	O+C+A	7	3
仵细雷[13]2007	110/110	L+F+A	L+C+A	7	4
何旭东等[14]2010	52/46	E+F+A	E+C+A	7	4
周青美等[15]2012	88/88	E+F+A	E+C+A	7	3
陈伟[16]2012	48/53	E+LZ+F+A	E+LZ+C+A	7	4
张志坚[17]2012	60/60	R+F+A	R+C+A	14	3
许瑞雪[27]2013	176/176	E+F+A	E+C+A	7	3

O: 奥美拉唑; L: 兰索拉唑; E: 埃索美拉唑; R: 雷贝拉唑; F: 呋喃唑酮; C: 克拉霉素; M: 甲硝唑; A: 阿莫西林; LZ: 丽珠得乐.

(1990-01/2016-05); 国内文献检索维普中文科技期刊数据库(1990-01/2016-05)、万方数据库(1990-01/2016-05). 英文检索词为: furazolidone、nitrofuran、furoxone、cianfrone、*Helicobacter pylori*、*H. pylori*、Hp, 并以China或Chinese限制. 中文检索词包括幽门螺杆菌、随机对照、痢特灵或呋喃唑酮等. 文种限英文和中文. 对检索到文献的参考文献进行再次检索, 必要时辅以手工检索.

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)纳入研究为RCT; (2)通过相关检查确诊为*H. pylori*现症感染的患者; (3)纳入研究方案中研究组与对照组均为三联或四联疗法, 其质子泵抑制剂及另一种抗生素或铋剂的种类、剂型、用量和疗程必须保持一致; (4)两组患者基线情况相似, 参与者近4 wk内未接受抗菌素或质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗, 均为初次治疗.

1.2.2 剔除标准: (1)剔除近4 wk内接受抗菌素或PPI治疗的研究; (2)剔除非初次根除*H. pylori*的研究; (3)剔除儿童、孕妇、严重肝肾功能不全的研究; (4)剔除重复发表的文献以及提供信息不完整的文献; (5)剔除低质量的随机对照研究.

1.2.3 结局指标: 以下1个及1个以上疗效评价指标: *H. pylori*根除率、溃疡愈合率及药物不良反应率.

1.2.4 质量评价: 文献的纳入由两名参研人员独立进行文献筛选, 如意见不统一时, 通过双方讨论解决或由第三者协助判断. 对纳入文献的质量进行Jadad评分, 评分标准参照以下3点: (1)随机化的方法以及方法恰当与否; (2)是否为盲法; (3)对退出和失访有无记录和处理. 分值范围为0-5分. 由两名研究者独立评分<3分者为质量较低的文献.

统计学处理 采用RevMan5.3软件进行统计分析. 对各研究的两组*H. pylori*根除率、溃疡愈合率及药物的不良反应进行分析. 若各研究间有足够的相似性时($P \geq 0.1$, $I^2<50\%$), 则采用固定效应模型进行合并分析. 若各研究间存在统计学异质性($P<0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 则采用随机效应模型进行合并分析. 统计量采用RR及95%CI, 效应量检验水平为$\alpha = 0.05$. 分别以纳入Meta分析的*H. pylori*根治率(ITT分析、PP分析)、溃疡愈合率及药物不良反应RR值为横坐标, 以SE(logRR)为纵坐标绘制漏斗图, 通过观察其对称性, 评估发表偏倚的影响. 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 检索结果 共检出相关文献951篇, 通过阅读文题和摘要后排除不符合纳入标准的文献911篇, 纳入12篇文献, 其中两篇为不同语种的重复发表, 另有两篇是同一项研究的重复发表, 各剔除1篇后, 最终纳入10个RCT[9-18]. 对纳入的文献进行Jadad评分, 纳入的文献评分均在3分及以上. 共纳入1904例患者, 其中呋喃唑酮组(研究组)含958例, 对照组含946例, 纳入研究的基本情况如表1.

2.2 *H. pylori*根除率比较 呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率的ITT分析为84.66%与81.92%, 各研究间无统计学异质性($P = 0.12$, $I^2 = 36\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分

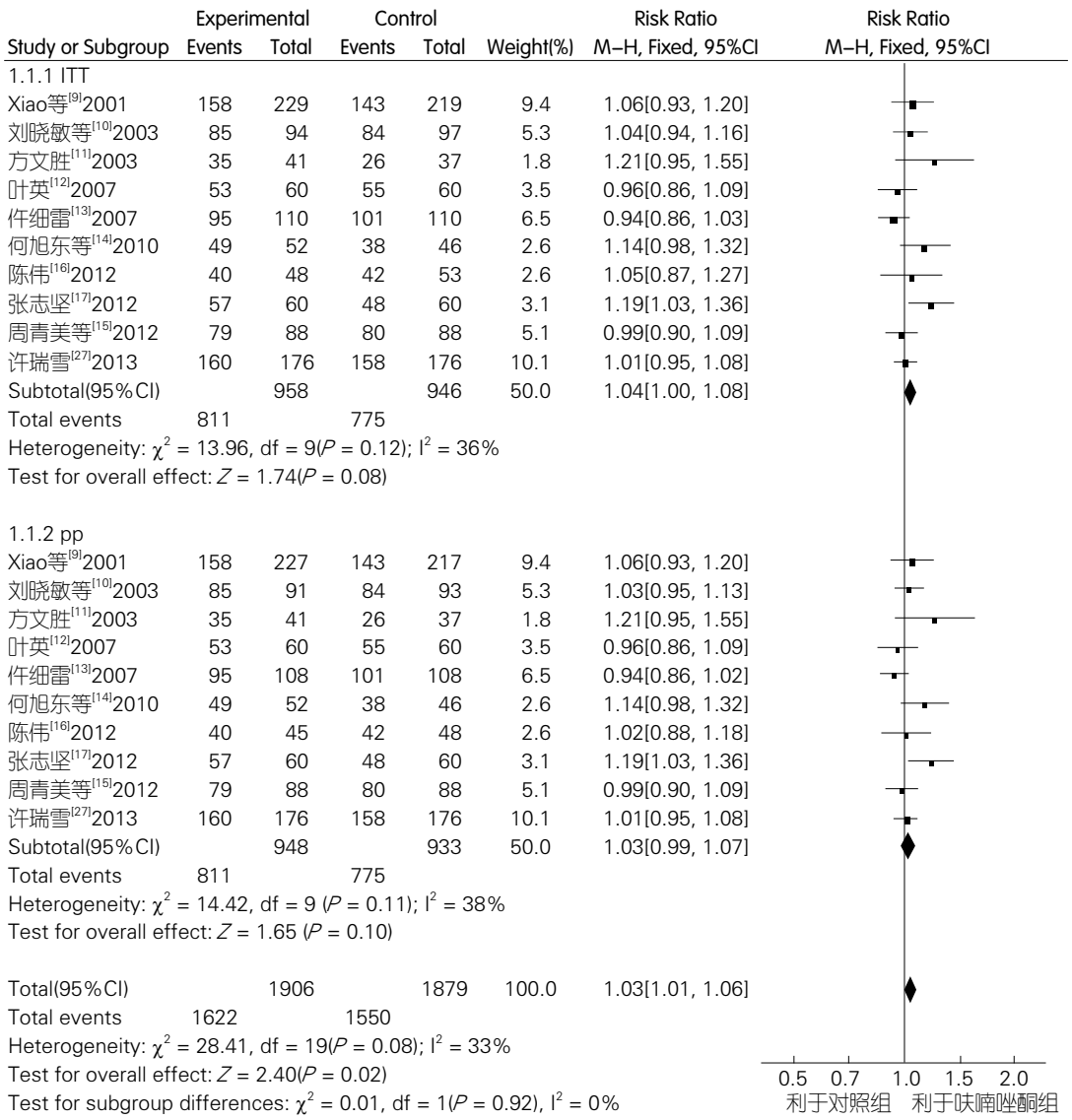


图 1 呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的Meta分析. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

创新盘点

因*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案, 但有研究报道呋喃唑酮不良反应多, 且未见我国人群疗效的系统评价, 为客观评价我国人群以呋喃唑酮为基础的方案初治*H. pylori*的疗效、安全性及对溃疡愈合率的影响, 特收集我国人群中以呋喃唑酮为基础的初次根治*H. pylori*的随机对照试验进行Meta分析.

析. 结果显示两组*H. pylori*根除率差异无统计学意义(RR = 1.04, 95%CI: 1.00-1.08, *P* = 0.08). 呋喃唑酮组有10例患者退出研究, 对照组有13例患者退出研究. 呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率的PP分析分别为85.55%与83.07%, 各研究间不存在统计学异质性(*P* = 0.11, I^2 = 38%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 两组间*H. pylori*根除率差异无统计学意义(RR = 1.03, 95%CI: 0.99-1.07, *P* = 0.10)(图1).

2.3 不良反应比较 10项研究均进行了不良反应报道. 常见药物不良反应主要包括胃肠道反应、头晕、口腔异味、乏力、发热、嗜睡等, 但反应均轻微, 一般不需特殊处理. 呋喃唑酮组与对照组不良反应发生率分别为12.73%(122/958)与12.68%(120/946), 各研究间无统计学异质性(*P* = 0.51, I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示两组药物不良反应发生率差异无统计学意义(RR = 1.00, 95%CI: 0.79-1.25, *P* = 0.97)(图2).

2.4 溃疡愈合率比较 对6项有关十二指肠球部溃疡为研究对象的溃疡愈合率进行分析, 发现呋喃唑酮组与对照组十二指肠球部溃疡愈合率分别为91.92%(523/569)与92.78%(527/568), 各研究间无统计学异质性(*P* = 0.86, I^2 = 0%), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示两组十二指肠球部溃疡愈合率差异无统计学意义(RR = 0.99, 95%CI: 0.96-1.02, *P* = 0.59)(图3).

2.5 发表偏倚情况分析 呋喃唑酮组与对照组*H.*

应用要点

在我国人群中含呋喃唑酮根除*H. pylori*的治疗方案疗效好、溃疡愈合率高，不良反应较对照组无明显增高，且成本比较低，符合我国国情，可作为*H. pylori*初次治疗方案.

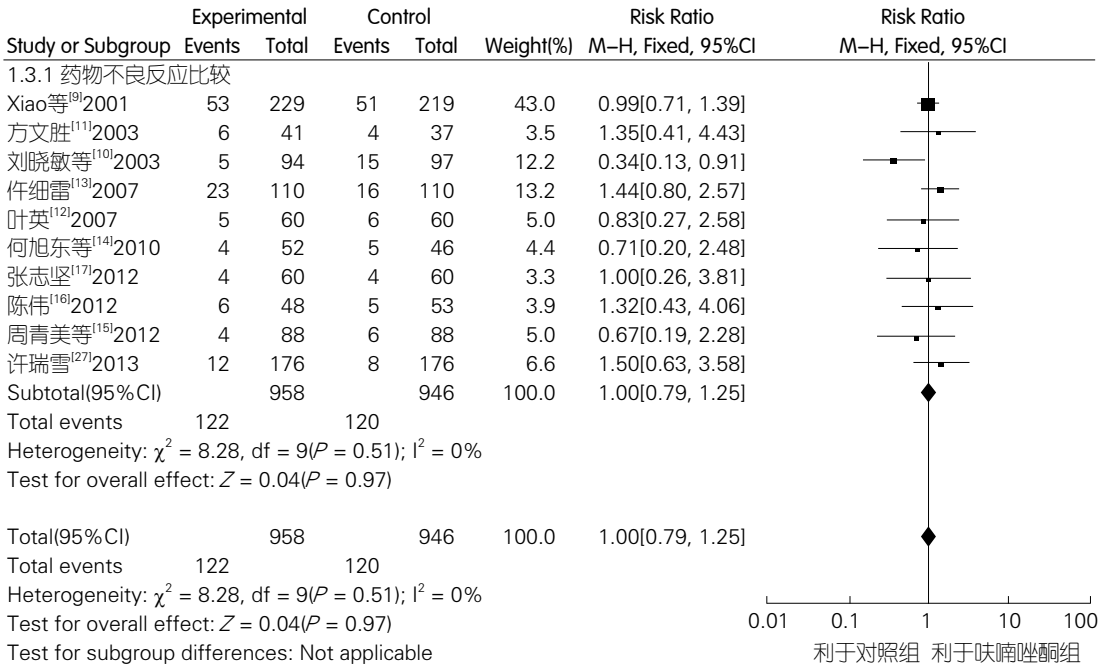


图 2 呋喃唑酮组与对照组药物不良反应的Meta分析.

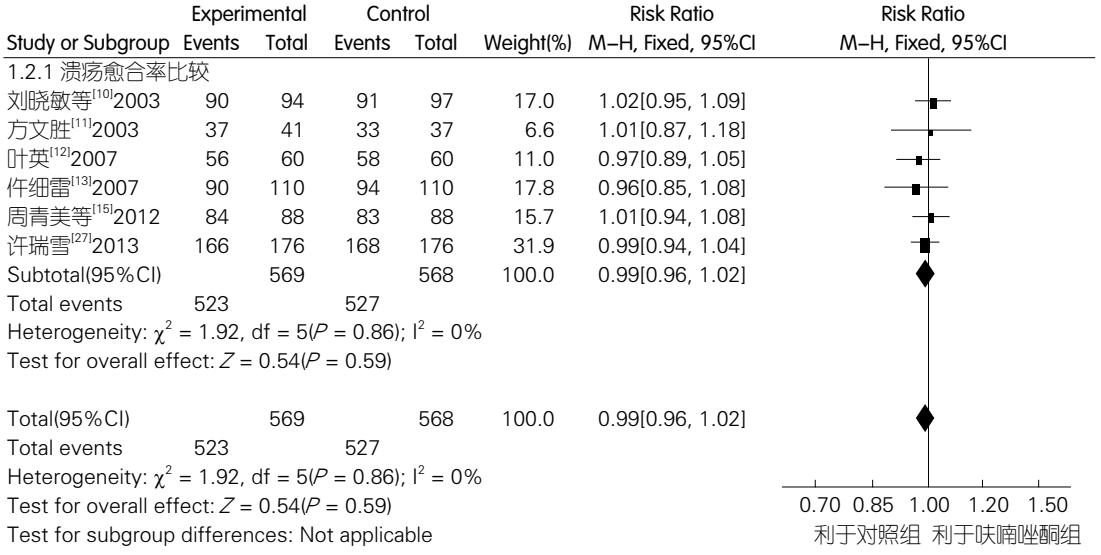


图 3 呋喃唑酮组与对照组十二指肠球部溃疡愈合率的Meta分析.

*pylori*根除率(ITT分析、PP分析)、不良反应发生率的漏斗图均基本呈现左右对称上窄下宽的图形, 不存在发表偏倚情况发生(图4, 5).

3 讨论

呋喃唑酮在中国很早便应用于治疗消化性溃疡, 并取得了良好的疗效. 该药能使细菌代谢发生紊乱并损伤DNA, 最终阻断细菌的正常代谢; 还可抑制单胺氧化酶, 增加胃肠黏膜中多巴胺的活性[19]. 在我国*H. pylori*对呋喃唑酮始终处于低耐药水平, 2007年第三次全国*H. pylori*感染共识推荐将其作为首次治疗方案[5]. 但由于其不良反应较多, 因此多用于*H. pylori*的补救治疗[20-22]. 因此, 本研究对以中国人群为研究对象、以呋喃唑酮为基础的初次治疗*H. pylori*的RCT进行系统评价分析, 以进一步明确呋喃唑酮在我国人群中的疗效、对溃疡愈合的影响及安全性.

本Meta分析发现呋喃唑酮组与对照组的*H. pylori*根除率差异无统计学意义(ITT分析、

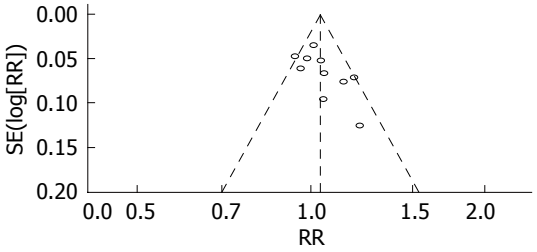


图 4　呋喃唑酮组与对照组*H. pylori*根除率的漏斗图. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

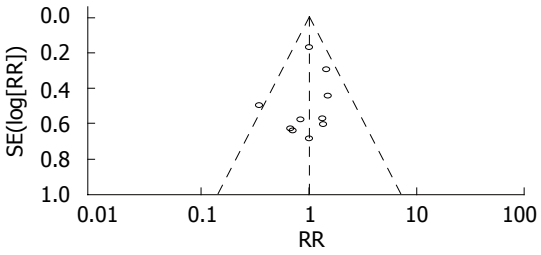


图 5　呋喃唑酮组与对照组药物不良反应的漏斗.

PP分析, P>0.05), 说明含呋喃唑酮组作为首次治疗与不含呋喃唑酮组疗效相近. 国外一项Meta分析发现[23]以呋喃唑酮为基础的序贯疗法是合理的根除*H. pylori*感染的一线治疗方案. 同时, 也有研究[24]报道, 使用含有左氧氟沙星、呋喃唑酮的四联疗法用于一线治疗时, 其*H. pylori*根除率接近90%.

呋喃唑酮常见的不良反应[25]包括: 胃肠道反应(如恶心、呕吐, 或食欲下降等以及头晕、头痛、发热、皮疹)和一些少见的不良反应(如黄疸、溶血性贫血、神经炎等). 其不良反应的发生与药物用量及服药持续时间有关[26]. 因此, 我国*H. pylori*共识意见中推荐呋喃唑酮的用量为100 mg, 2次/d. 本Meta分析中所有纳入研究用量即为100 mg, 2次/d. 因此, 呋喃唑酮的药物不良反应发生率与对照组相似(P>0.05); 同时, 我们将呋喃唑酮组与对照组对十二指肠球部溃疡愈合的影响比较, 发现十二指肠球部溃疡愈合率与对照组相似. 以上结论说明我国以呋喃唑酮为基础的方案安全性较好, 同时对溃疡愈合率接近于其他用药.

我国目前仍为发展中国家, 医疗花销无论对广大患者还是国家来说都是沉重的负担[27]. 降低人均医疗费用, 提高处方合理性具有重大的现实意义. 根据药物经济学原理, 成本-效果比(C/E)越低, 意味着该方案更有益处[28]. 周峰[29]通过对比埃索美拉唑+果胶铋, 及呋喃唑酮、阿莫西林、克拉霉素任选两种抗生素组成四联10 d疗法来根除*H. pylori*, 发现含呋喃唑酮的四联方案无论人均药物费用还是C/E比值均较低, 具有良好的药物经济学意义, 值得临床推广. 刘英超等[30]对比雷贝拉唑+阿莫西林, 加用克拉霉素、或呋喃唑酮、或呋喃唑酮+枸橼酸铋钾胶囊, 发现含呋喃唑酮的三联或四联方案无论成本-效果比(成本/*H. pylori*根除率)、还是成本-效果敏感度(药品价格下调15%后成本/*H. pylori*根除率)均要低于其他组, 因此, 认为含呋喃唑酮*H. pylori*根除方案既经济、疗效又高, 值得推广.

Meta分析是回顾性的研究, 在文献的筛选、纳入研究的标准均存在一定的偏倚, 以及发生偏倚也不可避免. 此外, 本研究仍存在以下局限性: (1)多数研究尽管提到采用盲法, 但未见其实施的记录; (2)所纳入的单项研究样本量较小, 增加了其异质性, 四联疗法仅1项研究, 2 wk疗法仅1项研究, 无法进行更进一步的分组; (3)某些研究的脱失情况未能进一步详细记录.

总之, 本Meta分析结果提示, 在我国人群中含呋喃唑酮根除*H. pylori*的治疗方案疗效好、溃疡愈合率高, 不良反应较对照组无明显增高, 且成本-效果比较低, 符合我国国情, 可作为*H. pylori*初次治疗方案. 但目前仍存在诸多问题, 期待更多的多中心、大样本的临床RCT研究的出现来进一步证实此结论.

名词解释

Meta分析: 指用统计学方法对收集的多个研究资料进行分析和概括, 以提供量化的平均效果来回答研究的问题.

4　参考文献

1 李保全. 根除幽门螺杆菌在治疗胃、十二指肠疾病中的重要性. 中国医药导报 2008; 5: 160-161
2 奚月芬. 含呋喃唑酮疗法根治幽门螺杆菌感染疗效观察. 中国医院用药评价与分析 2008; 8: 220-221
3 王建旭, 冯义朝. 幽门螺杆菌感染与胃癌局部浸润的相关性. 世界华人消化杂志 2010; 18: 268-271
4 杜颖(译). 发展中国家幽门螺杆菌感染/2010年世界胃肠组织全球指南. 世界胃肠组织, 2010
5 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要. 中华消化杂志 2016; 36: 53-57
6 陈烨. 幽门螺杆菌胃炎是一种感染性疾病. 中华消化杂志 2016; 36: 8-10
7 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 中华医学杂志 2008; 88: 652-656
8 贾宝洋, 关晓辉, 杨志平, 刘春雷. 新序贯疗法与三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性萎缩性胃炎的临床疗效对比. 中国老年学杂志 2016; 36: 1386-1387
9 Xiao SD, Liu WZ, Hu PJ, Ouyang Q, Wang JL, Zhou LY, Cheng NN. A multicentre study on eradication of Helicobacter pylori using four 1-week triple therapies in China. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 81-86 [PMID: 11136281

同行评价

本研究课题设计及研究方法合理, 论点明确, 论据充分, 结果可信, 有较高的临床价值.

DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00895.x]

10 刘晓敏, 唐建光, 颜丽萍. 根除幽门螺杆菌三联疗法临床观察. 中国地方病学杂志 2003; 22: 450-452

11 方文胜. 小剂量呋喃唑酮短程三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡. 交通医学 2003; 17: 500-501

12 叶英. 两种三联疗法治疗幽门螺杆菌相关性消化性溃疡临床观察. 医学研究杂志 2007; 36: 78-79

13 仵细雷. 两种兰索拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌随机对照研究. 中国综合临床 2007; 23: 25-26

14 何旭东, 胡阳黔, 汪之沫, 南丽艳. 埃索美拉唑、阿莫西林、呋喃唑酮一周三联疗法根除幽门螺杆菌的疗效及安全性. 临床内科杂志 2010; 27: 276-277

15 周青美, 谢宝强. 两种用药方案治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡的疗效对比. 中国老年学杂志 2012; 32: 940-941

16 陈伟. 含呋喃唑酮四联一线方案初治幽门螺杆菌疗效观察. 长沙: 中南大学, 2012

17 张志坚. 阿莫西林联合克拉霉素根治幽门螺杆菌临床观察. 临床消化病杂志 2012; 24: 301-302

18 谢连海, 廖静, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. 含呋喃唑酮的四联疗法补救根除幽门螺杆菌疗效的Meta分析. 广西医学 2015; 37: 606-610

19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究. 胃肠病学 2007; 12: 525-530

20 Mc Nicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 414-425 [PMID: 22803691 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x]

21 黄宣, 吕宾, 孟立娜. 呋喃唑酮初治方案治疗幽门螺杆菌感染效果的Meta分析. 中国循证医学杂志 2010; 10: 1048-1052

22 张大真, 李增烈. 中国幽门螺杆菌感染治疗的集成分析. 临床消化病杂志 2000; 12: 99-101

23 Kale-Pradhan PB, Mihaescu A, Wilhelm SM. Fluoroquinolone Sequential Therapy for Helicobacter pylori: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 719-730 [PMID: 26173786 DOI: 10.1002/phar.1614]

24 吕志发, 谢勇. 呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌感染的有效性和安全性. 中华消化杂志 2014; 34: 286-288

25 Ma HJ, Wang JL. Quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 931-935 [PMID: 23429422 DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.931]

26 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]

27 许瑞雪. 两种用药方案治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡的疗效对比. 中国药物经济学 2013; 7: 298-299

28 崔斌, 王丽莉. 2014年全国基本医疗保险参保患者年度医疗费用负担分析. 中国卫生经济 2016; 35: 35-37

29 周峰. 含铋剂四联方案对根除幽门螺杆菌的疗效观察. 杭州: 浙江大学, 2013

30 刘英超, 钟继红, 孙静. 4种根除幽门螺杆菌方案的成本-效果及敏感度比较. 浙江医学 2013; 35: 1510-1512

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4491

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4491-4497
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

巨噬细胞亚群与肝病研究进展

武 超, 刘 平, 孙明瑜, 边艳琴

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴, 上海中医药大学附属曙光医院 上海中医药大学肝病研究所 上海市 201203

武超, 在读硕士, 主要从事慢性肝病的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273729; 国家自然科学基金资助项目, No. 81530101; 上海市科委专项基金资助项目, No. 15DZ1900104.

作者贡献分布: 本文综述由武超、边艳琴及孙明瑜撰写; 刘平与孙明瑜审校.

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所.
mysun248@hotmail.com
电话: 021-20256520

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-21
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Macrophage subsets and liver diseases

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273729; National Natural Science Foundation of China, No. 81530101; Major Project of Shanghai Municipal S&T Commission, No. 15DZ1900104.

Correspondence to: Ming-Yu Sun, Professor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-21
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

Macrophages play a key role in inflammation, immunity, injury repair, fibrosis and tumors in the liver. The specific microenvironment of the liver in different disease states directly affects the phenotype and function of macrophages, which directly participate in the process of liver diseases. In this paper, we will discuss the different phenotypes and special functions of liver macrophages that contribute greatly to the occurrence, development and outcome of many liver diseases such as alcoholic and nonalcoholic liver disease, viral hepatitis, fibrosis and cirrhosis, regeneration and cancer.

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

Key Words: Macrophage; Liver disease; Phenotype; Inflammation; Immunity; Fibrosis; Cancer

Wu C, Liu P, Sun MY, Bian YQ. Macrophage subsets and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4491-4497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491

摘要

巨噬细胞在肝脏的炎症免疫、损伤修复、纤维化和肿瘤的发生发展中都有非常重要的作用. 肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病

背景资料
各种原因导致的肝脏炎症损伤, 是肝脏纤维化、肝硬化甚至肝癌形成的重要原因. 组织损伤后的炎症反应与再生修复的平衡是组织恢复正常功能的基础. 巨噬细胞在肝脏的免疫调控中发挥重要作用, 对于调控肝脏组织损伤后炎症反应与再生修复平衡发作重要作用, 其细胞表型会根据疾病状态下机体所特有微环境状态进行分化, 从而发挥作用参与肝脏疾病进程. 巨噬细胞功能复杂多变且具有高度可塑性, 对其细胞亚型功能的深入理解将有助于阐释肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的形成与逆转过程, 未来有望开发针对巨噬细胞靶点的新药.

同行评议者
李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科

研发前沿
不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义, 可能成为慢性肝病治疗的潜在靶点. 巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一.

的进程和预后. 本文就巨噬细胞的表型转换及其在多种肝病如脂肪肝、肝硬化和肝癌等发生发展中的作用和意义进行综述.

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

关键词: 巨噬细胞; 肝病; 表型; 炎症免疫; 纤维化; 肿瘤

核心提要: 巨噬细胞会根据特定微环境重组细胞表型和功能. M1型主要参与组织炎症损伤和免疫防御, 而M2型更倾向于正常组织修复. 肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡直接影响肝病的进程.

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴. 巨噬细胞亚群与肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4491-4497 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491

0 引言

肝脏的巨噬细胞主要有两种来源, 一种是肝脏固有的巨噬细胞, 又叫库普弗细胞(Kupfer cells, KC), 一种是肝脏在各种应激损伤时有血液募集而来的单核巨噬细胞[1]. 一般认为, KC是由胚胎时期卵黄囊和胚肝中的干细胞分化形成的, 但现又有证据表明组织中的固有巨噬细胞来源于卵黄囊中的红髓系祖细胞[2,3], 而血液源性的单核细胞则来源于骨髓中的造血干细胞, 并与树突状细胞有着密切的关系[4,5]. KC具有自我更新的能力, 在正常的生理状态下在肝脏中占有主导地位, 主要发挥着清除血液中的微生物和细胞碎片以及衰老的红细胞等相关异物等[6,7]. 然而肝脏中的KC是有限的, 因此当肝脏承受一定的应激和损伤后就会从血液中募集大量的单核细胞来补充肝脏巨噬细胞池[8-10]. 通常认为在应激情况下组织会通过差异性表达的趋化因子募集这些不具备自我更新能力的单核巨噬细胞发挥炎性效应, 而这类不具备自我更新能力细胞的衰老和凋亡可能是组织炎症消退的机制之一[11]. 这些募集的单核细胞可以和应激后激活的KC一起产生多种炎性因子, 在肝脏的炎症损伤和修复的过程中具有重要的作用.

1 巨噬细胞的表型与功能

虽然肝脏疾病种类多, 而巨噬细胞功能又复杂多变, 但总的来说肝脏在不同的疾病状态下所特有微环境状态与肝脏中巨噬细胞的表型和功能相适应, 即肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病的进程.

巨噬细胞的表型和功能具有高度的可塑性. 在理想的条件下, 特定的刺激物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、干扰素、白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13、IL-10以及免疫复合物等可以将巨噬细胞塑造成特定的表型如经典M1和M2型以及M2型中的多种亚型如M2a、M2b和M2c等[12], 并认为在组织损伤修复过程中M2型巨噬细胞差异性的表达基质金属蛋白酶和转化生长因子-β(transforming growth factor beta, TGF-β)在组织的修复过程中具有重要作用[13]. 虽然这是在比较理想的条件下通过比较特定的刺激对巨噬细胞做出的经典的分类, 但是这种分类对于探讨巨噬细胞在疾病中的作用具有重要的意义. 如在肝病中, 总的来说M1巨噬细胞与炎性介质的释放、病原微生物的杀伤和清除以及免疫刺激等相关, M2型与炎症的消退、肝胆再生以及基质降解、修复和组织重建等相关, 而肝脏损伤、肿瘤、缺氧、感染等因素会影响肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡而影响肝病的进程[14-16]. 在实际的情况中, 环境的复杂性可能导致巨噬细胞的功能多样性. 巨噬细胞功能的高度可塑性, 巨噬细胞表型和功能可以在M1型和M2型之间转换, 并认为肿瘤相关的巨噬细胞以及M2巨噬细胞的多种亚型就是巨噬细胞在M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞之间转换的结果[17]. 在具体的疾病中巨噬细胞的表型具有微环境的选择性, 即巨噬细胞会和组织的病理微环境相适应重组适合的表型. 因此巨噬细胞表型的分类可能要根据其在具体疾病特定阶段所起到的作用.

2 肝脏巨噬细胞参与多种肝病发生发展

首先, “肝脏被作为一个免疫器官”, 一个重要的原因在于其在感染性疾病中的作用, 最主要的是肠道迁移感染的菌群及其产生的内毒素等可以直接激活肝脏的免疫系统[18,19]. 免疫受损的肝实质细胞产生的危险模式分子(danger associated molecular patterns, DAMP)

以及细菌产物LPS等可以通过模式识别受体如Toll样受体(toll-like receptors, TLR)等直接激活巨噬细胞从而一方面发挥识别清除以及抗原提呈, 一方面产生大量的炎性介质参与肝脏疾病的进程[20-24]. 而在病毒性肝炎如乙型肝炎、丙型肝炎中也同样如此, 巨噬细胞不仅通过抗原识别提呈的方式参与了病毒的适应性清除而且还会通过直接杀伤被感染的肝细胞和清除受损的肝实质细胞, 并释放大量的炎性介质在肝脏固有的免疫反应和肝病的进展中起到重要作用[25,26].

其次, 肝脏作为一个重要的物质代谢器官, 各种代谢应激性疾病所具有的特定的肝脏微环境会直接影响肝脏巨噬细胞的表型和功能, 使之与肝病进程相适应. 在酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)中, 乙醇代谢过程中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、细胞因子的释放、线粒体功能障碍和内质网应激等将促进酒精性肝病的不断发展, 其中氧化应激是AFLD的驱动因素, 会导致血浆和细胞膜损伤和活性醛基的产生, 并进一步带来一系列的炎症反应. 肝巨噬细胞在这个过程中具有特别重要的意义, 其原因可能是: (1)乙醇直接损害肝实质细胞激活肝巨噬细胞; (2)肝巨噬细胞等产生的细胞因子和其活性分子的炎性效应参与了酒精的直接损伤, 如产生的ROS和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)直接促进肝细胞功能障碍和损伤; 最后, 乙醇可以导致肠道菌群的迁移和肠源性内毒素LPS的增加, 并可能通过TLR4激活肝巨噬细胞[27,28]. 而在长期的慢性酒精肝进展中, 活化的巨噬细胞会通过其释放的细胞介质如TNF-α、IL-1和TGF-β以及其他炎性因子共同促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化以及基质的沉积, 并最终形成肝纤维化[29].

在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, 巨噬细胞同样具有重要作用. 免疫系统被看做是机体代谢状态的感受器, 其在机体不同的代谢状态时会做出相对适应性的改变, 如在肥胖患者的脂肪组织中M1型巨噬细胞的比例会不断地升高[30,31]. 在NAFLD进展的过程中, 巨噬细胞的表型会有明显地改变, 重要表现为随着NAFLD的进展, M1型巨噬细胞的比例会增高, 可能原因在于: 一方面肝脏中脂质代谢紊乱, 过多的脂质堆积以及脂质代谢产物如氧化低密度脂蛋白等会导致肝脏应激和炎性损害激活肝KC, 并可募集血中的单核巨噬细胞, 通过M1型特定选择直接促进肝脏的炎症反应; 另一面肠道菌群的迁移感染及其产物LPS的刺激同样也会加强炎性反应. 此外, 脂质代谢的异常中间产物如甘油二酯等以及特定M1型选择后释放的炎症因子如TNF-α等会进一步导致胰岛素抵抗和加重营养物质的代谢紊乱[31-41]. 相反, M2型巨噬细胞则在酒精性和NAFLD中显示出保护作用[42]. 虽然从某种角度上来看, 脂质代谢的异常中间产物和巨噬细胞M1型选择后的炎症瀑布反应是代谢自我调节和保护的重要方式, 即在过多的营养负荷时通过负荷过程中的营养物质的中间代谢产物以及巨噬细胞活化的炎症反应来加强胰岛素抵抗从而降低营养物质利用和代谢负荷, 实现自我保护, 这也是为什么肥胖会导致胰岛素抵抗以及肥胖会导致组织炎症的深层次原因[43]. 然而在大多数情况下, 长期过多的营养负荷会导致M1型炎性巨噬细胞的长期募集活化以及相应的肝脏的炎症损伤, 并一导致肝纤维化发展[44].

此外, 巨噬细胞在肝脏肿瘤的发生发展中同样具有重要意义. 肿瘤被认为是一种炎症反应, 而在这个炎症反应中巨噬细胞有着双刃剑的作用. 主要表现为早期M1型巨噬细胞在炎症损伤、再生修复和清除作用的过程中对肿瘤倾向细胞的免疫监视和清除的同时也刺激肿瘤的形成, 而肿瘤一旦形成便会调控M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转化并促进肿瘤的逃逸和耐受, 即在肿瘤形成阶段M1被认为促进肿瘤的形成, M2则是抑制肿瘤的形成; 而肿瘤形成后, M2则会促进肿瘤的进展, 而M1则表现出肿瘤抑制的作用[45-47]. 而在更深的探讨中, 认为巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 如IL-12$^+$、主要组织相容性抗原复合物Ⅱ^{high}、诱导性一氧化氮合酶$^+$、TNF-α$^+$和CD80/86$^+$巨噬细胞促进肿瘤细胞的进展和转移, 精氨酸酶、MARCO$^+$、IL-10$^+$和IL-12$^+$巨噬细胞对肿瘤具有免疫抑制作用, 血管内皮生长因子受体1$^+$(vascular endothelial growth factor receptor 1$^+$, VEGFR1$^+$)、血管内皮生长因子、CXCR4$^+$、Tie2$^+$、CTS B&S$^+$和EST2$^+$的巨噬细胞可以促进肿瘤的血管新生, VEGFR1$^+$、

相关报道
M1型巨噬细胞在肿瘤形成阶段监视并清除肿瘤前体细胞; 而在肿瘤形成后便会由M1型向M2型转化, 促进肿瘤的逃逸和耐受.

创新盘点

巨噬细胞表型研究对于慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展具有重要意义, 其表型变化与机体微环境之间关系近年来才被研究者们所关注. 阐明其表型变化的机制有助于了解慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展机制, 为新的治疗靶点提供指导.

CCR2$^+$、CXCR4$^-$和Tie2$^-$巨噬细胞参与肿瘤的转移, Wnt信号通路、CTS B&S$^+$和管周和浸润的巨噬细胞参与炎症和血管新生的调控以及肿瘤的远植[48]. 因此从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一[49]. 而在肝脏中, 巨噬细胞同样可以作为肝脏肿瘤微环境中的重要组成部分也参与了肝脏肿瘤细胞的抑制和形成、肿瘤血管新生、细胞外基质重建以及肿瘤浸润转移等[50,51].

3 巨噬细胞参与肝病的损伤和修复过程

损伤和修复包括纤维化和再生是肝病中最基本的生理病理过程. 适度的损伤以及纤维化和再生修复是肝脏自我更新和防治各种应激, 恢复正常功能的保障, 而过度失衡的损伤以及再生和纤维化修复将会导致肝脏走向一个疾病的状态如肝纤维化、肝硬化以及再生变异形成的肿瘤等[52,53]. 而不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义.

在肝脏的炎症和纤维化的过程中, 巨噬细胞根据肝脏微环境不同的阶段(肝纤维化的形成阶段和逆转阶段)可分为促进纤维化的表型和抗纤维化的表型, 并在肝脏的炎症损伤和纤维化免疫机制中具有决定性的意义. 总的来说, 早期肝脏的应激会通过DAMP和模式分子配体等直接激活肝脏巨噬细胞, 并可募集血中的单核巨噬细胞进入肝脏, 随后会通过产生大量的TNF-α、IL-1、血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和TGF-β等直接刺激肝脏HSC的活化并促进其增殖和维持其生存, 从而促进纤维化的产生和发展. 而在肝脏应激去除之后的恢复阶段时, 肝脏会从促纤维化的表型向抗纤维化的表型转化, 其特征性的功能改变表现在TNF-α、IL-1和PDGF等炎症因子的分泌减少, 而基质金属蛋白酶等表达的增加, 从而促进HSC的失活和凋亡以及基质的降解, 并逆转肝脏的炎症和纤维化[54]. 从中可见, 促纤维化型的巨噬细胞具有M1型的炎性成分, 而M1型的炎性成分的减少是其向正常组织恢复的前提, 这也与临床上肝脏的慢性炎症导致肝纤维化的进展的事实相一致.

再生修复包括组织实质细胞的增生和组织结构的重建等会伴随着微环境依赖性的巨噬细胞表型的选择, 而再生修复伴随在肝纤维化的过冲程中, 同样受到巨噬细胞的调控. 虽然巨噬细胞在肝脏再生修复中的表型及功能的研究并没用像其在心脏、皮肤和肌肉再生中研究颇多和深入, 但其在肝脏再生的调控中具有重要意义, 如巨噬细胞可通过Wnt信号通路或Notch信号通路促进肝前体细胞向肝细胞或胆管细胞的再生[12-17,52-59]. 不同肝脏疾病所伴随的炎症反应除了直接促使肝脏纤维化的进程外, 尚与肝脏肿瘤的产生和发展相关, 表现为不良性再生修复. 代谢应激和感染造成肝组织损害, 首先会导致肝组织炎性损伤、纤维化和再生修复, 但是长期的炎性损伤时会导致肝组织产生变异增生的恶性组织结节并最终可形成肝脏肿瘤, 其机制可能为病因性的首次损伤打击外后巨噬细胞等介导的炎症反应会参与二次损伤打击, 共同促进增生组织表观学的改变进而导致细胞免疫逃逸和恶性增殖, 并最终形成肿瘤, 而巨噬细胞也会在肿瘤形成的不同时期进行微环境依赖性的表型选择从而发挥抗肿瘤和肿瘤抑制作用[60-63].

可见炎性损伤、纤维化和再生修复3个基本的病理过程整合在肝病的病程之中, 并与特定的微环境相适应, 而巨噬细胞则会根据特定的微环境来重组表型和功能, 从而与整个组织的病理环境相统一. 正是如此, 与组织修复相关的巨噬细胞可根据组织损伤修复中的4个基本病理阶段即组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建而分为与组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建相关的四类巨噬细胞, 并认为在这4种病理状态下巨噬细胞的表型是从M1向M2型逐渐的过渡, 而这种分类同样适用于肝脏的损伤和修复[13,64]. 总之, M1型参与了组织的炎症损伤和免疫防御等, 而M2型更倾向于正常组织的修复, 在复杂的环境中巨噬细胞所具有的M1型的特性会在M2型的基础上促使肝脏的不良性修复从而造成肝纤维化甚至肝癌, 抑制炎症对于防治肝纤维化和肝癌进展有重要意义.

4 参考文献

1 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025]

2 Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 643-675 [PMID: 25861979 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220]

3 Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, Garner H, Trouillet C, de Bruijn MF, Geissmann F, Rodewald HR. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015; 518: 547-551 [PMID: 25470051 DOI: 10.1038/nature13989]

4 Álvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Sieweke M, Ballestar E. Epigenetic control of myeloid cell differentiation, identity and function. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 7-17 [PMID: 25534619 DOI: 10.1038/nri3777]

5 Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 669-692 [PMID: 19132917 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557]

6 Fejer G, Sharma S, Gyory I. Self-renewing macrophages--a new line of enquiries in mononuclear phagocytes. *Immunobiology* 2015; 220: 169-174 [PMID: 25468723 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.11.005]

7 Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol* 2013; 14: 986-995 [PMID: 24048120 DOI: 10.1038/ni.2705]

8 Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guilliams M, Misharin A, Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013; 38: 79-91 [PMID: 23273845 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.001]

9 Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowdon VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186-E3195 [PMID: 23100531 DOI: 10.1073/pnas.1119964109]

10 Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 2007; 110: 4077-4085 [PMID: 17690256 DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841]

11 Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 659-702 [PMID: 24655300 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145]

12 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686 [PMID: 15530839 DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015]

13 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-737 [PMID: 21997792 DOI: 10.1038/nri3073]

14 Lech M, Anders HJ. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 989-997 [PMID: 23246690 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.12.001]

15 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]

16 Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Front Immunol* 2015; 6: 602 [PMID: 26635814 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602]

17 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]

18 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]

19 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]

20 Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell* 2010; 140: 798-804 [PMID: 20303871 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.015]

21 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]

22 Russell DG, Vanderven BC, Glennie S, Mwandumba H, Heyderman RS. The macrophage marches on its phagosome: dynamic assays of phagosome function. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 594-600 [PMID: 19590530 DOI: 10.1038/nri2591]

23 Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014; 59: 328-339 [PMID: 23703735 DOI: 10.1002/hep.26494]

24 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044]

25 Boltjes A, Movita D, Boonstra A, Woltman AM. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *J Hepatol* 2014; 61: 660-671 [PMID: 24798624 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.026]

26 Yang Q, Shi Y, Yang Y, Lou G, Chen Z. The sterile inflammation in the exacerbation of HBV-associated liver injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 508681 [PMID: 25892853 DOI: 10.1155/2015/508681]

27 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]

28 Tilg H, Moschen AR, Kaneider NC. Pathways of liver injury in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 1159-1161 [PMID: 21723837 DOI:

应用要点

本文进一步明确巨噬细胞在慢性炎症、纤维化及肝癌中表型转换及其作用机制，能够为这些疾病的治疗带来新的方向.

名词解释

危险模式分子(DAMP): 指机体自身细胞死亡所释放的内源性分子, 即内源性危险信号, 来源于受损或坏死组织激活的免疫细胞, 其可以与免疫细胞表面识别受体结合启动免疫反应.

