

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

2017 年 5 月 28 日 第 25 卷 第 15 期 (Volume 25 Number 15)



15 / 2017

ISSN 1009-3079



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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1039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20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
陈明镨教授
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
庾必光教授
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
阳学风教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国顺主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

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

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
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
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
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
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
李小红教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师

李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
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
石毓君副教授
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
臧璐副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
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
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
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
刘妍副教授
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
郭湘潭教授
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
李晚波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赉副教授
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
张永生研究员
周本杰主任药师
祝晨陈教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
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
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
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
张佃主任医师
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
袂茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赅宏研究员
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
林浩副教授
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
李琬主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李淳副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
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
周霞霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师



述评

- 1327 幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景

周林, 赵阳鹏, 张伟

- 1338 中医药调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

- 1345 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进

基础研究

- 1352 壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧

- 1360 慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远

临床研究

- 1368 达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系統回顾

唐小丽, 熊清泉, 崇杨, 王道荣

文献综述

- 1375 EBV相关性胃癌研究进展

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚

1382 酒精性肝病研究进展

刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华

1389 CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景

许佐明, 浦润

研究快报

1396 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素

杨黎, 华建荣, 王定良

临床经验

1400 胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张静, 宁守斌

1405 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果

吴超双, 孟波, 任海珍

1410 柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用

陈洁, 周明生, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽

1416 2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计

许庆洪, 陈志涛, 吴杰

1422 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用

孙倩

附 录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知
I 2017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

- 1337 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1351 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1359 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1395 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 1409 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1421 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院肝病研究所. 主要从事中医药调控肝再生防治肝脏病的基础与临床应用研究. 首届湖北省中青年知名中医, 获“八五”期间先进科技工作者和湖北省中医药先进个人奖励, 享受国务院特殊专家津贴. 完成国家级课题11项, 省部级课题12项, 国际先进、国内领先科研成果15项, 获省部级科技进步二等奖3项、三等奖4项. 在国内外发表学术论文100余篇, 编写学术专著9部, 获发明专利授权3项, 转让科研成果2项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 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 2017-05-28

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](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

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 15 May 28, 2017

EDITORIAL

- 1327 Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer

Zhou L, Zhao YP, Zhang W

- 1338 Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine

Li HM

- 1345 Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea

Guo YF, Long CX, Liu YJ, He L, Shu L, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 1352 Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice

Liu HP, Jiang M, Chen ZX, Li Y, Hou ZY, Li WJ, Zhan SH

- 1360 Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats

Zhao Y, Luo DN, Chen Y, Huang C, Zhou SY

CLINICAL RESEARCH

- 1368 Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer

Tang XL, Xiong QQ, Chong Y, Wang DR

REVIEW

- 1375 Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Zhu XY, Li X, Li SQ, Yu HG

- 1382 Advances in research of alcoholic liver disease

Liu GT, Zhu YC, Zhang T, Wang J, Yan T, Lv W, Zhou DH

- 1389 New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer

Xu ZM, Pu J

RAPID COMMUNICATION

- 1396 Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage

Yang L, Hua JR, Wang DL

CLINICAL PRACTICE

- 1400 Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection

Jiang YL, Li WC, Zhao ZY, Li BR, Zhang J, Ning SB

- 1405 Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography

Wu CS, Meng B, Ren HZ

- 1410 Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Chen J, Zhou MS, Liu J, Lou XJ, Yao F, Wang WL

- 1416 Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases

Xu QH, Chen ZT, Wu J

- 1422 Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation

Sun Q

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 15 May 28, 2017

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, 4 Huayuanshan, Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, 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*, *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 May 28, 2017

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
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

© 2017 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.

幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景

周林, 赵阳鹏, 张伟

周林, 张伟, 解放军第八十八医院消化内科 山东省泰安市 271000

赵阳鹏, 第二军医大学学员旅学员六队 上海市 200433

张伟, 副教授, 副主任医师, 主要从事胃癌发生发展机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81402337.

作者贡献分布: 周林主要负责该述评的写作与相关参考文献的收集; 赵阳鹏主要负责文献查阅与总结; 张伟对该述评进行审校并提出了宝贵的修改意见, 协助完成最终的稿件.

通讯作者: 张伟, 副教授, 副主任医师, 271000, 山东省泰安市环山路217号, 解放军第八十八医院消化内科. chunli88@sohu.com

收稿日期: 2017-02-28

修回日期: 2017-04-04

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-28

Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer

Lin Zhou, Yang-Peng Zhao, Wei Zhang

Lin Zhou, Wei Zhang, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, Tai'an 271000, Shandong Province, China

Yang-Peng Zhao, the Sixth Team of Student Brigade, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81402337.

Correspondence to: Wei Zhang, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 88th Hospital of PLA, 217 Huanshan Road, Tai'an 271000, Shandong Province, China. chunli88@sohu.com

Received: 2017-02-28

Revised: 2017-04-04

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-28

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is strongly linked with gastric cancer (GC) formation and development, and eradication of *H. pylori* reduces the incidence of GC. Economic analyses suggest that eradication of *H. pylori* as a means of preventing GC is cost-effective in high-risk populations. Even in populations at low risk of GC, there might be other benefits arising from screening and treatment, owing to the effects on non-malignant upper gastrointestinal diseases. However, there are concerns about widespread use of eradication therapy, because it may cause antimicrobial resistance and a rise in the prevalence of diseases that are negatively associated with *H. pylori*, such as gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus, asthma and obesity. In this article, we review the current status of *H. pylori* eradication in prevention of gastric cancer. Furthermore, the challenges and future directions of *H. pylori* eradication to prevent GC are also discussed.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Eradication treatment; Population screening

Zhou L, Zhao YP, Zhang W. Current status and prospects of *Helicobacter pylori* eradication in prevention of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1327-1337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1327.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1327>

■背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大癌症, 每年死亡近750000人. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是GC致癌的主要因素, 其根除治疗可能是预防GC的重要途径, 然而, 诸多因素制约了大规模人群筛查和治疗的开展.

■同行评议者

芦永福, 副教授, 副主任医师, 青海大学附属医院消化科; 沙杰, 副主任医师, 江苏省靖江市人民医院消化科

■ 研究前沿

广泛根除 *H. pylori* 除了控制 GC 和上消化道疾病以外, 其他后果仍难以断定。 *H. pylori* 筛查和根除治疗的影响仍有待更长时间的观察和评估。

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与胃癌(gastric cancer, GC)发生发展密切相关, 根除 *H. pylori* 可降低 GC 发生率。经济学分析表明, 在高危人群中根除治疗 *H. pylori* 作为预防 GC 的策略是成本效益较好的。即使在 GC 低风险人群中, *H. pylori* 筛查和治疗也能使上消化道其他非恶性疾病获益。然而, 广泛开展 *H. pylori* 根除治疗可能带来其他问题, 包括抗生素耐药增加和与 *H. pylori* 负相关疾病(如胃食管反流病、Barrett 食管、哮喘和肥胖等)的患病率升高。本文将结合近年最新研究, 就上述问题展开论述, 进一步提出 *H. pylori* 根除治疗预防 GC 所面临的挑战以及将来可能的进展方向。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 胃癌; 根除治疗; 人群筛查

核心提要: 为降低高危人群胃癌的发病率, 幽门螺杆菌筛查和根除治疗可能是一种可行的、有效的和成本效益好的方法, 但是大规模开展人群筛查和治疗需综合考虑多种因素影响。

周林, 赵阳鹏, 张伟. 幽门螺杆菌根除治疗在胃癌预防中的现状及前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1327-1337
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1327.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1327>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是最常见的人类病原体之一, 定植于全世界约50%人口的胃中^[1-3]。尽管 *H. pylori* 在美国和西欧国家的发生率在下降, 但是全球很多地方的发生率目前仍然较高, 例如中国部分地区、部分东欧和南美洲国家, 甚至达到80%以上^[1,4]。 *H. pylori* 感染率与教育水平和生活水平等社会经济因素有关, 欠发达地区 *H. pylori* 的感染率和复发率更可能高于发达地区^[5]。

胃癌(gastric cancer, GC)是全球第五大癌症, 每年死亡近750000人, 在全球癌症相关死亡中位列第3^[6]。1975年Correa等^[7]提出肠型GC多阶段发生模式(正常胃黏膜-非萎缩性胃炎-萎缩性胃炎-肠化生-异型增生-肠型GC), 该模型指出GC是众多突变的最终结局, 这些突变因生活中的未知因素触发而开始, 未知因素如

今已被证实为 *H. pylori* 感染。 *H. pylori* 感染在 GC 发生发展中的重要作用获得了众多流行病学和临床研究的证据支持^[8-10]。能否通过根除 *H. pylori* 感染来降低 GC 的发病率, 从而减轻疾病负担是近年来最受关注的热点之一。

本文将从 *H. pylori* 感染和 GC 之间的关联出发, 分析 *H. pylori* 感染根除治疗的可行性和时机, 从而评估 *H. pylori* 根除治疗作为 GC 预防策略的现有证据, 并将进一步讨论 *H. pylori* 根除治疗可能产生的其他益处和潜在的有害影响, 最终为临床开展大规模 *H. pylori* 感染根除治疗提供理论指导。

1 *H. pylori* 感染与 GC

1994年, 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将 *H. pylori* 定为 I 类致癌因子^[11]。首次将 *H. pylori* 和 GC 关联在一起的研究是一项地理相关流行病学调查, 观察 *H. pylori* 在不同疾病风险人群中的感染率^[12,13]。紧接着一项前瞻性研究^[14]观察全世界17个人群, 结果 *H. pylori* 感染率每增加10%, GC 发病率上升约25%, GC 相关死亡率增加18%。后来病例对照研究的Meta分析证实, 与未感染相比, *H. pylori* 阳性人群发生 GC 的可能性高3至6倍^[15]。然而, 这种相关性并不是在所有地理区域都存在, 即 GC 的“非洲之谜”和“印度之谜”(当地的 *H. pylori* 感染率很高, 但 GC 发病率很低), 具体原因仍不清楚, 可能与 GC 的发生除 *H. pylori* 因素外, 还必须有其他因素参与有关^[16]。

2 *H. pylori* 根除治疗

目前认为 *H. pylori* 主要在儿童时期通过胃-口途径传播^[17], 在呕吐物中可检测到较高数量的转录活性 *H. pylori*^[18]。然而, 由于确切的传播方式仍然未知, 制定有效干预措施依然受限制。因此, 减少细菌感染的主要方法集中在机会主义地检测有症状的高风险群体, 比如消化性溃疡和功能性消化不良等, 检测出来的感染者接受 *H. pylori* 根除治疗, 通常用一种抑酸药(proton pump inhibitors, PPI)和两种抗生素治疗 2 wk。作为一种公共卫生措施, 在 GC 高风险群体中寻找和消除无症状个体之间的 *H. pylori* 的政策理论上应该能大大降低 GC 的发生率。然而, 在大规模筛查难度较大和根除治疗的长期效果未知的情况下, 医疗服务人员不太可能认

真考虑这项措施。

2.1 *H. pylori*根除治疗的可行性 2014年发布的IARC工作报告呼吁更多公共卫生资源用于控制GC, 并建议各国探讨引入*H. pylori*人群筛查和治疗方案的可能性。然而, 关于是否采用这些提议的决定都需要筛查方法安全、有效、准确、可接受和可负担, 以及根除治疗有效。

2.1.1 *H. pylori*感染的筛查: 上消化道内镜检查下活检组织快速脲酶试验检测*H. pylori*具有安全、有效和准确等优点, 灵敏度达到90%, 特异性在95%-100%^[19,20]。如果对所获得活检标本进一步进行组织病理学检查, 将有助于准确诊断和分类恶性和恶变前病症(胃炎和肠化生评估), 为下一步治疗或随访提供依据^[21]。然而, 该方法属于侵入性检查, 且成本较高, 在许多国家的内镜检查系统正在努力满足需求时, 对患者和提供者带来诸多不便。因此, 用于检测细菌感染的非侵入性手段优先考虑用于群体筛查。

血清学方法通过ELISA检测*H. pylori*感染后IgG已开展超过30年, 并且具有许多优点^[22]。某些临床情况下, 如PPI或抗生素使用、萎缩性胃炎等, 导致胃中的细菌数量较低, 将降低其他诊断方法的灵敏度, 而血清学方法却不受影响^[23]。此外, *H. pylori*的血清学检测可与血清胃蛋白酶原检测同时进行, 这使得能够非侵入性地判断胃的恶性前病变, 如萎缩和肠化生等^[24,25]。血清学检测已实现商品化, 有些灵敏度和特异性均在90%以上^[26], 而其缺点是血清学仅确认先前暴露于*H. pylori*, 因此其不能用于评估当前的感染, 也不能用于判断根除治疗是否成功。

¹³C尿素呼气试验也是检测*H. pylori*感染的一种非侵入性方法, 因其简便易行且具有高灵敏度(96%)和特异性(93%)而被广泛使用^[27]。单克隆粪便抗原检测是另一种选择, Meta分析指出其同样具有高特异性(94%)和灵敏度(97%)^[28]。尿素呼吸试验和粪便抗原试验, 均比血清学检测成本低廉^[29], 并且可以用于确认根除*H. pylori*是否成功, 但是患者需要停止PPI治疗至少2 wk以上才能检查^[30,31]。此外, 作为群体筛查方法, 由于需要自行处理粪便, 因此粪便抗原测试不如呼气试验应用广泛^[32]。

2.1.2 *H. pylori*感染的治疗: 在很长一段时间里, *H. pylori*治疗金标准是1 wk疗程的PPI三联疗

法, 由以一种PPI与克拉霉素、阿莫西林或甲硝唑的两种组合而成, 疗效显著^[33]。然而, 在过去5-10年中, 由于抗生素耐药问题, 特别是克拉霉素, 1 wk PPI三联治疗的根除率下降到不可接受的水平, 治愈率低至70%^[34-36]。因此, 目前要提高*H. pylori*根除率必须先了解克拉霉素耐药率。如果克拉霉素耐药率低于20%, 那么仍可使用PPI三联疗法, 但治疗周期应延长至2 wk。而在一些克拉霉素耐药率超过20%的地区, 就应该选用四联疗法, 即铋剂与PPI和两种抗生素(通常是甲硝唑和四环素)组成^[37]。根除治疗的效果部分取决于有效的酸抑制, 并且随着一类新的抑酸药物钾离子竞争性酸抑制剂(potassium competitive acid blocker, PCAB)的出现, *H. pylori*根除率可能会再次提高。2016年发表的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究^[38]报道PCAB富马酸沃诺拉赞联合阿莫西林和克拉霉素的*H. pylori*根除率超过90%。

近年研究者还提出疫苗接种用于减少*H. pylori*感染和相关疾病。2004年首次报道^[39]了一种候选疫苗用于健康志愿者接种后接触细菌的效果良好。随后, 开发了口服重组疫苗, 且已进行到了III期临床试验。中国一项大型随机、安慰剂对照研究中, *H. pylori*阳性儿童中接种后显示出良好的有效性、安全性和免疫原性, 其有效率为71.8%^[40]。

2.2 *H. pylori*根除治疗的时机 *H. pylori*治疗的另一个关键是考虑应该在什么阶段开展。绝大多数*H. pylori*感染发生在儿童期^[41], 大约在6-15岁之间^[42,43]。为了中断通过各种癌前病变向GC进展的级联反应, *H. pylori*感染的筛查和根除应该在早期阶段进行, 青春期或青年期均可。年长者普遍使用抑酸药物, 并且癌前病变的可能性增加, 因此假阴性概率增加, 而在早期就开展筛查和治疗将有效地避免这类问题。另一方面, 年轻个体中出现消化不良或消化性溃疡疾病的可能性较低^[43,44], 因此从根除治疗中获得症状改善的可能性很低, 而在年长个体的筛查和治疗恰恰相反。此外, 常规根除治疗在年轻人中增加抗生素耐药性发生, 并导致肠道微生物群的实质性改变, 而这种生态失调的长期后果是未知的^[45]。然而, 尽管多项Meta分析显示*H. pylori*根除后胃窦和胃体中的胃黏膜萎缩可以逆转^[46-48], 但是肠化生无法逆转,

■ 相关报道

近年研究发现广泛开展*H. pylori*根除治疗可能带来其他负面影响, 包括抗生素耐药增加与*H. pylori*负相关疾病(如胃食管反流病、Barrett食管、哮喘和肥胖等)的患病率升高。

■ 创新盘点

本述评分析*H. pylori*感染根除治疗的可行性和时机, 从而评估*H. pylori*根除治疗作为GC预防策略的现有证据, 并进一步讨论*H. pylori*根除治疗可能产生的其他益处和潜在有害影响, 最终为开展大规模*H. pylori*感染根除治疗提供理论指导。

表 1 *H. pylori*根除治疗预防胃癌的随机对照试验研究(已完成)的特征

研究	地区	<i>H. pylori</i> 检测方法	各组受试者(<i>n</i>)		<i>H. pylori</i> 根除治疗方案	随访时间(年)	胃癌发生(<i>n</i>)	
			治疗组	对照组			治疗组	对照组
Correa等 ^[59]	哥伦比亚	组织学检测	437	415	铋剂+阿莫西林+甲硝唑, 2 wk	6	3	2
Zhou等 ^[51,60,61]	中国山东	组织学和快速脲酶试验	276	276	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素, 1 wk	10	2	7
Wong等 ^[62]	中国福建	组织学和快速脲酶试验	817	813	奥美拉唑+阿莫西林+甲硝唑, 2 wk	7.5	7	11
Saito等 ^[57]	日本	未见报道	379	313	兰索拉唑+阿莫西林+克拉霉素, 1 wk	4	2	3
Ma等 ^[58]	中国山东	血清学检测	1130	1128	奥美拉唑+阿莫西林, 2 wk	14.7	34	52
Wong等 ^[63]	中国山东	尿素呼气试验	255	258	奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素	5	3	1

H. pylori: 幽门螺杆菌.

少数个体中根除治疗可能阻止肠化生进一步进展^[49-51]. 当肠化生已经发生时, 由于该时间幽门螺杆菌定殖水平减少, 因此根除治疗对肠化生获益较少^[52]. 这些结果表明在黏膜变化发生之前较早的干预(根除治疗)是优选方案。

3 *H. pylori*根除治疗与GC预防

啮齿动物研究为*H. pylori*根除治疗作为GC预防手段提供了科学依据, 其中一项研究^[53]证明*H. pylori*阳性蒙古沙鼠由化学方法诱导致癌后, 其GC发生风险随根除治疗时间的延后而增加. 在这群沙鼠中, 在5 wk时根除治疗的GC发生率为6.7%, 而在55 wk时根除治疗的沙鼠为38.2%, 没有接受根除治疗为56.3%. 研究者指出*H. pylori*感染诱导慢性炎症的持续时间将影响GC的发生率. RCT结果显示内镜下黏膜切除术后的*H. pylori*感染的早期GC患者中, 根除治疗后异时性GC的发生率与未治疗者相比显著降低^[54-56].

3.1 *H. pylori*根除治疗对GC的影响

3.1.1 RCT研究的证据: 迄今为止一共有6项RCT研究^[57-63]关于*H. pylori*筛查和治疗对健康无症状感染个体的GC预防的效果, 并报道了筛查后在多个时间点的数据(表1). 除了一项在哥伦比亚进行的RCT外^[59], 其他所有试验在中国或日本开展, 其中*H. pylori*感染的检测方法和根除治疗方案各不相同. 中国的一项RCT中^[62], 随访7年后, 来自根除治疗组的817名个体中有7名(0.9%)发展成GC, 而对照组中813名个体中

有11名(1.4%)癌变($P = 0.33$), 无显著统计学差异. 进一步进行回顾性分析发现, 对于没有胃黏膜萎缩、肠化生或异型增生的受试者, 根除治疗后没有一个发展成肿瘤, 而对照组中6名出现癌变($P = 0.02$), 差异显著. 在随访时间最长的一项RCT中^[58], 随访14.7年后根除治疗的GC发病率明显降低, 有统计学差异($OR = 0.61$; 95%CI: 0.38-0.96, $P = 0.03$). 其他试验均未获得具有统计学意义的数据, 可能与样本量以及没有随访足够长时间有关。

2014年发表的一项Meta分析^[64]将所有6个RCT研究包括6497名健康*H. pylori*阳性个体的数据综合起来发现, 在根除治疗组3294例患者中有51例(1.6%)发展为GC, 而安慰剂组或无治疗组的3203例中76例(2.4%)GC. 与安慰剂或无治疗组相比, 治疗组发展为GC的相对危险度(RR)为0.66(95%CI: 0.46-0.95), 需治数(NNT)为124. 然而, *H. pylori*根除治疗对整体死亡率或GC相关死亡率均没有影响. 对不同国家的不同人群来计算NNT, 发现了不同人群治疗效果的显著差异性, 中国男性NNT低至15, 而美国女性高达245.

3.1.2 真实世界的证据: 台湾马祖岛地区进行的观察性研究^[50]给我们提供了关于*H. pylori*筛查和治疗效果的现实证据. 1995年之前, 岛上的GC死亡率是台湾其他地区的3倍, 因此, 2004年开始了*H. pylori*筛查和根除计划. 该项目对4121名30岁以上成年人通过尿素呼气试验检测*H. pylori*感染情况, 其中2598(63.0%)名受试

者为阳性, 进行上消化道内镜检查, 并且给予1 wk的PPI三联疗法用药, 包括埃索美拉唑、阿莫西林和克拉霉素。2008年采用尿素呼气试验和内镜重新复查一直随访的受试者, 呼气试验结果提示人群中*H. pylori*的感染率下降到13.4%。841名复查内镜的受试者中, 胃黏膜萎缩的发生率从2004年的59.9%下降到2008年的13.7%, 而肠化生从31.7%增加到38.9%, 再次证明肠化生“不可逆转”理论。在筛查方案开始前的4年期间, 马祖岛上每100000人GC发生为40.3, 而2004年至2008年为30.4, 相当于发病率降低25%。内镜检查还发现消化性溃疡的发生率降低, 从2004年的11.0%降至2008年的3.6%。然而, GC的死亡率从1999年至2003年的每100000人20.1增加到2004年至2008年的每100000人26.3。这一发现可能与研究期间不可逆的肠化生发生率增加相关, 研究者指出需要更长时间的随访来阐明*H. pylori*筛查和根除治疗是否可以降低GC的死亡率。

3.2 成本效益分析 通过上消化道内镜检查发现早期GC的人群筛查方法在日本这类GC高风险国家是可行的^[65]。然而, 在GC风险较低的国家采用这种策略的成本是令人望而却步的, 因为需要数千名无症状的人接受上消化道内镜检查才检测出1例早期GC。据估算, 即使通过内镜检查只筛查有症状(如消化不良等)的患者, 检测到一个恶性病变的成本也将高达83000美元^[66]。

*H. pylori*筛查和治疗来预防GC符合Wilson和Jungner于1968年为WHO制定的疾病筛查实施标准^[67]。然而, 再理想的情况下筛查计划也应具有成本效益。第1个关于*H. pylori*筛查和治疗成本效益模型分析了50岁左右的感染者, 估算该筛查方法预防GC的花费达到25000美元/获得生命年^[68]。Lansdorp-Vogelaar等^[69]对此进行了Meta分析, 共纳入10项研究, 最终得出如下结论: 在普通人群中开展*H. pylori*筛查和治疗以预防GC的花费少于5万美元/获得生命年(低于发达国家常用的成本效益值)。在不同研究之间的成本/获得生命年变化较大, 造成这一差异的主要原因在于不同地区的GC风险、*H. pylori*感染率、筛查及根除治疗费用的差异。尽管GC的发病率在西半球的许多地方正在下降, 但是, 通过筛查和根除*H. pylori*的策略可以带来其他益处。目前的分析模型的评估是保守的, 并不考虑由该方法带来的其他潜在经济

效益, 包括消化性溃疡患病率的减少和社区消化不良的发病率下降^[50,70]。另外, 血清学检测和粪便抗原检测比目前广泛推荐的尿素呼气试验的效益更高, 但血清学检测更方便, 接受度更高^[71,72]。

4 *H. pylori*根除治疗的其他益处及有害影响

4.1 *H. pylori*根除治疗的其他益处 英国进行的两项*H. pylori*大规模筛查和治疗的研究^[70,73]为我们提供了关于*H. pylori*根除治疗的其他益处的证据。利兹HELP研究^[70]是在英格兰利兹-布拉德福地区进行的双盲安慰剂对照试验, 随机选择8407名40-49岁的健康个体进行尿素呼吸试验筛查*H. pylori*, 一共2324人(27.6%)为*H. pylori*阳性, 随机分配到治疗组或安慰剂组, 治疗组是1 wk的PPI三联疗法, 包括奥美拉唑、克拉霉素和替硝唑。随访2年, 880名治疗组受试者中247(28.1%)名出现消化不良, 而安慰剂组的871名受试者中有291名(33.4%)出现症状(RR = 0.84; 95%CI: 0.73-0.97, $P = 0.015$)。2年随访期内, 一共出现17例新发消化性溃疡, 其中13例发生在安慰剂组($P = 0.04$)。消化不良的医疗成本在研究的2年期间, 根除治疗组中每人平均节省11.42英镑, 统计学上差异不显著^[74]。经过10年的随访, 接受根除治疗的消化不良相关的医疗成本显著降低, 平均每人节省费用65英镑(95%CI: 6-122, $P = 0.03$)^[75]。研究者指出, 10年节省出来的成本足以抵消初始阶段筛查和治疗*H. pylori*阳性的成本。这些节省主要是由于消化不良相关用药减少(平均相差81英镑; 95%CI: 19-141, $P = 0.01$)。

在英格兰西南部进行的布里斯托尔*H. pylori*项目^[73]是一项类似的研究。该研究随机招募10537名年龄在20-59岁之间的健康个体, 进行尿素呼吸检测。检测为*H. pylori*阳性的1636(15.4%)名个体进行了2 wk根除治疗的双盲、安慰剂对照试验, 由雷尼替丁柠檬酸铋和克拉霉素组成。经过2年的随访, 治疗组的消化不良症状(OR = 0.71; 95%CI: 0.56-0.90, $P = 0.05$)和消化不良相关咨询(OR = 0.65; 95%CI: 0.46-0.94, $P = 0.02$)的发生率显著降低。两组参与者的生活质量无差异。根除治疗组的成本比安慰剂组高, 平均相差85英镑(95%CI: 75-94), 这种成本的增加是由根除治疗费用导致的, 每人需要83英镑。根除治疗导致消化不良相关咨

应用要点

*H. pylori*根除治疗对于GC发生具有显著的预防作用, 但是这种治疗应尽早进行, 最好早于癌前疾病的发生。*H. pylori*的血清学检测可能是开展筛查最具成本效益的方法, 且应根据当地细菌抗生素的耐药率来调整根除治疗方案。

同行评价

本文对*H. pylori*根除治疗在GC预防中的现状及前景进行了总结和评价, 具有较好的科学性可读性, 对临床医生有一定的借鉴作用。

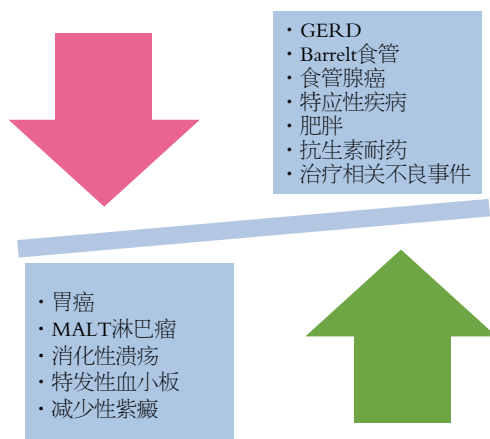


图1 *H. pylori*筛查和根除治疗的益处和有害影响. *H. pylori*: 幽门螺杆菌; GERD: 胃食管反流病。

询的大量减少在随访7年时仍然明显^[76](图1)。

4.2 *H. pylori*根除治疗的有害影响 *H. pylori*群体筛查和治疗的提出是存在争议的。例如, 抗生素耐药性是全球医学面临的重大挑战之一, 医学界正在共同努力限制抗生素的使用^[77], 而广泛地进行*H. pylori*根除治疗在群体和个体水平上对抗生素的使用均产生不利影响。群体方面, *H. pylori*根除方案包含广谱抗生素(例如阿莫西林、克拉霉素和喹诺酮类等), 对控制抗菌药物使用产生消极影响。这种影响对于某些抗生素用于治疗严重或危及生命的感染尤为重要。例如, *H. pylori*耐药菌株治疗药物的使用增加^[78], 如利福布汀, 可能影响多重耐药性结核病的治疗^[79]。个体方面, *H. pylori*治疗导致*H. pylori*对所用抗生素耐药性增加^[80], 当克拉霉素耐药, 其敏感菌株低于20%时, 根除率将大大下降, 这被认为是一线根除治疗失败的最大原因^[81]。因此, 更广泛地使用诸如克拉霉素和甲硝唑等抗生素可能通过促进耐药菌株的发生而增加*H. pylori*相关疾病的负担。

*H. pylori*治疗相关的不良事件是非常常见的, 因方案不同而各不相同, 在实施大规模筛查和治疗计划时必须慎重考虑。研究^[82]表明不良反应与治疗失败和对治疗的依从性降低有关, 因此良好耐受和易于使用的治疗方案是根除治疗取得成功的关键。虽然不良事件, 如腹泻、恶心、呕吐和味觉改变确实在治疗时发生, 但他们很少严重到必须停止治疗^[83]。对于标准一线PPI三联疗法来说, 多中心研究中不良事件的总体发生率为53.3%, 但这些事件通常是轻度的^[84]。二线或三线治疗的严重不良事

件受到了更多的关注。喹诺酮类已发现与跟腱炎和肝脏毒性有关^[85,86], 服用利福布汀的患者中报道了骨髓抑制和眼部毒性^[87,88]。此外, *H. pylori*根除治疗改变肠道微生物群^[89], 目前还没发现什么不良后果, 有待进一步观察。在*H. pylori*人群筛查和治疗的RCT研究中将重点放在GC预防上, 不良事件发生率均未见报道^[64]。正在进行的一项研究^[90]中, 入组超过88000名受试者, 1.5%发生不良事件发生而停止治疗, 其中最多的不良事件是恶心或呕吐(0.9%)和皮疹(0.4%)。没有严重或危及生命的不良事件。

广泛开展*H. pylori*根除治疗还能产生其他潜在有害影响。在马祖岛进行的人群筛查项目^[50]中侵蚀性食管炎的发生率在随访的4年中从13.7%增加到27.3%。而在英国进行的RCT中都没有胃-食管反流症状增加的任何证据。Moayyedi等^[70]发现, 根除治疗的2年中, 反流症状反而更少(22.6% vs 27.4%, $P = 0.02$)。在布里斯托尔*H. pylori*项目^[91]中, 治疗对胃灼热或反流的发生没有影响, 并且没有导致在基线时有症状患者的患病率降低。此外, 根除*H. pylori*和肥胖之间的关联也有所涉及。在布里斯托研究中, 根除治疗组的19%体质量增长3 kg以上, 而安慰剂组仅有13%(OR = 1.58; 95%CI: 1.19-2.10), 并且两组之间的体质量指数平均差异为0.20 kg/m²(95%CI: 0.11-0.31 kg/m²)^[92], 目前尚不清楚该发现是否与消化不良症状改善有关。尽管Lionetti等^[93]通过Meta分析的方法初步明确了在特应性疾病中的保护作用, 但是所入组研究皆为观察性研究, 到目前为止, 没有RCT数据报道根除治疗和特应性疾病发展之间的关系(图1)。

5 展望

尽管*H. pylori*被公认为GC的致癌物, 且癌前病变状态也可通过内镜监测, 但是*H. pylori*人群筛查和治疗却并没有获得卫生部门足够的关注和资金投入。造成这种状况部分原因是GC在西方国家是一种发病率正在下降的疾病。然而, 尽管许多发达国家的发病率在下降, 但在可预见的未来, 由于世界人口的平均年龄上升, GC的死亡总数可能继续增加^[94], GC仍然是世界各地的一个主要公共卫生问题。为降低高危人群GC的发病率, *H. pylori*筛查和根除治疗可能是一种可行的、有效的和成本效益好

的方法^[95,96]。此外,根除治疗可能带来其他公共卫生益处,如减少消化性溃疡病的发病率和减轻社区消化不良的经济负担。尽管如此,仅仅日本在2013-02将*H. pylori*根除治疗纳入了国家医疗保险范围,成为世界上首个实施全民*H. pylori*筛查和治疗的^[97]国家。中国是*H. pylori*高感染和GC高发的国家,部分地区的GC发病率非常高。从临床角度看,*H. pylori*筛查和治疗将对社会卫生保健带来巨大的益处。而中国幅员辽阔、人口众多、社会经济发展不平衡,*H. pylori*感染率和GC发病率的地区差异较大,推行全民*H. pylori*筛查和治疗的策略任重道远,在GC高发地区试行或许是今后的方向。迄今为止最大的人口筛查和治疗试验^[90]正在中国开展,招募超过180000人,要到2018年才能看出对GC发病率的影响,结果值得期待。

6 结论

*H. pylori*根除治疗对于GC发生具有显著的预防作用,但是这种治疗应尽早进行,最好早于癌前疾病的发生。*H. pylori*的血清学检测可能是开展筛查最具成本效益的方法,且应根据当地细菌抗生素的耐药率来调整根除治疗方案。在很多地区开展*H. pylori*筛查和治疗的成本效益和可行性都仍存在一些问题,如基础设施、资源、GC发病率和PPI使用等。鉴于现行治疗方案的根除率不断下降,任何筛查方案都应适当考虑再次检测,以确保成功根除。然而,广泛根除*H. pylori*除了控制相关恶性和非恶性疾病以外,其他后果仍难以断定。

7 参考文献

- 1 Leja M, Axon A, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 3-7 [PMID: 27531531 DOI: 10.1111/hel.12332]
- 2 Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2: 33-39 [PMID: 8547526]
- 3 Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 628-638 [PMID: 25001975 DOI: 10.1038/nrgastro.2014.99]
- 4 Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of *Helicobacter pylori* and the incidence of gastric cancer across Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 334-345 [PMID: 26592801 DOI: 10.1111/apt.13474]
- 5 Yan TL, Hu QD, Zhang Q, Li YM, Liang TB. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 963-968 [PMID: 23550618 DOI: 10.1111/apt.12293]
- 6 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 7 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
- 8 Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
- 9 Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- 10 Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer: Updates. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 147-158 [PMID: 26909129 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i2.147]
- 11 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241 [PMID: 7715068]
- 12 Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Boreham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46: 608-611 [PMID: 2210881 DOI: 10.1002/ijc.2910460410]
- 13 Correa P, Fox J, Fontana E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, de Lima E, Portilla H. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574 [PMID: 2249197 DOI: 10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2569::AID-CNCR2820661220>3.0.CO;2-I]
- 14 Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34: 1672-1676 [PMID: 8282253 DOI: 10.1136/gut.34.12.1672]
- 15 *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-353 [PMID: 11511555 DOI: 10.1136/gut.49.3.347]
- 16 Ghoshal UC, Chaturvedi R, Correa P. The enigma of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Indian J Gastroenterol* 2010; 29: 95-100 [PMID: 20585917 DOI: 10.1007/s12664-010-0024-1]
- 17 Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999; 282: 2240-2245 [PMID: 10605976 DOI: 10.1001/jama.282.23.2240]
- 18 Janzon A, Bhuiyan T, Lundgren A, Qadri F, Svennerholm AM, Sjöling A. Presence of high numbers of transcriptionally active *Helicobacter pylori* in vomitus from Bangladeshi patients suffering from acute gastroenteritis. *Helicobacter* 2009; 14: 237-247 [PMID: 19674127 DOI: 10.1111/

- j.1523-5378.2009.00692.x]
- 19 McNulty CA, Dent JC, Uff JS, Gear MW, Wilkinson SP. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30: 1058-1062 [PMID: 2767501 DOI: 10.1136/gut.30.8.1058]
- 20 Vaira D, Holton J, Cairns S, Falzon M, Salmon P. Four hour rapid urease test (RUT) for detecting *Campylobacter pylori*: is it reliable enough to start treatment? *J Clin Pathol* 1988; 41: 355-356 [PMID: 3283175 DOI: 10.1136/jcp.41.3.355-b]
- 21 Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Pennelli G, Nitti D, Farinati F. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol* 2011; 42: 1539-1544 [PMID: 21481917 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.12.017]
- 22 Rathbone BJ, Wyatt JL, Worsley BW, Shires SE, Trejdosiwicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986; 27: 642-647 [PMID: 3721286 DOI: 10.1136/gut.27.6.642]
- 23 Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12-16 [PMID: 7890214 DOI: 10.1136/gut.36.1.12]
- 24 Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 2-10 [PMID: 17190755 DOI: 10.1080/00365520600863720]
- 25 di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 523-530 [PMID: 18439884 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.028]
- 26 Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, Raymond J, Fauchère JL. Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013; 18: 169-179 [PMID: 23316886 DOI: 10.1111/hel.12030]
- 27 Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1305-1314 [PMID: 25632206 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1305]
- 28 Gisbert JP, de la Morena F, Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921-1930 [PMID: 16780557 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00668.x]
- 29 Mégraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M, Ericsson S, O'Morain C. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629-633 [PMID: 10912480 DOI: 10.1097/00042737-200012060-00009]
- 30 Makristathis A, Pasching E, Schütze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2772-2774 [PMID: 9705436]
- 31 Lin YS, Chen MJ, Shih SC, Bair MJ, Fang CJ, Wang HY. Management of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5274-5282 [PMID: 24833857 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5274]
- 32 Cullen KP, Broderick BM, Jayaram J, Flynn B, O'Connor HJ. Evaluation of the *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test in routine clinical practice--is it patient-friendly? *Ir Med J* 2002; 95: 305-306 [PMID: 12537325]
- 33 Lopes D, Nunes C, Martins MC, Sarmento B, Reis S. Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future. *J Control Release* 2014; 189: 169-186 [PMID: 24969353 DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.020]
- 34 Graham DY. Hp-normogram (normo-graham) for Assessing the Outcome of *H. pylori* Therapy: Effect of Resistance, Duration, and CYP2C19 Genotype. *Helicobacter* 2016; 21: 85-90 [PMID: 26612515 DOI: 10.1111/hel.12287]
- 35 Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, Valasek MA. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 514-533 [PMID: 26694080 DOI: 10.1111/apt.13497]
- 36 O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2015. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 54-61 [PMID: 26372826 DOI: 10.1111/hel.12258]
- 37 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. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 38 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446 [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
- 39 Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El-Zimaity HM, Lee CK, Yamaoka Y, Qureshi WA, Cadoz M, Monath TP. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53: 1235-1243 [PMID: 15306577 DOI: 10.1136/gut.2004.042135]
- 40 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5]
- 41 Kuipers EJ, Peña AS, van Kamp G, Uytterlinde AM, Pals G, Pels NF, Kurz-Pohlmann E, Meuwissen SG. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 328-331 [PMID: 8101585]

- DOI: 10.1016/0140-6736(93)91473-Y]
- 42 Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168: 219-221 [PMID: 8515114 DOI: 10.1093/infdis/168.1.219]
 - 43 Nabwera HM, Nguyen-Van-Tam JS, Logan RF, Logan RP. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Kenyan schoolchildren aged 3-15 years and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 483-487 [PMID: 10833089 DOI: 10.1097/00042737-200012050-00002]
 - 44 Ford AC, Forman D, Bailey AG, Cook MB, Axon AT, Moayyedi P. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 957-965 [PMID: 17313501 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01080.x]
 - 45 Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatr Ann* 2015; 44: e265-e269 [PMID: 26587819 DOI: 10.3928/0090-4481-20151112-09]
 - 46 Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007; 12 Suppl 2: 32-38 [PMID: 17991174 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00563.x]
 - 47 Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SW, Huang Z, Zhang G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011; 83: 253-260 [PMID: 21282951 DOI: 10.1159/000280318]
 - 48 Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5903-5911 [PMID: 24914352 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5903]
 - 49 Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 236-240 [PMID: 9844064]
 - 50 Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676-682 [PMID: 22698649 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302240]
 - 51 Zhou L, Sung JJ, Lin S, Jin Z, Ding S, Huang X, Xia Z, Guo H, Liu J, Chao W. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after *H. pylori* eradication. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 11-14 [PMID: 12667379]
 - 52 Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut* 2005; 54 Suppl 1: i13-i20 [PMID: 15711003 DOI: 10.1136/gut.2004.041533]
 - 53 Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, Inoue M, Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Kumagai T, Kaminishi M, Tatematsu M. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003; 94: 235-239 [PMID: 12824915 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01426.x]
 - 54 Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397 [PMID: 18675689 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9]
 - 55 Choi J, Kim SG, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, Jung HC. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 793-800.e1 [PMID: 24100112 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.057]
 - 56 Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-248 [PMID: 25056262 DOI: 10.1111/hel.12146]
 - 57 Saito D, Boku N, Fujioka T, Kakizoe T. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): a randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl 2): A4
 - 58 Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Han ZX, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF, You WC, Gail MH. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 488-492 [PMID: 22271764 DOI: 10.1093/jnci/djs003]
 - 59 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-1888 [PMID: 11106679]
 - 60 Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249 [PMID: 15306578 DOI: 10.1136/gut.2003.034629]
 - 61 Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14 [PMID: 10889149 DOI: 10.1053/gast.2000.8550]
 - 62 Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194 [PMID: 14722144 DOI: 10.1001/jama.291.2.187]
 - 63 Wong BC, Zhang L, Ma JL, Pan KF, Li JY, Shen L, Liu WD, Feng GS, Zhang XD, Li J, Lu AP, Xia HH, Lam S, You WC. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication

- on precancerous gastric lesions. *Gut* 2012; 61: 812-818 [PMID: 21917649 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300154]
- 64 Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014; 348: g3174 [PMID: 24846275 DOI: 10.1136/bmj.g3174]
- 65 Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287 [PMID: 18308253 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70072-X]
- 66 Vakil N, Talley N, van Zanten SV, Flook N, Persson T, Björck E, Lind T, Bolling-Sternevald E. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 756-761 [PMID: 19364542 DOI: 10.1016/j.cgh.2009.03.031]
- 67 Moayyedi P, Dixon MF. Significance of Helicobacter pylori infection and gastric cancer: implications for screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 47-64 [PMID: 8995112]
- 68 Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348: 150-154 [PMID: 8684154 DOI: 10.1016/S0140-6736(96)01501-2]
- 69 Lansdorp-Vogelaar I, Sharp L. Cost-effectiveness of screening and treating Helicobacter pylori for gastric cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 933-947 [PMID: 24182612 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.09.005]
- 70 Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1665-1669 [PMID: 10905240 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02236-4]
- 71 Xie F, Luo N, Blackhouse G, Goeree R, Lee HP. Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24: 87-95 [PMID: 18218173 DOI: 10.1017/S0266462307080117]
- 72 Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, Blackhouse G, Bowen JM, Tarride JE, Goeree R. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol* 2009; 6: 317-323 [PMID: 19394572 DOI: 10.1016/j.jacr.2009.01.022]
- 73 Lane JA, Murray LJ, Noble S, Egger M, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Impact of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 199-204 [PMID: 16428249 DOI: 10.1136/bmj.38702.662546.55]
- 74 Mason J, Axon AT, Forman D, Duffett S, Drummond M, Crocombe W, Feltbower R, Mason S, Brown J, Moayyedi P. The cost-effectiveness of population Helicobacter pylori screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 559-568 [PMID: 11876711 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01204.x]
- 75 Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. A community screening program for Helicobacter pylori saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1910-1917 [PMID: 16344059 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.016]
- 76 Harvey RF, Lane JA, Nair P, Egger M, Harvey I, Donovan J, Murray L. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 394-400 [PMID: 20491744 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04363.x]
- 77 Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science* 2016; 353: 874-875 [PMID: 27540009 DOI: 10.1126/science.aaf9286]
- 78 Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 209-221 [PMID: 22129228 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x]
- 79 Sirgel FA, Warren RM, Böttger EC, Klopper M, Victor TC, van Helden PD. The rationale for using rifabutin in the treatment of MDR and XDR tuberculosis outbreaks. *PLoS One* 2013; 8: e59414 [PMID: 23527189 DOI: 10.1371/journal.pone.0059414]
- 80 Mégraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-1384 [PMID: 15306603 DOI: 10.1136/gut.2003.022111]
- 81 Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42 [PMID: 22580412 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302254]
- 82 Henry A, Batey RG. Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of Helicobacter pylori: the Help Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 811-815 [PMID: 10086671 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00856.x]
- 83 Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833-1855 [PMID: 15330927 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40014.x]
- 84 Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, Levi S, O'Morain C, Cooper BT, Kerr GD, Dixon MF, Langworthy H, Piper D. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicentre comparative study. Lansoprazole Helicobacter Study Group. *Gut* 1997; 41: 735-739 [PMID: 9462204 DOI: 10.1136/gut.41.6.735]

- 85 van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 1306-1307 [PMID: 12039823 DOI: 10.1136/bmj.324.7349.1306]
- 86 Spahr L, Rubbia-Brandt L, Marinescu O, Armenian B, Hadengue A. Acute fatal hepatitis related to levofloxacin. *J Hepatol* 2001; 35: 308-309 [PMID: 11580158 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00082-4]
- 87 Apseloff G. Severe neutropenia among healthy volunteers given rifabutin in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 591-592; discussion 592-593 [PMID: 14663461 DOI: 10.1016/j.clpt.2003.08.008]
- 88 Bhagat N, Read RW, Rao NA, Smith RE, Chong LP. Rifabutin-associated hypopyon uveitis in human immunodeficiency virus-negative immunocompetent individuals. *Ophthalmology* 2001; 108: 750-752 [PMID: 11297492 DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00586-8]
- 89 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- 90 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016; 65: 9-18 [PMID: 25986943 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309197]
- 91 Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. *BMJ* 2004; 328: 1417 [PMID: 15126313 DOI: 10.1136/bmj.38082.626725.EE]
- 92 Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Harvey RF. Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 922-929 [PMID: 21366634 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04610.x]
- 93 Lionetti E, Leonardi S, Lanzafame A, Garozzo MT, Filippelli M, Tomarchio S, Ferrara V, Salpietro C, Pulvirenti A, Francavilla R, Catassi C. Helicobacter pylori infection and atopic diseases: is there a relationship? A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17635-17647 [PMID: 25516679 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17635]
- 94 Yeh JM, Goldie SJ, Kuntz KM, Ezzati M. Effects of Helicobacter pylori infection and smoking on gastric cancer incidence in China: a population-level analysis of trends and projections. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 2021-2029 [PMID: 19642005 DOI: 10.1007/s10552-009-9397-9]
- 95 O'Connor A, O'Morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 230-240 [PMID: 28053340 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.195]
- 96 Lee YC, Lin JT. Screening and Treating Helicobacter pylori Infection for Gastric Cancer Prevention on the Population Level. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 14. [Epub ahead of print] [PMID: 28087975 DOI: 10.1111/jgh.13726]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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.

中医药调控肝再生的研究进展及展望

李瀚旻

背景资料

中医药调控肝再生是中医治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后形成的新研究热点,方兴未艾。近些年来虽取得若干进展,但在基础研究和临床应用方面均存在诸多亟待解决的关键科学问题,有必要在总结的基础上,加强研究,推进发展。

李瀚旻, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室 湖北省武汉市 430061

李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中医药调控肝再生防治肝病的基础与临床应用研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81373513, 81102531, 90709041, 30672590, 30271562; 国家中医临床研究基地(湖北)重点病种研究基金资助项目, Nos. JDZX2012054, JDZX2015172; 湖北省自然科学基金重点资助项目, No. 2011CDB463; 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20124230110001; 武汉市科技局科技攻关项目, No. 201260523199。

作者贡献分布: 本文由李瀚旻独立完成。

通讯作者: 李瀚旻, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430061, 湖北省武汉市武昌区胭脂路花园山4号, 湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院、湖北省中医药研究院)肝病研究所, 国家中医药科研细胞分子生物学三级实验室, 国家中医药管理局慢性肝病肝肾论治重点实验室。lihanmin69@126.com
电话: 027-88929180

收稿日期: 2017-03-02

修回日期: 2017-04-05

接受日期: 2017-04-11

在线出版日期: 2017-05-28

430061, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373513, No. 81102531, No. 90709041, No. 30672590 and No. 30271562; Research Project of Key Diseases of National Traditional Chinese Medicine (Hepatopathy) Clinical Research Center (Hubei Province), No. JDZX2012054 and No. JDZX2015172; Key Project of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2011CDB463; Specialized Research Fund for the Doctoral Programs in Institution of Higher Education, No. 20124230110001; Key Subjects of Department of Science and Technology of Wuhan City, No. 201260523199.