10.1016/j.jhep.2011.05.015]

29 Fujii H, Kawada N. Fibrogenesis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8048-8054 [PMID: 25009376 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8048]

30 Odegaard JI, Chawla A. The immune system as a sensor of the metabolic state. *Immunity* 2013; 38: 644-654 [PMID: 23601683 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.001]

31 Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & amp; metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 503-518 [PMID: 25311170 DOI: 10.1016/j.bbalip.2014.09.023]

32 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725.e6 [PMID: 22326434 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003]

33 Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol* 2013; 58: 801-810 [PMID: 23183522 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.014]

34 Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 162-176 [PMID: 18216772 DOI: 10.1038/nrm2335]

35 Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 635-645 [PMID: 22560216 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.001]

36 Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]

37 Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212-223 [PMID: 19447517 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.008]

38 Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673-684 [PMID: 23415219 DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041]

39 Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-246 [PMID: 20148674 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846]

40 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]

41 Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-337 [PMID: 19796705 DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.09.017]

42 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]

43 Saltiel AR. Insulin resistance in the defense against obesity. *Cell Metab* 2012; 15: 798-804 [PMID: 22682220 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.001]

44 Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 2013; 18: 470-477 [PMID: 23954640 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.06.016]

45 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]

46 Hagemann T, Balkwill F, Lawrence T. Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell* 2007; 12: 300-301 [PMID: 17936555 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.10.005]

47 Hagerling C, Casbon AJ, Werb Z. Balancing the innate immune system in tumor development. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 214-220 [PMID: 25444276 DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.001]

48 Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010; 141: 39-51 [PMID: 20371344 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014]

49 De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell* 2013; 23: 277-286 [PMID: 23518347 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.02.013]

50 Shirabe K, Mano Y, Muto J, Matono R, Motomura T, Toshima T, Takeishi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Taketomi A, Morita M, Tsujitani S, Sakaguchi Y, Maehara Y. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2012; 42: 1-7 [PMID: 22116397 DOI: 10.1007/s00595-011-0058-8]

51 Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225 [PMID: 21763074 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010]

52 Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]

53 Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, Sen B, Khosla R, Sarin SK. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. *Liver Cancer* 2013; 2: 367-383 [PMID: 24400224 DOI: 10.1159/000343852]

54 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]

55 Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am J Pathol* 2013; 183: 1352-1363 [PMID: 24091222 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.034]

56 Aurora AB, Olson EN. Immune modulation of stem cells and regeneration. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 14-25 [PMID: 24996166 DOI: 10.1016/j.stem.2014.06.009]

57 Eming SA, Hammerschmidt M, Krieg T, Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 517-527 [PMID: 19393325 DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.04.009]

58 Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology* 2014; 219: 172-178 [PMID: 24080029 DOI: 10.1016/j.imbio.2013.09.001]

59 Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 875-881 [PMID: 23505314 DOI: 10.1189/jlb.1012512]
60 Martin M, Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med* 2012; 4: 8 [PMID: 22293089 DOI: 10.1186/gm307]
61 Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012; 56: 704-713 [PMID: 22120206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.020]
62 Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 2014; 147: 765-783.e4 [PMID: 25046161 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018]
63 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltrout 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]
64 Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 4111-4126 [PMID: 26210152 DOI: 10.1007/s00018-015-1995-y]

同行评价
本文综述了巨噬细胞亚群与肝病研究进展, 具有较好的学术价值. 该文章创新性较强, 表达清晰.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4498

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4498-4504
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展

文成丽, 何晓彬

背景资料
胃静脉曲张(gastric varices, GV)出血量大, 治疗难度大, 患者死亡率高. 近多年来人们不断探索GV破裂出血的治疗方法, 胃镜下套扎术及硬化剂注射术用于治疗食管静脉曲张破裂出血有效, 但不主张用于GV破裂出血的治疗.

文成丽, 何晓彬, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

文成丽, 在读硕士, 主要从事消化内科方向的研究.

作者贡献分布: 论文设计与论文写作主要由文成丽完成; 何晓彬尽心指导.

通讯作者: 何晓彬, 教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 西南医科大学附属医院消化内科.
2230963876@qq.com

收稿日期: 2016-08-27
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding

Cheng-Li Wen, Xiao-Bin He

Cheng-Li Wen, Xiao-Bin He, Department of Gastroenterology, Southwest Medical University Hospital, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Bin He, Professor, Department of Gastroenterology, Shouthwest Medical University Hospital, Jiangyang District, 25 Taiping Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 2230963876@qq.com

Received: 2016-08-27
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

Endoscopy is an important means for the prevention and treatment of gastric variceal bleeding. With definite curative effects and mild side effects, endoscopic tissue adhesive injection has become a preferred first-line treatment for gastric variceal hemorrhage and is now widely used in clinical practice. However, it is still controversial regarding surgical technique, long-term efficacy, risk of complications, and the effect of secondary prevention of gastric variceal bleeding. This article makes a summary of the above points of dispute.

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

Key Words: Gastric varices; Bleeding; Tissue adhesive injection

Wen CL, He XB. Endoscopic tissue adhesive injection for treatment of gastric variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4498-4504 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4498

摘要

内镜是目前预防与治疗胃曲张静脉出血的重要手段之一, 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血即时止血疗效确切, 并发症少, 已成为胃静脉曲张出血的首选一线治疗方案, 被临床广泛采用. 但其在具体操作技术、远期疗效、并发症风险以及作为胃静脉曲张出血的二级预防的效果尚存在争议. 本文就以上争议点作一综述.

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

关键词: 胃静脉曲张; 出血; 组织胶注射

核心提要: 内镜下组织胶注射术是治疗胃静脉曲张破裂出血的首选一线治疗方案, 也是二级

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; 张庆瑜, 教授, 主任医师, 天津医科大学总医院科研处

预防方法之一. 具体操作技术推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 此方法相对安全.

文成丽, 何晓彬. 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张出血的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4498-4504
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4498.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4498

0 引言

胃静脉曲张(gastric varices, GV)发生于25%的门脉高压的患者[1], 占曲张静脉的10%-30%. GV出血发生于25%的GV患者[1,2]. 虽然GV破裂出血发生率较食管静脉曲张(esophageal varices, EV)低, 但其出血量较大, 危险性更高且更难治疗[3-5]. 近二十年来, 通过广大医务人员对胃曲张静脉破裂出血治疗方法的不断探索, 认为组织胶是GV破裂出血的一线治疗首选方法. 但其在具体操作技术、远期疗效、并发症风险以及作为GV出血的二级预防的效果尚存在争议, 本文即对此作一综述.

1 胃静脉曲张

胃曲张静脉按国际Baveno会议共识意见分型为[6]: (1)食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GEV)分两型: GEV1, 此型GV是EV的延续, 沿胃小弯延伸至胃食管连接处以下2-5 cm. 曲张静脉较直, 在GV中最常见; GEV-2, 此型静脉曲张经胃食道连接部延伸至胃底, 长且迂曲, 结节状; (2)孤立性胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)分两型: IGV1, 静脉曲张孤立位于胃底, 又叫孤立性胃底静脉曲张; IGV2, 异位静脉曲张, 位于胃体、胃窦、幽门周围. 门静脉压力正常时, 流经脾静脉及肠系膜上静脉的血液通过门静脉系统流入肝脏. 在门脉高压时, 通过门静脉流向肝脏的血流减少, 由于肝内血管阻力增加, 血流方向转向主要的静脉通路. 通过胃左右静脉流向食管末梢和贲门, 形成EV和GEV1, 由脾静脉通过胃短静脉或者胃后静脉流向胃底, 形成胃底静脉曲张(CEV2和IGV1)[7]; IGV2由胃网膜分支静脉扩张形成[8]. GV和EV出血均是门脉高压的严重并发症, 但二者形成静脉曲张的层的位置不同: EV发生在黏膜固有层和黏膜下层, 而GV发生在黏膜下层[9]. 胃静脉镜下主要表现为贲门区或胃底的团块样结节和迂曲盘旋状隆起[10], 存在多条交通支, 位置深, 静脉曲张管腔大, 分布广泛, 而且出血时血流量大, 胃底视野不清, 胃壁蠕动活动度大, 操作困难, 治疗难度大, 死亡率高.

2 胃静脉曲张出血治疗方法的探索

由于GV破裂出血, 出血量大, 患者死亡率高. 人们不断探索治疗GV出血的有效方法. 60%-85%的胃静脉存在脾肾分流或胃肾分流[7], 这就给经胃肾分流逆行球囊阻塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)提供了理论依据. 其治疗GV出血早期止血率约69%-100%, 再出血率约0%-15.4%[11-13]. BRTO可增加门静脉血流量, 增加门静脉压力, 加重门脉高压性胃病及EV, 增加EV破裂出血的风险, 导致胸水、腹水形成, 血红蛋白尿等严重并发症的发生[8]. 相关研究[14-17]报道经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts, TIPS)治疗急诊GV破裂出血, 早期止血率在80%-100%之间, 再出血率大约在10%-30%之间. 肝性脑病及分流处狭窄、闭塞是其常见并发症, 4%-16%的经TIPS治疗后的患者发生肝性脑病, 治疗后5年累积肝性脑病发生率高达50%[16,17]; 18%-82%的经TIPS治疗后的患者发生分流处狭窄或者闭塞[18,19]. 关于外科手术治疗, 大多数GV破裂出血的患者肝功能极差, 已经失去手术机会. 手术治疗花费高, 对患者创伤大, 并发症多且重, 不作为首选治疗. TIPS及外科手术治疗是内镜下治疗失败的补充治疗, 主要用于难治性GV出血的治疗. 三腔二囊管压迫止血, 又叫气囊压迫止血, 主要用于消化道大量出血时为争取更有效的治疗赢取时间, 其使用时间不能超过24 h[20]. 内镜下对GV的处理包括: 内镜下套扎术、硬化剂注射术、血凝酶注射术及组织胶注射术. 内镜下套扎术及硬化剂注射术治疗EV出血, 疗效确切, 且并发症少, 已经被推荐用于治疗EV出血以及CEV1型GV出血的治疗. 相关研究报道: 套扎术治疗GV后2-3年的累积再出血率高达63%-72%[21]; 硬化剂注射治疗GV止血率大约在67%-100%之间, 但其再出血率可高达90%[22]. 由于套扎术及硬化剂注射术治疗GV再出血发生率高, 不推荐作为GV出血的一线治疗. 相关研究[23]内镜下血凝内注射治疗GV出血, 早期止血率70%-100%, 再出血率7%-50%,

研发前沿
现在组织胶注射术的具体操作方法及组织胶的使用计量仍然没有统一标准; 关于GV的二级预防方案也没有统一标准, 需要大量随机对照研究比较组织胶、凝血酶、经颈静脉肝内门体分流术在GV二级预防中的疗效.

可以用于治疗GV出血, 但其缺乏大量的数据及随机对照试验研究, 临床使用少. 相关随机对照试验研究报道, 组织胶注射治疗GV破裂出血比套扎术及硬化剂注射更有效, 且再出血的发生率低, 并发症发生少[24,25], 被推荐作为GV出血的首选一线治疗方法[22,23,26,27].

3 内镜下组织胶注射治疗胃静脉曲张

3.1 组织胶 1986年德国Soehendra等[24]第一次用组织治疗GV后, 其应用日趋广泛. 组织胶是一种快速水样固化物, 在微量阴离子存在的情况下, 特别是在生物组织上能产生瞬间聚合反应而固化. 目前研究[25]发现利用阴离子的物理-化学特性可以解释其聚合特点, 血浆蛋白和血管壁NH_2的单电子对起主要作用, 引起很快固化以及与血管壁强反应, 引起血管内皮剥脱. 组织胶通过损害内皮导致血管的细胞毒性以及产生炎症反应和免疫学的异物反应. 静脉注射组织胶后, 组织胶与血管壁直接黏附, 伴有内皮剥脱、破坏和内皮细胞列的消失, 占管壁的大部分. 由于聚合产生的热量、组织胶降解生成的毒性产物以及其周围聚集的分叶核粒细胞释放的细胞溶解酶导致栓塞后血管结构中管壁坏死[28]. 当内皮细胞受损, 基底膜及内皮下结缔组织裸露, 血小板黏附在其上, 并发生聚集、释放反应, 使其进一步聚集, 形成血小板血栓. 同时, 内皮下结缔组织中的胶原激活因子XⅡ启动内源性凝血途径. 血管壁受损所释放的组织凝血活酶又可启动外源性凝血途径, 最后通过共同途径, 纤维蛋白原变成纤维蛋白. 组织胶作为异物, 启动机体产生抗体介导的免疫排斥反应, 由于抗体和补体的沉积再次引起血管损伤, 随后出现血栓形成. 血栓形成后, 从血管壁向血栓长入内皮细胞和纤维母细胞, 随即形成肉芽组织, 他伸入血栓, 逐渐加以取代而发生机化[29]. 机化的血栓和血管壁有牢固的黏着, 不再有脱落的危险. 静脉注射组织胶后, 血管立即闭塞, 3 d-2 wk出现急性血管炎, 3 wk逐渐发展为亚急性血管炎, 4 wk发展为慢性肉芽肿异物反应, 2-3 mo胶块基本消失, 取而代之的为纤维结缔组织. 炎症反应只局限在局部, 没有向远处发展.

目前应用的组织胶属氰丙烯酸酯类, 包括N-丁基-2-氰基丙烯酸盐(Histoacryl)和异丁基-2-氰丙烯酸盐(Bucrylate)两种. 其中, 国外使用较多是N-丁基-2-氰基丙烯酸盐(Histoacryl), 且是唯一一个被Baveno V共识研讨会推荐使用的组织胶[20], 而后者因怀疑具有致癌性而停用. 我国生产的组织胶a-氰丙烯酸烷基酯已被国家食品药品监督局批准用于临床[30].

3.2 具体操作技术 内镜下组织胶注射治疗GV出血疗效确切, 止血速度快, 止血效果好, 且经济, 但其具体操作方法仍没有统一标准. 组织胶注射治疗的方法有稀释法和“三明治”夹心法. 稀释法一般采用碘油稀释, 稀释的比例多种多样, 组织胶与碘油稀释之比有1∶1、0.5∶0.8、1.0∶0.5等, 其中临床上使用最多的是1∶1. 相关文献报道[31]指出: 使用碘油稀释会延缓组织胶凝固, 会影响组织胶的止血效果, 还可能导致异位栓塞的发生. Monsanto等[32]使用组织胶稀释法(组织胶与碘油之比1∶1或者1.0∶1.5)治疗97例GV出血的患者, 其中有5.2%的患者出现肺栓塞, 3.1%的患者出现脑栓塞. Marques等[33]使用组织胶稀释法(组织胶与碘油之比0.5∶0.8, 按此比例平均可延长组织胶聚合时间约5-20 s)治疗48例GV出血的患者, 之后1例患者被确诊发生肺栓塞. “三明治”夹心法包括碘油+组织胶“三明治”夹心法、生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心法以及高渗糖+组织胶“三明治”夹心法. Cheng等[34]通过回顾性分析419例患者采用碘油+组织胶“三明治”夹心法(碘油1 mL+组织胶与碘油混合物+碘油1 mL)和364例采用改良组织胶“三明治”夹心法(生理盐水预填充注射针管+碘油0.3 mL+组织胶与碘油混合物+碘油0.3 mL+生理盐水1.2 mL)发生异位栓塞的情况, 发现经组织胶注射治疗后3 d, 通过X线或者CT检查提示5例患者发生异位栓塞, 且5例患者均采用碘油+组织胶“三明治”夹心法治疗, 而采用改良组织胶“三明治”夹心法治疗的患者无1例异位栓塞的发生. 碘油较黏稠, 推注费力, 推注缓慢, 大量使用碘油使得被稀释的组织胶不能保持原来的稀释比例而被再次稀释, 从而延缓了组织胶的凝固, 不能有效闭塞出血血管, 增加组织胶异位栓塞的风险; 其次碘油本身可以导致异位栓塞及碘油过敏反应. 因此, 减少碘油的使用剂量可减少异位栓塞风险的发生. Rengstorff等[35]采用生理盐水+纯组织胶“三明治”夹心法治疗25例胃底静脉曲张的患者, 无1例患者发生异位栓塞及

相关报道 Rengstorff等、Kahloon等、李坪等采用“生理盐水+组织胶”的方法注射, 无异位栓塞及注射针被凝固的发生, 而且避免了使用碘油导致的碘油异位栓塞及过敏反应出现的可能, 更为安全; Binmoeller等采用超声胃镜引导下注射, 无治疗相关并发症的发生, 该方法不受血液、潴留食物的影响, 使操作更加精确, 可用于择期内镜下治疗的患者及急诊止血后检查组织胶闭塞出血血管情况. 上述报道的注射方法有益于指导临床应用.

注射针被凝固. Kahloon等[36]使用生理盐水+纯组织胶“三明治”夹心法治疗41例GV出血, 无异位栓塞及注射针被凝固的发生. 李坪等[37,38]使用盐水推注纯组织胶, 由于没有使用碘油, 更是避免了碘油异位栓塞和碘油过敏反应出现的可能, 更为安全. 但关于纯组织胶的使用, 有2项临床研究报道[39,40], 采用纯组织胶注射后未及时拔针, 导致拔针困难, 拔针出血. 关于高渗糖水+组织胶“三明治”夹心法的报道较少. 汪斐等[41]采用高渗糖水+组织胶“三明治”夹心法注射治疗19例GV的患者, 1例患者术后3 h因呼吸衰竭而死亡, 考虑组织胶所致肺栓塞. 组织胶注射治疗GV出血的方法较多, 国内医师使用较多的是生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 此方法相对比较安全, 不易堵塞注射针, 还可降低异位栓塞风险的发生, 故推荐采用该方法. 关于使用纯组织胶注射的安全性还需要进一步探讨.

超声内镜引导下组织胶注射不受血液、潴留的食物等影响, 可以使操作更加精确, 组织胶用量相对于直接内镜下注射少, 能提高止血率及降低异位栓塞的发生率, 但超声引导下组织胶注射治疗技术要求更高且耗时较多[42]. 有相关研究报道[43], 采用超声引导下组织胶注射治疗30例胃底静脉曲张的患者, 单次注射止血成功率为96%, 1例患者发生再出血, 无治疗相关并发症的发生. 该方法可用于择期内镜下治疗的患者及急诊止血后检查组织胶闭塞出血血管情况.

3.3 *疗效* 大量研究[32,35,44-48]表明内镜下组织胶注射治疗GV出血, 止血速度快, 及时止血效果确切, 早期再出血发生率低, 但其远期疗效仍存在争议. 一项临床研究[49]显示, 对127例胃底静脉曲张患者行内镜下组织胶注射治疗, 随访1年、3年、5年的累积生存率为92.1%、84.2%、64.2%和45.3%. Marques等[33]对48例组织胶注射治疗GV出血的患者随访12-53 mo发现, 所有患者随访期间死亡率43.9%, 再出血是其主要死亡原因. Rajoriya等[50]对31例组织胶注射治疗的患者平均随访35 mo, 随访第1年再出血率10%, 至随访终点的再出血率为16%, 随访1、2年的死亡率需分别是23%和35%. 内镜下组织胶注射治疗GV出血的远期疗效好, 但现在大量临床病例长时间随访的研究较少, 还需要大量大数据的临床研究.

3.4 *并发症及预防* 内镜下组织胶注射治疗GV破裂出血的主要并发症有两种: 早期排胶出血和异位栓塞. 组织胶是一种异物会被人体免疫排斥反应自然地排斥到胃腔[51]. 王艳梅等[52]对148例GV出血排胶规律的研究发现12.1%在注射后1 wk内排胶, 42.8%患者注射后2 wk开始排胶, 86.1%的患者在1 mo内排胶, 形式多样, 无明显规律, 半年至1年内基本排完, 少数患者可持续多年, 排胶时间与组织胶的注射剂量无关. 大多数患者在组织胶注射后1 wk或者2 wk开始逐步排胶, 一般不会排胶出血. 但仍有少部分患者在组织胶注射治疗后出现早期排胶出血, 究其可能原因[53]: (1)曲张静脉过于粗大, 血流速度过快, 导致注射的组织胶量相对不足, 静脉没有完全闭塞; (2)患者免疫力强, 产生严重的排斥反应; (3)胃内炎症渗出较多, 导致血管难以闭合, 并可进一步刺激机体免疫反应, 加速组织胶排出. 预防早期排胶出血可以参考以下两点: (1)检查曲张静脉是否完全闭塞: 组织胶注射后可使用注射针鞘轻触静脉团以确认是否全部实变, 有条件的医疗机构可使用超声胃镜进行检查确认, 若未完全实变则追加组织胶; (2)定期胃镜检查: 根据组织胶注射后排胶规律, 组织胶注射后1、2 wk、1 mo进行常规胃镜检查, 若发现排胶部位炎症反应重或者排胶溃疡形成, 可早期进行抑酸护胃治疗. 组织胶注射后异位栓塞的发生率低, 但一旦发生可导致严重后果. 相关研究发现, 血流速度越快, 注射速度越慢, 黏合剂浓度越低, 形成的凝固物越细长, 并有较多碎片, 不易完全闭塞曲张静脉, 易形成异位栓塞[54]; 大量碘油的使用, 单点注射组织胶的计量及使用组织胶总量越大越易导致异位栓塞. 以下方法可减少异位栓塞风险的发生: (1)采用生理盐水+组织胶“三明治”夹心法注射; (2)单点使用组织胶限制在1 mL内, 择期治疗的患者可超声引导下治疗减少组织胶的使用总量; (3)操作者与助手的默契配合, 快速注射.

有关组织胶注射后拔针困难、拔针出血的报道较少. 要求操作者与助手都应经过专业培训, 操作娴熟, 配合默契. 关于组织胶注射治疗后出现的发热、感染、败血症的预防, 应严格遵循无菌操作减少感染机会, 治疗后预防性使用抗生素减少严重感染的发生. 组织胶注射治疗后胸痛、腹胀、腹痛较常见, 予以对症处

创新盘点

本文更深入阐述了组织胶注射术的具体操作方法, 且推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法; 全面阐述组织胶注射后相关并发症的产生原因及其预防方法: 例如超声胃镜的使用.

应用要点
实际操作推荐使用生理盐水或者蒸馏水+组织胶“三明治”夹心注射法, 不易堵塞注射针, 还可降低异位栓塞风险的发生. 相关并发症的预防方法阐述清楚, 以指导临床操作, 较少并发症的发生.

理症状可缓解.