Correspondence to: Han-Min Li, Professor, Chief Physician, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, 4 Huayuanshan, Yanzhi Road, Wuchang District, Wuhan 430061, Hubei Province, China. lihanmin69@126.com

Received: 2017-03-02

Revised: 2017-04-05

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-28

Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine

Han-Min Li

Han-Min Li, Institute of Liver Diseases, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine (Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine); National Level-3 Laboratory of Cell Molecular Biology of Traditional Chinese Medicine Research; the State Administration of Traditional Chinese Medicine on the Treatment of Chronic Liver Disease in the Liver and Kidney of Key Research Laboratory, Wuhan

Abstract

Using the traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration is an important strategy for prevention and treatment of liver disease and the related diseases. In recent years, great progress has been made in this area, which includes at least the following several aspects. First, regulating liver injury and the imbalance of liver regeneration has improved the clinical curative effect of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related

同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心; 李江涛, 主任医师, 浙江大学医学院附属第二医院外科; 张福奎, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

diseases. Second, the research progress of marrow-based therapeutic targets has revealed the mechanisms underlying the therapeutic effects of traditional Chinese medicine or combined traditional Chinese and Western medicine to prevent and treat liver disease and the related diseases. Third, the effect way of overall dynamic fine regulation or early regulation has met the complex and changeable needs of liver regeneration regulation. Moreover, it has overcome the limitations of using single targets to regulate liver regeneration. Also, balanced assessment of curative effects and comprehensive judgment of outcome indicators have facilitated the clinical application of traditional Chinese medicine to regulate liver regeneration.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver regeneration; Hepatic failure; Liver cirrhosis; Liver cancer; Essence of deficiency syndrome; Essence of marrow

Li HM. Progress and prospect of regulation of liver regeneration by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1338-1344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1338>

摘要

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要策略,已形成的研究热点方兴未艾。近些年来取得的主要进展至少包括以下几个方面:调控肝损伤与肝再生失衡提高了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的临床疗效,“髓”为中心治疗靶点的研究进展揭示了中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的疗效机制,整体动态微调早调的作用方式满足了肝再生调控复杂多变的需要,解决了单靶点调控肝再生疗效有限的关键科学问题,平衡协调的疗效考核与结局指标的综合判断为中医药调控肝再生的临床推广应用提供了途径和方法。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝再生; 肝衰竭; 肝硬化; 肝癌; 虚证本质; 髓本质

核心提要: 面对肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现

实,利用中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势,更加全面系统地深入地研究中医药调控肝再生的疗效机制及其临床应用,有助于提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平。

李瀚旻. 中医药调控肝再生的研究进展及展望. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1338-1344 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1338.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1338>

0 引言

从外来的致病因素(病毒、细菌、寄生虫、酒精、毒素等)出发研究肝脏病证的防治取得很大进展,使人类获得极大的健康受益,但许多关键科学问题仍未完全解决,面临诸多新的临床难题。从人体内在机制(缩主因素)探讨解决肝脏病证的防治难题是学术界一直努力的方向之一,近些年来获得更大的关注。肝再生机制一直是学术界高度关注的肝脏病证发生发展的重要缩主因素,经过近一个世纪的努力,随着以干细胞为中心的再生医学迅速发展,目前对肝再生调控机制的研究进展迅速,但调控肝再生的手段与方法的研究进展相对缓慢,具有高级别循证医学证据的调控肝再生的具体技术与方法十分有限。目前已认识到肝再生调控不仅是肝脏局部的作用,而是人体内动态变化的整体综合效应,故采用调控肝再生的手段与方法防治肝脏病证必须坚持整体动态调控的理念,孤立片面的治疗方法往往无法满足多方面和千变万化调控肝再生的需要,疗效有限^[1,2]。中医药由于其多靶点、多途径、多层次、多系统、多时限整体动态微调早调的作用特点满足了调控肝再生多方面和复杂多变的需要,是中医药治疗肝脏病证的重要疗效机制之一,已渐趋形成研究热点。本文就近些年来该领域所取得的研究进展进行简要综述,旨在引起广大科技和临床工作者的关注,推动和提升中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证的研究。

1 调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制

中医药治疗肝脏病证的研究历经抗肝损伤、抗病毒、调节免疫、抗肝纤维化、抗肝癌等研究热点以后,目前正在形成中医药调控肝再生的新研究热点^[3]。过去的研究大多分别研究中医药抗肝损伤或中医药调控肝再生的作用

■ 研究前沿

以干细胞为核心的再生医学已成为21世纪的重大研究方向之一,这为肝病及其相关病证的防治提供了新的视角和新的机遇。在认识到“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境的基础上,重点开展中医药通过影响肝干细胞及其组织微环境防治肝病及其相关病证,具有重要的科学意义和临床价值。

■ 创新盘点

有学者盘点2016年度Hepatology杂志十大重磅研究之首是“肝硬化患者骨髓情况研究”，研究的结论是日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失，导致了血液和免疫障碍，减少潜在的再生。认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择。中医“补肾生髓成肝”的治疗法则以“髓”（骨髓、脑髓、精髓）为治疗靶点，已开展一系列基础与临床研究，经过20多年的努力，获得了一系列通过影响“髓”（骨髓、脑髓、精髓）防治肝病及其相关病证的有效方案和方药，提高了临床疗效，揭示了相关疗效机制。

及其机制，随着研究的深入和认识的提高，揭示了虚证本质的生物学基础是病理损伤与再生修复的失衡，近些年来逐渐形成中医药协调肝损伤与肝再生治疗肝病及其相关病证的调控机制^[4]。从中医生机学说的新视角认识肝病相关虚证本质，可将肝脏病证的病程进展大致分为以下几种发展趋势或转归模式：第一种是短暂较轻的肝损伤可通过诱导的肝再生机制修复已损伤的肝脏组织结构，肝损伤与肝再生之间只是暂时失衡，很快恢复平衡状态，生理机能未受到明显影响，不会形成肝病相关的虚证，病证趋向康复。多数“自愈性”肝脏病证遵循此发展趋势或转归模式。第二种是肝损伤太过严重和/或太过紧急，超出肝再生机制的修复能力，患者来不及和/或不足以再生修复急重的肝损伤，肝损伤与肝再生严重失衡，患者将因肝脏功能急性衰竭而亡。来不及抢救的危急重症肝衰竭患者遵循此发展趋势或转归模式。第三种是肝损伤虽不急不重，但会反复或持续存在，终致肝再生修复机制紊乱而出现肝损伤与肝再生失衡，影响肝脏组织重构和功能恢复而形成肝病相关的“虚证”，或“虚实夹杂”之证。进行性的无法根治的慢性肝脏病证遵循此发展趋势或转归模型。由此可见，防治肝脏病证发生发展的基本大法之一是调控肝损伤与肝再生失衡，即一方面要减少减轻肝损伤，最好是杜绝肝损伤；另一方面是要维持或促进正常的肝再生修复机制，防止或改善异常的再生修复机制，即调控肝再生。由于一方面是因为原发性肝损伤总是存在，有肝病必有肝损伤，不可能杜绝，另一方面是因为即使原发性肝损伤不再存在（原发病因被根除或有效控制），还会因为肝再生机制紊乱和/或其他已形成的不可逆转的病机制造成的继发性肝损伤大量存在，故通过调控肝再生以改善或纠正肝损伤与肝再生失衡就成为不可或缺的防治肝脏病证发生发展的根本大法之一。正常情况下，减轻和减少肝损伤有利于肝再生修复，调控肝再生修复亦有利于减轻和减少肝损伤，二者互惠互利，相得益彰，良性循环。如此则调控肝损伤与肝再生失衡的效率最高，治疗效果最佳，否则将影响调控效率，疗效欠佳，甚至无效。

大量中医/中西医结合方案治疗肝衰竭提高临床疗效的临床实践证实了通过调控肝损伤与肝再生失衡的作用机制降低肝衰竭死亡

率，减少减轻并发症，提高生存质量的科学性和先进性^[5-12]。中医认为湿热疫毒是肝衰竭的主要病因，湿热疫毒引起的肝脏病理变化主要是炎症损伤坏死，应用一些清热利湿解毒的中药具有抗炎抗肝损伤和调控肝再生的双重作用。最常用的药物如大黄及其复方制剂、茵陈及其复方制剂、甘草及其现代制剂（甘草酸苷、甘草酸二胺口服及静脉制剂）等。动物及临床试验证实，大黄能减轻肝衰竭动物或患者的肝损伤，减轻肠源性内毒素血症所致的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6等炎症因子对肝细胞的损伤，促进肝再生^[13,14]。茵陈的水溶性成分具有降低肝损伤动物模型谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性，升高超氧化物歧化酶活性发挥抗氧化损伤的作用。IL-6和TNF- α 是肝再生启动的必要肝再生调控因子，但若过度表达又成为炎症介质导致肝损伤，茵陈能抑制肝组织IL-6、TNF- α 等炎症介质的过度表达发挥抗炎保肝作用。另一方面，茵陈还能通过增加核糖核酸和肝糖原，促进蛋白质合成，促进肝再生，加速坏死肝组织的修复^[15]。茵陈合剂能降低爆发性肝衰竭模型大鼠TNF- α 表达，促进肝细胞生长因子表达，抑制肝细胞凋亡^[16]。茵陈醇提取物对FFA的肝毒性具有直接的和高强度的干预作用，其机制可能与抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的过度活化有关^[17,18]。甘草中的有效成分甘草酸和甘草次酸能减轻动物药源性和化学性肝损伤引起的肝脏变性和坏死，起显著的抗炎保肝作用，对炎症损伤发生发展的多个环节均有不同程度的对抗作用^[19]。肝窦内皮细胞在肝损伤的发生发展中起着非常重要的作用，沈丽等^[20]发现异甘草素及甘草酸二胺盐对CoCl₂诱导的SK-HEP-1细胞缺氧损伤有显著防护作用，同时显著改善CoCl₂诱导的SK-HEP-1细胞NO含量及NOS活性，降低活性氧含量。有研究^[21]表明，重症肝炎和肝衰竭患者的NF- κ B信号的表达明显低于正常或轻度肝损伤患者。特异性增强肝细胞内NF- κ B信号表达可减轻肝损伤，促进肝细胞再生修复^[22]。邱惠萍等发现，复方甘草酸苷可通过调节NF- κ B通路降低小鼠急性肝损伤严重程度^[23]。

2 “髓”为中心的治疗靶点

“髓生肝”是《内经》重要学术思想，其中的

“髓”有骨髓、脑髓和精髓之分^[24,25], 近些年来研究^[26]揭示了“髓”本质的生物学基础是干细胞及其组织微环境。“生肝”至少包括“髓”直接转化生成肝和调控转化生成肝两种肝再生修复机制。中医药通过“髓”的中心环节, 使“髓”的病理生理变化符合和满足发生发育或再生修复(“生机”)的需要, 以维持或促进“髓生肝”的生理状态, 预防或改善“髓失生肝”的病理机制(改“不生”为“旺生”, 变“乱生”为“常生”, 使之恢复到“髓生肝”的生理状态)。简言之, “生髓”即“使髓生”, 维护或促进“髓”处于正常的生理状态^[27]。综合运用以下两方面的策略, 一方面维护或促进肝干细胞及其组织微环境的正常生理状态; 一方面防止或改善肝干细胞及其组织微环境的异常病理状态, 二者相得益彰。

最近有学者研究^[28]发现, 日益严重的肝硬化引起造血紊乱和造血干细胞的损失, 导致了血液和免疫功能障碍, 减少潜在的再生, 认为恢复骨髓功能可为肝硬化的治疗提供新的治疗选择。中医药针对“髓”为中心的治疗靶点制定“补肾生髓成肝”的治疗法则有效地指导肝病及其相关病证的防治。近20多年来, 我们研究团队^[29-40]围绕“补肾生髓成肝”的治疗法则开展了一系列深入实验与临床研究。结果表明, “补肾生髓成肝”具有延缓、阻止、甚至逆转慢性肝病肝衰竭、肝硬化及肝癌的发生发展, 获得较高级别循证医学证据。体现“补肾生髓成肝”治疗法则的左归丸、地五养肝胶囊、抗毒软坚胶囊、姜黄胶囊等的疗效机制涉及下丘脑-垂体-肝轴、神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络、骨髓干细胞转化为肝脏细胞、肝组织微环境等多个途径与环节。采用交叉性别骨髓移植模型、多种肝损伤动物模型、MSG-大鼠-肝再生模型、骨髓干细胞与肝细胞共培养技术、基因芯片技术、蛋白质质谱分析技术、酵母双杂交和免疫共沉淀技术揭示了多个“补肾生髓成肝”影响骨髓干细胞转化肝细胞的关键蛋白质(14-3-3蛋白、葡萄糖调节蛋白78、组蛋白H4及多种酶类)及其相互作用机制。发现多个“补肾生髓成肝”调控肝再生相关的Wnt、丝裂原活化蛋白激酶、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)、Jak-STAT、凋亡、Toll样受体等多个信号通路。

3 整体动态微调早调的作用方式

由于再生修复过程和机制极其复杂多变, 要保持或促进再生修复的干细胞微环境正常必须多靶点、多途径、多层次、多通路、多时限地综合调节, 显然单靶点的化学药无法满足如此要求, 故目前尚没有确实有效(缺乏高级别循证医学证据)的调控再生修复的单靶点化学药。中医药具有成分复杂和整体动态微调的综合调节优势, 完全满足调控再生修复的需要。中医药利用脏腑组织的自然愈合能力使脏腑组织的损伤得以再生修复, 重建恢复脏腑组织的结构和功能, 在维持或改良再生修复的干细胞微环境方面具有顺其自然, 因势利导, 动态变化, 逆转病势, 整体调节, 安全性高和有效性肯定的特点^[41]。已知IL-6、TNF- α 是肝脏炎症诱导因子, 过度表达诱导肝脏炎症损伤, 与肝病严重程度呈正相关^[42]。目前发现中医药可以通过抑制IL-6、TNF- α 的过度表达减轻肝脏的炎症损伤^[43-45]。

过去曾一直关注肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的增殖与活化是肝纤维化关键环节, 治疗主要着眼于如何抑制HSC的增殖活化。但随着研究的深入逐渐认识到, HSC作为干细胞龕的组成部分在肝再生过程中也发挥了重要作用^[46]。近些年来证实HSC还具有多向分化潜能, 在一定条件下可分化为肝细胞及血管内皮细胞, 可直接参与肝损伤修复的细胞再生^[47]。从调控肝再生角度考虑对HSC的影响, 就不必一味强调抑制HSC的增殖与活化, 而是更加关注如何调控HSC的分化方向, 促进肝再生修复的协调发展。TGF- β 1、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)/间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)、Hedgehog(Hh)信号通路是影响HSC增殖活化及分化方向的重要机制^[48]。我们的研究发现中药复方地五养肝胶囊具有抑制TGF- β 1的过度表达, 抑制Hh信号通路的过度激活的作用, 并通过抑制HSC的EMT过程和/或促进其MET过程(调控EMT/MET失衡)是防治肝纤维化发生发展和促进肝再生修复^[49-51]。

目前的研究^[52,53]证实, 卵圆细胞是肝再生修复的重要肝干细胞之一, 当肝细胞增殖受抑制或肝细胞再生不足以满足再生修复时, 卵圆细胞增殖成为肝再生修复的重要途径。但卵圆细胞又是肝癌的祖细胞, 大量长期过度

应用要点

从中医平衡协调的疗效考核理念结合结局指标是推进中医药调控肝再生防治肝病及其相关病证临床应用的有效途径。采用现代科技手段有意识测量人体内存在的肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、上皮间质转化/间质上皮转化失衡等病因病机的“叠加态”就会获得相应的指标体系, 采用中医药干预上述“叠加态”, 促进肝再生正常化, 获得较好的临床结局。

■ 同行评价

本文综述了近年来中医药调控肝再生在防治肝病及其相关病证方面取得的主要进展,旨在引起广大科技和临床工作者的关注,推动和提升中医药调控肝再生防治肝脏病及其相关病证的研究。

增殖有可能促进肝癌的发生发展^[54]。有研究发现,中药复方地五养肝胶囊在早中期能促进2-AAF/PH模型大鼠骨髓干细胞和肝内卵圆细胞增殖和分化,有利于肝脏再生修复,中晚期则能抑制肝卵圆细胞的过度增殖和异常分化,有利于防治肝细胞癌变。地五养肝胶囊抑制Wnt/ β -catenin通路的过度激活可能是其抑制卵圆细胞过度增殖、异常分化的分子机制,调控2-AAF/PH大鼠模型多个肝再生相关细胞因子(TNF- α 、IL-1、GRO/KC、血管内皮生长因子、干扰素- γ)的表达,使之更加趋向于正常组,从而通过改善肝再生微环境,抑制卵圆细胞的过度增殖和异常分化,防治肝癌前病变的发生发展^[55]。采用Solt-Farber二步法复制肝癌大鼠模型(存在肝细胞再生受抑制,卵圆细胞过度增殖的肝再生微环境)进行实验,发现HCC的发生发展存在骨髓干细胞转化肝癌干细胞的病理机制,地五养肝胶囊具有抑制肝癌发生发展的作用,其作用机制可能是抑制骨髓干细胞转化肝癌干细胞,促进肝细胞再生修复,抑制卵圆细胞过度增殖,调控EMT/MET失衡(抑制EMT、促进MET),影响JAK/STAT、Ras/Raf/Mek/Erk信号通路相关蛋白的表达,改善肝再生微环境而抑制肝癌发生发展^[56-58]。

4 平衡协调的疗效考核

正常肝再生与异常肝再生在临床上难以区分界定,适合临床应用的评价正常或异常肝再生客观量化的指标体系难以建立是阻碍中医药调控肝再生临床应用的关键科学问题^[1]。我们试从中医平衡协调的疗效考核理念解决这一关键科学问题,“中医”的重要含义之一是指调适居中的医,“中”即正常,将生命机制维护至正常(中)的“医”即中医。中医药调控肝再生主要采用天然或自然的方法将肝再生修复的生命机制调适至正常状态(肝再生正常化)。主要作用机制是将病理的失衡机制转化为正常的平衡机制,故疗效判断标准是“以平为期”。肝脏病证的发生发展存在肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等病因病机,通过建立肝损伤/肝再生失衡、肝主生发/肝失生发失衡、髓生肝/髓失生肝失衡、EMT/MET失衡等指标体系和疗效标准,界定一个平衡协调量的相对范围,同时考察中医药干预后的指标

体系在正常与异常之间的变化趋势,结合结局指标综合判断疗效^[59-62]。

在慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者中存在肝肾精虚兼夹证,根据肝肾精虚证本质的生物学基础之一是肝损伤与肝再生失衡的认识,我们将反映肝损伤与肝再生失衡的生物学指标采用悬液芯片技术进行动态检测,结果发现,采用“补肾生髓成肝”治疗法则指导的中西医结合方案治疗的慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者肝损伤与肝再生失衡的指标体系具有显著的平衡协调的作用,即通过减轻减少肝损伤,促进肝再生修复,使肝损伤/肝再生趋于平衡协调,结合结局指标(死亡率、并发症发生率、生存质量积分)判断,中医药调控肝再生是降低慢加急性(亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭患者死亡率、减轻减少并发症发生率、改善生存质量的重要作用机制之一。^[63,64]

5 机遇与挑战

肝再生机制研究的迅速进展而具体调控肝再生的技术与方法相对缺乏的现实,中医药具有丰富有效地调控肝再生的现实和潜在的作用特点和优势,为中医药通过调控肝再生防治肝病及其相关病证的基础与临床应用研究,提高中医/中西医结合防治肝病及其相关病证的能力和水平带来了极大的机遇。但面对中医药的复杂成分与肝再生复杂机制之间更为复杂的相互作用机制,以及临床推广应用的诊疗标准体系不够完善的现实,又为中医药调控肝再生的基础与临床应用研究提出了不可逾越的挑战。各种系统生物学技术与方法和临床医学的不断完善与发展为解决上述复杂问题提供途径和希望,循证医学证据与真实世界大数据的结合也为中医药调控肝再生的临床研究与应用提供了广阔的空间。因此,我们有理由相信随着科学技术的迅速进展和中医药调控肝再生的基础与临床研究的不断深入,机遇大于挑战,一定会找到克服困难的方法,为人类的健康事业做出应有的贡献。

6 结论

中医药调控肝再生是防治肝病及其相关病证的重要作用机制之一,是提高中医/中西医结合,或整合医学防治肝病及其相关病证能力和

水平的重要策略与途径。中医药成分复杂、采用自然疗法、整体动态微调早调、个体化诊疗的作用特点满足肝再生调控复杂多变的需要,具有现实和潜在的优势,在前期研究成果的基础上,有必要更加全面系统深入地研究和临床推广应用,发扬光大。