4 胃静脉曲张出血的二级预防—组织胶注射

关于组织胶注射用于GV的二级预防, 组织胶与心得安的随机对照试验[55]结果提示, 组织胶组的再出血率明显低于心得安组(15% *vs* 55%), 随访26 mo后, 死亡率也明显低于心得安组(3% *vs* 25%), 且二者差异具有统计学意义. 另一试验研究[56]表明, 将已经进行组织胶注射治疗止血的患者分成两组, A组采用组织胶注射术+心得安进行二级预防, B组只用组织胶注射术; 结果显示两组的再出血率及生存率相当, 差异无统计学意义. 陈虹彬等[39]使用组织胶注射治疗胃底静脉曲张破了出血, 术后半年内镜检查, 30.8% 曲张静脉完全消失; 41.5% 曲张静脉基本消失; 26.2%曲张静脉部分消失; 只有1例曲张静脉体积缩小<40%; 无效率为1.5%. 刘艳萍等[57]对154例组织胶注射治疗肝硬化GV出血的患者随访3-24 mo, 治疗后镜下静脉团基本消失63例, 占40.9%; 显著有效69例, 占44.8%; 有效12例, 占7.8%; 无效10例, 占6.5%; 显著有效率达85.7%. 因此, 内镜下组织胶注射治疗是预防GV出血的有效方法. 现缺乏大量随机对照试验, 比较组织胶、凝血酶、TIPS在GV出血二级预防中的疗效.

5 结论

内镜下组织胶注射治疗是治疗GV出血的一线治疗方案, 也是预防GV出血的二级预防方法. 但其具体操作技术、组织胶的使用剂量仍没有统一标准, 还需要大量的临床研究进一步探讨. 关于GV的二级预防方案也没有统一标准, 还需要大量随机对照试验, 比较组织胶、凝血酶、TIPS在GV二级预防中的疗效, 以便更好的预防和治疗GV出血.

6 参考文献

1 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]

2 Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, Akiyoshi N, Iida T, Yokoyama M, Okumura M. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25: 307-312 [PMID: 9021939 DOI: 10.1053/jhep.1997.v25.pm0009021939]

3 Kind R, Guglielmi A, Rodella L, Lombardo F, Catalano F, Ruzzenente A, Borzellino G, Girlanda R, Leopardi F, Pratticò F, Cordiano C. Bucrylate treatment of bleeding gastric varices: 12 years' experience. *Endoscopy* 2000; 32: 512-519 [PMID: 10917182]

4 Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK, Lien HC, Yang SS. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 160-167 [PMID: 10922085 DOI: 10.1067/mge.2000.104976]

5 Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1-17 [PMID: 16803599 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02965.x]

6 Luketic VA, Sanyal AJ. Esophageal varices. I. Clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 337-385 [PMID: 10836186]

7 Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, Ohto M, Okuda K. Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95: 434-440 [PMID: 3391371]

8 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004; 126: 1175-1189 [PMID: 15057756]

9 Arakawa M, Masuzaki T, Okuda K. Pathomorphology of esophageal and gastric varices. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 73-82 [PMID: 11928080 DOI: 10.1055/s-2002-23208]

10 龚飞跃, 曲洁新. 胃静脉曲张: 临床及内镜特征初探. 中华消化内镜杂志 2001; 18: 332-334

11 Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Radiol* 2003; 4: 109-116 [PMID: 12845306 DOI: 10.3348/kjr.2003.4.2.109]

12 Min SK, Kim SG, Kim YS, Bae JY, Lee JC, Lee SH, Kim HS, Jeong SW, Jang JY, Moon JH, Lee MS, Kim BS. [Comparison among endoscopic variceal obliteration, endoscopic band ligation, and balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for treatment of gastric variceal bleeding]. *Korean J Gastroenterol* 2011; 57: 302-308 [PMID: 21623139 DOI: 10.3348/kjr.2003.4.2.109]

13 Hong CH, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Hong HP, Shin JH. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 372-378 [PMID: 19032446 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x]

14 Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding.

Gastroenterology 1998; 114: 981-987 [PMID: 9558287]
15 Rees CJ, Nylander DL, Thompson NP, Rose JD, Record CO, Hudson M. Do gastric and oesophageal varices bleed at different portal pressures and is TIPS an effective treatment? *Liver* 2000; 20: 253-256 [PMID: 10902977]
16 Gazzera C, Righi D, Doriguzzi Breatta A, Rossato D, Camerano F, Valle F, Gandini G. Emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): results, complications and predictors of mortality in the first month of follow-up. *Radiol Med* 2012; 117: 46-53 [PMID: 21509549 DOI: 10.1007/s11547-011-0682-9]
17 Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1643-1651 [PMID: 16697728 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.008]
18 Clark W, Hernandez J, McKeon B, Villadolid D, Al-Saadi S, Mullinax J, Ross SB, Rosemurgy AS. Surgical shunting versus transjugular intrahepatic portasystemic shunting for bleeding varices resulting from portal hypertension and cirrhosis: a meta-analysis. *Am Surg* 2010; 76: 857-864 [PMID: 20726417]
19 Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD000553 [PMID: 17054131 DOI: 10.1002/14651858.CD000553.pub2]
20 de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
21 Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology* 2006; 43: 690-697 [PMID: 16557539 DOI: 10.1002/hep.21145]
22 Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chen PH, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Management of acute gastric varices bleeding. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 539-546 [PMID: 23880574 DOI: 10.1016/j.jcma.2013.06.011]
23 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e51-e52 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
24 Soehendra N, Nam VC, Grimm H, Kempeneers I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986; 18: 25-26 [PMID: 3512261 DOI: 10.1055/s-2007-1013014]
25 Levrier O, Mekkaoui C, Rolland PH, Murphy K, Cabrol P, Moulin G, Bartoli JM, Raybaud C. Efficacy and low vascular toxicity of embolization with radical versus anionic polymerization of n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA). An experimental study in the swine. *J Neuroradiol* 2003; 30: 95-102 [PMID: 12717295]
26 Toubia N, Sanyal AJ. Portal hypertension and variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 2008; 92: 551-574, viii [PMID: 18387376 DOI: 10.1016/j.mcna.2007.12.003]
27 Villanueva C, Colomo A, Aracil C, Guarner C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 261-278 [PMID: 18346683 DOI: 10.1016/j.bpg.2007.11.012]
28 Canter HI, Vargel I, Mavlll ME, Gököz A, Erk Y. Tissue response to N-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions. *Ann Plast Surg* 2002; 49: 520-526 [PMID: 12439021 DOI: 10.1097/01.SAP.0000015489.61205.86]
29 Calvo WJ, Lieber BB, Hopkins LN, Wakhloo AK. Europium fluorescence to visualize N-butyl 2-cyanoacrylate in embolized vessels of an arteriovenous malformation swine model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 691-697 [PMID: 11290480]
30 令狐恩强, 冯佳. 组织黏合剂在食管、胃静脉曲张在内镜治疗中的应用. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 59-60
31 Matsumoto A, Takimoto K, Kuchide M, Yamauchi Y, Takemura T. Is the cyanoacrylate analogue, 2-octyl cyanoacrylate, a promising treatment for gastric fundal varices? *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1039-1040; author reply 1040-1041 [PMID: 15605037]
32 Monsanto P, Almeida N, Rosa A, Maçôas F, Lérias C, Portela F, Amaro P, Ferreira M, Gouveia H, Sofia C. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices with histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate): a South European single center experience. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 227-231 [PMID: 22766643 DOI: 10.1007/s12664-012-0191-3]
33 Marques P, Maluf-Filho F, Kumar A, Matuguma SE, Sakai P, Ishioka S. Long-term outcomes of acute gastric variceal bleeding in 48 patients following treatment with cyanoacrylate. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 544-550 [PMID: 17597405 DOI: 10.1007/s10620-007-9882-5]
34 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]
35 Rengstorff DS, Binmoeller KF. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 553-558 [PMID: 15044898]
36 Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalanchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2178-2183 [PMID: 24788319 DOI: 10.1007/s10620-014-3148-9]
37 李坪, 毛羽, 穆毅, 李常青, 王捷, 李娜, 刘晶. 内镜下3种组织胶注射治疗GEV1型胃底静脉曲张的疗效对比研究. 实用医学杂志 2010; 26: 1480-1483
38 李坪, 毛羽, 李常青, 周安, 王捷, 李娜, 刘晶. 内镜下单点注射组织胶治疗GEV1胃底静脉曲张. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3109-3112
39 陈虹彬, 汤善宏, 秦建平, 乔丽娟, 倪阵, 刘炼炼, 徐

名词解释

胃静脉曲张(GV): 在肝门静脉高压时, 通过门静脉流向肝脏的血流减少, 血液无法顺利回流, 瘀滞在胃静脉, 导致胃静脉迂曲、扩张. GV出血时, 出血量大, 治疗难度大, 死亡率高.

同行评价

本文作者阅读大量文献, 对文献作出了较多的总结与分析, 部分内容也较有新意. 此外, 此综述点把握准确, 事实叙述清晰, 重点突出.

辉, 蒋明德. 组织胶注射治疗胃底静脉曲张破裂出血安全性及疗效分析. 西南国防医药 2014; 24: 1294-1297

40 D'Imperio N, Piemontese A, Baroncini D, Billi P, Borioni D, Dal Monte PP, Borrello P. Evaluation of undiluted N-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices. *Endoscopy* 1996; 28: 239-243 [PMID: 8739740 DOI: 10.1055/s-2007-1005435]

41 汪斐, 吕建华. 胃镜下组织黏合剂注射治疗胃静脉曲张疗效观察. 中外医学研究 2016; 14: 18-20

42 Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M, Marcos-Sanchez F, Caunedo-Alvarez A, Ortiz-Moyano C, Gomez-Parra M, Herrerias-Gutierrez JM. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 402-407 [PMID: 17643723 DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.008]

43 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-1025 [PMID: 21889139 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030]

44 熊锦华, 陈力强, 范公忍. 急诊胃镜下组织胶治疗胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察. 医学综述 2013; 19: 4555-4556

45 Fry LC, Neumann H, Olano C, Malfertheiner P, Mönkemüller K. Efficacy, complications and clinical outcomes of endoscopic sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Dig Dis* 2008; 26: 300-303 [PMID: 19188718 DOI: 10.1159/000177012]

46 薛迪强, 杜宏伟, 明玉珍, 胡永芸, 关霞, 王丹. 急诊内镜下注射组织黏合剂治疗胃底静脉曲张破裂出血. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2012; 5: 241-242

47 Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, Jafri W. Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1247-1251 [PMID: 17451208 DOI: 10.3748/wjg.v13.i8.1247]

48 曾庆贵, 彭鹏, 刘茂霞, 潘越, 周礼. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张破裂出血67例分析. 重庆医学 2015; 44: 3853-3855

49 Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, Cho JY, Lee SH, Kim HG, Kim SG, Kim YS, Cheon YK, Cho YD, Kim HS, Kim BS. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1494-1500 [PMID: 21472110 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1494]

50 Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, Stuart RC, Carter RC, McKay CJ, Gaya DR, Morris AJ, Stanley AJ. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM* 2011; 104: 41-47 [PMID: 20871126 DOI: 10.1093/qjmed/hcq161]

51 Matsumoto A, Takimoto K. Gastric fundal varices: new aspects of nonsurgical treatment in Japan. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 4-5 [PMID: 16397587 DOI: 10.1038/ncpgasthep0364]

52 王艳梅, 程留芳, 李楠, 吴凯, 翟俊山, 王雅文. 内镜下注射组织黏合剂治疗胃静脉曲张出血的排胶规律研究. 中国内镜杂志 2010; 16: 9-13

53 Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ, Chen F, Kaplan B, Love J, Beck PL. Endoscopic management of gastric varices: efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 931-936 [PMID: 19018339]

54 Suga T, Akamatsu T, Kawamura Y, Saegusa H, Kajiyama M, Nakamura N, Takei M, Matsumoto A. Actual behaviour of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) in a blood vessel: a model of the varix. *Endoscopy* 2002; 34: 73-77 [PMID: 11778133 DOI: 10.1055/s-2002-19384]

55 Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; 59: 729-735 [PMID: 20551457 DOI: 10.1136/gut.2009.192039]

56 McAvoy NC, Plevris JN, Hayes PC. Human thrombin for the treatment of gastric and ectopic varices. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5912-5917 [PMID: 23139607 DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5912]

57 刘艳萍, 李国庆, 谢娟, 陈宏辉, 王正根, 朱理辉, 封英娟. 内镜下组织胶注射治疗肝硬化胃底静脉曲张出血的临床观察. 中南医科学杂志 2015; 43: 53-55

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4505

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4505-4513
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展

张静之, 包春辉, 施 征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦

张静之, 吴璐一, 上海中医药大学 上海市 201203

包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴焕淦, 上海市针灸经络研究所 上海市 200030

吴璐一, 上海市气功研究所 上海市 200030

张静之, 在读硕士, 主要从事针灸治疗胃肠疾病的研究.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, Nos. 2009CB522900, 2015CB554500; 国家自然科学基金资助项目, No. 81503656, 81303033, 81473758; 上海高校高峰学科基金资助项目; 上海市卫生局中医药科研基金资助项目, No. 2014LQ065A; 上海市教育委员会科研创新基金资助项目, No. 2014YZ052.

作者贡献分布: 本文综述由张静之完成; 包春辉参与了修改; 资料收集及分析由张静之、包春辉及翁志军完成; 资料筛选由王晓梅与吴璐一完成; 吴焕淦与施征负责审校.

通讯作者: 吴焕淦, 教授, 200030, 上海市徐汇区宛平南路650号, 上海市针灸经络研究所. wuhuangan@126.com
电话: 021-64644238

收稿日期: 2016-08-29
修回日期: 2016-09-14
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-11-28

Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Jing-Zhi Zhang, Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Lu-Yi Wu, Huan-Gan Wu

Jing-Zhi Zhang, Lu-Yi Wu, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Chun-Hui Bao, Zheng Shi, Zhi-Jun Weng, Xiao-Mei Wang, Huan-Gan Wu, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Lu-Yi Wu, Shanghai Qigong Research Institute, Shanghai 200030, China

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), Nos. 2009CB522900 and 2015CB554500; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81503656, 81303033 and 81473758; the Peak Subject of University-Funded Projects in Shanghai; Scientific Research Fund of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, No. 2014LQ065A; Scientific Research Innovation Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 2014YZ052.

Correspondence to: Huan-Gan Wu, Professor, Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian, 650 Wanping South Road, Shanghai 200030, China. wuhuangan@126.com

Received: 2016-08-29
Revised: 2016-09-14
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-11-28

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by chronic non-specific inflammation of the intestinal tract, and it easily relapses. The pathogenesis of IBD is not fully clear up to now. Intestinal microbiota has been confirmed to play an important role in the development and activation of the intestinal immune system. The changes of intestinal microbiota may induce or aggravate IBD, and regulating intestinal microbiota may have positive effects on the treatment of IBD. This article will discuss the relationship between intestinal microbiota and IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota; Microbial ecological agent; Fecal microbiota transplantation

Zhang JZ, Bao CH, Shi Z, Weng ZJ, Wang XM, Wu LY,

背景资料
炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的发病机制尚待阐明, 肠道菌群失调引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症等方面的机制研究日益成为研究热点. 目前临床运用多种调节肠道菌群的方式抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生, 多项研究显示这种治疗手段具有一定临床疗效.

同行评议者
迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

研发前沿

多项研究发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 其中尤以克罗恩病患者表现更明显. 但目前尚未筛选出特异性菌株和IBD患者肠道菌群的特异性变化, 其对肠道内环境的影响和临床运用还有待进一步研究.

Wu HG. Role of intestinal microbiota in pathogenesis of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4505-4513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4505

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的肠道炎症性疾病, 其发病机制尚不明确. 肠道菌群已被证实对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群变化可能诱发或加重IBD, 而调节肠道菌群对治疗IBD具有一定的积极作用, 本文就目前肠道菌群与IBD之间关系的研究进展作一综述.

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

关键词: 肠道菌群; 炎症性肠病; 微生态制剂; 肠道菌群移植

核心提要: 肠道菌群及其变化与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)之间的发展变化关系日渐成为研究热点. 调节肠道菌群结构, 抑制和缓解肠道炎症, 重建肠道免疫稳态成为治疗IBD的一种新方式, 但目前在筛选特异性菌株并明确其对肠道内环境的影响以及临床疗效等方面尚存在诸多问题.

张静之, 包春辉, 施征, 翁志军, 王晓梅, 吴璐一, 吴焕淦. 肠道菌群参与炎症性肠病发病机制研究新进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4505-4513 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4505.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4505

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性反复发作的炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD). 流行病学研究[1,2]发现IBD在北美和北欧地区的发病率较高, 但近年来亚太地区发生率逐步上升, 其中中国成为亚洲发病率较高的国家之一. IBD好发于青壮年, 平均发病年龄39岁, 且多发于男性(占59%)[2]. IBD作为一种迁延不愈的慢性难治性疾病, 其发病机制尚不明确, 目前普遍认为是由遗传、环境、肠道菌群和免疫应答等多种因素相互作用所致[3]. 肠道菌群的存在对肠道免疫系统的发育和激活具有重要作用, 肠道菌群失调能造成免疫失衡. 研究[4-6]表明, IBD患者中肠道细菌生物多样性明显降低, 其肠黏膜更容易受到细菌的侵犯, 肠道有害菌群的增加会导致肠道的内环境紊乱, 影响病情的进展和加重. IBD患者肠道菌群的构成及代谢在各病程发展阶段中的变化有明显差异, 说明IBD患者的肠道菌群构成十分不稳定. 肠道菌群及其变化与IBD之间的关系是当前的研究热点, 已有文献针对肠道菌群与IBD的关系进行了报道[7,8], 而随着近年来该领域研究的不断深入, 有必要引入最新的研究成果更好地阐释两者的关系. 因此, 本文就近年来该领域的研究进展作一综述.

1 正常人肠道菌群

人体肠道存在由细菌、真菌、病毒、寄生虫及其他真核生物等组成的庞大而复杂的微生物群落, 其中肠道菌群的主要功能是代谢、保护和营养, 帮助消化和营养的吸收, 生产有益的化合物, 如短链脂肪酸, 作为对病原体的一个障碍, 产生免疫反应, 影响肠道上皮细胞的分化和增殖和肠道免疫系统的发展[9]. 目前研究[10]得知, 正常人体中的肠道菌群中厌氧菌的数量比兼性厌氧菌和需氧菌多2到3个数量级, 由此可分为主要菌群和次要菌群. 主要菌群数量在(10^7-10^8)/g以上, 主要为原籍菌或称为常驻菌, 包括优杆菌、拟杆菌、双歧杆菌等菌属; 次要菌群在(10^7-10^8)/g以下, 主要为外籍菌或称过路菌, 包括链球菌、肠球菌、大肠杆菌和乳杆菌等菌属[11]. 而从与宿主之间的关系可将肠道菌群大致可分为三类: 第一类为与宿主共生的生理性细菌, 多为专性厌氧菌, 是肠道的优势菌群(如类杆菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属和肠菌属等), 具有营养及免疫调节作用; 第二类是与宿主共栖的条件致病菌, 主要为兼性需氧菌(包括肠球菌和肠杆菌等), 是肠道非优势菌群, 当肠道菌群紊乱或不平衡时对人体有害; 最后一类为病原菌, 大多是过路菌, 长期定植的机会相比前两者少, 一般情况下并无影响, 但是一旦数量超出正常范围则会致病, 因此也称为潜在致病菌属, 比如: 变形杆菌和假单胞菌等.

2 IBD区别于正常人的肠道菌群变化

肠道菌群的组成变化受年龄、性别、饮食、个人的地理起源等环境因素及药物刺激(如抗

生素的使用)等方面的影响. 多项研究[12,13]发现, IBD患者的肠道菌群构成及代谢较正常人群相比, 菌群多样性减少, 稳定性降低, 这些变化对肠道炎症的发生有重大意义, 其中尤以CD患者表现更明显.

2.1 UC患者的肠道菌群变化 UC患者已被证实其肠道菌群失调、菌群多样性降低[14]. Tyler等[15]、Michail等[16]研究观察到较正常人相比, UC患者肠道黏膜上拟杆菌门及厚壁菌门(以梭菌纲为主)的细菌数量明显降低, 变形菌门细菌数量明显增加. Rajilić-Stojanović等[17]、Yukawa等[18]、Day等[19]观察到UC患者肠道内酵母菌属、肠球菌属、拟杆菌属、消化球菌属及梭菌属的数量显著增加, 双歧杆菌属、乳杆菌属、真杆菌的数量显著下降. 此外, 牛敏等[20]发现变形杆菌属、克雷白杆菌属、阴沟肠杆菌、肠球菌属和溶血性链球菌等条件致病菌在UC患者中的优势生长率明显高于正常对照组, 其中变形杆菌属最高, 与之前结果相一致. 宋军民等[21]、张婷等[22]分别观察121例和116例UC病例, 得出了双歧杆菌属、乳杆菌属数量明显增加, 与之前的结论相悖. Biedermann等[23]、翟华珍等[24]在研究中检测UC肠道菌群, 其中肠球菌、酵母菌、小梭菌、肠杆菌及梭杆菌显著升高, 而消化球菌、拟杆菌、双歧杆菌、乳杆菌及真杆菌显著下降, 与之前的结论也不相一致.

此外, UC患者在不同病程肠道菌群的表现也不尽相同. Komanduri等[25]、梁淑文等[26]研究发现活动期UC患者较缓解期患者乳酸杆菌、双歧杆菌、拟杆菌及消化球菌的菌群数量显著减少, 大肠杆菌、肠球菌和小梭菌菌群数量显著增加; 缓解期UC患者与健康人相比较, 拟杆菌菌群数量降低明显.

由此可见, 国内外研究均证实了UC患者的肠道菌群与正常人的存在显著差异, 肠道菌群失调, 主要体现在优势菌数量减少. 但由于样本采集方法、检测手段及人种地域差异等因素的影响, 目前国内外针对UC患者肠道菌群变化的结果仍存较大差异, 各菌属的变化结果并不完全一致. 就目前的研究结果, 可以得出的一致观点认为UC患者肠道中肠杆菌、肠球菌、酵母菌及小梭菌数量增加, 梭菌、双歧杆菌、乳杆菌和真杆菌数量减少.

2.2 CD患者的肠道菌群变化 研究[12]发现, 相比UC患者, CD患者的肠道菌群构成与正常人的差异更明显, 其主要表现在厚壁菌门数量减少, 拟杆菌门及变形菌门(以肠杆菌属为主)数量增加. Rajca等[27]研究发现CD患者肠道菌群中厚壁菌门中的球形梭菌属、梭状芽胞杆菌属、普拉梭菌属数量明显降低. Gevers等[28]研究发现CD患者肠杆菌属、巴斯德菌属、韦荣球菌属和梭杆菌属数量增加, 而丹毒丝菌属、拟杆菌属和梭菌属减少. De Cruz等[29]观察了复发的CD患者6 mo内的肠道菌群变化, 研究发现, 肠球菌属、拟杆菌属、肠杆菌属及消化球菌属的数量明显增加, 而乳杆菌属、双歧杆菌属、梭菌属、真杆菌属的数量显著下降. 然而翟华珍等[24]的研究结果显示消化球菌和拟杆菌显著下降, 与之前的研究结果结论相悖. 可见CD患者肠道菌群的变化结论尚不一致.

Morgan等[30]学者从CD疾病活动性来研究肠道微生物, 研究发现活动期CD患者肠杆菌和酵母菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌下降, 而缓解期的CD患者双歧杆菌有回升, 但仍明显低于正常人, 并得出大肠杆菌/志贺氏杆菌比值与肠道炎症水平呈正相关的结论. Chassaing等[31]学者提出菌群分析所得的梭状芽胞杆菌/大肠杆菌的比值可用于评价CD患者菌群失调的水平, 从而来判断CD患者的疾病活动程度. CD患者肠道菌群的组成在疾病不同时期存在差异, 不同的病变部位也存在明显差异. Willing等[32]则从CD不同亚型间肠道菌群结构差异的角度进行研究, 发现回肠型相较结肠型CD患者柔嫩梭菌属及罗斯氏菌属的菌群数量明显减少甚至消失, 肠杆菌属和瘤胃球菌属的菌群数量明显增加.

以上均提示CD患者存在肠道菌群失调, 主要表现为: 优势菌群(如双歧杆菌属、乳酸杆菌属、柔嫩梭菌属、球形梭菌属等)数量减少与条件致病菌(如肠球菌、肠杆菌等)的过度增加, 且活动期患者较缓解期患者肠道菌群失调现象更为明显. 此外, 结肠型与回肠型的CD患者之间肠道菌群结构有明显差异.

3 肠道菌群失调对IBD的影响

3.1 肠道菌群失调可能激发肠道炎症 虽然IBD的病因尚不甚明确, 但众多研究[33,34]证实, 肠道菌群稳定性的改变、肠道易感性以及肠黏膜免疫异常等因素共同促使了IBD的发生.

相关报道 美国哈佛大学、麻省理工学院博德研究所的Wlodarska等学者对IBD中微生物与宿主之间的相互作用关系进行了较为系统的阐述, 文章发表在*Cell Host & Microbe*上.

创新盘点

本文总结了正常人与IBD患者间肠道菌群的差异、肠道菌群与IBD发病的关系, 同时阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群互相作用的机制, 介绍了目前纠正IBD患者肠道菌群失调的方法, 对了解IBD和肠道菌群失调的研究现况具有一定的临床参考价值.

在饲养动物模型的实验中, Kobayashi等[35]发现在无菌环境下饲养的动物模型不会发生肠道炎症, 而进入普通或清洁级环境下饲养的动物模型很快就能被诱发出肠道炎症. 这与早期实验[36,37]在无菌条件下无法诱发肠道炎症性变化的结论一致. 而且, IBD患者炎症改变最严重的部位恰好大多集中于肠道菌群定植数量最多的部位, 这更进一步说明了肠道菌群的改变与肠道炎症的高度关联性[38].

Frank等[39]研究得出携带与CD发病密切相关的主要易感基因—*NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者, 相比不携带该两种基因的患者, 肠道菌群组成明显不同, *NOD2*和*ATG16L1*突变基因的患者肠道内优势菌群柔嫩梭菌属及埃希氏杆菌属比例明显降低, 且发生肠道炎症反应的风险显著升高. Damman等[40]、Toumi等[41]、Nakanishi等[42]研究认为, 肠道菌群及其代谢物可以作为抗原持续刺激肠上皮细胞, 使肠黏膜屏障的完整性遭到破坏, 继而影响到定植于肠道的微生物稳定性, 使肠道条件致病菌和优势菌在肠道菌群中的比例发生改变, 从而引起自体免疫反应诱发IBD. Ghaisas等[43]学者认为肠道菌群失调会造成巨大的肠道微生物代谢功能的改变诱发肠道炎症. Carroll等[44]认为在一定条件下, 细菌蛋白酶可能转变为有害因子, 使肠道黏膜的通透性增加从而导致肠道炎症的发生或加重. 肠道黏膜对正常菌群的耐受性降低引起过激反应亦会引起肠道炎症的发生[45].

3.2 肠道菌群对宿主肠道免疫反应的影响 目前认为固有免疫应答和适应性免疫应答在IBD中扮演非常重要的角色, 肠道黏膜对有益菌形成耐受同时快速有效地清除致病菌, 均需要细菌表面抗原或菌群代谢产物激活免疫细胞而发挥作用.

Lahiri等[46]研究发现, 持续刺激细胞内模式识别受体NOD2能够一定程度上起到增加细胞自噬以及清除细菌的作用. 模式识别受体信号通路不但能够参与调节体内共生菌平衡和上皮细胞增殖, 还能诱导病原菌入侵时的炎症反应. 肠道黏膜固有层中包括巨噬细胞、树突细胞以及非免疫性细胞(肠上皮细胞、成纤维细胞等), 他们能够识别细菌和受体成分, 例如跨膜Toll样受体识别细菌脂多糖等成分激活胞内级联效应, 通过MyD88-依赖或非依赖途径, 发挥免疫监视作用[47]. T细胞的异常活化可导致细胞因子和趋化因子大量释放, 在放大炎症效应过程中发挥重要作用. 其中调节性T细胞(Treg)细胞能够抑制Th0细胞的增殖分化、转化生长因子-β水平, 同时产生抗炎因子白介素(interleukin, IL)-10, 维持肠黏膜屏障的平衡与稳定[48]. Poniedziałek等[49]在研究中证实CD患者Treg细胞凋亡比例较正常人群显著增加, 并有研究[50]证实拟杆菌属和梭状芽胞杆菌属可以诱导Treg细胞的扩张. Gálvez等[51]、Serriari等[52]研究发现大量Th17细胞浸润IBD 患者的肠黏膜固有层, 产生促炎因子IL-17A. Hundorfean等[53]、Spadoni等[54]同样证实, Th17/Treg的失衡参与了IBD的发生和发展. 说明细菌表面抗原或菌群代谢产物会直接改变Treg、Th17等细胞从而影响肠道免疫系统.

大量研究证实, 肠道菌群与宿主防御反应之间的动态平衡在IBD的发生和发展中起关键作用. 正常情况下, 肠黏膜对肠道内正常菌群处于免疫耐受状态, 当肠道菌群失调时, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 大量的细菌的移位及抗原持续刺激导致肠道黏膜免疫系统被激活, 肠黏膜细胞免疫反应亢进如Th17的异常激活引起Th17/Treg的失衡导致肠道免疫稳态的破坏, 直接参与IBD的发病.

4 纠正IBD患者肠道菌群失调的方法

4.1 抗生素 抗生素作为抑制和杀灭致病微生物的药物在临床治疗IBD中得到较为广泛运用. 抗生素可以通过抑制有害菌从而促进优势菌生长达到减轻症状、缓解炎症、防止复发[55]. 甲硝唑和环丙沙星最常运用于CD的治疗, 能够抑制肠杆菌等厌氧菌, Herfarth等[56]研究表明甲硝唑和环丙沙星能有效改善活动期的结肠型和回结肠型CD患者的炎症反应, 改善腹泻、腹痛等症状. 甲硝唑同时还能改善CD患者的肛周病变[57]. 利福昔明同样能够改善IBD患者的症状[58,59].

然而抗生素治疗容易出现不良反应, 如甲硝唑可能引起神经损伤, 环丙沙星、利福昔明可能引发难辨梭状芽胞杆菌感染[60]. 可见抗生素长期使用, 患者多不能耐受, 临床应用存在很大的局限性.

4.2 微生态制剂 微生态制剂(microbial ecological agent, MEA)是指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿

主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多种微生物. MEA包括益生菌、益生元以及合生元, 其中合生元是将益生菌和益生元以一定比例混合制成的生物制剂, 他可发挥益生菌活性, 也可增强益生菌活性, 使益生菌的作用更显著[61]. 当前临床常用制剂包括双歧杆菌、乳酸杆菌、乳果糖等. Tursi等[62]、Miele等[63]在临床上给UC患者服用益生菌制剂VSL#3, 症状较安慰剂组明显缓解且UC活动指数明显降低. Steed等[64]给35例活动期CD患者服用双歧杆菌制剂, 结果显示: CD活动指数明显下降、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)含量显著降低. 钟世顺等[65]研究认为, 双歧杆菌分泌型黏附素可改善肠道菌群失衡, 保护肠黏膜屏障功能. Dotan等[66]、Lammers等[67]在运用益生菌治疗UC的回顾性研究中发现, 患者体内促炎性细胞因子、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、TNF-α以及IL-12均下降, 且益生菌可影响致病菌对于肠黏膜的黏附, 病变黏膜的IL-1β、IL-8以及IFN-γ的mRNA明显下降, 从而提示益生菌对于病变黏膜免疫反应存在调节作用, 降低了促炎性细胞因子的合成与释放. 通过大量实验证实, MEA能够起到提升肠道屏障的功能、调节免疫以及帮助IBD患者营养吸收的作用, 还涉及增强巨噬细胞吞噬能力及IgA的分泌等作用.

但是不同种类的MEA对细胞因子的调节作用不同, 目前没有相关文献对不同种类MEA治疗UC或CD的疗效评价, 所以如何有效运用各种MEA纠正IBD患者肠道菌群失调达到治疗效果还有待研究.

4.3 肠道菌群移植 肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是向患者肠道移植健康人群肠道菌, 改善IBD患者肠道菌群失调, 重建正常微生态的治疗方式[68,69]. 有临床研究[70]通过系统回顾(17个研究包括41例UC及CD患者), 经FMT治疗可以使63%的活动期IBD患者临床缓解, 76%的患者可停用IBD相关药物, 而且消化道症状改善. Colman等[71]对18项研究(包含122例IBD患者: UC患者79例、CD患者39例、未分类患者4例)进行系统评价, 随访结果发现, FMT治疗可以使IBD临床缓解率达到45%.

然而, FMT在治疗IBD的过程中, 其缓解症状的疗效维持时间个体之间差异性很大. 有研究[40]表明随访的9例IBD患者中疾病缓解的持续时间从3 mo到13年不等. Gough等[72]、Khoruts等[73]提出, 在应用FMT治疗IBD时需要反复多次输入粪便, 才能获得长期的疾病缓解且在治疗过程中要注意捐赠者必须进行传播疾病的筛查. FMT可以通过结合胃管或鼻饲管、胃镜检查、结肠镜检查、乙状结肠镜检查或灌肠等途径进行给药[74], 然而选择给药途径是因人而异的, 需要量身定制, 还需要更深入和规范的研究来确定最佳的给药途径及治疗频率. 目前FMT治疗IBD还存在尚不能确定哪些健康人群的肠道菌群适合进行FMT术的问题, 且操作非常繁琐复杂, 远期疗效尚不明确.

■应用要点

本文不但总结了肠道菌群作为可能的致病因素与IBD之间的关系, 还阐述了遗传、免疫等因素与肠道菌群相互作用机制的研究, 综述了纠正IBD患者肠道菌群失调的临床应用进展及存在的问题, 对该领域的研究具有一定的参考意义.

5 结论

目前的研究结果提示IBD患者的肠道菌群结构及其多样性较正常人有明显差异, 目前一致的研究结论为IBD患者肠道内厚壁菌门及拟杆菌门的数量明显降低, 但由于分析方法、实验设计、研究对象(包括地理、基因和与年龄等)的差异, 并未明确地找出具有特异性的致病菌或是有明确变化特征的肠道菌群菌属. 虽然尚不清楚这种变化是导致IBD的诱发因素还是肠道发生炎症导致的病理变化结果, 但可以明确的是肠道菌群失调(包括优势菌的减少及条件致病菌的增加)会造成肠道内环境的紊乱, 肠道免疫系统对肠道内菌群的耐受被打破, 导致肠道免疫稳态的破坏, 引起自体免疫反应诱发或加重肠道炎症. 由此可见, 肠道菌群在IBD中扮演着重要角色. 现在临床上主要通过MEA和FMT两种方式纠正IBD患者的肠道菌群失调从而抑制和缓解IBD炎症及并发症的发生. 但是IBD患者肠道菌群失调各不相同, 目前临床上使用的MEA无法有针对性地纠正不同情况的肠道菌群失调, 故MEA多运用于缓解期的一级、二级预防. FMT在治疗IBD的过程中, 因其操作繁琐, 没有统一的标准化治疗方案, 并且个体之间疗效维持时间差异大, 亦没有得到广泛运用.

在今后的研究中, 伴随基因测序技术的不断发展, 需要不断深入地研究肠道菌群各菌种的变化, 筛选出不同类型的IBD患者密切相关的特异性菌株, 明确该特异性菌株对肠道内环境的影响以及临床疗效, 研发出新的MEA、制定

名词解释

微生态制剂(MEA): 指活微生物口服后影响并改变肠道微环境, 是人体自有的、对宿主无致病性的、可定植于肠道并繁殖的、具有抗菌作用、可调节免疫并对宿主代谢活动产生影响的多种微生物.

统一FMT操作标准, 发展并优化调节肠道菌群的治疗手段, 以期为IBD的治疗带来新的希望.

6 参考文献

1 Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010; 11: 134-147 [PMID: 20579217 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00429.x]

2 Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeena MN, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwan S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJ, Chan FK. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013; 145: 158-165.e2 [PMID: 23583432 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.007]

3 Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 91-99 [PMID: 24415861 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.91]

4 Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 577-591 [PMID: 25974300 DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.008]

5 Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 161-177 [PMID: 21445715 DOI: 10.1007/s00005-011-0122-5]

6 Cucchiara S, Stronati L, Aloi M. Interactions between intestinal microbiota and innate immune system in pediatric inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S64-S66 [PMID: 22955361 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826a857f]

7 张静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1406-1410

8 白爱平. 炎症性肠病发病机制的微生物因素. 世界华人消化杂志 2006; 14: 645-649

9 Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol* 2011; 60: 817-827 [PMID: 21330412 DOI: 10.1099/jmm.0.028126-0]

10 Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 227-238 [PMID: 23435359 DOI: 10.1038/nrmicro2974]

11 谭蓓, 钱家鸣. 炎症性肠病与肠道菌群. 中华内科杂志 2015; 54: 399-402

12 Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol* 2011; 11: 7 [PMID: 21219646 DOI: 10.1186/1471-2180-11-7]

13 Lee D, Albenberg L, Compher C, Baldassano R, Piccoli D, Lewis JD, Wu GD. Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2015; 148: 1087-1106 [PMID: 25597840 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.007]

14 Batista D, Raffals L. Role of intestinal bacteria in the pathogenesis of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1481-1486 [PMID: 25046009 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000055]

15 Tyler AD, Knox N, Kabakchiev B, Milgrom R, Kirsch R, Cohen Z, McLeod RS, Guttman DS, Krause DO, Silverberg MS. Characterization of the gut-associated microbiome in inflammatory pouch complications following ileal pouch-anal anastomosis. *PLoS One* 2013; 8: e66934 [PMID: 24086242 DOI: 10.1371/journal.pone.0066934]

16 Michail S, Durbin M, Turner D, Griffiths AM, Mack DR, Hyams J, Leleiko N, Kenche H, Stolfi A, Wine E. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1799-1808 [PMID: 22170749 DOI: 10.1002/ibd.22860]

17 Rajilić-Stojanović M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 481-488 [PMID: 23385241 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827fec6d]

18 Yukawa T, Ohkusa T, Shibuya T, Tsukinaga S, Mitobe J, Takakura K, Takahara A, Odahara S, Matsudaira H, Nagatsuma K, Kitahara T, Kajihara M, Uchiyama K, Arakawa H, Koido S, Tajiri H. Nested culture method improves detection of Fusobacterium from stool in patients with ulcerative colitis. *Jpn J Infect Dis* 2013; 66: 109-114 [PMID: 23514906 DOI: 10.7883/yoken.66.109]

19 Day AS. Inflammatory Bowel Disease and the Intestinal Microbiota. *J Pediatr Biochem* 2015; 5: 60-64 [DOI: 10.1055/s-0035-1564576]

20 牛敏, 邵天波, 陈瑞春, 杜艳. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分析和细菌毒素基因检测. 郑州大学学报(医学版) 2015; 4: 514-518

21 宋军民, 杨超, 常远, 夏坤锟, 王朝杰. 炎症性肠病患者肠道菌群变化与发病关系研究. 中华医院感染学杂志 2015; 25: 3425-3427

22 张婷, 陈烨, 王中秋, 周有连, 张绍衡, 王浦, 谢珊, 姜泊. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及其与炎性指标的关系. 南方医科大学学报 2013; 33: 1474-1477

23 Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 151-167 [PMID: 25563215 DOI: 10.1007/s00431-014-2476-2]

24 翟华珍, 周有连. 炎症性肠病患者肠道菌群变化及其与炎性指标的关系. 实用临床医药杂志 2014; 18: 43-46

25 Komanduri S, Gillevet PM, Sikaroodi M, Mutlu E, Keshavarzian A. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 352-360 [PMID: 17368235 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.001]

26 梁淑文, 王晓英, 屈昌民, 曹艳菊, 李连勇, 罗治文, 曾柏伦, 谢明水. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化的临床研究. 医学研究杂志 2015; 44: 60-62

27 Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas

JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Paintaud G, Piver E, Allez M, Mary JY, Sokol H, Colombel JF, Seksik P. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 978-986 [PMID: 24788220 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000036]

28 Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382-392 [PMID: 24629344 DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005]

29 De Cruz P, Kang S, Wagner J, Buckley M, Sim WH, Prideaux L, Lockett T, McSweeney C, Morrison M, Kirkwood CD, Kamm MA. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 268-278 [PMID: 25087692 DOI: 10.1111/jgh.12694]

30 Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzenik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13: R79 [PMID: 23013615 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79]

31 Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1720-1728 [PMID: 21530738 DOI: 10.1053/j.gastro. 2011.01.054]

32 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]

33 Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1192-1210 [PMID: 24574795 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192]

34 Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, Guillot A, Vaca S, Carapito C, Mondot S, Sykacek P, Sokol H, Blon F, Lepercq P, Levenez F, Valot B, Carré W, Loux V, Pons N, David O, Schaeffer B, Lepage P, Martin P, Monnet V, Seksik P, Beaugerie L, Ehrlich SD, Gibrat JF, Van Dorsselaer A, Doré J. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1566-1577 [PMID: 24436141 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303786]

35 Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE. NFIL3-deficient mice develop microbiota-dependent, IL-12/23-driven spontaneous colitis. *J Immunol* 2014; 192: 1918-1927 [PMID: 24442434 DOI: 10.4049/jimmunol.1301819]

36 Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359-2364 [PMID: 7964509]

37 Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, Dieleman LA, Grenther W, Balish E, Rennick DM, Sartor RB. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66: 5224-5231 [PMID: 9784526]

38 Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]

39 Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 179-184 [PMID: 20839241 DOI: 10.1002/ibd.21339]

40 Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459 [PMID: 23034604 DOI: 10.1038/ajg.2012.93]

41 Toumi R, Abdelouhab K, Rafa H, Soufli I, Raissi-Kerboua D, Djeraba Z, Touil-Boukoffa C. Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 403-409 [PMID: 23638770 DOI: 10.3109/08923973.2013.790413]

42 Nakanishi Y, Sato T, Ohteki T. Commensal Gram-positive bacteria initiates colitis by inducing monocyte/macrophage mobilization. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 152-160 [PMID: 24938744 DOI: 10.1038/mi.2014.53]

43 Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 158: 52-62 [PMID: 26627987 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012]

44 Carroll IM, Maharshak N. Enteric bacterial proteases in inflammatory bowel disease-pathophysiology and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7531-7543 [PMID: 24431894 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7531]

45 Strober W. Inside the microbial and immune labyrinth: Gut microbes: friends or fiends? *Nat Med* 2010; 16: 1195-1197 [PMID: 21052070 DOI:

同行评价

本文较为全面的阐述了IBD和肠道菌群相关性方面最新的一些研究进展, 对临床了解两者之间的关系具有较大意义. 此外, 该研究对于了解IBD和肠道菌群失调的研究现况具有一定的临床价值, 内容详实, 条理清楚.