7 参考文献

- 李瀚旻. 调控肝再生的研究进展与展望. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3337-3343
- 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
- 李瀚旻. 全面系统深入地研究中医药调控肝再生(专论). 中西医结合肝病杂志 2007; 17: 129-132
- 李瀚旻. 虚证本质与生机学说. 中华中医药学刊 2011; 29: 2157-2160
- 钱英. 截断逆转法治疗慢性重型肝炎. 北京中医药 2008; 27: 85-86
- 胡建华, 钱英, 姚乃礼, 聂广, 吴其凯, 李晓东, 勾春燕, 杨华升, 李秀惠. “截断逆转法”治疗慢性乙型重型肝炎临床疗效观察. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 200-203
- 王立福, 李筠, 李丰衣, 张晓峰, 张明香, 曹武奎, 李芹, 温贤敏, 毛德文, 孙克伟, 周小舟, 田德英, 过建春, 杨大国, 李秀惠, 杨宏志, 王宪波, 卓蕴慧, 张琴, 李瀚旻, 扈晓宇, 赵伟, 张复春, 何丽云. 中医辨证联合西药治疗慢加急性(亚急性)肝衰竭多中心随机对照研究. 中医杂志 2013; 54: 1922-1925
- 党中勤, 杨国红, 马应杰, 赵长普, 余金钟, 席玉红, 王红霞. 中医多途径给药对乙型肝炎慢加急性肝衰竭西医常规疗法的增效作用. 中医杂志 2012; 53: 2109-2111
- 刘慧敏, 王宪波, 侯艺鑫, 高方媛, 孙凤霞, 江宇泳, 杨志云, 杜宏波, 王晓静, 周桂琴, 杨玉英, 王融冰. 解毒凉血方加减治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的随机对照临床研究. 中国中西医结合杂志 2014; 34: 412-417
- 陈月桥, 毛德文, 唐农, 刘力红, 王娜. 茵陈四逆汤加减治疗慢加急性肝衰竭. 中国实验方剂学杂志 2015; 21: 163-166
- 黄古叶, 毛德文, 龙富立, 黄彬, 黄智芬, 李达芬, 邱华, 陈闯, 张荣臻, 吕建林, 曾芳. 大黄煎剂保留灌肠治疗肝性脑病的多中心临床研究. 辽宁中医杂志 2011; 7: 1364-1366
- 扈晓宇, 张扬, 陈果, 钟森, 范昕建. 大剂量清热化痰中药对乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭生存影响的前瞻性队列研究. 中西医结合学报 2012; 10: 176-185
- 武希平, 郭文栋, 马学惠. 大黄对爆发性肝衰竭肝损伤及肝再生的影响. 中华肝脏病杂志 1999; 7: 37-38
- 史文丽, 刘飞飞, 孙永强. 中医药防治乙型肝炎肝衰竭发生机制中三重因素的思路与方法. 现代中医临床 2010; 17: 35-37
- 刘春娜, 刘新宇, 杨菁, 吴国强, 王洪新. 藏茵陈对肝脏保护作用及其相关机制研究. 时珍国医国药 2009; 20: 2987-2989
- 杨梅, 王卫东, 张丽娟, 刘艳欣, 马淑霞. 纳米茵陈合剂对爆发性肝衰竭模型大鼠血清TNF- α 及HGF表达影响的实验研究. 哈尔滨医科大学学报 2008; 42: 367-370
- 陈少东, 冯琴, 彭景华, 许丽莉, 刘平, 刘成, 胡义扬. 茵陈醇提取物抗游离脂肪酸对体外培养HepG2细胞脂毒性的作用及机制研究. 中国中药杂志 2009; 34: 2373-2378
- 孙涛, 陈炜. 茵陈药理作用研究进展. 中药与临床 2010; 1: 59-61
- 祁增, 郑炳真, 刘金平, 李平亚. 甘草生物活性的研究进展. 特产研究 2016; 38: 71-76
- 沈丽, 陶艳艳, 赵志敏, 刘洪亮, 刘成海. 甘草抗肝窦内皮细胞缺氧损伤的活性成分筛选. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 227-230
- Shin T, Kuboki S, Lentsch AB. Roles of nuclear factor-kappaB in postischemic liver. *Hepatol Res* 2008; 38: 429-440 [PMID: 18034829 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00303.x]
- Wu J, Zern MA. NF-kappa B, liposomes and pathogenesis of hepatic injury and fibrosis. *Front Biosci* 1999; 4: D520-D527 [PMID: 10369809 DOI: 10.2741/A447]
- 邱惠萍, 李小六, 饶和平. 甘草酸通过调节NF- κ B通路影响小鼠急性肝损伤机制的研究. 重庆医学 2016; 45: 4211-4213
- 李瀚旻. 肾藏精的科学内涵. 中医杂志 2009; 50: 1061-1064
- 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
- 李瀚旻. 髓本质研究进展. 湖北中医药大学学报 2015; 17: 100-103
- 李瀚旻. 论“补肾生髓成肝”治疗法则. 中华中医药学刊 2012; 30: 937-940
- Bihari C, Anand L, Rooge S, Kumar D, Saxena P, Shubham S, Sukriti N, Kumar G, Pamecha V, Sharma S, Rastogi A, Kumar A, Sarin SK. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology* 2016; 64: 1273-1288 [PMID: 27486864 DOI: 10.1002/hep.28754]
- 李瀚旻, 张六通, 邱幸凡, 梅家俊, 王平. 左归丸改善MSG-肝再生-大鼠肝肾精血亏虚证的作用机制研究. 湖北中医学院学报 2001; 3: 30-33
- 李瀚旻, 杨木兰, 梅家俊, 张六通, 邱幸凡. 左归丸对大鼠转化生长因子- α 、 β 及其受体表达的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 307-308
- Li HM, Gao X, Yang ML, Mei JJ, Zhang LT, Qiu XF. Effects of Zuogui Wan on neurocyte apoptosis and down-regulation of TGF-beta1 expression in nuclei of arcuate hypothalamus of monosodium glutamate -liver regeneration rats. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2823-2826 [PMID: 15334678 DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2823]
- 李瀚旻, 高翔, 周密思. 左归丸针对性调节MSG-肝再生-大鼠再生肝组织基因表达. 中国中医基础医学杂志 2005; 11: 595-598
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴, 李晶津. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2818-2822
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸促进骨髓形成肝细胞的分子机制研究. 中医杂志 2006; 47: 778-780
- 李瀚旻, 晏雪生, 罗建君, 李晶津, 高翔, 明安萍, 彭亚琴. 左归丸药物血清促进骨髓间质细胞转化为肝细胞的作用. 中国组织工程与临床康复 2007; 11: 5465-5468
- 李瀚旻, 桂文甲, 李晶津, 高翔, 晏雪生, 程湧. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝再生相关基因信号通路的影响. 中国组织工程研究 2008; 12: 6069-6073
- 高翔, 李瀚旻, 晏雪生. 左归丸对同种异性骨髓移植小鼠肝组织Wnt信号通路的影响. 中西医结合肝病杂志 2010; 20: 29-31
- 李瀚旻, 高翔, 晏雪生. 基于骨髓干细胞与肝组织细

- 胞共培养体系的左归丸血清药理学研究. 中国组织工程研究与临床康复 2010; 14: 3527-3532
- 39 宋红丽, 李瀚旻, 林立生, 高翔, 赵宾宾, 张军, 吴雨, 晏雪生, 肖玲. 地五养肝胶囊对肝肾精虚大鼠肝再生的影响. 中西医结合肝病杂志 2013; 23: 90-92
 - 40 李瀚旻. “补肾生髓成肝”治疗肝病的基础及临床应用. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1425-1428
 - 41 李瀚旻. 中医再生医学概论. 中华中医药学刊 2008; 26: 2309-2312
 - 42 武骁勇, 黄博, 冯变喜. 肝再生的分子机制研究进展. 中国医药科学 2012; 2: 64-66
 - 43 张爱民. 清热解毒利湿法治疗慢性重型肝炎的临床疗效及其作用机制探讨. 江西中医药 2012; 43: 23-27
 - 44 高媛, 陈桂敏, 梁振钰, 谢毅强. 细胞因子对肝纤维化影响的中医药研究进展. 海南医学 2013; 24: 111-113
 - 45 李艺, 马素平. TNF- α 、IL-6与乙肝的相关性研究及中医药对其的影响. 中医临床研究 2015; 7: 146-148
 - 46 Friedman SL. Hepatic fibrosis-overview. *Toxicology* 2008; 254: 120-129 [PMID: 18662740 DOI: 10.1016/j.tox.2008.06.013]
 - 47 Kordes C, Sawitz A, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, Häussinger D. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 410-417 [PMID: 17118341 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.11.029]
 - 48 李瀚旻. 从调控肝再生探讨肝纤维化的防治. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 992-994
 - 49 Shen X, Cheng S, Peng Y, Song H, Li H. Attenuation of early liver fibrosis by herbal compound "Diwu Yanggan" through modulating the balance between epithelial-to-mesenchymal transition and mesenchymal-to-epithelial transition. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 418 [PMID: 25345787 DOI: 10.1186/1472-6882-14-418]
 - 50 程思思, 沈昕, 彭瑜, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝组织EMT/MET的影响. 时珍国医国药 2015; 26: 826-829
 - 51 沈昕, 彭瑜, 程思思, 李瀚旻. 地五养肝胶囊对肝纤维化大鼠肝Hedgehog通路的调节作用. 中华中医药杂志 2015; 30: 2955-2957
 - 52 Dusabineza AC, Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Starkel P, Najimi M, Leclercq IA. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model. *Lab Invest* 2012; 92: 72-81 [PMID: 21912377 DOI: 10.1038/labinvest.2011.136]
 - 53 Dezső K, Papp V, Bugyik E, Hegyesi H, Sáfrány G, Bödör C, Nagy P, Paku S. Structural analysis of oval-cell-mediated liver regeneration in rats. *Hepatology* 2012; 56: 1457-1467 [PMID: 22419534 DOI: 10.1002/hep.25713]
 - 54 Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-mediated liver regeneration. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 552-560 [PMID: 19195056 DOI: 10.3748/wjg.15.552]
 - 55 Zhao BB, Li HM, Gao X, Ye ZH, Cheng SS. The herbal compound "diwu yanggan" modulates liver regeneration by affecting the hepatic stem cell microenvironment in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 468303 [PMID: 25628749 DOI: 10.1155/2015/468303]
 - 56 Li H, Zhang L. Liver regeneration microenvironment of hepatocellular carcinoma for prevention and therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 1805-1813 [PMID: 27655683 DOI: 10.18632/oncotarget.12101]
 - 57 Li HM. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 163-167 [PMID: 26919996 DOI: 10.1007/s11655-016-2460-y]
 - 58 李瀚旻. 基于“补肾生髓成肝”的肝癌三级预防方案的构建与应用. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 369-372
 - 59 李瀚旻. EMT/MET失衡与“髓失生肝”. 中西医结合肝病杂志 2012; 21: 385-389
 - 60 李瀚旻. 慢性肝病“肝肾精虚”证的客观量化标准. 世界科学技术-中医药现代化 2013; 15: 1429-1432
 - 61 李瀚旻. 肝硬化“虚积互生”的病机探讨. 中华中医药学刊 2015; 33: 2825-2827
 - 62 李瀚旻. 神经-内分泌-免疫-肝再生调控网络. 中西医结合肝病杂志 2014; 24: 193-196
 - 63 Li HM, Ye ZH, Zhang J, Gao X, Chen YM, Yao X, Gu JX, Zhan L, Ji Y, Xu JL, Zeng YH, Yang F, Xiao L, Sheng GG, Xin W, Long Q, Zhu QJ, Shi ZH, Ruan LG, Yang JY, Li CC, Wu HB, Chen SD, Luo XL. Clinical trial with traditional Chinese medicine intervention "tonifying the kidney to promote liver regeneration and repair by affecting stem cells and their microenvironment" for chronic hepatitis B-associated liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18458-18465 [PMID: 25561817 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18458]
 - 64 李瀚旻. 中医药调控肝再生的基础与临床. 第1版. 武汉: 华中科技大学出版社, 2016: 635-638

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进

郭艳芳, 舒兰, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市 410007

龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951.

作者贡献分布: 本文综述由郭艳芳、龙承星、刘又嘉及贺璐完成; 谭周进与舒兰审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 博士生导师, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2017-03-04

修回日期: 2017-04-06

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea

Yan-Fang Guo, Cheng-Xing Long, You-Jia Liu, Lu He, Lan Shu, Zhou-Jin Tan

Yan-Fang Guo, Lan Shu, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hu'nan Province, China

Cheng-Xing Long, You-Jia Liu, Lu He, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573951.

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2017-03-04

Revised: 2017-04-06

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

In the intestine, the most important form of sucrase is sucrase-isomaltase (SI), which is an abundant enteric enzyme and accounts for all the sucrase activity, most of the isomaltase activity, and 60%-80% of the maltose activity in the intestine. Sucrose-isomaltase deficiency (SID) leads to poor absorption of disaccharides, intestinal dysfunction, malnutrition, limited body growth and development, and may even endanger the life. Diarrhea is the most important clinical manifestation of SID. Adjusting the intestinal SI activity has been used to treat diarrhea, and measurement of SI activity can be used for clinical diagnosis. In this paper, we discuss the relationship between SID and diarrhea.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sucrase-isomaltase deficiency; Diarrhea; Review

Guo YF, Long CX, Liu YJ, He L, Shu L, Tan ZJ. Sucrase-isomaltase deficiency and diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1345-1351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1345.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1345>

摘要

蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)是蔗糖酶在肠道内最主要的存在形式, 是最

■背景资料

蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)存在于小肠绒毛刷状缘的黏膜表面, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及约60%-80%的麦芽糖酶活性, 可将蔗糖、异麦芽糖、麦芽糖水解释为葡萄糖、果糖等单糖. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)会导致二糖吸收不良, 生长发育落后. 腹泻是其最主要的临床表现. 本文主要阐述SID与腹泻的关系、研究进程以及诊疗手段, 促进SI在药理方面的研究.

■同行评议者

缪梓萍, 主任医师, 浙江省疾病预防控制中心传染病防治所; 王春荣, 副主任技师, 济南市疾病预防控制中心

■ 研究前沿

研究发现SI基因固定位于第3(3q25-26)染色体上, 为常染色体隐性遗传. SI发挥正常生理作用前需要在细胞中通过内质网N-糖基化和高尔基体O-糖基化加工合成, 随后转运至小肠绒毛刷状缘黏膜表面发挥正常生理作用. 基因突变、突变酶在内质网中的累积以及酶的结构特征等因素都会使SI功能发生障碍. 由于SID临床表现的非特异性, 目前的研究主要通过SI基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体的分子分析促进诊断.

丰富的肠道二糖酶, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及60%-80%的麦芽糖酶活性. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)是由于该二糖酶缺乏导致二糖吸收不良, 肠道正常生理功能受损, 机体营养不良, 生长发育落后, 甚至产生危及生命的胃肠道症状. 其最主要的临床表现是腹泻. 临床上通过调整肠道SI活性来治疗腹泻, 并将SI活性用于临床诊断. 本文主要阐述SID与腹泻的关系、研究进程以及诊疗手段, 促进SI在药理方面的研究.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏; 腹泻; 综述

核心提要: 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)主要是因基因突变后蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏出现的以腹泻为主要表现的临床综合征. 但SID的传统检测方法具有创伤性, 因此开展SID的药理研究, 促进诊疗手段的提高具有重要意义.

郭艳芳, 龙承星, 刘又嘉, 贺璐, 舒兰, 谭周进. 蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏与腹泻的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1345-1351 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1345.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1345>

0 引言

蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症(sucrase-isomaltase deficiency, SID)主要是由基因突变后蔗糖酶-异麦芽糖酶(sucrase-isomaltase, SI)缺乏二糖吸收不良所引起, 以腹泻, 水电解质紊乱, 肠道生理功能受损, 营养不良, 生长发育落后等为主要表现的临床综合征. 肠黏膜活检是该病诊断的金标准, 但该检测方法具有创伤性临床未能广泛开展, 目前该疾病的诊断研究方向主要集中于SI基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体分子. 临床常用的雷尼替丁、皮质类固醇等药物会抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达, 使SI活性下降导致腹泻, 因而开展SI在药理方面的研究具有重要意义.

1 SID与腹泻

糖类是人体重要的能量来源之一, 通过分解代谢后为动物提供约45%的能量, 以保证机体正

常生理功能^[1]. 此外, 糖类还是蛋白质、核酸、脂类等物质代谢的碳骨架, 是细胞壁的主要成分, 还起着细胞信息传递的重要作用. 多糖、寡糖、二糖经消化酶水解为单糖, 单糖经肠道糖蛋白转运后直接被机体吸收. 若单糖未能被吸收, 血糖低下不能维持正常生理功能, 机体则会表现为头晕乏力, 出冷汗, 甚至晕厥的症状. 二糖酶在二糖水解为单糖中发挥着重要作用, 主要分布于小肠绒毛刷状缘的黏膜表面, 肠道内容物中不足5%^[2]. α-糖苷酶是重要的二糖酶之一, 主要由蔗糖酶、异麦芽糖酶、麦芽糖酶、葡萄糖化酶组成^[3], 其中蔗糖酶和异麦芽糖酶是最丰富的肠道二糖酶, 其包含了所有的蔗糖酶活性, 大部分的异麦芽糖酶活性及约60%-80%的麦芽糖酶活性^[4]. SI将蔗糖、异麦芽糖和麦芽糖水解为葡萄糖后由小肠上皮细胞吸收入血升高血糖, 以满足人体所需; 此外, SI还在机体中发挥着消化吸收, 保证机体营养, 促进生长发育的重要作用. 各种原发性或继发性因素导致的小肠黏膜受损都有可能引起二糖酶活性下降, 影响胃肠道功能.

慢性腹泻是SID最常见、最典型的症状. El-Salhy^[5]已证实SI缺乏后二糖未能消化吸收引发的慢性腹泻等胃肠道症状. 目前研究认为SID腹泻的主要原因是未被吸收的蔗糖和异麦芽糖在肠腔堆积过多, 造成肠腔渗透压升高, 水和电解质流入腔, 以及细菌分解蔗糖、异麦芽糖后产生的CO₂、H₂及其他气体和有机酸等产物, 进一步增加肠道渗透压, 刺激肠道, 最后形成典型的酸性水样便或糊状的酸臭大便. SID腹泻的严重性与年龄相关, 婴幼儿会表现为严重腹泻, 青少年及成人则症状较轻, 主要为间歇性腹胀痛不适. 临床表现与小儿过敏性慢性腹泻^[6]颇为相似, 都常于进食后腹泻, 大便酸臭甚至脱水、休克, 生长发育迟缓. 由于其临床症状的非特异性, 临床诊断需要依靠肠黏膜活检确诊, 但大多数婴幼儿家长难以接受该方法^[7]. 我们认为生理上, 婴儿含水量高, 失水快, 所需水量多, 其体液分布和成人不同, 细胞外液占比例较高, 水分代谢旺盛, 调节功能差, 容易发生体液、电解质紊乱; 病理上, 婴儿易患佝偻病和营养不良, 易致消化功能紊乱, 此时肠道分泌型IgA不足, 腹泻易于迁延, 含有蔗糖和异麦芽糖酶的食物在婴幼儿饮食中难以避免, 因而对SID腹泻与年龄的相关性研究进

行深入探索, 对促进SID腹泻诊断方法的改善, 预防婴幼儿SID腹泻尤为重要。

2 SID概述

2.1 SID研究进程 1961年荷兰学者Weijers发现某些儿童服用蔗糖后出现腹泻, 认为该现象可能由蔗糖酶缺乏引起并进行了蔗糖酶缺乏的首次报道。随后通过进一步的临床观察及研究发现, 该群体在口服蔗糖后腹泻, 粪便中有大量的乳酸, 然而服用葡萄糖后未出现腹泻, 同时这些群体还表现出不耐受麦芽糖糊精或淀粉的症状, 但是比蔗糖喂养后的症状更温和, 而他们十二指肠液中的 α -淀粉酶活性是正常的, 对麦芽糖喂养的耐受性是正常的。因此, 认为淀粉和麦芽糖糊精消化不良与蔗糖酶和异麦芽糖酶活性缺乏相关。随后Auricchio通过口服耐受性测试表明, 在这些患者中蔗糖酶和异麦芽糖酶活性同时丢失。瑞典的Dahlqvist和瑞士的Semenza的研究^[8]表明2种酶之间存在密切关系。Semenza在SI基因的克隆证明了蔗糖酶和异麦芽糖酶活性由相同肽的2个不同活性中心产生^[9]。通过研究^[10,11]发现SI发挥正常生理作用前需要在细胞中通过内质网N-糖基化和高尔基体O-糖基化加工合成, 随后转运至小肠绒毛刷状缘黏膜表面发挥正常生理作用。有研究^[12]证实SID的原因在于基因突变使内质网转运SI发生障碍。同时发现SI的运输和分选所必需的异麦芽糖酶区域中的结构特征是多肽前体^[13]。目前, 研究主要集中在通过SI基因的测序和潜在致病性SI蛋白变体分子分析促进诊断^[14]。罗运权^[15]研究表明SI在成人结肠中是没有表达的, 但在结肠的腺癌性息肉中, SI的表达与息肉大小、恶变程度密切相关。饮食生活中约30%的碳水化合物热量来自蔗糖^[16], 与人体生理、病理息息相关。因此, 进一步深入探索SI基因表达的影响, 整合SI基因表达, 对指导SID患者饮食和诊疗显得尤为重要, 以及协助其他疾病的诊断有着重要的意义。

2.2 SID分类 现代医学根据SID的病因将其分为原发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏(congenital sucrase-isomaltase deficiency, CSID)和继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏。CSID男女发病率相似, 是与SI基因突变相关的遗传病症^[17]。研究^[11]发现该酶基因固定位于第3(3q25-26)染色体上, 为常染色体隐性遗传。纯合子终生有症状, 杂合

子只在婴儿期出现症状, 成年后症状可消失^[18]。Gericke等^[19]认为SID最主要的原因是先天性缺陷, 这使得该病在儿童中的较高发病率得到了合理的解释。继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症除腹泻外还伴有不同程度的肠道组织的损伤。其主要原因在于其他疾病使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损导致SI缺乏。现已证实抗生素相关性腹泻、乳糜泻以及轮状病毒感染、志贺毒素和某些药物及食物使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损, 最后导致继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症。研究^[20]表明SI基因中的功能变体与肠易激综合征的风险增加相关。美国白人的发病率是2%, 格林兰的爱斯基摩人的发病率为10%。该病较为少见, 尤其在成人更为少见, 张寅等^[21]报道了1例59岁SID患者是迄今为止患此病的最年长者。

3 SID诊断

3.1 CSID腹泻 Prader和Auricchio发现CSID患儿食用蔗糖或者淀粉后均有腹泻的表现, 但是食用淀粉后腹泻的症状比蔗糖喂养后的症状更温和, 随后的研究^[22,23]表明所有CSID腹泻患儿均缺乏蔗糖酶, 但异麦芽糖酶活性可表现为活性很低、减少或接近正常。闵琛等^[24]认为SID的分子缺陷主要在蔗糖酶, 而异麦芽糖酶的缺乏则为继发性。部分患儿服用蔗糖后所致的腹泻不会随着年龄增长得到缓解, 而某些婴儿可能随年龄增长对蔗糖有一定的耐受性, 随年龄增长可以开始服食蔗糖。细胞分子水平上的研究和临床表型的多样性提示CSID所致的腹泻并不是SI基因表达完全缺失引起, 还具有一定的遗传异质性。

据耿岚岚等^[25]临床研究报道CSID患儿在断乳添加辅食后开始出现腹泻, 粪便呈酸性水样或糊状, 其粪便常规及细菌培养、血常规、C反应蛋白、红细胞沉降率等辅助检查基本正常, 很容易被误诊为肠易激综合征、病毒性肠炎、过敏性胃肠病等。若在婴儿时期发生CSID可造成严重的腹泻, 导致患儿休克。

3.2 继发性SID腹泻 人肠道中约含有 10^{14} 个微生物, 相当于人体所有组织细胞总数的10倍, 具有免疫、吸收、营养等作用^[26]。抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是指应用抗生素后继发的腹泻, 也是抗生素使用过程中的常见并发症^[27], 其发生率视抗生素的

■ 相关报道

临床常用的可待因、甲状腺素、皮质类固醇、雷尼替丁可抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达, 使SI活性下降导致腹泻, 此外抗生素相关性腹泻、乳糜泻以及轮状病毒感染、志贺毒素和某些食物都会使得小肠绒毛刷状缘的黏膜表面受损, 导致继发性SID。

■ 创新盘点

通过阐述SID与腹泻的关系、研究进程和诊疗手段, 并进行客观分析, 对促进SI在药理方面的研究具有积极意义。

种类在5%-39%之间^[28]。AAD的发生, 目前较为一致的看法为抗生素可破坏肠内菌群的自然生态平衡, 即生理性细菌明显减少, 而需氧菌及兼性厌氧菌数量增加, 从而引起腹泻。目前国内外已有大量关于使用抗生素后菌群失调造成肠黏膜结构破坏的报道。虽然抗生素相关性腹泻导致继发性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症机制尚未明确, 但已有大量研究表明抗生素使用后可导致菌群失调, 肠道内致病菌增加阻碍肠道上皮细胞的增殖分化, 有益菌减少致使肠道菌群营养成分合成受限, 最后破坏黏膜的生物屏障。郭娟^[1]的实验表明大鼠在菌群失调状态下, 小肠黏膜中的蔗糖酶活性受到抑制。已有研究^[29]证明 β -内酰胺类抗生素可破坏肠道乳糖酶活性, 致继发性乳糖不耐受, 且肠绒毛的损伤导致乳糖酶活性下降的同时还伴有SI等双糖酶的活性下降, 致使患者消化吸收功能障碍, 进而导致腹泻。我们认为抗生素使用直接或通过菌群失调机制间接破坏肠黏膜, 致使肠道SI活性下降, 导致腹泻、腹胀腹痛等胃肠道症状^[30]。

谭周进等^[31]发现七味白术散治愈菌群失调腹泻过程中扶植了有益菌, 调理了肠道微生物数量或优势种类, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常机能, 可能是其疗效的主要机制。张华玲等^[32]的研究表明, 七味白术散对菌群失调腹泻小鼠的小肠黏膜的结构具有较好的修复作用, 小肠绒毛脱落的情况有所改善。继发于乳糜泻的蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症是由于肠道内绒毛萎缩导致SI的表达和活性水平显著降低所致的腹泻。此外临床常用的可待因、甲状腺素、皮质类固醇、雷尼替丁^[12,33-35]也可以抑制SI在肠上皮细胞的刷状缘上的表达。洋葱、大蒜、蘑菇、甘菊茶通过抑制肠 α -葡萄糖苷酶影响腔内蔗糖酶活性^[11]。

3.3 SID腹泻的诊断方法 SID根据诊断的性质可分为定性诊断和定量诊断, 定性诊断是通过各种检测指标对机体进行非侵入性的检测, 定量诊断的Dahlqvist's方法是1964年首先创立的对小肠黏膜双糖酶进行直接定量检测的方法, 数种肠道酶活性值均可同时检测, 还能对肠黏膜炎症情况进行分析, 是欧美临床诊断和科研的首选方法^[36-38]。