10.1038/nm1110-1195]
46 Lahiri A, Abraham C. Activation of pattern recognition receptors up-regulates metallothioneins, thereby increasing intracellular accumulation of zinc, autophagy, and bacterial clearance by macrophages. *Gastroenterology* 2014; 147: 835-846 [PMID: 24960189 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.024]
47 Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 3-10 [PMID: 23774107 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004]
48 Feng T, Elson CO, Cong Y. Treg cell-IgA axis in maintenance of host immune homeostasis with microbiota. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 589-592 [PMID: 21111079 DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.016]
49 Poniedziałek B, Rzymski P, Karczewski J. Increased apoptosis of regulatory T cells in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 382-384 [PMID: 24901145]
50 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
51 Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014; 2014: 928461 [PMID: 25101191 DOI: 10.1155/2014/928461]
52 Serriari NE, Eoche M, Lamotte L, Lion J, Fumery M, Marcelo P, Chatelain D, Barre A, Nguyen-Khac E, Lantz O, Dupas JL, Treiner E. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 266-274 [PMID: 24450998 DOI: 10.1111/cei.12277]
53 Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL-17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 180-186 [PMID: 21381156 DOI: 10.1002/ibd.21677]
54 Spadoni I, Iliev ID, Rossi G, Rescigno M. Dendritic cells produce TSLP that limits the differentiation of Th17 cells, fosters Treg development, and protects against colitis. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 184-193 [PMID: 22236997 DOI: 10.1038/mi.2011.64]
55 Kale-Pradhan PB, Zhao JJ, Palmer JR, Wilhelm SM. The role of antimicrobials in Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 281-288 [PMID: 23445237 DOI: 10.1586/egh.13.6]
56 Herfarth HH, Katz JA, Hanauer SB, Sandborn WJ, Loftus EV, Sands BE, Galanko JA, Walkup D, Isaacs KL, Martin CF, Sandler RS, Sartor RB. Ciprofloxacin for the prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1073-1079 [PMID: 23511031 DOI: 10.1097/01.MIB.0000428910.36091.10]
57 Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1751-1758 [PMID: 21744430 DOI: 10.1002/ibd.21568]
58 Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, Tarkka E, Tissari P, Anttila VJ. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-128 [PMID: 23095030 DOI: 10.1111/apt.12111]
59 Isaacs KL. Rifaximin in IBD: is it time to beat back the bugs as induction therapy in Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 457-458 [PMID: 23314246 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318280fcf5]
60 Zullo A, Ridola L, Hassan C. Rifaximin therapy and Clostridium difficile infection: a note of caution. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 737 [PMID: 23507769 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828bea4b]
61 Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res* 2010; 1: 13-36
62 Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino' S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca' N, Di Giulio E, Luzza F, Imeneo M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2218-2227 [PMID: 20517305 DOI: 10.1038/ajg.2010.218]
63 Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437-443 [PMID: 19174792 DOI: 10.1038/ajg.2008.118]
64 Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, Cummings JH, Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 872-883 [PMID: 20735782 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04417.x]
65 钟世顺, 李淑梅, 张振书. 双歧杆菌黏附素对大鼠肠缺血再灌注损伤后肠道菌群和细菌易位的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 3632-3638
66 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
67 Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Caramelli E, Fiorentino M, d'Errico A, Volk HD, Campieri M. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 447-454 [PMID: 15867584 DOI: 10.1097/01.mpa.0000160302.40931.7b]
68 Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 184-189 [PMID: 23286925 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835d7b-ba]
69 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S,

Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]

70 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x]

71 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]

72 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002 [PMID: 22002980 DOI: 10.1093/cid/cir632]

73 Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-360 [PMID: 20048681 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c87e02]

74 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4514

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4514-4518
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义

陈现亮, 吴义娟, 吕 卓, 赵慧敏, 韩宝娟

背景资料
结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤, 被认为是结肠癌的癌前病变, 息肉的病理类型与息肉恶变密切相关, 积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径. 但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少, 且其具体机制尚不明确.

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科 河北省邢台市 054000

陈现亮, 主治医师, 主要从事消化道早癌的研究.

基金项目: 邢台市科技支撑计划基金资助项目, No. 2014ZC157.

作者贡献分布: 本文实验设计、文献检索、资料分析及撰写由陈现亮与吴义娟完成; 吕卓协助实验操作; 指导与审校由赵慧敏与韩宝娟完成.

通讯作者: 陈现亮, 主治医师, 054000, 河北省邢台市桥东区红星街16号, 河北医科大学附属邢台人民医院消化内科.
125569317@qq.com
电话: 0319-3286143

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-10-04
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han

Xian-Liang Chen, Yi-Juan Wu, Zhuo-Lv, Hui-Min Zhao, Bao-Juan Han, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Xingtai 054000, Hebei Province, China

Supported by: the Key Program of Science and Technology Office of Xingtai, No. 2014ZC157.

Correspondence to: Xian-Liang Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xingtai People's Hospital Affiliated to Hebei Medical University, 16 Hongxing Street, Qiaodong District, Xingtai 054000, Hebei Province, China. 125569317@qq.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-10-04
Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To detect the expression of MTA1 and RECK in colonic polyps and colorectal carcinoma tissues, and to explore the role of MTA1 and RECK in the carcinogenesis of colonic polyps.

METHODS

Immunochemical staining was used to detect the expression of MTA1 and RECK proteins in 104 cases of colorectal carcinoma, 114 cases of colonic polyps and 30 cases of normal colorectal mucosa.

RESULTS

The positive expression rate of MTA1 gradually increased from normal colorectal mucosa to tubular adenoma, villous adenoma and colorectal carcinoma ($P < 0.05$). The positive expression rate of MTA1 in middle-severe dysplasia group was significantly higher than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ($P < 0.05$). The expression rates of RECK were 100.00%, 78.57%, 77.27%, and 53.85% in normal colonic tissue, tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma, respectively. The positive expression rate of RECK gradually decreased from normal colonic tissues to tubular adenoma, villous adenoma and colon carcinoma. The expression rate of RECK in the severe dysplasia group was significantly lower than that in the mild dysplasia group in colonic polyps ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MTA1 is highly expressed in colorectal carcinoma, but the expression of RECK is

同行评议者
黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科

absent. MTA1 and RECK may be involved in the carcinogenesis of colonic polyps.

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

Key Words: MTA1; RECK; Colonic polyp; Colorectal carcinoma

Chen XL, Wu YJ, Lv Z, Zhao HM, Han BJ. Significance of expression of MTA1 and RECK in carcinogenesis of colonic polyps. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4514-4518 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4514

摘要

目的

研究MTA1、RECK在结肠息肉及结肠癌组织中的表达, 探讨MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的作用.

方法

应用免疫组织化学法检测结肠癌组织104例、结肠息肉组织114例, 正常结肠黏膜组织30例中*MTA1*、*RECK*基因的表达.

结果

正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势($P<0.05$); 结肠息肉(中重度异型增生)组中MTA1的阳性表达率高于结肠息肉(轻度异型增生)组($P<0.05$); RECK在正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%. 正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势; 中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉, 差异有统计学意义($P<0.05$).

结论

结肠癌组织中MTA1呈高表达, RECK表达缺失. MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

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

关键词: MTA1; RECK; **结肠息肉**; **结肠癌**

核心提要: 本文应用免疫组织化学法检测结肠癌组织、结肠息肉组织、正常结肠黏膜组织中*MTA1*、*RECK*基因的表达, 得出结肠癌组织中MTA1呈高表达, RECK表达缺失. MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

陈现亮, 吴义娟, 吕卓, 赵慧敏, 韩宝娟. MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4514-4518 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4514.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4514

0 引言

结肠息肉是一种结肠的良性肿瘤, 被认为是结肠癌的癌前病变, 息肉的病理类型与息肉恶变密切相关, 积极诊断和治疗结肠息肉是控制、减少结肠癌发病的重要途径. 但是目前结肠息肉癌变的机制研究较少, 且其具体机制尚不明确. 近年来许多研究结果[1-5]显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关. 本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测, 探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 2010-2015年邢台市人民医院肿瘤外科手术切除结肠癌标本104例, 肠镜活检结肠息肉标本114例, 正常结肠黏膜组织30例. 鼠抗人MTA1单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, 羊抗鼠辣根过氧化物酶标记二抗; 兔抗人RECK单克隆抗体购自福州迈新生物技术开发有限公司, 工作浓度为即用型; 防脱片剂APES及DAB显色剂均购自北京中杉生物技术有限公司.

1.2 方法 免疫组织化学染色按免疫组织化学法试剂盒操作说明书进行. 所有采集组织经甲醛固定、脱水石蜡包埋2 μm厚连续切片. 标本常规脱蜡至水, 经高压抗原修复2 min, 抗原修复液为枸橼酸盐缓冲液, 3%H_2O_2作用10 min, 阻断内源性过氧化物酶活性, 鼠抗人MTA1多克隆抗体按1∶100稀释后4 ℃孵育过夜, 次日取出后室温恢复30 min, PBS清洗后, 滴加即用型二抗, 37 ℃孵育30 min, PBS清洗后, DAB染色, 复染后封片, 光镜下观察. PBS代替一抗作为阴性对照, 用已知的阳性切片作为阳性对

研发前沿

近年来许多研究结果显示MTA1、RECK与多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移密切相关. 本研究采用免疫组织化学方法对不同病理类型结肠息肉及结肠癌中MTA1、RECK的检测, 探讨其在结肠息肉癌变过程中的作用.

相关报道

*RECK*基因是在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因, 多种肿瘤与*RECK*基因的表达下调密切相关. 转移相关基因*MTA1*在多种肿瘤中均有高表达, 在肿瘤形成及侵袭过程中, 增强某些促肿瘤浸润转移因子表达, 下调某些抑制肿瘤浸润转移因子的转录, 使其在肿瘤形成、侵袭、转移、肿瘤上皮间质化过程中起着关键作用.

创新盘点

相关研究证实*MTA1*、*RECK*基因与多种恶性肿瘤的发生、发展、转移密切相关, 但是目前对于*MTA1*、*RECK*基因在结肠息肉癌变及结肠癌的发生、发展中的作用所知甚少.

表 1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达

项目	*n*	MTA1			RECK		
		–	+	阳性率(%)	–	+	阳性率(%)
结肠癌组	104	16	88	84.61	48	56	53.85
绒毛状腺瘤组	44	16	28	63.64[a]	10	34	77.27[a]
管状腺瘤组	70	40	30	42.85[ac]	15	55	78.57[ac]
正常结肠组织组	30	28	2	6.67[ace]	0	30	100.00[ace]

[a]*P*<0.05 *vs* 结肠癌组; [c]*P*<0.05 *vs* 绒毛状腺瘤组; [e]*P*<0.05 *vs* 管状腺瘤组.

表 2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达

结肠息肉	*n*	MTA1			RECK		
		–	+	阳性率(%)	–	+	阳性率(%)
轻度异型增生	68	50	32	47.05[a]	8	74	90.24[a]
中重度异型增生	46	6	26	56.52	17	5	15.62

[a]*P*<0.05 *vs* 中重度异型增生.

照. 结果判断: MTA1蛋白阳性表达于细胞核, 表现为棕黄色颗粒; RECK蛋白在胞浆或胞核呈棕黄色着色为阳性表达. 结果判定: 所有病理染色标本均由2名病理医师判断, 判断标准: 染色强度按棕色的深浅可分为0、1、2及3分, 阳性细胞比例范围分为0(0%)、1(0%-30%)、2(30%-60%)和3(>60%)分; 最后将着色强度及着色范围相加, 0-2分判定为阴性结果, 3-6分判定为阳性结果.

统计学处理 采用SPSS13.0软件, 以χ^2检验进行统计学分析, 以*P*<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 MTA1、RECK在不同结肠黏膜组织中的表达 MTA1在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为6.67%、42.85%、63.64%、84.61%. MTA1阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势(表1). RECK在正常结肠黏膜、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、结肠癌组中的表达率分别为100.00%、78.57%、77.27%、53.85%. RECK阳性表达率在结肠癌与绒毛状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在绒毛状腺瘤与管状腺瘤间差异有统计学意义(*P*<0.05), 在管状腺瘤与正常结肠组织间差异有统计学意义(*P*<0.05), 由此可见由正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势(表1).

2.2 MTA1、RECK在结肠息肉癌变过程中的表达 在结肠息肉中MTA1的阳性表达率分别为47.05%(轻度)、56.52%(中重度), 差异有统计学意义(*P*<0.05). *RECK*在结肠息肉(轻度异型增生)、结肠息肉(中重度异型增生)的表达率分别为90.24%、15.62%, 中重度异型增生结肠息肉中*RECK*阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉, 差异有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

3 讨论

*MTA1*是1993年Pencil等[6]应用差异杂交技术从具有转移潜能的鼠乳腺癌细胞株13762NF中筛选克隆出来的基因, 他通过影响染色质的状态来调节转录, 调控组蛋白脱乙酰基从而发挥其生物学作用. MTA1是MTA家族的一员, 其与肿瘤的侵袭和转移密切相关[7-9]. MTA1是一种关键的癌蛋白, 有研究显示MTA1在人类肿瘤中表达上调, 其高表达与肿瘤的高侵袭特征如高病理分级、血管形成和预后不良等相关. MTA1可能通过以下机制在肿瘤发展进程中

发挥作用: (1)*MTA1*基因与组蛋白去乙酰化酶结合重塑染色质的结构, 实现转录相关蛋白的下调[10]; (2)*MTA1*基因能够改变细胞角蛋白纤维系统, 使细胞获得更强的侵袭及转移特征[11]. Toh等[12]运用RT-PCR技术检测人胃癌和大肠癌标本中MTA1 mRNA的表达水平, 结果发现34例胃癌标本中有13例MTA1 mRNA相对过表达, 占38.2%; 36例大肠癌标本中有14例的MTA1 mRNA相对过表达, 占总例数的38.9%; 同时Toh等还结合临床, 分析了病理特征与*MTA1*基因表达水平的关系, 发现MTA1过表达者胃肠壁浸润的深度更深, 淋巴结转移率更高, 并多处于Dukecs分期的晚期, 常伴淋巴细胞包绕. 这说明*MTA1*基因过表达与胃肠癌的浸润和转移有关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中MTA1阳性表达率呈逐渐上升趋势, 且中重度异型增生结肠息肉中MTA1阳性表达率明显高于轻度异型增生结肠息肉, 提示MTA1的高表达是结肠腺癌发展过程中的早期事件.

*RECK*基因是1998年日本学者Takahashi等[13]在v-Kiras转染的NIH3T3细胞中发现的一种新的肿瘤抑制基因, *RECK*基因表达缺失的细胞周围黏连斑不能形成, 细胞间连接遭受破坏; 而对稳定细胞微管系统有显著作用的谷氨酸微管蛋白水平显著降低, 明胶溶解功能增加, 纤维黏连蛋白减少; 同时, *RECK*基因表达降低的成纤维细胞在迁移过程中, 其细胞极性消失, 细胞定向迁移的稳定性显著减弱而迁移速度却明显增加. 这表明*RECK*对于细胞形成和维持合适的细胞-细胞基质间黏连以及细胞的定向迁移具有调节作用; 而在恶性肿瘤中, 由于*RECK*基因表达的降低, 这一功能将会被弱化, 同时RECK具有抑制基质金属蛋白酶表达与活性的功能. 研究表明, *RECK*基因的表达受多种癌基因的调控. 在9号染色体短臂上, 特别是*RECK*基因定位的9p13-p12区域上的基因, 与许多肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关. 近年来研究[14-19]显示*RECK*基因参与了许多肿瘤的发生和发展, 这些肿瘤包括肺癌、肝癌、头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌及膀胱异型细胞癌等. 并且该基因与恶性肿瘤的浸润、转移和预后密切相关. 本研究结果显示正常结肠组织、管状腺瘤、绒毛状腺瘤至结肠癌中RECK阳性表达率呈逐渐下降趋势, 且中重度异型增生结肠息肉中RECK阳性表达率明显低于轻度异型增生结肠息肉. 由此我们可见MTA1、RECK参与正常组织、癌前病变、癌组织的发生、发展, 在结肠息肉的癌变过程中起着重要的作用.

应用要点

通过本研究, 可以对具有癌变高危性结肠息肉在临床诊断、治疗及预后判断方面起到指导作用. 不仅在理论上丰富了结肠癌癌前病变的诊断标准和治疗方法, 更重要的是通过指导结肠息肉的正确治疗使广大患者受益, 降低结肠癌的发生率.

4 参考文献

1 Ohshiro K, Kumar R. MTA1 regulation of ERβ pathway in salivary gland carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464: 1016-1021 [PMID: 26168722 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.043]
2 Zhou XQ, Huang SY, Zhang DS, Zhang SZ, Li WG, Chen ZW, Wu HW. Effects of 5-aza-2′ deoxycytidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48: 254-260 [PMID: 25517920 DOI: 10.1590/1414-431X20144102]
3 Leite KR, Reis ST, Viana N, Morais DR, Moura CM, Silva IA, Pontes J, Katz B, Srougi M. Controlling RECK miR21 Promotes Tumor Cell Invasion and Is Related to Biochemical Recurrence in Prostate Cancer. *J Cancer* 2015; 6: 292-301 [PMID: 25663948 DOI: 10.7150/jca.11038]
4 Toh Y, Nicolson GL. Properties and clinical relevance of MTA1 protein in human cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 891-900 [PMID: 25359582 DOI: 10.1007/s10555-014-9516-2.]
5 Marzook H, Deivendran S, Kumar R, Pillai MR. Role of MTA1 in head and neck cancers. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 953-964 [PMID: 25359583 DOI: 10.1007/s10555-014-9521-5]
6 Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762NF mammary adenocarcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 165-174 [PMID: 8347848]
7 Jang KS, Paik SS, Chung H, Oh YH, Kong G. MTA1 overexpression correlates significantly with tumor grade and angiogenesis in human breast cancers. *Cancer Sci* 2006; 97: 374-379 [PMID: 16630134 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00186.x.]
8 Hofer MD, Kuefer R, Varambally S, Li H, Ma J, Shapiro GI, Gschwend JE, Hautmann RE, Sanda MG, Giehl K, Menke A, Chinnaiyan AM, Rubin MA. The role of metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression. *Cancer Res* 2004; 64: 825-829 [PMID: 14871807]
9 Kai L, Wang J, Ivanovic M, Chung YT, Laskin WB, Schulze-Hoepfner F, Mirochnik Y, Satcher RL, Levenson AS. Targeting prostate cancer angiogenesis through metastasis-associated protein 1 (MTA1). *Prostate* 2011; 71: 268-280 [PMID: 20717904 DOI: 10.1002/pros.21240.]
10 Kumar R, Wang RA, Bagheri-Yarmand R. Emerging roles of MTA family members in human cancers. *Semin Oncol* 2003; 30: 30-37 [PMID: 14613024]
11 Hofer MD, Menke A, Genze F, Gierschik P, Giehl K. Expression of MTA1 promotes motility and invasiveness of PANC-1 pancreatic carcinoma cells. *Br J Cancer* 2004; 90: 455-462 [PMID: 14735193]
12 Toh Y, Oki E, Oda S, Tokunaga E, Ohno S, Maehara

同行评价
本文结构合理, 研究新颖, 对临床具有一定借鉴意义.

Y, Nicolson GL, Sugimachi K. Overexpression of the MTA1 gene in gastrointestinal carcinomas: correlation with invasion and metastasis. *Int J Cancer* 1997; 74: 459-463 [PMID: 9291440]
13 Takahashi C, Sheng Z, Horan TP, Kitayama H, Maki M, Hitomi K, Kitaura Y, Takai S, Sasahara RM, Horimoto A, Ikawa Y, Ratzkin BJ, Arakawa T, Noda M. Regulation of matrix metalloproteinase-9 and inhibition of tumor invasion by the membrane-anchored glycoprotein RECK. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13221-13226 [PMID: 9789069]
14 Liu W, Song N, Yao H, Zhao L, Liu H, Li G. miR-221 and miR-222 Simultaneously Target RECK and Regulate Growth and Invasion of Gastric Cancer Cells. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2718-2725 [PMID: 26364844 DOI: 10.12659/MSM.894324]
15 Lei L, Huang Y, Gong W. Inhibition of miR-92b suppresses nonsmall cell lung cancer cells growth and motility by targeting RECK. *Mol Cell Biochem* 2014; 387: 171-176 [PMID: 24162673 DOI: 10.1007/s11010-013-1882-5]
16 Gomes LR, Fujita A, Mott JD, Soares FA, Labriola L, Sogayar MC. RECK is not an independent prognostic marker for breast cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 660 [PMID: 26449734 DOI: 10.1186/s12885-015-1666-2]
17 Xie J, Tan ZH, Tang X, Mo MS, Liu YP, Gan RL, Li Y, Zhang L, Li GQ. MiR-374b-5p suppresses RECK expression and promotes gastric cancer cell invasion and metastasis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17439-17447 [PMID: 25516656 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17439]
18 Lin HY, Chiang CH, Hung WC. STAT3 upregulates miR-92a to inhibit RECK expression and to promote invasiveness of lung cancer cells. *Br J Cancer* 2013; 109: 731-738 [PMID: 23820254 DOI: 10.1038/bjc.2013.349]
19 Lu XX, Zhang SM, Fang Y, Wang ZT, Xie JJ, Zhan Q, Deng XX, Chen H, Jin JB, Peng CH, Li HW, Shen BY. Clinical significance of RECK promoter methylation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3339-3343 [PMID: 23749490 DOI: 10.1007/s13277-013-0903-z]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4519

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4519-4525
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐 红

王志宏, 宋锦文, 兰州军区兰州总医院放射介入病区 甘肃省 兰州市 730050

顾立萍, 甘肃省中医药研究院 甘肃省兰州市 730050

徐红, 西京医院病理科 陕西省西安市 710032

王志宏, 主治医师, 主要从事肿瘤及血管疾病介入治疗方向的研究.

作者贡献分布: 王志宏与顾立萍对此文贡献均等; 此文由王志宏与顾立萍共同设计; 病例由徐红提供并行病理分析; 临床分析经宋锦文指导; 本论文写作由王志宏与顾立萍共同完成.

通讯作者: 顾立萍, 主治医师, 730050, 甘肃省兰州市七里河区瓜州路418号, 甘肃省中医药研究院. 565254493@qq.com
电话: 0937-2354559

收稿日期: 2016-08-22
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract

Zhi-Hong Wang, Li-Ping Gu, Jin-Wen Song, Hong Xu

Zhi-Hong Wang, Jin-Wen Song, Department of Interventional Radiology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Li-Ping Gu, Gansu Province Academy of TCM, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Hong Xu, Department of Pathology, Xijing Hospital, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li-Ping Gu, Attending Physician, Gansu Province Academy of TCM, 418 Guazhou Road, Qilihe District, Lanzhou 730050, Gansu Province, China. 565254493@qq.com

Received: 2016-08-22
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To explore the clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein (AFP) positive and negative hepatoid adenocarcinoma (HAC) of the intestinal tract.

METHODS

A retrospective analysis was performed of three cases of HAC of the intestinal tract diagnosed at Xijing Hospital from January 2010 to July 2016. The clinical symptoms of patients were recorded. Serum tumor markers were tested by electrochemical luminescence. Imaging examinations of liver and lung metastases were performed. Carcinoma tissues were subjected to pathological and immunohistochemical analyses. Postoperative pathological characteristics and prognosis were assessed.