3.3.1 小肠活检: 内窥镜小肠活检和体外二糖酶

活性的评估是诊断CSID的金标准, 其中内窥镜小肠组织学检查也是区分原发性和继发性二糖酶的重要手段^[39], 在原发性的二糖酶缺乏中, 酶活性减少但肠道形态正常; 而继发性引起的二糖酶缺乏还通常伴随有受损的肠形态。然而, 活检技术是侵入性的, 患者尤其是儿童难以接受, 并且用于活检黏膜的冷冻和解冻操作均可导致二糖酶活性的扩散减少。

3.3.2 H₂呼气试验: 该试验的原理是二糖类经过细菌发酵产生H₂。若氢气含量超过正常的百万分之20则认为碳水化合物吸收不良。¹³C-蔗糖氢气呼气试验是CSID和酶替代管理的准确和特异性的无创验证性测试。但并非所有慢性腹泻患者产生呼吸氢, 而且会受到肠绒毛损伤和抗生素干扰等假阳性干扰。

3.3.3 蔗糖激发试验和葡萄糖激发试验: 蔗糖激发试验和葡萄糖激发试验也是检测CSID的重要手段, 其原理是让患者口服一定量葡萄糖和蔗糖后, 检测其血糖是否升高, 若口服蔗糖后血糖升高<1.1 mmol/L, 口服葡萄糖后血糖>1.4 mmol/L, 则可认为蔗糖酶缺乏, 但该方法假阳性反应约为25%^[40], 还需给予患者2 g/kg的蔗糖量口服, 会导致部分患者严重腹泻。

3.3.4 基因诊断: 研究表明蔗糖酶-异麦芽糖酶的细胞遗传学定位在3q25.2-q26.2, 分子定位在3号染色体上从164、696、685至164、796、282的碱基对, 基于SI基因已被定位并测序, CSID患者的SI基因中的突变可以通过患者的唾液或血液来鉴定。对于上一胎为CSID的父母及患者, 可通过分子生物学方法检测缺陷基因, 于怀孕16 wk后进行羊膜穿刺和DNA分析, 可有效进行产前诊断。

4 SID的治疗

4.1 西医治疗 由于患者SI功能障碍, 西医临床治疗主要采取三种方案。其一是饮食管理, 禁止或者在可耐受的程度上摄入蔗糖和淀粉, 若不慎摄入过多会加重患者腹泻症状, 患儿及家长不易接受, 患者也可以选用酸奶以及不含糖的牛奶和蛋白; 其二是酶替代疗法, 通过摄入蔗糖酶帮助代偿患者体内蔗糖酶缺乏。1998年来自酿酒酵母的液体制剂的Sucraid(sacrosidase)被美国食品药品监督管理局批准作为CSID的治疗。已有临床研究表明, Sucraid具有头痛、失眠等不良反应; 其三是摄

入适量的微生物制剂, 包括益生菌、益生元或者合生元. 其中益生菌在临床上的应用最为广泛. 临床上多采用含有双歧杆菌、乳酸杆菌等具有生理活性作用的单联或多联微生态制剂. 采用益生菌治疗腹泻的主要机制是改善肠道菌群失调, 保持生态平衡, 通过外源性补充肠道有益菌, 恢复并增强肠黏膜屏障功能, 促进肠黏膜固有层slgA的分泌, 进而参与免疫调节; 同时投入的有益菌如双歧杆菌和乳酸杆菌等具有竞争营养和黏附受体、免疫清除、抗炎等作用, 并可通过分泌细菌素抑制致病菌的定植^[41], 对预防和治疗继发性SID有重要作用. 王娟等^[42]和赵兰等^[43]认为果寡糖、抗性淀粉及膳食纤维(统称抗消化营养物)等不能在小肠消化, 而在大肠中被微生物发酵的物质能促进双歧杆菌等有益菌的增殖, 还能有效清除肠道毒素^[44,45]保护结肠, 促进肠道细胞分化、提高机体免疫功能. 我们以为适当补充此类抗消化营养物促进肠道有益菌的增殖或对SID患者有一定治疗意义.

4.2 中医药治疗 中医学认为腹泻病因在于外感六淫、内伤饮食、脾胃虚弱及脾肾阳虚^[46], 临床治疗上辨证论治, 以标本兼治, 扶正祛邪为原则, 健脾补虚治其本, 兼散寒止痛, 渗湿止泻、健胃止痛治其标^[47]. 白头翁具有清热解毒、凉血止痢的功效, 现代药理学研究^[48]表明其具有调节胃肠机能, 提高机体免疫力、抗肿瘤作用. 大多数文献证实参苓白术散可促进小肠中水分和氯离子的吸收, 增强肠道吸收功能, 对于慢性腹泻有较好的治疗效果^[49]. 谭周进等^[31]研究表明, 七味白术散复方对修复菌群失调性腹泻小鼠的小肠黏膜结构有较好的作用, 并较好的改善小鼠小肠绒毛脱落情况, 并通过促进肠道有益菌的增殖和抑制有害菌群的生长来调控肠道微生物平衡以达到改变肠道菌群代谢活动的目的, 进一步改变肠道酶活性, 恢复肠道正常机能. 此外, 中医的针灸、推拿、敷贴等治疗也具有较好的临床疗效.

5 展望

临床用药致患者腹泻屡见不鲜, 长期腹泻可导致患者精神不振, 甚至脱水. 临床运用护胃止泻, 调节肠道菌群, 营养支持等对症支持治疗, 往往不能从根本解决患者腹泻, 反而引发腹胀、腹痛等不适. 已有研究表明雷尼替丁、甲

状腺素以及含有多酚成分的草药会降低蔗糖酶活性引起腹泻. 也有研究^[50]通过抑制SI活性治疗糖尿病, 但长期使用会导致腹泻. 我们认为肠道菌群失调后肠上皮细胞分化障碍、肠道黏膜受损, 对SI活性有一定影响, 随着肠道菌群环境的改善SI活性有一定增强, 而SI活性的增强对肠道菌群调节有积极作用, 两者联系密切, 互为因果. 因而, 深入研究药物和微生物稳态对SI活性的作用机制, 以及更安全有效的蔗糖酶补充物对临床预防和治疗SI相关腹泻具有重要意义.

应用要点

探讨SID的治疗手段, 客观分析各治疗方法的优劣势, 促进药物合理应用和进一步研发.

6 参考文献

- 郭娟. 肠道微生态对大鼠小肠刷状缘酶活性影响的研究. 武汉: 华中农业大学, 2009
- Siddons RC. Intestinal disaccharidase activities in the chick. *Biochem J* 1969; 112: 51-59 [PMID: 5774506 DOI: 10.1042/bj1120051]
- Rodríguez D, Ramsay AJ, Quesada V, Garabaya C, Campo E, Freije JM, López-Otín C. Functional analysis of sucrase-isomaltase mutations from chronic lymphocytic leukemia patients. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2273-2282 [PMID: 23418305 DOI: 10.1093/hmg/ddt078]
- Naim HY, Zimmer KP. Genetically Determined Disaccharidase Deficiency. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*, 5th ed, BC Decker Inc, Hamilton, 2008
- El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7621-7636 [PMID: 26167065 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7621]
- 孙梅. 小儿过敏性慢性腹泻. *中国实用儿科杂志* 2006; 21: 8-10
- 刘书红, 尹亚东. 婴幼儿腹泻的中医药治疗. *中国中医急症* 2015; 24: 466-467
- Nichols BL, Auricchio S. 50 years of progress since congenital sucrase-isomaltase deficiency recognition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 Suppl 2: S2-S7 [PMID: 23103644 DOI: 10.1097/01.mpg.0000421400.50010.2a]
- Hunziker W, Spiess M, Semenza G, Lodish HF. The sucrase-isomaltase complex: primary structure, membrane-orientation, and evolution of a stalked, intrinsic brush border protein. *Cell* 1986; 46: 227-234 [PMID: 3755079 DOI: 10.1016/0092-8674(86)90739-7]
- Spodsberg N, Jacob R, Alfalah M, Zimmer KP, Naim HY. Molecular basis of aberrant apical protein transport in an intestinal enzyme disorder. *J Biol Chem* 2001; 276: 23506-23510 [PMID: 11340066 DOI: 10.1074/jbc.C100219200]
- Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 Suppl 2: S7-13 [PMID: 23103658 DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90]
- 邹伟, 何余湧, 陆伟. 小肠黏膜二糖酶的发育规律及其影响因素. *江西畜牧兽医杂志* 2011; (5): 1-4
- Fransen JA, Hauri HP, Ginsel LA, Naim HY.

■名词解释

抗生素相关性腹泻(AAD):是指应用抗生素后发生的、与抗生素有关的腹泻。Bartlett将其定义为使用抗生素时发生的、无法用其他原因解释的腹泻。目前多数研究者认为AAD的发病机制最主要的是抗生素的使用破坏了肠道正常菌群,引起肠道菌群失调导致腹泻。其临床症状可轻可重。轻型患者仅表现解稀便2-3次/d,易被诊断为感染性腹泻而使用抗生素治疗导致抗生素与腹泻的恶性循环,延误病情。重型患者除菌群失调外还伴有病菌感染,临床表现为腹泻水样便10-20次/d,可伴发热、腹部不适、里急后重,甚至发生脱水、电解质紊乱、败血症、中毒性巨结肠、肠穿孔等。

- Naturally occurring mutations in intestinal sucrase-isomaltase provide evidence for the existence of an intracellular sorting signal in the isomaltase subunit. *J Cell Biol* 1991; 115: 45-57 [PMID: 1717481 DOI: 10.1083/jcb.115.1.45]
- 14 Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta* 2017; 1863: 817-826 [PMID: 28062276 DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.12.017]
- 15 罗运权. 腺瘤性息肉进展至腺癌过程中有关标志物-蔗糖酶-异麦芽糖酶. 国外医学(消化系疾病分册) 1991; (3): 185-186
- 16 司丽珍, 储成才. 植物中蔗糖酶的研究进展. 高技术通讯 2002; 12: 101-105
- 17 Belmont JW, Reid B, Taylor W, Baker SS, Moore WH, Morriss MC, Podrebarac SM, Glass N, Schwartz ID. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. *BMC Pediatr* 2002; 2: 4 [PMID: 12014995 DOI: 10.1186/1471-2431-2-4]
- 18 Varga J, Tóth S, Tóth S, Tomečková V, Gregová K, Veselá J. The relationship between morphology and disaccharidase activity in ischemia-reperfusion injured intestine. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 631-638 [PMID: 23198280]
- 19 Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr* 2016; 3: 2 [PMID: 26812950 DOI: 10.1186/s40348-016-0033-y]
- 20 Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, Thingholm LB, Zheng T, Assadi G, Dierks C, Heine M, Philipp U, Distl O, Money ME, Belheouane M, Heinsen FA, Rafter J, Nardone G, Cuomo R, Usai-Satta P, Galeazzi F, Neri M, Walter S, Simrén M, Karling P, Ohlsson B, Schmidt PT, Lindberg G, Dlugosz A, Agreus L, Andreasson A, Mayer E, Baines JF, Engstrand L, Portincasa P, Bellini M, Stanghellini V, Barbara G, Chang L, Camilleri M, Franke A, Naim HY, D'Amato M. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut* 2016 Nov 21. [Epub ahead of print] [PMID: 27872184 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312456]
- 21 张寅. 儿童小肠双糖酶缺乏与消化道疾病相关性研究. 上海: 上海交通大学, 2009
- 22 Prader A, Auricchio S, Murset G. Durchfall infolge hereditären Mangels an intestinaler Saccharaseaktivität (Saccharoseintoleranz). *Schweiz Med Wochenschr* 1961; 91: 465-467 [PMID: 13737676]
- 23 Auricchio S, Prader A, Muerset G, Witt G. Saccharose intolerance. Diarrhea due to hereditary lack of intestinal saccharase activity. *Helv Paediatr Acta* 1961; 16: 483-505 [PMID: 13863303]
- 24 闵琛, 许春娣, 陈舜年. 双糖酶缺乏症. 国外医学(儿科学分册) 2003; 30: 178-180
- 25 耿岚岚, 区文玟, 杨群英, 陈佩瑜, 杨敏, 龚四堂. 儿童先天性蔗糖酶-异麦芽糖酶缺乏症3例. 中国循证儿科杂志 2012; 7: 120-123
- 26 Paliy O, Kenche H, Abernathy F, Michail S. High-throughput quantitative analysis of the human intestinal microbiota with a phylogenetic microarray. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 3572-3579 [PMID: 19363078 DOI: 10.1128/AEM.02764-08]
- 27 楼淑瑾. 抗生素相关性腹泻相关因素与对策. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 120-121
- 28 刘凤环, 蔡厚田. 中药治疗抗生素相关性脾虚型腹泻疗效观察. 现代中西医结合杂志 2014; 23: 2822-2823, 2826
- 29 Juajun O, Nguyen TH, Maischberger T, Iqbal S, Haltrich D, Yamabhai M. Cloning, purification, and characterization of β -galactosidase from *Bacillus licheniformis* DSM 13. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89: 645-654 [PMID: 20852995 DOI: 10.1007/s00253-010-2862-2]
- 30 彭海珍, 任立红. 不同年龄段婴幼儿抗生素性腹泻与乳糖不耐受的相关性研究. 中国全科医学 2011; 14: 2999-3000, 3006
- 31 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 生态学报 2012; 32: 6856-6863
- 32 张华玲, 周赛男, 蔡莹, 郭抗萧, 余颜, 谭周进, 蔡光先. 超微七味白术散对菌群失调腹泻小鼠小肠黏膜的影响. 中国微生态学杂志 2013; 25: 9-13
- 33 Minai-Tehrani D, Ghaffari M, Sobhani-Damavandifar Z, Minoui S, Alavi S, Osmari R, Ahmadi S. Ranitidine induces inhibition and structural changes in sucrase. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2012; 27: 553-557 [PMID: 21851210 DOI: 10.3109/14756366.2011.601414]
- 34 Yeh KY, Yeh M, Holt PR. Differential effects of thyroxine and cortisone on jejunal sucrase expression in suckling rats. *Am J Physiol* 1989; 256: G604-G612 [PMID: 2646949]
- 35 Minai-Tehrani D, Minoui S, Sepehri M, Sharif-Khodai Z, Aavani T. Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug Metab Lett* 2009; 3: 58-60 [PMID: 19356118 DOI: 10.2174/187231209787176362]
- 36 方红宇, 方鹤松. 小儿腹泻病诊断与治疗进展. 现代实用医学 2003; 15: 607-610
- 37 Gudmand-Hoyer E, Skovbjerg H. Disaccharide digestion and maldigestion. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 216: 111-121 [PMID: 8726284 DOI: 10.3109/00365529609094566]
- 38 王慕狄. 儿科学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002
- 39 Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 276-287 [PMID: 16527688 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023]
- 40 Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith EO, Navarrete M, Baker SS, Nichols BL. 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 412-418 [PMID: 19330928 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318180cd09]
- 41 李琳, 李岩. 肠道菌群失调与功能性腹泻. 胃肠病学和肝病杂志 2014; 23: 723-726
- 42 王娟, 程燕锋, 杜冰, 杨公明. 抗消化的营养物质及其生理功能. 2007饮料·运动·健康世界论坛论文集汇编, 2007: 102-114
- 43 赵兰. 葛根膳食纤维功能评价的研究. 长沙: 中南林学院生命科学院, 2005
- 44 Niba LL. Resistant starch: a potential functional food ingredient. *Nutrition & Food Science* 2002; 32: 62-67 [DOI: 10.1108/00346650210416985]

- 45 Hsu CK, Liao JW, Chung YC, Hsieh CP, Chan YC. Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. *J Nutr* 2004; 134: 1523-1528 [PMID: 15173423]
- 46 陈事如, 宁伟利, 程娜. 浅谈中西医结合治疗泄泻. 世界最新医学信息文摘(电子版) 2013; 13: 291-291, 295
- 47 邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进. 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24: 664-669
- 48 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 王丽叶, 霍晓青, 曹玲芝, 张永辉, 董世山. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性的影响. 河北农业大学学报 2010; 33: 99-102
- 49 周光宾, 张聘年. 参苓白术散在治疗肺疾病过程肝功能损害和胃肠道不良反应中的应用. 临床合理用药杂志 2013; 6: 57-58
- 50 谢园沁, 陈伟平, 胡嘉磊. 蚕蛹油对糖尿病大鼠血糖和糖代谢相关酶的影响. 中草药 2012; 43: 1136-1141

同行评价

本文就SID与腹泻的关系、SID研究进程和分类、SID腹泻的诊断和治疗进行了综述, 对指导临床实践有一定参考价值。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 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、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 目前临床常用药物只能暂时控制和缓解症状, 长期用药不良反应发生率增加, 停药后易复发, 病程迁延, 并发病发生率增加。壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)作为一种新兴海洋药物, 具有良好的理化特性和多种生理功能, 本研究探讨COS对UC的治疗作用及其机制。

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东院消化内科 山东省青岛市 266011

刘海平, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81202399/H3001.

作者贡献分布: 此课题由战淑慧与姜曼设计; 研究过程由刘海平、陈朝旭、李彦、侯中英及李温静完成; 数据分析由刘海平与姜曼完成; 论文书写由刘海平完成; 战淑慧与姜曼负责审核。

通讯作者: 战淑慧, 教授, 主任医师, 266011, 山东省青岛市市南区东海中路5号, 青岛大学医学院附属青岛市市立医院东院消化内科。zhandoctor@126.com

收稿日期: 2017-03-27

修回日期: 2017-04-13

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-05-28

Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice

Hai-Ping Liu, Man Jiang, Zhao-Xu Chen, Yan Li, Zhong-Ying Hou, Wen-Jing Li, Shu-Hui Zhan

Hai-Ping Liu, Man Jiang, Zhao-Xu Chen, Yan Li, Zhong-Ying Hou, Wen-Jing Li, Shu-Hui Zhan, Department of Gastroenterology, the Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University Medical College, 5 Donghai Middle Road, Shinan District, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81202399/H3001.

Correspondence to: Shu-Hui Zhan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University Medical College, 5 Donghai Middle Road, Shinan District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. zhandoctor@126.com

Received: 2017-03-27

Revised: 2017-04-13

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To observe the anti-inflammatory effect of chitosan oligosaccharide (COS) in mice with experimental ulcerative colitis (UC) and to explore the underlying mechanism.

METHODS

A mouse model of UC was established by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)/ethanol enema. Mice were randomly divided into three groups: a normal group, a model group, and a COS group. After treatment, the general state, the gross morphology score, and the pathology score were compared among the three groups.

RESULTS

The general state of mice in the COS group was better than that of the model group. The gross morphology score for colon mucosal injury significantly increased in the model group compared with the normal group (12 h: 4.5 ± 0.5 vs 0; 24 h: 4.67 ± 0.47 vs 0; $P < 0.05$). The gross morphology score for colon mucosal injury declined significantly in the COS group compared with the model group (12 h: 2.67 ± 0.47 vs 4.5 ± 0.5 ; 24 h: 1.83 ± 0.69 vs 4.67 ± 0.47 ; $P < 0.05$). There was no significant difference in the gross morphology score for colon mucosal injury between 12 h and 24 h in the COS group (2.67 ± 0.47 vs 1.83 ± 0.69 , $P > 0.05$). The pathology score increased significantly in the model group compared with the normal group (12 h: 8.00 ± 0.63 vs 0; 24 h: 8.17 ± 0.75 vs 0; $P < 0.05$).

■同行评议者

刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内镜科

vs 0; $P < 0.05$). The pathology score declined significantly in the COS group compared with the model group (12 h: 3.67 ± 0.52 vs 8.00 ± 0.63 ; 24 h: 3.83 ± 0.41 vs 8.17 ± 0.75 ; $P < 0.05$). There was no significant difference in the pathology score between 12 h and 24 h in the COS group (3.67 ± 0.52 vs 3.83 ± 0.41 , $P > 0.05$). After treatment with COS, the expression of nuclear factor- κ B (NF- κ B) declined significantly, suggesting that COS can inhibit the expression of NF- κ B.

CONCLUSION

COS may exert anti-inflammatory effect on TNBS-induced UC in mice by inhibiting the expression of NF- κ B.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Chitosan oligosaccharide; Nuclear factor- κ B

Liu HP, Jiang M, Chen ZX, Li Y, Hou ZY, Li WJ, Zhan SH. Chitosan oligosaccharide attenuates TNBS/ethanol-induced ulcerative colitis in mice. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(15): 1352-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1352.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1352>

摘要

目的

观察壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的改善作用,探讨其治疗UC的作用机制。

方法

采用TNBS/乙醇法制备UC小鼠模型,小鼠随机分3组:正常组、模型组、COS组。造模成功后给予干预治疗,分别在12、24 h处死全部小鼠,进行一般状态、形态及组织学观察(肉眼观察、显微镜观察);应用Western blot检测COS组小鼠于COS处理0、12、24 h后对核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)表达的影响。

结果

COS组小鼠一般状态较模型组好转。模型组小鼠结肠黏膜组织损伤肉眼积分较正常组明显增高(12 h组: 4.5 ± 0.5 vs 0; 24 h组: 4.67 ± 0.47 vs 0),差异有统计学意义($P < 0.05$)。COS组肉眼积分较模型组明显下

降(12 h组: 2.67 ± 0.47 vs 4.5 ± 0.5 ; 24 h组: 1.83 ± 0.69 vs 4.67 ± 0.47),差异有统计学意义($P < 0.05$)。COS 12 h组肉眼积分较24 h组差异不显著(2.67 ± 0.47 vs 1.83 ± 0.69),无统计学意义($P > 0.05$)。模型组小鼠结肠黏膜组织病理积分较正常组明显升高(12 h组: 8.00 ± 0.63 vs 0; 24 h组: 8.17 ± 0.75 vs 0),差异有统计学意义($P < 0.05$)。COS组小鼠结肠组织病理积分较模型组明显下降(12 h组: 3.67 ± 0.52 vs 8.00 ± 0.63 ; 24 h组: 3.83 ± 0.41 vs 8.17 ± 0.75),差异有统计学意义($P < 0.05$)。COS 12 h组小鼠结肠组织病理积分与COS 24 h组比较差异不显著(3.67 ± 0.52 vs 3.83 ± 0.41),无统计学意义($P > 0.05$)。COS组小鼠于COS处理12、24 h后NF- κ B表达下调,表明COS抑制NF- κ B表达。

结论

COS通过抑制NF- κ B的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 壳寡糖; 核因子- κ B

核心提要: 应用Western blot验证了核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)参与了溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生、发展,并且观察到壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠的一般状态、形态及组织学方面具有改善作用,从而验证COS可通过抑制NF- κ B的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用。

刘海平, 姜曼, 陈朝旭, 李彦, 侯中英, 李温静, 战淑慧. 壳寡糖改善TNBS/乙醇法诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1352-1359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1352.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1352>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病,主要侵及结直肠黏膜层和黏膜下层。活动期病理学表现为肠黏膜充血、水肿,固有膜内弥漫性炎症细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞等)浸润,形成隐窝脓肿,隐窝结构改变,黏膜糜烂、溃疡。目前尚无明确根治措施,临床用药目的在于诱导并

■ 研究前沿

近年来,国内外大量研究显示核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)参与了UC的发生、发展。抑制NF- κ B的活化对于控制UC具有重要作用。COS作为一种新型海洋药物,具有良好的理化特性和多种生理功能,而目前,有关COS在UC中应用的研究还非常有限。本研究探讨COS对UC的治疗作用及其机制。

■ 相关报道

陈吉等研究发现, 活动期UC患者肠黏膜高表达NF- κ B p65, 而健康对照者肠黏膜则低表达或不表达, 表明NF- κ B参与了UC的发生、发展. 为治疗UC的进一步研究提供了依据.

维持临床缓解及黏膜愈合, 防治并发症, 改善患者生存质量^[1]. 但目前临床常用的治疗UC的药物如氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂等不良反应大, 不宜长期使用, 且停药后易复发, 治疗效果并不理想. 而生物制剂(如英夫利西单抗)仍价格昂贵, 限制了其临床应用. 壳寡糖(chitosan oligosaccharide, COS)是N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)和氨基葡萄糖(GlcN)以 β -1, 4-糖苷键连接而成的低聚糖, 大量实验研究发现其具有抑菌、抗肿瘤、调节免疫等多种生理功能. 本实验旨在观察COS对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的小鼠UC的改善作用, 并探讨其治疗UC的作用机制.