RESULTS

Before treatment, AFP was highly positive in one case with liver metastasis. All three cases underwent surgical treatment, and pathological staging suggested stage 3 in two cases and stage 4 in one case. Lymph node metastasis was detected in two cases. Vascular and nerve invasion was found in all cases by immunohistochemistry. Tumors consisted of glandular and hepatoid components. Eosinophilic vitreous bodies were found

背景资料
作为肠癌的特殊亚型-肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC), 目前研究多显示预后较普通型腺癌差, 但具体机制不清楚, 且易与肝细胞癌相混淆. 对于血清学甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的观察, 可能有一定的意义.

同行评议者
危安, 主任医师, 硕士生导师, 湖南省人民医院超声科; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

研发前沿
本文对罕见病例肠道HAC的诊断及影响预后的因素进行了探讨与研究.

in the cytoplasm of some tumor cells. One patient died, and two cases survived between 2 and 16 mo.

CONCLUSION
HAC patients have no specific symptoms, but have clinicopathological features and immune phenotype. HAC should be differentiated from hepatocellular carcinoma and yolk sac tumors. Although a diagnosis of HAC cannot be achieved by AFP, AFP may be able to help predict the biological behavior, metastasis and recurrences of HAC; AFP negative patients may have better prognosis than positive ones.

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

Key Words: Intestinal tract; α-fetoprotein; Hepatoid adenocarcinoma; Pathology; Clinical; Prognosis

Wang ZH, Gu LP, Song JW, Xu H. Clinical and pathological characteristics of α-fetoprotein positive and negative hepatoid adenocarcinomas of the intestinal tract. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4519-4525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4519.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4519

摘要
目的
探讨甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)阳性或阴性的肠道肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)的病理特征、诊断治疗及预后.

方法
收集2010-01/2016-07就诊于西京医院并经病理科确诊为肠道HAC的病例3例, 观察记录患者临床相关症状, 用电化学发光方法检测血清内肿瘤标志物, 影像科检查肝及肺转移情况, 手术后标本行常规病理及免疫组织化学验查染色, 观察分析病理特征, 随访预后并进行回顾性分析.

结果
术前患者血清学AFP检查, 1例呈高浓度阳性, 并发生肝转移, 1例为阴性, 1例未查. 3例患者均行肠癌根治术, 病理学特征为可见到肝细胞样和腺样两种分化, 肝细胞样分化区瘤胞浆内可见嗜酸性玻璃样小体, 免疫表型为AFP和/或Hepatocyte阳性. 术后临床病理分期为3期2例、4期1例, 淋巴结转移2例, 均可见或经免疫组织化学染色提示脉管、神经侵犯. 患者术后随访时间为2-16 mo, 1例死亡, 2例生存.

结论
HAC患者临床症状无特异性, 具有特征性的病理学特征和免疫表型, 需与肝细胞癌及卵黄囊瘤相鉴别. 依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, AFP阴性的患者预后可能要比阳性的好.

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

关键词: 肠道; 甲胎蛋白; 肝样腺癌; 病理特征; 临床特征; 预后

核心提要: 本文对罕见病例肠道肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC)病例的病理及临床特征进行分析探讨, 发现HAC患者临床症状无特异性, 但具有特征性的病理学特征和免疫表型, 需与肝细胞癌及卵黄囊瘤相鉴别. 依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, 甲胎蛋白阴性的患者预后可能要比阳性的好.

王志宏, 顾立萍, 宋锦文, 徐红. AFP阳性或阴性的肠道肝样腺癌的病理及临床特征. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4519-4525 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4519.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4519

0 引言
肝样腺癌(hepatoid adenocarcinoma, HAC), 一种发病率很低的肿瘤, 在组织学上跟肝细胞癌十分相似, 往往与普通型腺癌相混合存在, 两者间可存在移行区, 可以呈实性、索状及假腺管状结构, 瘤细胞呈圆形或多边形, 部分文献报道[1]该肿瘤可产生大量的甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP). HAC可以发生于多种器官, 如胃[2]、卵巢、肾盂、子宫、胰腺[3]、胆囊、膀胱、结肠、肺[4]等部位, 但以发生于胃的最为常见. HAC是一种十分罕见的特殊亚型的癌, 据目前的文献汇报, 其发病率在0.38%-0.73%, 而发生在肠道的HAC则更是罕见[5], 大多文献报道发生在结肠. 由于其发病机制还不是很清楚, 在初次病理活检时通常被诊断为普通型腺癌, 在根治标本中可见到肝细胞样分化区, 仍易于肝细胞癌相混淆, 也

表 1　3例肠道肝样腺癌患者的临床资料

分组	病例1	病例2	病例3
性别	男	男	男
年龄(岁)	74	51	63
临床相关症状	乏力, 大便潜血阳性	下腹胀痛不适, 大便带血	腹泻, 间断性腹痛
基础疾病	高血压, 冠状动脉硬化性心脏病, 腔隙性脑梗死	结核	结核
术前AFP(ng/mL)	无	39447	0.86
其他阳性肿瘤标志物(ng/mL)	无	CEA: 9173, CA19-9: 115.3	CEA: 7.18
起病至治疗时间(mo)	1	2	24

AFP: 甲胎蛋白.

相关报道
目前关于HAC的报道多关注于胃, 对于肠道HAC的研究很少, 值得深入研究其诊治.

容易漏诊, 作为罕见病例, 许多医生对其认识不足. 遂本文就选择就诊于西京医院的3例肠道HAC病例进行分析, 以提高对本瘤的认识及诊断.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2010-01/2016-07就诊于西京医院并经该院病理科诊断为胃HAC的病例3例, 活检及根治病例仅计数为1个病例, 均为男性, 年龄分布51-74岁, 平均年龄62.7岁. 在此期间, 西京医院共收治肠癌并行手术治疗患者3719例, HAC诊断以病理形态学及免疫组织化学染色相结合为准, 不论AFP水平是否有升高. 免疫组织化学抗体包括: Hepatocyte、AFP、Glypican-3、CgA、Syn、CD56、Her-2、S-100、CD34、D2-40、Ki-67、CK8/18、CK19、CK7、CK20、CDX-2、Villin、TTF-1、SALL4、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、c-Met, 其中Hepatocyte、Glypican-3购自上海基因公司; Her-2、c-Met购自罗氏公司; AFP、CD34购自北京中杉金桥生物技术有限公司; 其余抗体购自福州迈新生物技术开发有限公司.

1.2 方法 3例患者入院后均进行详细的病史采集及体格检查, 并具备完善的实验室检查(主要包括AFP等肿瘤标志物检测)、影像学检查(主要包括肝脏检查)结果, 所有患者均行手术治疗, 其中病例2采取达芬奇机械系统腹腔镜行癌根治术, 术后3例标本经病理科诊断为肠道HAC, 包括常规HE染色、免疫组织化学染色及特殊染色(包括PAS染色、PAS+消化染色、AB染色). 术后均定期复查肿瘤标志物检查及全身检查且随访.

2 结果

2.1 临床症状 患者相关症状包括乏力、下腹部胀痛不适、大便带血或便血、腹泻、间断性腹痛. 起病据就诊时间为1-24 mo. 基础疾病包括高血压、冠状动脉硬化性心脏病, 腔隙性脑梗死、贫血、结核(表1).

2.2 术前实验室检查及影像学检查结果 病例1术前未查肿瘤标志物, 影像资料示右肺中叶及左肺舍叶多发结节影, 纵膈淋巴结肿大, 但未能明确是否存在转移瘤. 病例2在术前肿瘤标志物检查显示AFP阳性(39447 ng/mL), 且呈高浓度阳性(>400 ng/mL), 其他肿瘤标志物中CEA(9173 ng/mL)及CA19-9(115.3 ng/mL)值也很高, 在初次就诊时就腹部增强CT提示肠癌并周围淋巴结肿大, 肝脏易发现多发转移瘤, 右肺中叶可见小结节影, 但未明确性质. 病例3AFP阴性, CEA值(7.18 ng/mL)稍高于正常值, 余无阳性发现(表1).

2.3 手术及治疗情况 3例患者均住院并行肿瘤根治性切除术治疗. 病例1仅行手术治疗, 据目前为止仅为术后2 mo, 暂未行化疗. 病例2在手术前行1次化疗, 方案为氟尿嘧啶500 mg和亚叶酸钙200 mg, 其余2例术前未行化疗. 病例2采取达芬奇机械系统腹腔镜直肠癌根治手术, 术后化疗方案为奥沙利铂加卡培他滨, 在首次肠道肿瘤切除并化疗2个周期后行肝脏肿瘤切除手术, 术后仍用原化疗方案治疗. 病例3在根治术后行腹腔循环灌注热化疗, 过程如下: 患者取仰卧位, 常规消毒铺巾, 2%利多卡因2.5 mL自穿刺点浸润麻醉至腹膜, 沿

创新盘点
本文发现依靠血清学诊断肠道HAC不可行, 但其可能预测肿瘤的生物学行为及转移、复发情况, AFP阴性的患者预后可能要比阳性的好.

表 2　3例肠道肝样腺癌患者的病理及预后

病理特征	病例1	病例2	病例3
手术方式	右半结肠切除术	直肠切除术	部分小肠切除术
肿瘤部位	回盲部	直肠	小肠
肿瘤长径(cm)	11	3.5	6.0
生长方式	缩窄型	溃疡型	溃疡型
组织学类型	低分化腺癌+肝样腺癌	中-低分化腺癌+肝样腺癌	低分化腺癌+肝样腺癌
免疫组织化学	AFP(局部+), Hep(局部+)	AFP(弥漫+), Hep(局部+)	AFP(-), Hep(局部+)
病理分期	T4aN0	T3N2a	T3N2
淋巴结转移	0/18	4/16	11/16
脉管侵犯	可见	可见	可见
神经侵犯	可见	可见	可见
肝转移	无	有	无
术后随访	术后2 mo生存	术后9 mo死亡	术后16 mo生存

AFP: 甲胎蛋白.

穿刺点处垂直进针3 cm后, 接生理盐水、顺铂20 mg行腹腔循环灌注, 术给予顺铂20 mg、白介素-2 200万IU、速尿20 mg、地塞米松10 mg留置腹腔. 术后均定期复查肿瘤标志物技全身检查且随访(表2).

2.4 病理检查结果 本组3例患者术后标本均行常规病理检查, 符合HAC. 患者的切片中可看到由肝样分化区和腺样分化区两种结构构成, 可见到两者移行. 在肝样分化区的肿瘤细胞呈片状或梁索状排列, 细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 细胞核深染, 异型性显著, 核分裂易见, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 部分区域可见血窦样结构. 肝样分化区可表达AFP和/或Hepatocyte. 病例2, 在肝脏肿瘤切除标本中, 仍可见到腺样分化及肝样分化区域(图1A), 部分瘤细胞内可见嗜酸性玻璃样小体(图1B), 且肝样分化区域瘤细胞异型性显著, 免疫组织化学验查结果显示: 肝样分化区瘤细胞Hepatocyte(局灶+)、Glypican-3(+)、AFP(弥漫+)(图1C)、CK8/18(+)、CK19(+)、CK7(-)、CK20(局灶+)、CDX-2(+)、Villin(+)、CD56(-)、CgA(局灶+)、Syn(-)、TTF-1(-)、SALL4(灶+), 而肝细胞Hepatocyte(-)、Glypican-3(-)、AFP(-)(图1D), 符合直肠HAC肝转移. 3例根治患者中, 肿瘤部位分别为回盲部、直肠、小肠, 溃疡型2例, 缩窄型1例, 中-低分化腺癌+HAC1例, 低分化腺癌+HAC2例. 根据《临床实践指南》的相关小肠和结直肠的相关规定, 3例患者的术后临床病理分期为3期2例、4期1例, 淋巴结转移2例, 可见或经免疫组织化学染色提示脉管、神经侵犯(表2).

2.5 预后情况 本患者术后随访时间为2-16 mo, 1例死亡, 2例生存(表2).

3 讨论

AFP可以由胚胎肝、卵黄囊及胚胎胃肠道细胞产生, 在血清学检查中显著提高, 但在出生后会急剧降低. 在肝细胞癌患者的血内可检查到AFP水平显著升高, 他可以由再生的肝细胞产生. 一些除肝细胞癌的外的肿瘤细胞也可以产生AFP. 早在1970年, Bourreille等[6]就首次报道了约1.3%-15.0%的胃腺癌可以产生AFP, 之后Ishikura等[7]提出了“肝样腺癌”的概念, 提出他的组织形态学不单一, 由腺样及肝样分化的癌细胞构成. 据文献报道[1]HAC的癌细胞可以产生大量的AFP, 在血清中可以查到或可以用组织病理检测到AFP阳性表达, 但也有报道[8]发现有些癌细胞与肝细胞癌在组织学上很相似, 但不产生AFP. HAC的诊断还是依靠肿瘤组织形态学和免疫组织化学来确诊, 大多文献均发现其预后较普通型腺癌要差[9].

从本组患者的临床资料来看, 肠道HAC患者特点如下: (1)患者均为中老年人(年龄分别为74、51、63岁), 与文献报道[10]相一致; (2)本组病例患者临床症状无特异性, 多表现为消

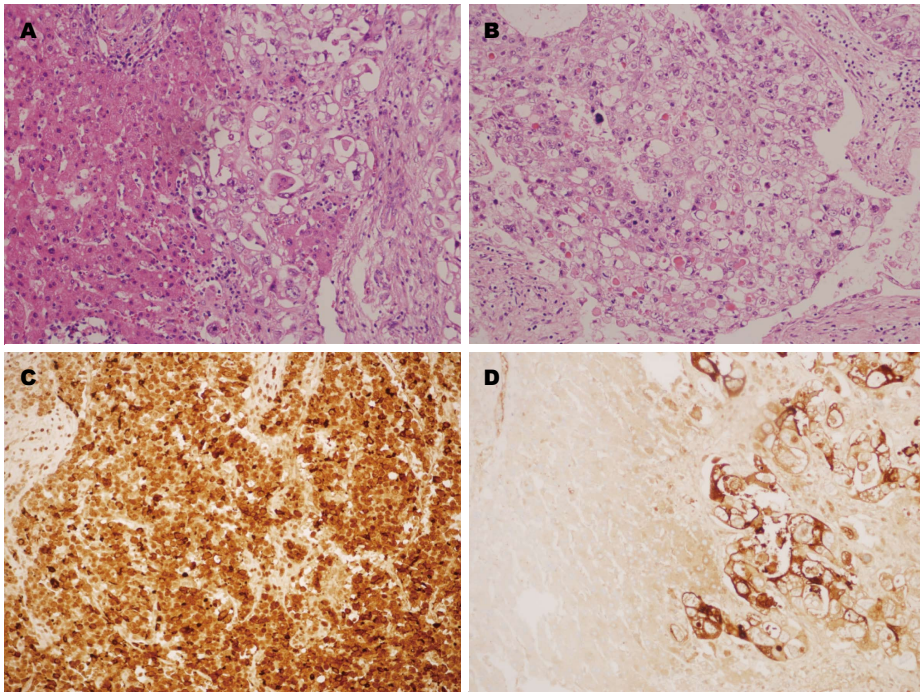


图 1　病例2的直肠癌在肝脏内的转移灶, 其常规染色及免疫组织化学的结果. A: 肝脏内转移灶(肝样分化区瘤组织与正常肝交界区)瘤细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 异型性显著; B: 瘤细胞内可见大小不等的嗜伊红玻璃样小体; C: 肝样分化区瘤细胞核AFP强阳性表达; D: 呈腺管状、巢团状排列的瘤细胞, AFP阳性表达而正常肝组织阴性. AFP: 甲胎蛋白.

应用要点

因肠道HAC十分罕见且预后差, 本文有望增强各医师对本肿瘤的认识, 及早诊断、治疗患者, 改善患者预后, 有利于提高大家对该病的认识.

化道不适及便血; (3)检验科肿瘤标志物检查结果显示: AFP、CEA及CA19-9均可升高, 但仅占1/3, 其中病例2的AFP为9447 ng/mL, 其他肿瘤标志物中CEA及CA19-9值也很高, 与其他类型的胃肠道腺癌没有显著不同, 病例3的AFP阴性; (4)影像学资料显示在初次就诊时就腹部增强CT均提示肠壁异常增厚, 病例2同时发现肝脏多发转移灶, 右肺中叶可见小结节影. 通过本组患者的临床资料, 发现HAC患者从血清检查(AFP值)来诊断HAC, 本组研究认为不可行, 与先前的文献以AFP升高来诊断HAC不同[11]. 本研究组还对胃HAC的病例也做过研究, 发现在血清学检查中检测到AFP升高的病例并不是很多, 仅3/14, 而且仅2例为高浓度阳性(>400 ng/mL).

本组病例发病部位为回盲部、直肠、小肠, 与文献报道[12]常见的结肠部位不同. 就诊时肿物最长径分别为11.0、3.5、6.0 cm, 呈溃疡型或缩窄型, 与普通型肠道腺癌无差异[13]. HAC患者术后的病理切片具有相对特异的组织形态学特征: 具有肝样分化区和腺样分化区, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 此种结构是诊断HAC的典型结构, 与文献报道[14]相一致. 病例2中部分瘤细胞呈片状或梁索状排列, 细胞大且呈多边形, 胞浆丰富、红染, 胞界清楚, 细胞核深染, 异型性显著, 部分区域可见血窦样结构, 部分区域可见血窦样结构, 首先需要与肝细胞癌相鉴别, 免疫组织化学验查结果显示: 肝样分化区瘤细胞显示局部或一定强度的显示肝细胞癌的一些标志物, 如Hepatocyte、Glypican-3和AFP, 但同时弥漫强阳性的表达消化系肿瘤的一些标志物, 如CK8/18、CK19、CDX-2及Villin, 而肿瘤侵蚀的残存正常肝组织未见肝细胞癌的标志物, 所以肝脏肿物支持为转移灶而非肝脏原发肿瘤. 其次, 在部分瘤细胞胞浆内可见到大小不等的嗜伊红玻璃样小体, 这与卵黄囊瘤[15]的组织形态学存在交叉, 需要与其相鉴别, 且卵黄囊瘤也可以AFP弥漫阳性, 在组织学上在也可见到腺样、肝样等结构, 瘤细胞也可呈索状排列、间隔以血窦, 瘤细胞胞浆也很丰富, 在胞浆内可见到嗜酸性透明小体, 但本例SALL4仅局灶阳性, 特染色亦不支持, 遂排除卵黄囊瘤. 总之, HAC的诊断金标准仍未病理, 但其虽具有相对特异的组织形态学特征, 仍难以与肝细胞癌肠

名词解释

肝样腺癌(HAC): 一种发病率很低的肿瘤, 在组织学上跟肝细胞癌十分相似, 往往与普通型腺癌相混合存在, 两者间可存在移行区, 可以呈实性、索状及假腺管状结构, 瘤细胞呈圆形或多边形, 部分文献报道该肿瘤可产生大量的AFP.

道转移及卵黄囊瘤相区分, 免疫组织化学染色为诊断和鉴别诊断的最力手段, 抗体可选择Hepatocyte、Glypican-3、AFP、CK8/18、CK19、CDX-2、Villin及SALL4等.

患者的治疗仍以肿物的根治性切除为主, 鉴于病例1患者年龄偏大, 现未行化疗. 病例2采取化疗方案, 但患者仍于根治性切除及肝转移灶切除后9 mo死亡, 在初次就诊即发现肝转移, 与文献报道[16](HAC易于肝脏转移、预后差)相一致. 该例患者血清学肿瘤标志物显著升高, 尤其是AFP, 该肿瘤的恶性程度高, 预后很差. 虽然AFP是否阳性, 并非诊断HAC的必要条件, 但Hiroshima等[17]的研究发现, AFP与VEGF呈正相关, 可诱导和调节肿瘤血管的形成, 也是其导致其恶性生物学行为的一个因素, 但具体的作用机制还不是很清楚. 病例3虽然没有AFP的升高、肿瘤呈T3期、而且有11枚淋巴结转移, 但随访16 mo仍生存, 也未检测到复发或转移, 提示AFP可能能够预测肿瘤的生物学行为及转移情况、复发情况, 可能AFP阴性的患者预后要比阳性的好. 但因此肿瘤十分罕见, 无法得到明确的结论, 如果多家医院共同研究, 可能能得到可靠的结论. 病例3患者术后采取腹腔循环灌注热化疗, 取得良好的治疗效果, 术后16 mo无复发、转移, 值得推广, 可能是治疗HAC患者可行的有效治疗方案, 但仍需要大量的病例资料来证实.

因HAC十分罕见[18], 本组病例来自西京医院6年多的病例, 在此期间, 西京医院共根治肠癌3719例, 仅占0.08%, 病例极少, 可能不能代表此种肿瘤在肠道的所有生物学行为, 但希望本文能增强各医师对本肿瘤的认识, 及早诊断、治疗患者, 改善患者预后.