1 材料和方法

1.1 材料 Balb/c小鼠42只, 健康、雌雄各半、分笼饲养, 体质量20-50 g, 购自青岛大学医学院. TNBS, 购自上海铭睿生物科技有限公司; COS购自青岛博智汇力生物科技有限公司; 二甲苯、无水乙醇、BCA蛋白质定量试剂盒、酶标仪、丙烯酰胺、双丙烯酰胺、20% SDS(w/v)、Tris-Cl 1.0 mol/L pH 8.8、Tris-Cl 1.0M pH 6.8、10% APS、TEMED、甘油、 β 巯基乙醇、溴酚蓝、10X电泳缓冲液、电泳仪Tris碱、甘氨酸、甲醇、磁力搅拌器、脱色摇床、反应容器、三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水(tris buffered saline, TBS)/T: 1×TBS, 0.1%吐温-20%、5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)溶液、一级抗体、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)结合的二级抗体、扫描仪、图像分析软件、化学发光试剂盒、显影液、定影液、X光胶片购自广试; 蛋白酶K, 购自Sagon; Tunel试剂盒, 购自Roche: 11684817910; DAB显色试剂盒, 购自Roche: 11718096001; 恒温摇床, 购自上海博迅实业公司; 微量移液枪, 购自Thermo fisher.

1.2 方法

1.2.1 造模与处理: Balb/c小鼠42只, 适应性喂养7 d, 正常进食、进水, 保持饲养环境适宜. 确定小鼠健康后, 全部禁食、不禁饮水24 h. 随机分为: 对照组(14只), 造模组(28只). 10%水合氯醛(0.2 mL/100 g)腹腔注射麻醉, 固定. 造模组和对照组分别用0.25 mL的TNBS/乙醇液和生理盐水灌肠. 3 d后, 随机抽取4只造模组小鼠和2只对照组小鼠, 腹腔注射10%水合氯醛

(0.2 mL/100 g)将小鼠麻醉, 剖开腹腔剪取直肠和结肠组织, 清洗后肉眼观察结肠组织, 并取肠段(10%甲醛溶液中固定)作组织切片以确定造模是否成功, 并选取造模成功小鼠病变肠段Western blot检测核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)表达. 将造模成功的24只Balb/c小鼠, 随机分为模型组、COS组(治疗组), 每组12只; 正常组小鼠12只. 在造模成功后, 正常组和模型组用生理盐水3 mL灌胃; COS组用15 mg/kg COS水溶液^[2]3 mL灌胃. 各组再随机分2组, 每组6只, 每组用相应试剂分别处理12、24 h. 腹腔注射10%水合氯醛(0.2 mL/100 g)将各组小鼠麻醉, 切开腹腔, 从肛门以上2 cm处, 向上截取小鼠结肠组织6-8 cm, 沿小鼠肠系膜缘纵向剖开肠腔, 用生理盐水冲洗干净, 置于4%多聚甲醛溶液中, 肉眼观察结肠组织. 将截取的结肠组织固定、脱水后, 经石蜡包埋做组织切片, 经Tunel染色后, 光学显微镜下观察结肠组织炎性变化. Western blot检测12 h和24 h NF- κ B表达.

1.2.2 NF- κ B表达的检测: 采用Western blot法, 提取并检测平培养细胞蛋白, 根据蛋白测定试剂盒说明书测定样本中总蛋白含量. 电泳、蛋白质转移, 5%BSA溶液室温孵育1 h行膜封闭, 洗涤后加入NF- κ B单克隆抗体孵育, 洗涤后加入HRP标记的二抗孵育, 洗涤后的膜置于化学发光试剂盒中孵育, 将膜以X线胶片曝光, 图片扫描保存为电脑文件, 并用分析软件将图片上每个特异条带灰度值数字化.

1.2.3 观察指标: 一般状态: 观察各组小鼠的食欲、活动情况、精神状态、大便性状、体质量等. 形态及组织学观察: 肉眼观察结肠黏膜充血、水肿、溃疡的数目与面积评估结肠黏膜损伤状况, 采用结肠黏膜损伤的肉眼观评分标准^[3]; 光学显微镜观察结肠黏膜炎症程度、病变深度与范围以及隐窝破坏状况评估结肠黏膜组织病理变化, 采用结肠组织病理评分标准^[3].

统计学处理 实验所得数据采用SPSS17.0统计学软件进行分析, 数据描述均以mean \pm SD表示, 采用单因素方差分析, 组间差异采用 q 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 各组小鼠的一般状态 正常组: 正常12、24 h组小鼠均食欲良好, 食量较多, 喜欢活动, 活动敏捷, 精神状态良好, 大便成形, 体质量增加.

表 1 各组小鼠结肠组织损伤肉眼观积分比较 ($n = 6$, mean \pm SD)

分组	肉眼观结肠损伤程度积分	病理评分
正常组		
12 h	0.00	0.00
24 h	0.00	0.00
模型组		
12 h	4.50 \pm 0.50 ^a	8.00 \pm 0.63 ^a
24 h	4.67 \pm 0.47 ^a	8.17 \pm 0.75 ^a
壳寡糖组		
12 h	2.67 \pm 0.47 ^c	3.67 \pm 0.52 ^c
24 h	1.83 \pm 0.69 ^c	3.83 \pm 0.41 ^c

^a $P < 0.05$ vs 正常组; ^c $P < 0.05$ vs 模型组.

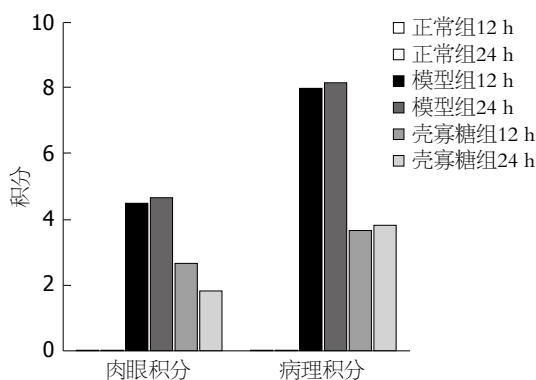


图 1 各组小鼠结肠组织损伤积分(肉眼积分、病理积分).

模型组: 造模3 d后, 模型12、24 h组小鼠均出现食欲减退, 食量减少, 聚堆懒动, 精神萎靡, 大便稀溏带黏液、脓血, 体质量减轻. COS组: 经COS溶液灌胃给药12 h组小鼠较造模组小鼠食欲好转, 饭量增加, 活动量增加, 精神状态好转, 大便渐成形, 黏液、脓血便逐渐减少. 经COS水溶液灌胃给药24 h组小鼠上述症状均有显著改善, 黏液、脓血便明显减少, 但与正常组比较, 上述症状仍然略差.

2.2 肉眼观察各组小鼠结肠组织 正常组: 正常12、24 h组小鼠结肠黏膜组织颜色淡红, 黏膜表面光滑整齐, 结肠壁薄厚均匀, 未见出血点、糜烂以及溃疡. 模型组: 模型12 h组小鼠结肠黏膜皱襞广泛充血水肿、边缘不清晰, 可见粗大紊乱或增生隆起的结肠组织, 结肠壁增厚, 肠腔变窄, 可见到多发糜烂和多个散在溃疡, 溃疡直径多 <1 cm, 溃疡周围环行黏膜充血水肿. 模型24 h组小鼠结肠黏膜可见直径 >1 cm的多发溃疡. COS组: COS 12 h组小鼠结肠黏膜组织表面可见数个糜烂面, 其周围黏膜组织

充血、水肿明显, 无明显溃疡或偶有单个溃疡. COS 24 h组小鼠结肠黏膜组织表面无明显溃疡, 偶见局限糜烂面, 其周围黏膜组织充血水肿明显. 结果显示: 模型组小鼠结肠黏膜组织损伤肉眼观积分较正常组明显增高(12 h组: 4.50 ± 0.50 vs 0; 24 h组: 4.67 ± 0.47 vs 0), 差异有统计学意义($P < 0.05$). COS组肉眼积分较模型组明显下降(12 h组: 2.67 ± 0.47 vs 4.50 ± 0.50 ; 24 h组: 1.83 ± 0.69 vs 4.67 ± 0.47), 差异有统计学意义($P < 0.05$). COS 12 h组肉眼观积分与COS 24 h组比较差异不显著(2.67 ± 0.47 vs 1.83 ± 0.69), 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1, 图1).

2.3 光学显微镜观察(Tunel染色) 各组小鼠结肠组织 各组小鼠结肠组织显微镜下表现如图2. 正常组: 小鼠结肠黏膜组织表面光滑整齐, 黏膜上皮结构清晰完整, 固有腺体排列整齐, 细胞间连接紧密, 无溃疡形成、无隐窝脓肿; 黏膜间质无充血水肿、无炎性细胞浸润, 血管形态清晰、结构正常; 黏膜下层宽窄适度; 结肠肠壁未见增厚, 肌层整齐连续. 模型组: 黏膜表层有大量上皮细胞脱落, 黏膜间质水肿、充血, 呈明显非特异性炎症, 腺体组织结构破坏, 杯状细胞消失, 水肿, 黏膜层及黏膜下层坏死灶, 内见大量的炎性细胞浸润. COS 12 h组: 结肠组织基本恢复正常, 黏膜间质炎性细胞显著减少, 充血、水肿明显减轻, 溃疡处结肠黏膜组织上皮覆盖不全, 局部区域黏膜较薄, 可见溃疡修复处有新生上皮和腺体形成. COS 24 h组: 溃疡处结肠黏膜组织上皮覆盖不全, 炎细胞浸润减少, 腺体杯状细胞恢复明显, 局部区域黏膜较厚, 可见修复的大小不一腺体. 结果显示: 模型组小鼠结肠黏膜组织病理积分较正

创新盘点

本研究应用Western blot验证了NF- κ B参与了UC的发生、发展, 并且观察到COS对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇法诱导的UC小鼠的一般状态、形态及组织学方面具有改善作用, 从而验证COS可通过抑制NF- κ B的表达对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠有改善作用.

名词解释

壳寡糖(COS): 甲壳类生物外壳的重要组分, 是由N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)和氨基葡萄糖(GlcN)以 β -1,4-糖苷键连接而成的低聚糖, 其水溶性高, 安全无毒, 易被人体肠道吸收, 并且大量研究表明具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、调血糖、调血脂、预防肥胖、抗氧化、调节免疫等多种生理功能。

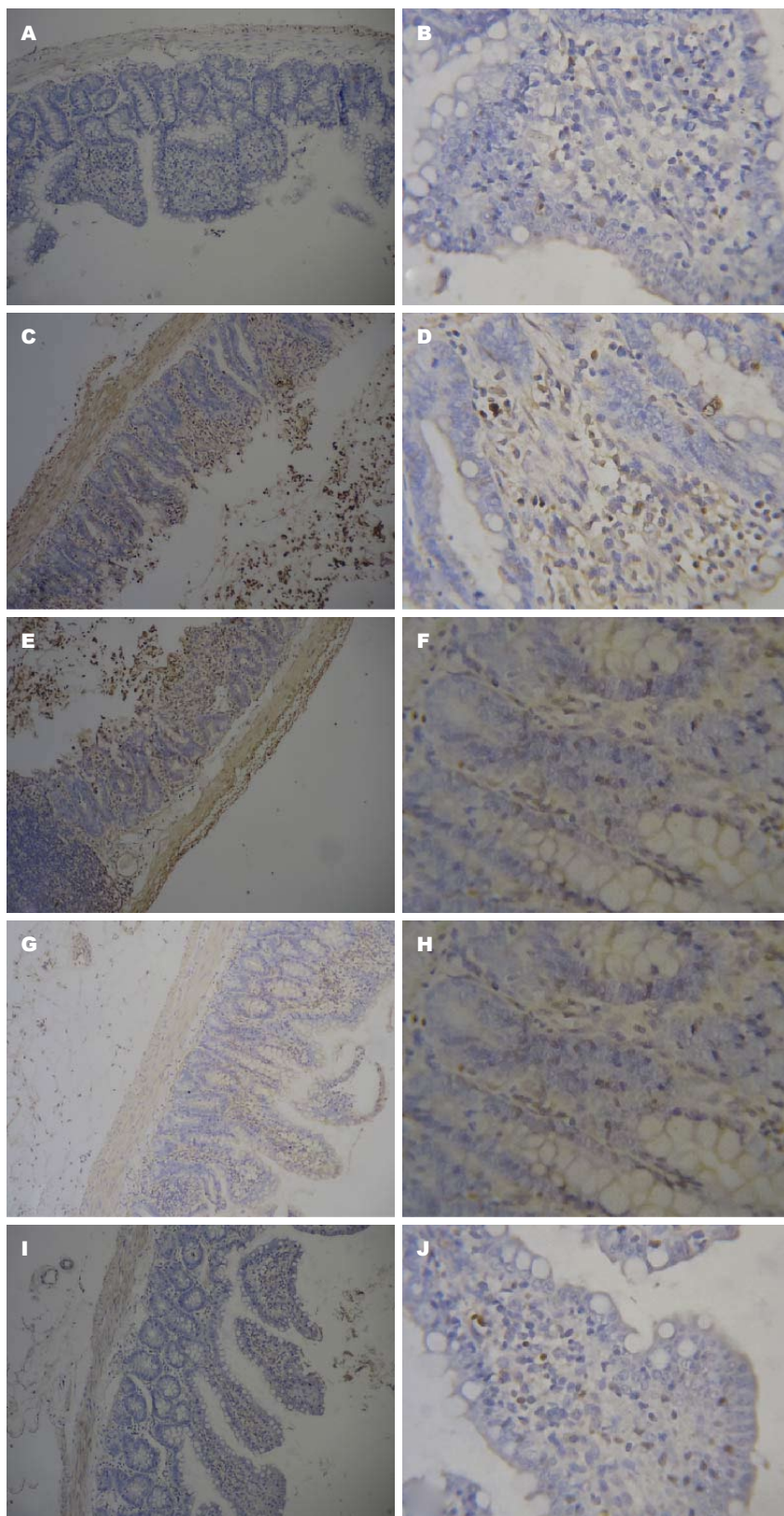


图 2 各组小鼠结肠组织显微镜(Tunel染色)下表现. A: 空白组($\times 100$); B: 空白组($\times 400$); C: 模型组12 h($\times 100$); D: 模型组12 h($\times 400$); E: 模型组24 h($\times 100$); F: 模型组24 h($\times 400$); G: 壳寡糖组12 h($\times 100$); H: 壳寡糖组12 h($\times 400$); I: 壳寡糖组24 h($\times 100$); J: 壳寡糖组24 h($\times 400$).

常组明显升高(12 h组: 8.00 ± 0.63 vs 0; 24 h组: 8.17 ± 0.75 vs 0), 差异有统计学意义($P < 0.05$). COS组小鼠结肠组织病理积分较模型组明显下降(12 h组: 3.67 ± 0.52 vs 8.00 ± 0.63 ; 24 h组:

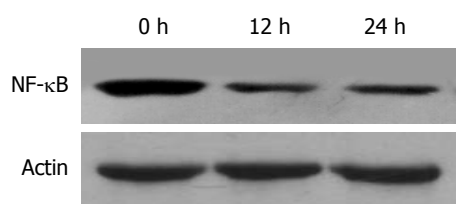


图3 壳寡糖组小鼠结肠黏膜NF-κB、Actin的表达. NF-κB: 核因子-κB.

3.83±0.41 vs 8.17±0.75), 差异有统计学意义($P<0.05$). COS 12 h组小鼠结肠组织病理积分与COS 24 h组比较差异不显著(3.67±0.52 vs 3.83±0.41), 无统计学意义($P>0.05$, 表1, 图1).

2.4 COS对NF-κB表达的影响 COS组小鼠于COS处理12 h(灰度值324)、24 h(灰度值437)后NF-κB表达较处理前(灰度值745)明显降低, 表明COS有效抑制NF-κB表达(图3).

3 讨论

UC是一种病因尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病, 主要侵及结直肠黏膜层和黏膜下层. UC病因和发病机制尚未完全阐明, 治疗缺乏特异性, 临床用药目的在于诱导并维持临床缓解及黏膜愈合, 防治并发症, 改善患者生存质量^[1]. 常用的药物有氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂、生物制剂(如英夫利西单抗). 但目前常用药物只能暂时控制和缓解症状, 不能从根本上治愈该病, 且长期用药不良反应发生率增加, 停药后易复发, 病程迁延, 并发症发生率增加. 重度UC死亡率仍较高, 严重影响患者生存质量. 因此, 临床上亟需一种可控制UC病情且不良反应少, 适合长期服用的药物来解除患者的痛苦.

海洋药物是从海洋生物中提取的具有多种药理作用的新型药物, 具有来源丰富、作用广泛、不良反应少等特点. 近年作为新型药物研发的热点, 海洋类药物在恶性肿瘤、心脑血管疾病、炎症等疾病的预防和治疗方面取得了令人瞩目的成绩. COS是甲壳类生物外壳的重要组分, 是由N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)和氨基葡萄糖(GlcN)以β-1, 4-糖苷键连接而成的低聚糖, 其水溶性高, 安全无毒, 易被人体肠道吸收^[4-6], 并且大量研究^[5-13]表明具有抑菌、抗炎、抗肿瘤、调血糖、调血脂、预防肥胖、抗氧化、调节免疫等多种生理功能. 众所周知, UC的发生与细菌感染、肠屏障破坏、

肠道免疫异常等因素相关^[14-16]. 而目前, 有关COS在UC中的应用的研究还非常有限. 本实验通过COS对TNBS/乙醇法诱导的UC小鼠一般状态、形态及组织学观察(肉眼观察、显微镜观察)验证了COS对UC具有改善作用, 并应用Western blot验证了NF-κB参与了肠道炎症的发生, 并且COS可以有效抑制肠炎中NF-κB的表达. NF-κB是一种与机体炎症、免疫、组织损伤和修复等有着密切联系的核转录因子, 在静息状态下, 不具有生物学活性, 在受到细胞因子、内毒素等因素刺激下, 启动靶基因的转录^[17]. 近年来, 国内外大量研究^[5, 18-31]显示NF-κB参与了UC的发生、发展. 陈吉等^[18]研究发现, 活动期UC患者肠黏膜高表达NF-κB p65, 而健康对照者肠黏膜则低表达或不表达. Koh等^[19]研究发现, NF-κB在DSS诱导的小鼠结肠炎中过度表达, 并且非索非那定可以直接抑制NF-κB信号通路的激活从而减轻小鼠肠炎. Chun等^[20]研究发现, 熊果酸也是通过抑制NF-κB信号通路的激活缓解肠道炎症. Sun等^[21]研究发现汉黄芩素可以下调NF-κB信号通路的活化及抑制NLRP3的活化, 从而对DSS诱导的小鼠肠炎起到缓解作用, 与Cui等^[31]研究结果一致. Yousef等^[2]研究发现COS可与肠上皮细胞的LPS受体结合, 抑制LPS诱导的NF-κB活化; 并且COS可以直接抑制NF-κB的活化, 减少炎症因子的产生, 从而对肠炎起到治疗作用, 与本研究结果一致. 总之, NF-κB在UC的发生、发展中居于重要地位, 抑制NF-κB信号通路的活化有助于控制和缓解肠道炎症. COS作为一种新型海洋药物, 在UC动物模型中表现出了良好的治疗作用, 加之其本身的理化特性, 我们相信COS在UC治疗方面有很好的应用前景. 有关COS在UC的临床应用效果还有待进一步研究.

4 参考文献

- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 中华消化杂志 2012; 32: 796-813
- Yousef M, Pichyangkura R, Soodvilai S, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide as potential therapy of inflammatory bowel disease: therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2012; 66: 66-79 [PMID: 22475725 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.03.013]
- Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szwczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model

同行评价

本研究观察COS对TNBS/乙醇法诱导的小鼠UC的改善作用, 探讨其治疗UC的作用机制. 研究结果发现COS作为一种新型海洋药物, 在UC动物模型中表现出了良好的治疗作用, 加之其本身的理化特性, 有待进一步深入研究, 以期COS在UC治疗方面有很好的应用前景.

- of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803 [PMID: 2914642 DOI: 10.1016/S0016-5085(89)80079-4]
- 4 Fang IM, Yang CM, Yang CH. Chitosan oligosaccharides prevented retinal ischemia and reperfusion injury via reduced oxidative stress and inflammation in rats. *Exp Eye Res* 2015; 130: 38-50 [PMID: 25479043 DOI: 10.1016/j.exer.2014.12.001]
- 5 Muanprasat C, Chatsudthipong V. Chitosan oligosaccharide: Biological activities and potential therapeutic applications. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 80-97 [PMID: 27773783 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.013]
- 6 Mattaveewong T, Wongkrasant P, Chanchai S, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide suppresses tumor progression in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer through AMPK activation and suppression of NF- κ B and mTOR signaling. *Carbohydr Polym* 2016; 145: 30-36 [PMID: 27106148 DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.02.077]
- 7 Huang L, Chen J, Cao P, Pan H, Ding C, Xiao T, Zhang P, Guo J, Su Z. Anti-obese effect of glucosamine and chitosan oligosaccharide in high-fat diet-induced obese rats. *Mar Drugs* 2015; 13: 2732-2756 [PMID: 25942093 DOI: 10.3390/md13052732]
- 8 Kunanusornchai W, Witoonpanich B, Tawonsawatruk T, Pichyangkura R, Chatsudthipong V, Muanprasat C. Chitosan oligosaccharide suppresses synovial inflammation via AMPK activation: An in vitro and in vivo study. *Pharmacol Res* 2016; 113: 458-467 [PMID: 27650754 DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.016]
- 9 Kim JG, Jo SH, Ha KS, Kim SC, Kim YC, Apostolidis E, Kwon YI. Effect of long-term supplementation of low molecular weight chitosan oligosaccharide (GO2KA1) on fasting blood glucose and HbA1c in db/db mice model and elucidation of mechanism of action. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 272 [PMID: 25074485 DOI: 10.1186/1472-6882-14-272]
- 10 Yu SY, Kwon YI, Lee C, Apostolidis E, Kim YC. Antidiabetic effect of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) is mediated via inhibition of intestinal alpha-glucosidase and glucose transporters and PPAR γ expression. *Biofactors* 2017; 43: 90-99 [PMID: 27388525 DOI: 10.1002/biof.1311]
- 11 Abdel-Rahman RM, Hrdina R, Abdel-Mohsen AM, Fouda MM, Soliman AY, Mohamed FK, Mohsin K, Pinto TD. Chitin and chitosan from Brazilian Atlantic Coast: Isolation, characterization and antibacterial activity. *Int J Biol Macromol* 2015; 80: 107-120 [PMID: 26093316 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.06.027]
- 12 Gibot L, Chabaud S, Bouhout S, Bolduc S, Auger FA, Moulin VJ. Anticancer properties of chitosan on human melanoma are cell line dependent. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 370-379 [PMID: 25193096 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.033]
- 13 Zhang W, Xia W. Effect of media milling on lipid-lowering and antioxidant activities of chitosan. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 1402-1405 [PMID: 25450554 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.10.049]
- 14 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]
- 15 Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1165-1179 [PMID: 24574793 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165]
- 16 Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6-21 [PMID: 24415853 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.6]
- 17 Varfolomeev E, Goncharov T, Maecker H, Zobel K, Kömüves LG, Deshayes K, Vucic D. Cellular inhibitors of apoptosis are global regulators of NF- κ B and MAPK activation by members of the TNF family of receptors. *Sci Signal* 2012; 5: ra22 [PMID: 22434933 DOI: 10.1126/scisignal.2001878]
- 18 陈吉, 高美丽, 白晓茹, 崔宏, 王觅柱. 核因子- κ B和细胞因子在溃疡性结肠炎中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 209-212
- 19 Koh SJ, Kim JW, Kim BG, Lee KL, Chun J, Kim JS. Fexofenadine regulates nuclear factor- κ B signaling and endoplasmic reticulum stress in intestinal epithelial cells and ameliorates acute and chronic colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 352: 455-461 [PMID: 25538104 DOI: 10.1124/jpet.114.217844]
- 20 Chun J, Lee C, Hwang SW, Im JP, Kim JS. Ursolic acid inhibits nuclear factor- κ B signaling in intestinal epithelial cells and macrophages, and attenuates experimental colitis in mice. *Life Sci* 2014; 110: 23-34 [PMID: 24992474 DOI: 10.1016/j.lfs.2014.06.018]
- 21 Sun Y, Zhao Y, Yao J, Zhao L, Wu Z, Wang Y, Pan D, Miao H, Guo Q, Lu N. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol* 2015; 94: 142-154 [PMID: 25677765 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.02.002]
- 22 V VP, C G. Protective effect of marine mangrove *Rhizophora apiculata* on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits. *Int Immunopharmacol* 2014; 18: 124-134 [PMID: 24269623 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.11.007]
- 23 Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Protective effect of Acacia ferruginea against ulcerative colitis via modulating inflammatory mediators, cytokine profile and NF- κ B signal transduction pathways. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2014; 33: 83-98 [PMID: 24941292 DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2014008425]
- 24 Tsang SW, Ip SP, Wu JC, Ng SC, Yung KK, Bian ZX. A Chinese medicinal formulation ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by suppressing the activity of nuclear factor-kappaB signaling. *J Ethnopharmacol* 2015; 162: 20-30 [PMID: 25554639 DOI: 10.1016/j.jep.2014.12.035]
- 25 Niu X, Zhang H, Li W, Wang Y, Mu Q, Wang X, He Z, Yao H. Protective effect of cavidine on acetic acid-induced murine colitis via regulating antioxidant, cytokine profile and NF- κ B signal

- transduction pathways. *Chem Biol Interact* 2015; 239: 34-45 [PMID: 26102009 DOI: 10.1016/j.cbi.2015.06.026]
- 26 Soubh AA, Abdallah DM, El-Abhar HS. Geraniol ameliorates TNBS-induced colitis: Involvement of Wnt/ β -catenin, p38MAPK, NF κ B, and PPAR γ signaling pathways. *Life Sci* 2015; 136: 142-150 [PMID: 26165751 DOI: 10.1016/j.lfs.2015.07.004]
 - 27 Zhang H, Deng A, Zhang Z, Yu Z, Liu Y, Peng S, Wu L, Qin H, Wang W. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF- κ B pathway. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 514-520 [PMID: 26878122 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.12.011]
 - 28 Pandurangan AK, Mohebbi N, Hasanpourghadi M, Looi CY, Mustafa MR, Mohd Esa N. Boldine suppresses dextran sulfate sodium-induced mouse experimental colitis: NF- κ B and IL-6/STAT3 as potential targets. *Biofactors* 2016; 42: 247-258 [PMID: 26891685]
 - 29 Li R, Chen Y, Shi M, Xu X, Zhao Y, Wu X, Zhang Y. Gegen Qinlian decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF- κ B signaling and enhancing antioxidant effect. *Phytomedicine* 2016; 23: 1012-1020 [PMID: 27444346 DOI: 10.1016/j.phymed.2016.06.010]
 - 30 Huang YF, Zhou JT, Qu C, Dou YX, Huang QH, Lin ZX, Xian YF, Xie JH, Xie YL, Lai XP, Su ZR. Anti-inflammatory effects of Brucea javanica oil emulsion by suppressing NF- κ B activation on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2017; 198: 389-398 [PMID: 28119098 DOI: 10.1016/j.jep.2017.01.042]
 - 31 Cui L, Feng L, Zhang ZH, Jia XB. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation. *Int Immunopharmacol* 2014; 23: 294-303 [PMID: 25239813 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.09.005]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所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。

慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远

■背景资料

腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)动物模型仍处于探索阶段,在多种造模方法中,束缚应激联合其他刺激方法能较好地模拟人类IBS发病,且方法较为简单,造模成本较低,应用最为广泛,但缺乏统一规范的量化标准。

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远, 成都中医药大学针灸推拿学院 四川省成都市 610075

赵妍, 主治医师, 主要从事针灸的临床及机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81503665。

作者贡献分布: 本课题实验设计、数据分析及论文撰写由赵妍完成; 罗丹妮、陈颖及黄辰共同完成实验操作与数据采集; 周思远指导实验与审阅文章。

通讯作者: 周思远, 讲师, 610075, 四川省成都市十二桥路37号, 成都中医药大学针灸推拿学院. zsy6688@qq.com
电话: 028-87683962

收稿日期: 2016-10-26
修回日期: 2016-11-01
接受日期: 2016-11-07
在线出版日期: 2017-05-28

Chengdu 610075, Sichuan Province, China. zsy6688@qq.com

Received: 2016-10-26

Revised: 2016-11-01

Accepted: 2016-11-07

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To observe the effects of gavage with different concentrations of senna for different durations plus different durations of chronic restraint stress (CRS) in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) in rats, in order to optimize the creation of the rat model of IBS-D.

METHODS

Thirty-two SD rats were randomly and equally divided into four groups: A (0.2 g/mL senna + CRS for 1 h), B (0.3 g/mL senna + CRS for 1 h), C (0.2 g/mL senna + CRS for 1.5 h), and D (normal control group). The pain threshold of abdominal wall withdrawal reflex was evaluated at 7, 10, and 14 d. Diarrhea index was used for evaluation of the degree of diarrhea, and histological changes in the intestinal mucosa were also evaluated.

RESULTS

The pain threshold of each model group was significantly lower than that of the normal control group at 7, 10, and 14 d ($P < 0.05$). Diarrhea indexes at 7 d, 10 d and 14 d were significantly increased in groups A-C compared with group D ($P < 0.05$). Pain threshold at 7 and

Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats

Yan Zhao, Dan-Ni Luo, Ying Chen, Chen Huang, Si-Yuan Zhou

Yan Zhao, Dan-Ni Luo, Ying Chen, Chen Huang, Si-Yuan Zhou, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81503665.

Correspondence to: Si-Yuan Zhou, Lecturer, College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 37 Shi'erqiao Road,

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

14 d in group B was significantly lower than that in group A ($P = 0.006$ for both), but did not differ significantly when compared with group C ($P = 1.000$, $P = 0.198$). Diarrhea indexes at all three time points were significantly higher in group B than in groups A and C ($P < 0.05$). Histological analysis showed that the rats in each group had no significant inflammatory manifestations.

CONCLUSION

CRS for 1 h plus 0.3 g/mL senna is superior to other parameters in inducing IBS-D in rats with regard to visceral sensitivity and diarrhea index.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic restraint stress; Senna extract gavage; IBS-D rat model; Dose-dependency and time-dependency

Zhao Y, Luo DN, Chen Y, Huang C, Zhou SY. Dose-effect and time-effect relationship of chronic restraint stress combined with senna extract gavage in inducing diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1360-1367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1360>

摘要

目的

观察不同番泻叶浓度、束缚时间及造模持续时间对腹泻型肠易激综合征(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)大鼠模型造成的影响, 筛选一种较为理想的IBS-D大鼠模型制作方法。

方法

SD大鼠32只, 雌雄各半。随机分为空白组、模型1组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型2组(0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型3组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h), 每组8只, 雌雄各半。以造模7、10、14 d时腹壁撤退反射时的疼痛阈值评价其内脏敏感性, 腹泻指数评价其腹泻程度, 同时对肠黏膜的组织学改变进行评价。

结果

各组模型大鼠疼痛阈值在7、10、14 d均较空白组明显降低($P < 0.05$); 腹泻指数在7、10、14 d均较空白组明显增加($P < 0.05$)。模型2组的疼痛阈值较模型1组在7 d和14 d低(均

为 $P = 0.006$), 与模型3组比较差异不明显($P = 1.000$, $P = 0.198$); 模型2组的腹泻指数较模型1组和模型3组在3个时间点高($P < 0.05$)。组织学分析显示各组大鼠均无明显的炎症性表现。

结论

3种造模方法在7、10、14 d均可建立IBS-D的动物模型, 其中束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL灌胃的方法在内脏敏感性及腹泻指数上要优于其他两种造模方法。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性束缚应激; 番泻叶浸剂灌胃; IBS-D大鼠模型; 量效及时效关系

核心提要: 腹泻型肠易激综合征一直是消化系统疾病的研究热点, 然而对该病的实验研究难点之一是迄今未有理想的动物模型。建立合理可靠的动物模型是当前的研究重点。

赵妍, 罗丹妮, 陈颖, 黄辰, 周思远. 慢性束缚应激联合番泻叶灌胃法制备IBS-D大鼠模型的量效及时效关系评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1360-1367 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1360>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便习惯改变为特征的功能性肠道疾病。罗马III标准^[1]主要依据粪便性状将其分为便秘型(constipation predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)、腹泻型(diarrhea predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)、混合型(mixed irritable bowel syndrome, IBS-M)和未分型(unspecified irritable bowel syndrome, IBS-U)4种亚型。流行病学调查表明, IBS为全球范围高发病, 一项发表于《新英格兰杂志》的研究^[2]发现在英美等发达国家所有年龄段中发病率高达20%-30%, 其中最为常见的为IBS-D。据我国流行病学调查资料也显示: 在各类型中IBS-D所占比例最高, 为45.2%-74.1%^[3]。IBS-D一直是消化系统疾病的研究热点, 然而对该病的实验研究难点之一是迄今未有理想的动物模型。在现有造模方法中, 两种方法联合建模所占比例最高(45.00%), 这其中番泻叶煎剂灌胃法结合束缚

■ 研究前沿

在造模动物的选择上, 幼鼠母子分离模型造模时间长且实验条件要求高、耗资大、死亡率高; 以成年大鼠造模与IBS后天获得性发病机制相似, 但相关研究相对较少。

■ 相关报道

近年来IBS实验中两种方法联合建模的应用比例已经超过单一方法建模, 其中应用较多的就是番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法, 已有较多研究发表在《世界华人消化杂志》、《中国中西医结合杂志》及*BMC Complement Altern Med*等核心期刊上。

应激刺激法应用比例最高(29.63%)^[4]。然而由于药物制备方法 & 束缚造模工具等差异, 很难量化不同造模方法的应激强度, 难以把握模型的具体程度和分期。因此本研究基于主流的造模方法^[5-9], 进一步观察不同番泻叶浓度、束缚时间及造模持续时间对模型造成的影响, 以期量化其中的量效与时效关系, 弥补现有造模方式的不足, 为进一步的发病机制及治疗等研究提供可靠的动物模型。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 健康SPF级SD大鼠雌雄各16只, 体质量 250 ± 5 g, 由四川省医学科学院实验动物研究所养殖研究室提供, 合格证编号: SCXK(111)2013-15。动物在成都中医药大学SPF级实验动物中心饲养, 昼夜节律12/12, 温度、湿度及昼夜光线恒定, 自由摄食、进水。实验开始前所有动物适应性喂养7 d。

1.1.2 试剂: 番泻叶溶液的制备^[10,11]: 番泻叶生药(太极集团四川绵阳制药有限公司, 药品生产许可证: 川20100094)捡择后以4倍于药量体积的沸水(100 °C)浸泡30 min, 双层纱布过滤, 浸泡4次, 将4次滤液混合, 混合滤液减压浓缩至生药含量为0.6 g/mL, -4 °C冰箱保存备用。其他试剂有乙醚、液体石蜡、水合氯醛及蒸馏水。

1.1.3 器材及仪器: 自制束缚木架(20 cm×6 cm×5 cm), 8F导尿管; 5英寸圆形乳胶气球(Sempertex: ISO 9001:2008); 手术缝合四线(4-0); 自制透明观察箱(20 cm×8 cm×6 cm); 电子秤; 中速滤纸; 恒温水浴箱; 全自动真空组织脱水机: Leica ASP300 S; 组织包埋机: Leica EG1160; 轮转式石蜡切片机: Leica RM2235; 光学显微镜及显微摄像系统: Nikon55i。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模方法: 健康成年SD大鼠雌雄各16只, 顺序称质量、记录、编号, 随机分为空白组、模型1组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型2组(0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h)、模型3组(0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h), 每组8只, 雌雄各半。各模型组于每日上午9:00进行束缚, 将大鼠仰面置于木架上, 以魔术贴条带(1 cm×20 cm)对其上、下肢进行固定, 全部束缚结束后给予相应浓度的番泻叶溶剂灌胃(将0.6 g/mL番泻叶制备剂以蒸馏水等比稀释至0.2 g/mL及

0.3 g/mL, 置于38 °C恒温水箱中备用)。空白组不予任何干预。分别在造模7 d, 造模10 d和造模14 d进行评价。

1.3 模型评定标准

1.3.1 一般情况: 观察大鼠造模期间神态、毛色、进食量、排泄物性状及体质量变化等。

1.3.2 腹泻指数测定: 分别在造模前1 d及7、10、14 d于造模结束后测当日14:00-19:00之间5 h内腹泻指数。腹泻指数测定时在鼠笼内垫清洁滤纸, 每隔1 h换滤纸。腹泻指数 = 稀便率(每只大鼠所排稀便数与总便数之比)×稀便级(每只大鼠所有稀便级数总和与稀便数之比)^[12]。

稀便级数分级方法: 以稀便污染滤纸形成污迹面积的大小定级, 分为4级: 1级为污染直径<1 cm, 2级污染直径1.0-1.9 cm, 3级污染直径2-3 cm, 4级污染直径>3 cm。

污染直径的测量方法: 粪便形状为圆形, 则直接量直径; 若粪便形状为椭圆形则测量最长和近似圆的直径, 相加除以2。

干便与稀便的区分方法: 以滤纸上有无污迹为标准。粪便次数以每粒或每堆(不能分清粒数者)为1次。

1.3.3 内脏敏感性测定: 分别在造模前1 d及各个时间点造模结束后, 对各组大鼠进行内脏敏感性检测。检测前24 h禁食不禁水, 检测当天称重, 予乙醚吸入麻醉。预先制备气囊导管: 将5英寸圆形乳胶气球在5 cm和6 cm处标记, 沿6 cm处剪下, 将气球用AB胶固定于8F导尿管, 在5 cm处系以手术缝合线, 气球黏接处以手术胶带缠绕固定, 经检测无漏气方可选用。将石蜡油润滑后的自制气囊导管经肛门插入, 气囊尾部距肛门1 cm左右, 用医用胶带将导管与大鼠尾巴根部固定。将大鼠置于自制亚克力观察箱中(20 cm×8 cm×6 cm), 待大鼠苏醒并适应30 min后开始实验, 对大鼠结肠内气囊分段加压(每10 mmHg), 记录直到出现腹壁撤退反射(wall withdrawal reflex, AWR)评分3分的压力值, 重复测量3次, 每两次测量间隔5 min^[13,14]。

AWR评分标准^[15]: (1)大鼠情绪基本稳定, 评分为0分; (2)大鼠情绪不稳定, 偶尔扭头, 评分为1分; (3)大鼠腹背部肌肉轻微收缩, 但腹部未抬离地面, 评分为2分; (4)大鼠腹背部肌肉较强收缩并把腹部抬离地面, 评分为3分; (5)大鼠腹部肌肉强烈收缩, 背部成弓形并把腹部、骨盆及会阴部抬离地面, 大鼠肢体伸展紧绷, 评

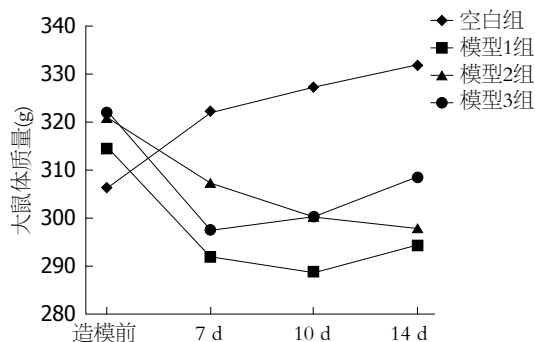


图1 大鼠体重(g).

分为4分.

1.3.4 胃肠组织形态学变化: 各组大鼠在造模14 d结束后第2天, 用10%水合氯醛(7 mL/kg)腹腔注射麻醉后, 取十二指肠球部及距肛门11 cm处结肠2 cm, 于4%多聚甲醛中固定48 h以上, 蒸馏水冲洗, 梯度乙醇脱水、二甲苯透明、浸蜡、包埋、切片、HE染色, 光镜下观察十二指肠及结肠病理学变化.

1.3.5 研究过程中的质量控制: 为了避免主观因素可能造成的干扰, 本研究中行为学指标观测人员固定, 同时借鉴临床研究中的盲法原则, 在结肠扩张确定疼痛压力阈值中对操作人员施盲, 施盲因素为动物分组及编号情况. 此外, 为避免生物节律影响, 同一实验操作固定在一天中的特定时段.

统计学处理 统计学方法应用SPSS19.0统计软件进行数据处理和分析, 符合正态分布的计量资料以mean±SD表示, 非正态分布的计量资料以中位数, 极差[M(Q)]表示, 采用两个独立样本比较的Wilcoxon秩和检验和单因素方差分析(ANOVA)行数据统计, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况及体质量比较 造模前, 各组大鼠精神状态良好, 活泼好动, 皮毛顺滑光泽, 眼角口鼻干净, 耳廓呈淡粉色, 大便干稀适中. 造模后, 3个模型组的大鼠渐渐出现精神倦怠、易激怒、躲避、畏惧, 少动, 皮毛干枯散乱无光泽, 肛门口有粪便附着, 体质量下降、进食减少等. 造模后大鼠与空白组相比, 3个模型组的大鼠体质量呈现负增长趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$, 图1).

2.2 造模前后各组之间腹泻指数比较 在造模7、10、14 d时: 3个模型组的大鼠腹泻指数与

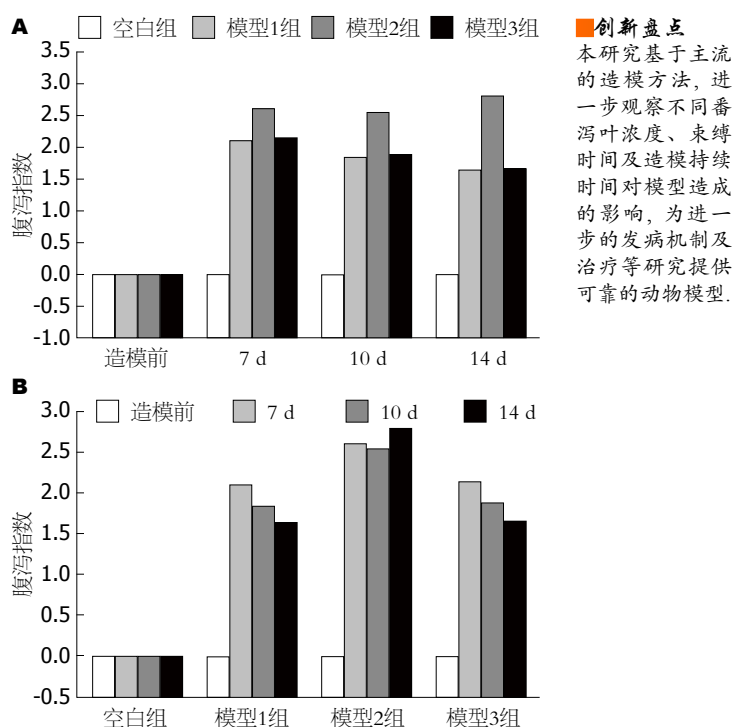


图2 腹泻指数. A: 组间; B: 组内.

空白组比较均有明显增高, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 模型2组腹泻指数要高于模型1组(7 d: $P = 0.017$, 10 d: $P = 0.002$, 14 d: $P = 0.000$)和模型3组(7 d: $P = 0.027$, 10 d: $P = 0.004$, 14 d: $P = 0.000$), 差异具有统计学意义; 模型1组与模型3组差异不明显(7 d: $P = 0.832$, 10 d: $P = 0.834$, 14 d: $P = 0.923$, 图2A及表1).

2.3 各组随造模时间延长腹泻指数变化 空白组在各时间点均无腹泻. 模型1组和模型3组的腹泻指数随时间延长逐渐降低, 造模7 d与10 d(模型1组: $P = 0.202$, 模型3组: $P = 0.170$)、10 d与14 d比较(模型1组: $P = 0.314$, 模型3组: $P = 0.229$), 差异无统计学意义; 但造模7 d与14 d比较(模型1组: $P = 0.029$, 模型3组: $P = 0.015$), 差异有统计学意义. 模型2组腹泻指数随时间延长变化不明显, 各时间点比较差异均无统计学意义($P > 0.05$, 图2B, 表1).

2.4 造模前后各组之间疼痛阈值比较 在造模7、10、14 d: 3个模型组的大鼠疼痛阈值与空白组比较均有明显降低, 差异具有统计学意义($P = 0.000$); 模型2组疼痛阈值较模型1组低(7 d: $P = 0.006$, 10 d: $P = 0.047$, 14 d: $P = 0.006$), 差异具有统计学意义; 模型2组与模型3组差异不明显(7 d: $P = 1.000$, 10 d: $P = 0.508$, 14 d: $P = 0.198$); 模型3组在第7天疼痛阈值较模型1组低, 差异具有统计学意义, 随时间延长二者差

应用要点

通过本实验研究, 量化采用慢性束缚应激联合番泻叶浸剂灌胃造模方法对成年大鼠进行造模的量效及时效关系, 对IBS-D基础研究动物模型的丰富及规范有所帮助。

表 1 腹泻指数 (n = 8, mean ± SD)

分组	造模前	7 d	10 d	14 d
空白组	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型1组	0.00 ± 0.00	2.12 ± 0.40 ^{ag}	1.85 ± 0.47 ^{ag}	1.65 ± 0.30 ^{agi}
模型2组	0.00 ± 0.00	2.62 ± 0.39 ^{acg}	2.57 ± 0.36 ^{acg}	2.82 ± 0.62 ^{acg}
模型3组	0.00 ± 0.00	2.16 ± 0.37 ^{aeq}	1.90 ± 0.39 ^{aeq}	1.67 ± 0.33 ^{aeqi}

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 模型1组; ^gP<0.05 vs 模型2组; ^{ag}P<0.05 vs 造模前; ^{gi}P<0.05 vs 造模7 d.

表 2 疼痛阈值 (n = 8, mean ± SD)

分组	造模前	7 d	10 d	14 d
空白组	51.11 ± 1.72	53.89 ± 2.51	55.56 ± 2.72 ^e	58.89 ± 4.56 ^{eg}
模型1组	51.67 ± 1.82	23.89 ± 2.51 ^{ae}	23.33 ± 3.65 ^{ae}	27.22 ± 6.12 ^{ae}
模型2组	51.67 ± 2.79	19.45 ± 2.51 ^{ace}	20.00 ± 2.98 ^{ae}	19.45 ± 3.27 ^{ace}
模型3组	51.11 ± 1.72	19.45 ± 2.51 ^{ace}	21.11 ± 1.72 ^{ae}	22.78 ± 2.51 ^{aeq}

^aP<0.05 vs 空白组; ^cP<0.05 vs 模型1组; ^eP<0.05 vs 造模前; ^gP<0.05 vs 造模7 d.

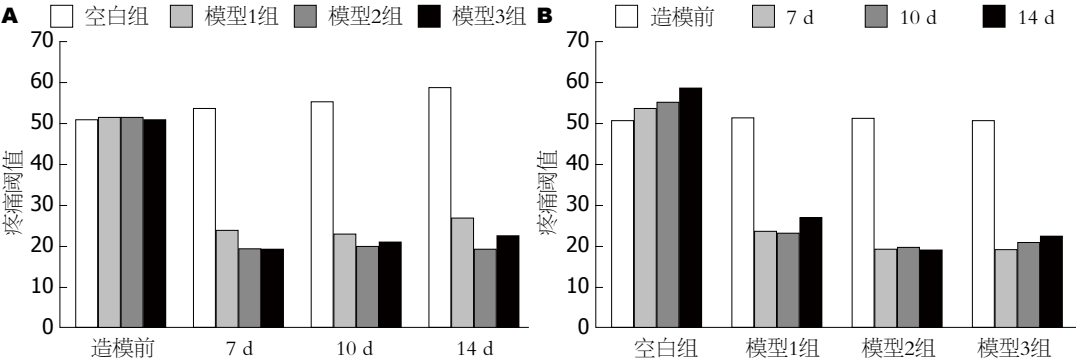


图 3 疼痛阈值. A: 组间; B: 组内.

异不明显(7 d: $P = 0.006$, 10 d: $P = 0.193$, 14 d: $P = 0.091$, 图3A, 表2).