4 参考文献

1 Mao X, Luo F1, Chen Z, Wang Z, Wang J, Guo F. To improve the understanding on gastric hepatoid carcinoma and AFP-producing gastric cancer. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2015; 37: 401-403 [PMID: 26463140]

2 Shen Z, Liu X, Lu B, Ye M. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report of a rare type of gastric cancer. *Oncol Lett* 2016; 11: 1077-1080 [PMID: 26893695 DOI: 10.3892/ol.2015.4023]

3 Kuo PC, Chen SC, Shyr YM, Kuo YJ, Lee RC, Wang SE. Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 185 [PMID: 25986692 DOI: 10.1186/s12957-015-0586-6]

4 Sun JN, Zhang BL, Li LK, Yu HY, Wang B. Hepatoid adenocarcinoma of the lung without production of α-fetoprotein: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016; 12: 189-194 [PMID: 27347123 DOI: 10.3892/ol.2016.4559]

5 Ogbonna OH, Sakruti S, Sulieman M, Ali A, Shokrani B, Oneal P. Hepatoid Adenocarcinoma of the Duodenum: An Unusual Location. *Case Rep Oncol* 2016; 9: 182-187 [PMID: 27064217 DOI: 10.1159/000444746]

6 Bourreille J, Metayer P, Sauger F, Matray F, Fondimare A. Existence of alpha feto protein during gastric-origin secondary cancer of the liver. *Presse Med* 1970; 78: 1277-1278 [PMID: 5426134]

7 Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation. A case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848 [PMID: 2410093]

8 Xie Y, Zhao Z, Li P, Wang Y, Guo C, Wang X, Tang W, Liu Q, Lu N, Xue L, Zhao D. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach is a special and easily misdiagnosed or missed diagnosed subtype of gastric cancer with poor prognosis but curative for patients of pN0/1: the experience of a single center. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6762-6772 [PMID: 26221214]

9 Gaeta R, Ugolini C, Castagna M. Case Report of an Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016; 24: e6-e8 [PMID: 26844385 DOI: 10.1097/PAI.0000000000000286]

10 Zhou RU, Cai Y, Yang YI, Xiang J, Chen Z. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015; 9: 2126-2128 [PMID: 26137025 DOI: 10.3892/ol.2015.2979]

11 Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 646-653 [PMID: 26728165 DOI: 10.3109/00365521.2015.1124286]

12 Armaghani A, Hernandez Gonzalo D, Daily K. Hepatoid adenocarcinoma of the colon. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii bcr2014206222 [PMID: 25883249 DOI: 10.1136/bcr-2014-206222]

13 Liu XM, Chen GQ, Li SL, Zai TS. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report and literature review. *Exp Ther Med* 2015; 9: 2133-2136 [PMID: 26136947 DOI: 10.3892/etm.2015.2393]

14 Xiao C, Wu F, Jiang H, Teng L, Song F, Wang Q, Yang H. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Nine case reports and treatment outcomes. *Oncol Lett* 2015; 10: 1605-1609 [PMID: 26622718 DOI: 10.3892/ol.2015.3430]

15 Young RH. The yolk sac tumor: reflections on a remarkable neoplasm and two of the many intrigued by it-Gunnar Teilum and Aleksander Talerman-and the bond it formed between them. *Int J Surg Pathol* 2014; 22: 677-687 [PMID: 25395492 DOI: 10.1177/1066896914558265]

16 Lin CY, Yeh HC, Hsu CM, Lin WR, Chiu CT. Clinicopathologial features of gastric hepatoid adenocarcinoma. *Biomed J* 2015; 38: 65-69 [PMID:

25163499 DOI: 10.4103/2319-4170.126860]
17 Hiroshima K, Iyoda A, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, Ishikura H, Ohwada H. Alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma: report of three cases. *Pathol Int* 2002; 52: 46-53 [PMID: 11940206 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2002.01311.x]
18 Baek S K, Han S W, Oh D Y, Im SA, Kim TY, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics and treatment outcomes of hepatoid adenocarcinoma of the stomach, a rare but unique subtype of gastri ccancer. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 56 [PMID:21592404 DOI: 10.1186/1471-230X-11-56]

同行评价
本文选题具有一定的新颖性, 肠道HAC罕见, 且易与肝细胞癌相混淆, 也容易漏诊, 研究内容有一定临床意义.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i33.4526

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): 4526-4530
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后

洪娜, 王进

背景资料
胃肠道神经内分泌肿瘤是一组起源于消化道神经分泌细胞的异质性肿瘤, 可分泌多种激素, 并显示了缓慢生长、低度恶性的特征, 国内报道显示以直肠为好发部位, 近年来, 关于直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的报道越来越多, 研究其临床病理特征及预后, 对临床工作具有重要的指导意义.

洪娜, 王进, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

洪娜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文病例收集、统计分析及论文写作由洪娜独立完成; 王进校审.

通讯作者: 王进, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院.
wangjin3@medmail.com.cn
电话: 0371-66862072

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-22
接受日期: 2016-10-08
在线出版日期: 2016-11-28

Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors

Na Hong, Jin Wang

Na Hong, Jin Wang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhegnzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Jin Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhegnzhou 450052, He'nan Province, China. wangjin3@medmail.com.cn

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-22
Accepted: 2016-10-08
Published online: 2016-11-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical and pathological features and prognosis of rectal neuroendocrine neoplasms (NENs) to improve the diagnosis and treatment of this disease and reduce its misdiagnosis and missed diagnosis.

METHODS

We collected the clinical data of 84 patients with rectal NENs, who were diagnosed by endoscopic biopsy or surgical pathologic examination at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2012 to April 2015. The clinical manifestations, pathological manifestations, diagnosis, treatment and prognosis were analyzed.

RESULTS

The average age of the 84 patients was 48.8 ± 13.4 years (range 21-70, years), and there were 52 (61.9%) males. Main symptoms were bowel habit change, gastrointestinal bleeding and abdominal pain, and there was no carcinoid syndrome. Pathological grading results were: G1 in 40 (47.6%) cases, G2 in 40 (47.6%), and G3 in 4 (4.8%). With regard to immunohistochemical markers, all cases were positive for Syn, 58 (69.0%) cases were positive for CgA, and 36 (42.9%) positive for NSE. Of all the patients, 20 were treated by endoscopic therapy, 56 treated by surgery, and 8 by palliative care. Twelve (14.3%) cases developed metastases, including lymph node metastasis in eight cases and liver metastasis in four cases. The median follow-up period was 16 mo (3-32 mo). During follow-up, four cases recurred and eight cases died.

CONCLUSION

Rectal NENs are a group of low grade malignant tumors with atypical clinical manifestations and relatively good prognosis.

同行评议者
陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 李华, 教授, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心; 王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆病院肝胆外科

The awareness of rectal NENs should be improved. Suspicious lesions that cannot be diagnosed by endoscopic biopsy should be subject to pathological examination as early as possible to reduce the misdiagnosis and missed diagnosis.

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

Key Words: Neuroendocrine tumors of the rectum; Clinical features; Prognosis

Hong N, Wang J. Clinical and pathological characteristics and prognosis of rectal neuroendocrine tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4526-4530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526

摘要

目的

探讨84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床病理特征、预后分析, 以提高对该疾病的认识水平, 减少误诊及漏诊.

方法

收集2012-04/2015-04 3年间郑州大学第一附属医院内镜活检或手术病理检查确诊为NENs的84份患者的临床资料, 对其临床表现、病理特征、诊断、治疗及预后进行分析.

结果

本组84例NENs患者, 年龄范围21-70岁, 平均48.8岁±13.4岁, 其中男性52例(61.9%), 主要症状为排便习惯改变、便血和腹痛, 均无类癌综合征表现. 病理分级G1级40例(47.6%), G2级40例(47.6%), G3级4例(4.8%); 免疫组织化学指标突触素(Syn)阳性率者84例(100%), 嗜铬颗粒蛋白(CgA)阳性者58例(69.0%), 神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性者36例(42.9%). 其中, 20例行内镜下治疗, 56例行外科手术治疗, 8例姑息治疗; 发生转移者12例(14.3%), 其中淋巴结转移8例, 肝转移者4例. 随访时间中位数为16 mo(3-32 mo). 随访期内, 共有4例(4.8%)复发, 8例(9.5%)死亡.

结论

NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 临床工作中应提高对其的认识, 对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检, 减少误诊及漏诊.

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

关键词: 直肠神经内分泌肿瘤; 临床特征; 预后

核心提要: 本文通过对84例直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)的临床特征及预后分析显示NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 特异性免疫组织化学指标是: CgA和NSE, 对于一些早期确诊病变, 应尽可能行内镜下治疗.

洪娜, 王进. 直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4526-4530 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4526.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4526

0 引言

直肠神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一种少见的起源于肠道神经内分泌细胞的惰性肿瘤, 呈低度恶性, 少部分可伴有类癌综合征的表现. 最新的SEER数据表明约61%的神经内分泌肿瘤发生在胃肠道及胰腺, 而直肠是其最好发的部位, 约占所有神经内分泌肿瘤的17.7%[1], 约占所有直肠肿瘤的1.1%-1.3%[2,3]. 近年来, 随着人们对NENs认识的提高, 其检出率及诊断率也所提高, 本文将对所收集的84例NENs的临床病理特征及预后进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-04/2015-04郑州大学第一附属医院内镜活检或术后病理确诊为NENs的84份患者的临床资料. 回顾性分析纳入患者的一般临床特征、病理分级、治疗方式等, 并对所有采用电话随访、住院或门诊复查的方式进行随访, 并收集相关资料进行分析.

1.2 方法

1.2.1 分类及分级标准: 分类标准采用2010年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NETs)的命名和分类标准[4,5], 将其分成三大类: NET: 分化良好的神经内分泌瘤; NEC: 低分化的神经内分泌癌; MANEC: 肿瘤的内分泌细胞(至少占所有肿瘤细胞的30%)中有非内分泌成分(常为腺癌结构), 称为混合性腺-神经内分泌癌. 分级标准采用2010年欧洲神经内分泌肿瘤协会分级

研发前沿
关于NENs病因及治疗, 尤其是新型靶向药物治疗及介入治疗仍需进一步探讨, 及其与传统治疗方法的对比仍需大样本数据的支持.

相关报道
Li等认为NEN是一类具有恶性潜能的肿瘤, 在标准化治疗干预下, 恶性潜能高低直接决定预后, 高分化的NEN, 如能早期诊断, 早期治疗, 其预后较好, 5年生存率>90%.

创新盘点
既往文献多以分析NEN的临床病理特征为主, 本文通过对所收集病例的随访, 并进一步对死亡及复发两组预后分析, 通过数据支持NENs低度恶性的特点.

表 1 患者临床症状及肿瘤特征分析

临床症状或肿瘤特征	*n*(%)
临床症状	
排便习惯改变	40(47.6)
便血	20(23.8)
腹痛	24(28.6)
肛周不适	4(4.8)
消瘦	4(4.8)
体检无症状者	12(14.3)
病理分级	
G1级	40(47.6)
G2级	40(47.6)
G3级	4(9.5)
生化标志物	
Syn阳性	84(100)
CgA阳性	58(69.0)
NSE阳性	36(42.9)

标准以核分裂数(10 HPF)及Ki-67阳性指数为参考, 将其分为神经内分泌瘤G1级(核分裂数<2/10 HPF, Ki-67阳性指数≤2%), 神经内分泌瘤G2级(核分裂数: 2-20/10 HPF, Ki-67阳性指数3-20%), 神经内分泌癌G3级(核分裂数20/10 HPF, Ki-67阳性指数>20%).

1.2.2 *治疗方法*: 20例行内镜下治疗, 其中12例行ESD, 5例行EMR, 3例行电频烧灼术; 56例行外科手术治疗(经肛门直肠肿物切除术25例, 经腹直肠癌根治术31例), 其中6例因直径>1.5 cm内镜下治疗后切缘不尽后追加经腹直肠癌根治术; 姑息治疗8例, 其中4例行化疗, 4例未治疗.

统计学处理 本研究采用SPSS19.0统计学分析软件进行数据处理, 计量资料统计描述用mean±SD表示, 随访时间采用中位数(最小值-最大值)表示, 计数资料以例数(百分比)的形式进行表示. 采用Kaplan-Meier法来评估患者在随访期内复发和死亡情况.

2 结果

2.1 *一般临床特点* 年龄及性别构成比: 患者的平均年龄为48.8岁±13.4岁(21-70岁), 其中男性52例(61.9%), 男女发病比例为1.62∶1. 随访时间中位数为16 mo(3-32 mo), 随访率为91.7%(77/84).

2.2 *患者临床症状* 患者的临床表现无特异性, 包括大便习惯改变(包括便频、便溏、便秘、排便不尽感等)者40例(47.6%), 便血者20例(23.8%), 腹痛者24例(28.6%), 肛周不适者4例(4.8%), 消瘦者4例(4.8%), 体检无症状者12例(14.3%), 所有患者均无类癌综合征表现(表1).

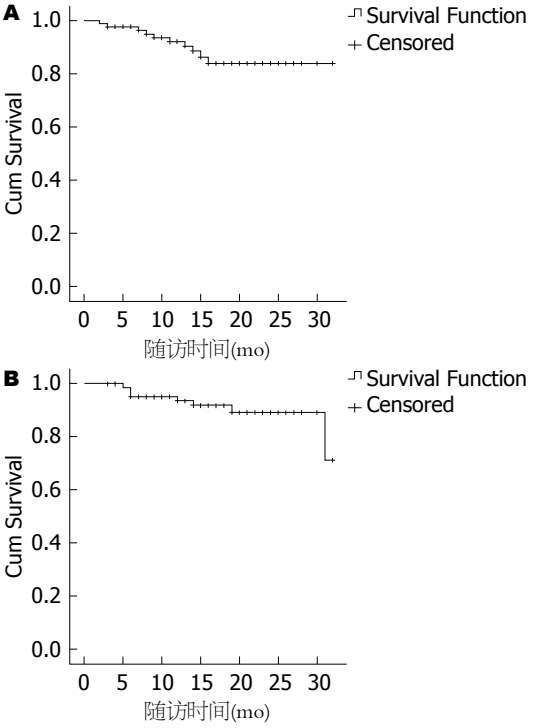


图 1 **复发及死亡生存曲线图**. A: 复发; B: 死亡.

84例患者中有23例有高血压、糖尿病或二者兼有, 15例有冠心病, 3例有脑梗塞, 2例有慢性乙型病毒性肝炎, 所收集病例均无合并其他恶性肿瘤性疾病.

2.3 *肿瘤特点分析* 肿瘤大小0.2-3.0 cm, 平均为1.21 cm±0.72 cm; 肿瘤发生位置距肛门距离为3-10 cm, 平均为6.19 cm±1.90 cm.

采用欧洲神经内分泌肿瘤协会分级标准, G1级40例(47.6%), G2级36例(42.8%), G3级8例(9.5%). 免疫组织化学结果: Syn阳性率者84例(100%), CgA阳性者58例(69.0%), NSE阳性者36例(42.9%)(表1).

2.4 *预后分析* 发生转移者12例(14.3%), 其中淋巴结转移8例, 肝转移4例. 本研究84例患者随访期内, 共有4例(4.8%)复发, 8例(9.5%)死亡, 7例失访, 随访率为77/84(91.7%). 死亡患者中有6例死于肿瘤晚期消耗, 1例死于肺心病, 1例死于脑出血, 采用Kaplan-Meier法对复发和死亡进行生存分析, 生存曲线如图1.

3 讨论

NENs是一组起源于肠道嗜铬细胞的低度恶性肿瘤, 具有生缓慢、分布范围广、转移率低等

特点, 由于其发病率较低, 临床表现及内镜下表现不典型, 且缺乏特异性肿瘤标志物, 故其诊断较为困难, 误诊及漏诊率较高. 本研究84例患者中, 临床表现均无特异性, 与直肠其他疾病难以鉴别, 有10例在外院首次肠镜下活检病理均提示为息肉或是腺癌, 后经郑州大学第一附属医院病理确诊为神经内分泌肿瘤, 误诊率高达11.9%. 郭林杰等[6]研究显示, 我国胃肠胰神经内分泌肿瘤的误诊率可高达55.1%(1544/2802). 因此, 对肠镜下可疑为神经内分泌肿瘤的病变有再次或多次活检的必要性.

本研究所收集的所有病例均为单发, 分类标准采用2010年WHO对GEP-NETs的命名和分类标准, 均为NET或NEC, 无MANEC. 15例合并有直肠或结肠息肉, 无合并结直肠腺癌, 但有研究证实神经内分泌肿瘤合并其他恶性肿瘤的危险度增加. Kato等[7]推测神经内分泌肿瘤与肠道腺癌的发生机制可能有共同途径, 其研究发现CK20阳性同步发生在大细胞神经内分泌肿瘤及结直肠腺癌, 这表明不同类型的胃肠道肿瘤在早期肿瘤形成早期可能拥有一个相似的基因突变而起源于共同的干细胞克隆. 因此, 仍有必要对确诊为神经内分泌肿瘤的患者提高可能存在其他恶性肿瘤的警惕. 84例NEN肿瘤大小为0.2-3.0 cm, 其中4例G3级肿瘤大小为1.5-3.0 cm, 且浸润深度均在黏膜下层. 考虑不同组织学类型可能与肿瘤大小有关, 肿瘤越大, 浸润越深, 分级越高, Ki-67增殖指数越高, 肿瘤细胞增殖活性就越高, 就越易发生转移[8]. 本研究中的4例G3级患者中, 3例发生肝转移, 1例发生淋巴结转移, 可见肿瘤大小与转移率发生之间存在一定的相关性.

由于NET生长缓慢的特性, 对于发生肝转移的患者是否行肝脏手术治疗仍存在争议. Valadares等[9]对22例首发于胰腺及胃肠道的伴发肝转移的神经内分泌肿瘤行肝脏手术治疗病例, 进行平均为37 mo的随访, 其5年总体生存率为44.2%, 术后复发率为46.1%. 也有研究报道[10], 肝脏手术包括肝移植对于年龄小于50岁且Ki-67指数低表达的患者更有益. 本文中4例肝转移患者3例行化疗, 1例未治疗, 均未行肝脏手术治疗. 由于本研究样本量的限制, 对其长期生存及术后复发情况的说明力度是不够的.

近年来随着内镜技术的发展, 由于其无创、经济、住院时间短、术后并发症少等特点日渐成为一种新的趋势, 主要术式包括ESD和EMR, 由于NEN低转移性, 对于直径<10 mm且没有肌层及固有肌层浸润的直肠NEN可行内镜下直接切除术, 然而大多数NEN浸润至黏膜肌层并形成结节样病变, 因此, ESD或EMR是一种比较不错的选择[11]. 但是关于内镜治疗或是外科手术治疗, 其预后好坏则需要更大样本及的数据支持及更长期的随访.

发病部位是影响胃肠道NEN生存的重要因素因素, Tsikitis等[12]研究发现直肠和阑尾NEN预后最好, 5年生存率分别为95.6%和90.3%. 由于本研究对84例直肠NEN随访时间较短, 仅4例复发和8例死亡, 可见直肠NEN低度恶性、预后好的特点.

总之, NENs是一种临床表现不典型、预后相对较好的低度恶性肿瘤, 临床工作中应提高对其的认识, 对内镜下难以确诊的可疑病变组织尽早行组织活检, 减少误诊及漏诊, 并加强对内镜下治疗新技术的学习, 争取做到早发现、早治疗, 以期提高患者生活质量, 延长生存期.

■应用要点

对NENs进行科学的分类、分级, 对于制定合理的治疗方案及判断预后至关重要, 对于早期病变, 内镜治疗由于其经济、无创、术后并发症少等优点或许会成为一种更好的选择.

4 参考文献

1 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]

2 Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560-569 [PMID: 1157019]

3 Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, Sugimoto J, Shen KL, Lee CH, Straus FH. Rectal carcinoid tumors--treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94: 670-676 [PMID: 6623366]

4 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010: 11-20

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 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析. 胃肠病学 2012; 5: 276-278

7 Kato T, Terashima T, Tomida S, Yamaguchi T, Kawamura H, Kimura N, Ohtani H. Cytokeratin 20-positive large cell neuroendocrine carcinoma of the colon. *Pathol Int* 2005; 55: 524-529 [PMID:

同行评价

本文为回顾性研究, 纳入病例尚可, 病理分级符合国际规范, 观察指标具有临床意义, 计数及计量资料清楚, 统计方法正确, 结果较可靠, 具有一定临床指导意义.

15998383 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01864.x]
8 刘志, 张新华, 汪芳裕, 周航波, 章如松, 周晓军. 直肠类癌20例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志 2007; 4: 416-419
9 Valadares LJ, Costa Junior W, Ribeiro HS, Diniz AL, Coimbra FJ, Herman P. Resection of liver metastasis from neuroendocrine tumors: evaluation of results and prognostic factors. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42: 25-31 [PMID: 25992697 DOI: 10.1590/0100-69912015001006]
10 Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wängberg B, Olausson M. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 265-269 [PMID: 15153443 DOI: 10.1196/annals.1294.029]
11 Son HJ, Sohn DK, Hong CW, Han KS, Kim BC, Park JW, Choi HS, Chang HJ, Oh JH. Factors associated with complete local excision of small rectal carcinoid tumor. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 57-61 [PMID: 22821140 DOI: 10.1007/s00384-012-1538-z]
12 Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302 [PMID: 22773933 DOI: 10.7150/jca.4502]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■《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.

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》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, ℃), *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, $T_{1/2}$ *Cl*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如 30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{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、CO_2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% CO_2, 50 mL/L CO_2; 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υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用[a]*P*<0.05, [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; 第三套为[e]*P*<0.05, [f]*P*<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1 000-1 500 kg, 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 g±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±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 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→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1 000, 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1 486 800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行, 每月8、18、28日出版.

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: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$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*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 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.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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

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大学学会会议(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/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年11月28日; 24(33): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

白日星 主任医师
首都医科大学附属北京天坛医院普通外科

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

高泽立 副教授
上海浦东新区周浦医院消化科

龚作炯 教授
武汉大学人民医院感染科

郭强 主任医师
云南省第一人民医院

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

季光 教授
上海中医药大学脾胃病研究所

贾国葆 副教授
温州医科大学附属第一医院消化内科

蓝宇 教授
北京积水潭医院

李成刚 副教授
解放军总医院肿瘤外二科

李鹏 教授
首都医科大学附属北京友谊医院消化科

李勇 教授
河北医科大学第四医院

李哲夫 主任医师
青岛市中心医院肝胆外科

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘凤斌 教授
广州中医药大学第一附属医院消化内科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

刘松林 教授
湖北中医药大学中医临床基础学科实验室

陆建波 主任医师
昆明医科大学第一附属医院病理科

马赟 副教授
首都医科大学

毛德文 教授
广西中医药大学第一附属医院肝病科

毛高平 主任医师
解放军空军总医院

彭亮 副教授
中山大学附属第三医院感染科

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

任粉玉 教授
延边大学附属医院消化内科

孙莉 副主任护师
大连医科大学附属第一医院

孙星 副主任医师
上海交通大学附属第一人民医院

唐映梅 副主任医师
昆明医科大学第二附属医院消化内科

王德盛 教授
第四军医大学西京医院肝胆外科

王宏 副主任医师
长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科

王友亮 副研究员
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院

谢晓芬 主管护师
山西省人民医院

徐进 副教授
中国医科大学附属盛京医院胰腺甲状腺外科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

臧潞 副主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张婷 副主任医师
上海市儿童医院消化感染科

张万广 副教授
华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心

张志宏 副主任医师
四川省人民医院消化内科

郑虹 主任医师
天津市第一中心医院外科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院

郑建勇 副教授
第四军医大学西京医院消化外科

朱新宇 教授
山西医科大学第一医院传染病科

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



ISSN 1009-3079



© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.