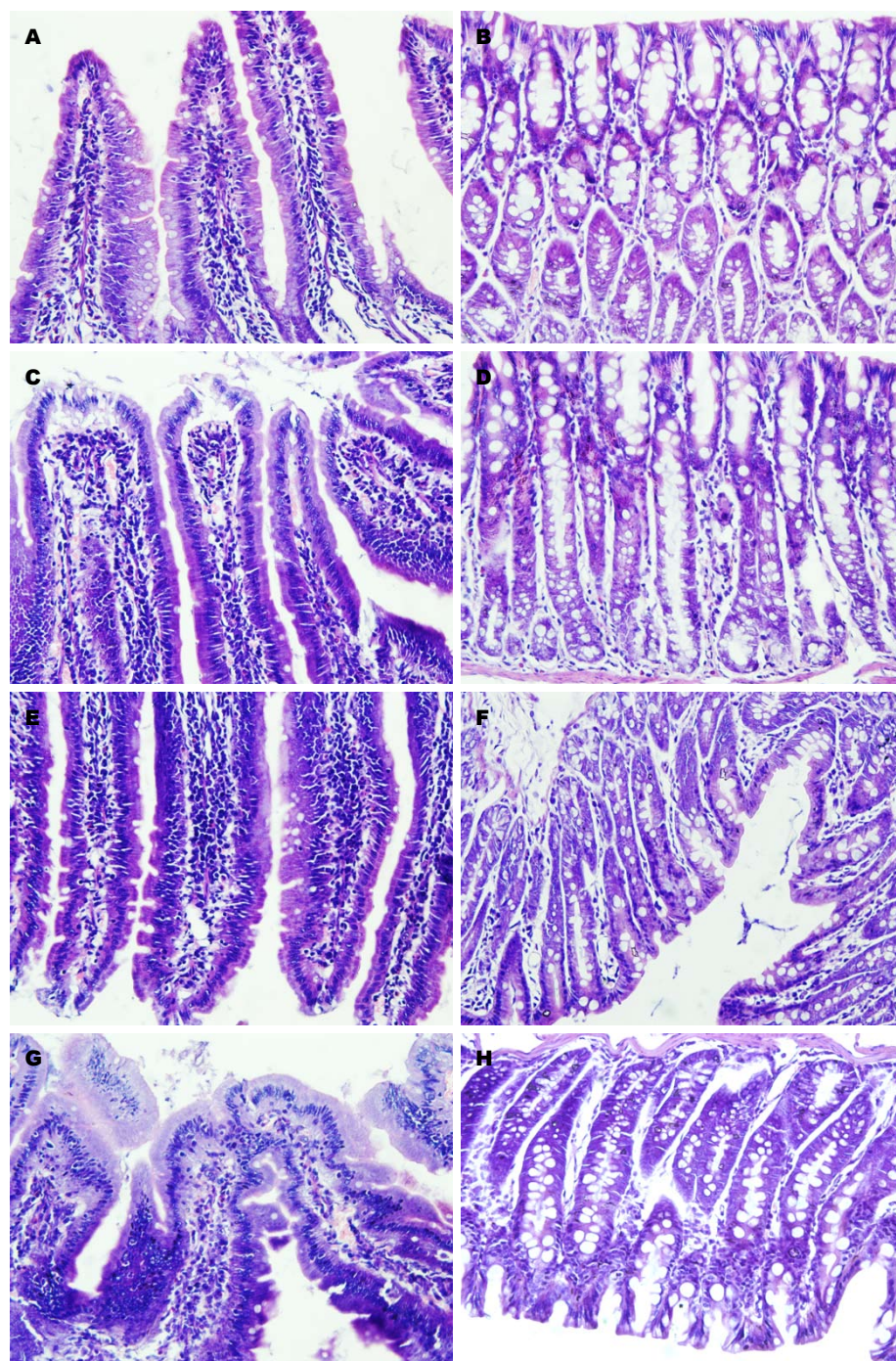
2.5 各组随造模时间延长内脏敏感性变化 空白组随时间延长, 疼痛阈值逐渐增高, 造模前与造模7 d($P = 0.131$), 7 d与10 d($P = 0.357$), 10 d与14 d比较($P = 0.074$), 差异均无统计学意义; 造模前与造模10 d($P = 0.020$)、14 d($P = 0.000$), 7 d与14 d比较($P = 0.010$), 差异均有统计学意义. 模型1组和模型2组疼痛阈值随时间延长变化不明显, 各时间点比较差异均无统计学意义($P > 0.05$). 模型3组随时间延长疼痛阈值也有升高趋势, 造模7 d与10 d($P = 0.195$), 10 d与14 d比较($P = 0.195$), 差异无统计学意义; 造模7 d与14 d比较($P = 0.014$), 差异有统计学意义(图3B, 表2).

2.6 各组大鼠十二指肠及结肠黏膜的组织形态 各组大鼠十二指肠及结肠肠道绒毛上皮柱状

细胞排列整齐, 上皮中散在分布着杯状细胞和内分泌细胞; 肠道黏膜层、黏膜下层和肌层结构完整, 未见有病理学改变(图4).

3 讨论

3.1 造模方法的选择 制备良好的IBS动物模型是研究IBS发病机制、病理生理以及治疗等方面的基础, 然而目前尚没有公认统一的IBS模型. 在现有的多种造模方法中转基因动物价格昂贵, 且不易获得; 幼鼠母子分离模型造模时间长且实验条件要求高、耗费大, 死亡率高; 其他外周致敏模型(如肠道感染模型)与IBS疾病本质有较大差异^[16]. 而束缚应激联合其他刺激方法由于能较好地模拟人类IBS发病, 且方法较为简单, 造模成本较低, 故而应用越来越广泛^[17]. 一项关于肠易激综合征国内实验研究



同行评价

本研究立题有依据, 设置严谨, 研究动物规范, 方法比较先进, 观察详细, 统计合理, 结果可信, 观点明确, 其结果对IBS-D的发病机制和临床诊治有一定参考意义。

图 4 各组大鼠十二指肠及结肠黏膜的组织形态(H&E, $\times 400$)。A: 空白组; B: 模型1组; C: 模型2组; D: 模型3组。A, C, E, G: 十二指肠; B, D, F, H: 结肠。

现状的调查^[4]也证实在国内IBS实验中两种方法联合建模的应用比例已经超过单一方法建模, 其中应用较多的就是番泻叶煎剂灌胃法结合束缚应激刺激法。在这种两个因素联合造模方法中, 慢性束缚应激模型作为非损伤性刺激更接近于人的心理应激, 与IBS发病机制较吻合, 可重复性也比较好; 番泻叶煎剂灌胃法为造成泄泻动物模型的首选方法, 有研究^[18,19]发现, 小鼠胃肠道组织在番泻叶提取物灌胃后无

光镜可见的变化, 且不会产生药物依赖性。吕妍等^[20]对该造模方法进行深入研究发现, 通过改良束缚强度, 束缚2 h及番泻叶浓度为0.2 g/mL的造模方法最佳, 但造模时间不应超过6 d。然而在我们前期实验中发现, 此造模方式所致腹泻通常在48 h内全部自愈, 因此在模型建立后, 治疗与造模仍需同时进行。对治疗周期较长的研究而言, 6 d的造模时间不足以满足研究需要。因此本研究在其基础上调整番泻叶浓度与

束缚时间比例,以期得到一种可以适应较长时间研究的优良的IBS-D动物模型。

3.2 评价指标测量方法的确立 内脏高敏感(visceral hypersensitivity, VHS)包括痛觉过敏和感觉异常,前者指对于生理性刺激产生痛觉,后者指对于疼痛或者伤害性刺激反应强烈,常伴随痛阈降低^[21]。VHS是IBS主要的病理生理学基础^[22],更是目前研究IBS等功能性胃肠病发病机制的切入点。结直肠扩张时的AWR是目前应用最广的评价内脏敏感性的指标^[23,24]。AWR原理在于通过肉眼观察在不同压力值下行结直肠扩张时大鼠腹部的反应,间接反应内脏疼痛反射,以此来判断内脏敏感性的变化,其优点是易于观察,且无创伤性。在我们的前期研究中发现,在60 mmHg和80 mmHg时,正常大鼠肠道扩张压力 ≤ 40 mmHg对大鼠为非伤害性刺激,而 >40 mmHg为伤害性刺激^[25]。故本研究采用结直肠扩张时的疼痛阈值作为评价疾病模型建立成功的指标,避免过高的压力对其造成伤害,干扰实验结果的准确性。采用腹泻指数作为腹泻症状的判定指标,既可以体现其排便点数的改变,观察肠道动力学的变化;又可以体现其粪便含水量的差异,避免了束缚应激造成的暂时性排便性状的异常。

3.3 实验结果分析 本研究通过对三种不同组合的造模方式进行观察,发现模型2组(束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL)的造模方式在内脏敏感性、腹泻指数及体质量下降方面均有较好的表现。提示腹泻的症状变化与番泻叶浸剂浓度呈正相关,低浓度致泄的效果较弱,并且易出现耐受现象,表现为腹泻症状的减轻及体质量的增加。而高浓度致泄的效果较好且比较稳定。在内脏敏感性方面,模型2组(束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL)与模型3组(束缚1.5 h联合番泻叶0.2 g/mL)要优于模型1组(束缚1 h联合番泻叶0.2 g/mL)。考虑到模型1组由于束缚时间短且番泻叶浓度低,体质量降低较少,因此内脏敏感性要低于束缚时间较长的模型3组及番泻叶浓度较高的模型2组,表明内脏敏感性不仅单纯与束缚时间相关,而且与大鼠体质量亦呈现相关性。此外亦有研究^[26]显示大鼠内脏敏感性与体质量密切相关,体质量增加,内脏敏感性降低。模型3组尽管束缚时间长,但由于对低浓度番泻叶耐受后体质量有所回升,故内脏敏感性亦有回落,导致与模型2组差异不甚明显。综

合多种因素判断,模型2组所选用的造模方式较为理想。而三种造模方法在14 d造模结束后的十二指肠及结肠形态组织学检查均未发现病理性改变,提示适当时间的木板仰面束缚法联合适宜浓度的番泻叶浸剂灌胃的造模方法符合IBS的功能性肠病的模型要求。

3.4 不足及展望 IBS临床流行病学调查显示,男女发病率比例为1:2^[4]。本研究采用了雌雄各半的研究方案,在实验中观察到雌性大鼠比雄性大鼠更易诱发内脏敏感性增高,但是腹泻程度较雄性大鼠略轻,但由于样本量较少,未做相关的数据统计分析。究其原因可能与雌性激素有关,目前IBS相关研究^[27]表明,雌激素与内脏高敏感性评分呈正相关。因此在今后的研究中将进一步扩大样本量,对IBS-D大鼠性别差异进一步探索。Yadid等^[28]提出作为一种理想的动物模型,首先应符合所研究疾病的理论模型,即模型可复制该疾病关键的病理生理特征,有较高的结构效度;并有助于验证人体研究提出的假说,对疾病的关键病理生理和临床特征予以合理解释,即具有较高的表面效度。就IBS而言,肠道运动功能紊乱和内脏敏感性增高是其病理生理的主要方面,心理社会因素在诱发或加重症状上具有重要作用,其实质就是脑-肠互动异常^[29,30]。慢性束缚应激具有导致内脏敏感性增高及情绪应激性障碍的双重作用,番泻叶浸剂灌胃法可引起肠功能紊乱,二者结合可以建立较为理想的IBS-D模型,且具有操作简便、实验周期短、经济易行等特点。总之,0.2 g/mL番泻叶+束缚1 h、0.3 g/mL番泻叶+束缚1 h、0.2 g/mL番泻叶+束缚1.5 h的造模方法在7、10、14 d均可建立IBS-D的动物模型,其中束缚1 h联合番泻叶0.3 g/mL灌胃的方法在内脏敏感性及腹泻指数上要优于其他两种造模方法。

志谢: 感谢郑倩华在数据统计方面给予的指导与帮助。

4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 2 Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 1692-1699 [PMID: 18420501 DOI: 10.1056/NEJMc0801447]
- 3 张北华. IBS-D肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的建立

- 与评价. 北京: 中国中医科学院, 2013
- 4 吴晓亮, 孙建华. 肠易激综合征国内实验研究现状的调查. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3818-3823
 - 5 Williams CL, Villar RG, Peterson JM, Burks TF. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988; 94: 611-621 [PMID: 2828144 DOI: 10.1016/0016-5085(88)90231-4]
 - 6 徐海珍, 谢建群, 施斌, 张涛. 腹泻型肠易激综合征大鼠结肠黏膜炎性细胞因子的表达及温中健脾方对其影响的研究. 上海中医药杂志 2007; 41: 69-72
 - 7 李冬华, 李春淼, 李伍善, 邹志东, 张炎. 痛泻要方对肠易激综合征模型大鼠血管活性肠肽的影响. 时珍国医国药 2007; 18: 2098-2099
 - 8 费晓燕, 谢建群, 郑昱, 吴大正, 袁建业. 疏肝饮对腹泻型肠易激综合征模型大鼠胃动素和胆囊收缩素的影响. 上海中医药杂志 2008; 42: 63-65
 - 9 Sun J, Wu X, Meng Y, Cheng J, Ning H, Peng Y, Pei L, Zhang W. Electro-acupuncture decreases 5-HT, CGRP and increases NPY in the brain-gut axis in two rat models of Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome(D-IBS). *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 340 [PMID: 26419631 DOI: 10.1186/s12906-015-0863-5]
 - 10 滕茜华, 李德勤. 不同浸出时间和方法对番泻叶有效成分的影响. 时珍国药研究 1991; 2: 75-80
 - 11 林观祥, 潘晓军, 蔡进章. 不同浸泡方法对番泻叶中番泻苷A浸出率的影响比较. 医药导报 2006; 25: 816-817
 - 12 刘美荣, 肖瑞飞, 彭芝配, 左和宁, 朱克, 王思明. 针刺“足三里”“太冲”穴对腹泻型肠易激综合征大鼠胃肠激素的影响. 针刺研究 2012; 37: 363-368
 - 13 赵迎盼, 唐旭东, 卞兆祥, 王凤云, 杨俭勤, 苏敏, 王微. IBS-D肝郁脾虚型病症结合大鼠模型的建立与评价的初步研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1507-1514
 - 14 La JH, Sung TS, Kim HJ, Kim TW, Kang TM, Yang IS. Peripheral corticotropin releasing hormone mediates post-inflammatory visceral hypersensitivity in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 731-736 [PMID: 18205263 DOI: 10.3748/wjg.14.731]
 - 15 Yu YB, Zuo XL, Zhao QJ, Chen FX, Yang J, Dong YY, Wang P, Li YQ. Brain-derived neurotrophic factor contributes to abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gut* 2012; 61: 685-694 [PMID: 21997550 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300265]
 - 16 樊江波, 畅洪昇, 董世芬, 闫丽, 王晶, 洪纓. 慢性应激致肠易激综合征大鼠模型的建立与评价. 中国实验动物学报 2010; 18: 91-95, 88
 - 17 安荣, 韩佩玉, 徐秋颖, 丁维俊. 肠易激综合征动物模型的建立及评价. 新乡医学院学报 2016; 33: 434-439
 - 18 王新, 韩月东, 吴汉平, 李玲, 陈宝军, 金建平, 樊代明. 番泻叶提取物对小鼠胃肠运动及其组织形态学的影响. 中国中西医结合杂志 2001; 21: 66-65
 - 19 高晔, 朱艳华, 贺微. 番泻叶的药用研究进展. 中医药学刊 2006; 24: 2145-2146
 - 20 吕妍, 李丹, 唐方. 藿香正气提取物对腹泻型肠易激综合征模型大鼠肠动力调控机理研究. 中国中西医结合杂志 2011; 31: 941-945
 - 21 Camilleri M. Testing the sensitivity hypothesis in practice: tools and methods, assumptions and pitfalls. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i34-i40 [PMID: 12077062 DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i34]
 - 22 Posserud I, Syrous A, Lindström L, Tack J, Abrahamsson H, Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology* 2007; 133: 1113-1123 [PMID: 17919487 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.024]
 - 23 Chen Y, Lin C, Tang Y, Chen AQ, Liu CY, Lu DL. ZD 7288, an HCN channel blocker, attenuates chronic visceral pain in irritable bowel syndrome-like rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2091-2097 [PMID: 24587682 DOI: 10.3748/wjg.v20.i8.2091]
 - 24 Liu HR, Fang XY, Wu HG, Wu LY, Li J, Weng ZJ, Guo XX, Li YG. Effects of electroacupuncture on corticotropin-releasing hormone in rats with chronic visceral hypersensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7181-7190 [PMID: 26109804 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7181]
 - 25 孙燕, 柳锋霖, 宋耿青, 汪步海, 钱伟, 侯晓华. 急性和慢性束缚应激对大鼠内脏敏感性和神经内分泌的影响. 中华消化杂志 2006; 26: 38-41
 - 26 姚明, 杨建平, 肖旺频, 矫勇铁, 蒋星红, 印其章. 大鼠结肠扩张内脏痛模型痛阈的影响因素. 中华麻醉学杂志 2004; 24: 74-75
 - 27 钟杰, 祝金泉. 雌激素与大鼠内脏高敏感关系的实验研究. 实验与检验医学 2010; 28: 123-126
 - 28 Yadid G, Nakash R, Deri I, Tamar G, Kinor N, Gispan I, Zangen A. Elucidation of the neurobiology of depression: insights from a novel genetic animal model. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 353-378 [PMID: 10856609 DOI: 10.1016/S0304-0082(00)00018-6]
 - 29 王伟岸, 钱家鸣, 潘国宗. 肠易激综合征的发病机制. 胃肠病学和肝病学杂志 2001; 10: 99-102
 - 30 Naliboff BD, Chang L, Munakata J, Mayer EA. Towards an integrative model of irritable bowel syndrome. *Prog Brain Res* 2000; 122: 413-423 [PMID: 10737074 DOI: 10.1016/S0079-6123(08)62154-8]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系统回顾

唐小丽, 熊清泉, 崇 杨, 王道荣

背景资料

目前传统腹腔镜手术治疗直肠癌是主流方式, 然而由于腹腔镜的操作特点, 一定数目的患者术后会出现泌尿、生殖系统的手术并发症。机器人手术具有灵活的术臂和稳定的术野, 在进行盆部神经分离的时候能够更加精准地分离组织, 从而避免误伤自主神经而导致术后的泌尿生殖功能不全。

唐小丽, 熊清泉, 中南大学湘雅二院普通外科 湖南省长沙市 410083

崇杨, 王道荣, 江苏省苏北人民医院普通外科 江苏省扬州市 225001

唐小丽, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的临床与基础研究。

基金项目: 江苏省重点研发计划基金资助项目, No. BE2015664。

作者贡献分布: 本文由王道荣指导; 唐小丽撰写; 熊清泉检索; 崇杨收集与统计数据。

通讯作者: 王道荣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院普通外科。
daorong666@sina.com
电话: 0514-87373195

收稿日期: 2017-02-20
修回日期: 2017-04-14
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer

Xiao-Li Tang, Qing-Quan Xiong, Yang Chong, Dao-Rong Wang

同行评议者

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; 孙光, 副主任医师, 海口市人民医院胃肠外科; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

Xiao-Li Tang, Qing-Quan Xiong, Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410083, Hu'nan Province, China

Yang Chong, Dao-Rong Wang, Department of General Surgery, the Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: Major Research and Development Project of Jiangsu Province, No. BE2015664.

Correspondence to: Dao-Rong Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Northern Jiangsu People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. daorong666@sina.com

Received: 2017-02-20

Revised: 2017-04-14

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To assess the value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer by comparing with laparoscopic surgery.

METHODS

A systematic review of the literature was performed to evaluate the evidence of comparison between robotic surgery and laparoscopic surgery regarding assessments of urogenital function postoperatively using the International Prostate Symptom Score (IPSS) and International Index of Erectile Function (IIEF).

RESULTS

Seven studies were included with a total of 673 patients, of which 311 underwent robotic surgery (mean age: 62.7 years) and the other 362 underwent laparoscopic surgery (mean age: 69.6 years). All patients in both groups developed urogenital dysfunction at some points; however, urogenital dysfunction was milder and recovered earlier in the robotic surgery group than in the laparoscopic group.

CONCLUSION

Robotic surgery can offer some advantages over laparoscopic surgery in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Da Vinci robotic surgical system; Rectal cancer; Laparoscopic surgery; Urogenital function

Tang XL, Xiong QQ, Chong Y, Wang DR. Systematic review of value of da Vinci surgical system in preserving pelvic nerve function in patients with rectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1368-1374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1368>

摘要

目的

研究达芬奇机器人在直肠癌术后中对于患者盆部神经功能的保护相比于腹腔镜手术的优势。

方法

利用计算机检索关于国内外发表的机器人和腹腔镜直肠癌手术的对比研究, 研究采用的方法为国际公认的国际前列腺症状评分量表和国际勃起功能指数量表, 对纳入文献进行综合分析。

结果

最终纳入7篇文献, 共673例患者, 行机器人手术患者311例, 平均年龄62.7岁, 行腹腔镜手术362例, 平均年龄69.6岁。两种手术方式的患者术后泌尿性功能均有一定程度的下降, 但机器人手术组患者的下降程度明显低于腹腔镜手术组, 且恢复至术前水平的速度更快。

结论

达芬奇机器人相比与腹腔镜手术在直肠癌患者术后的泌尿性功能保护方面具有一定优势。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 达芬奇机器人; 直肠癌; 腹腔镜; 泌尿生殖功能

核心提要: 在直肠癌手术中, 机器人手术相比传统腹腔镜手术能够更好地保护患者术后盆部神经功能, 降低术后发生泌尿、生殖系统的并发症率, 以及使患者术后泌尿生殖功能恢复更快。

唐小丽, 熊清泉, 崇杨, 王道荣. 达芬奇机器人在直肠癌手术中泌尿生殖功能保护的系统回顾. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1368-1374 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1368.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1368>

0 引言

结直肠癌目前是世界患病率排名第3的恶性肿瘤^[1], 在中国, 男性结直肠癌的年发病率以大约1.3%的速度增长, 女性结直肠癌的年发病率以大约0.2%的速度增加^[2], 外科手术是直肠癌最主要的治疗方式, 自1982年Heald等^[3]提出了全直肠系膜切除的概念以来, 行全直肠系膜切除以后患者的局部复发率由原来的30%-40%降至3.7%。自20世纪80年代以来腹腔镜在直肠癌手术中的大量应用, 使直肠癌全系膜切除在肿瘤学方面的优势和腹腔镜微创的特点得到了结合^[4-6]。然而, 腹腔镜手术由于其二维的操作视野, 手术器械缺少灵活度等缺点, 使其在狭窄的骨盆部分离组织时容易损伤盆部自主神经, 导致患者术后泌尿生殖功能受损^[7], 据Eveno等^[8]研究显示, 直肠全系膜切除患者术后发生性功能和泌尿功能障碍的比例分别为10%-30%、5%。随着机器人手术得到了全世界广泛的关注, 其多角度弯曲的操作手臂和三维的操作视野明显弥补了腹腔镜手术的不足, 在骨盆分离组织时可以更加精准以达到保护神经的目的^[9,10]。本文系统地回顾了2006-2016年国内外发表的关于机器人手术和腹腔镜手术在直肠癌患者的泌尿生殖功能恢复方面的研究, 进行定性的分析, 试图分析机器人手术在直肠癌患者的盆部神经保护中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 通过系统检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、万方数据库, 检索2006-2016年发表的关于达芬奇机器人在直肠癌手术中对于盆部神经功能保护的研究, 采用主题词+自由词的检索方式, 利用PICO, 既P(patient), I(intervention), C(comparison), O(outcome)的原则进行系统性检索, 检索式为: ("Rectal Neoplasms"[Mesh]) or Rectal Tumor or Rectal Cancer, ("Robotic Surgical Procedures"[Mesh]) or (Procedure, Robotic Surgical) or (Procedures, Robotic Surgical) or Robotic Surgical Procedure or (Surgical

■ 相关报道

丹麦学者Broholm等在2014年的Meta分析中指出, 机器人手术的确能够让患者在术后更迅速地恢复由于手术而受损的泌尿生殖功能, 并且对于肿瘤分期等基本情况相似的患者而言, 机器人手术的术中自主神经损伤相比于腹腔镜手术而言更轻微。

创新盘点

目前国内关于直肠癌的达芬奇机器人的应用和腹腔镜手术的对比的研究较多,但关注于患者术后的泌尿生殖功能的研究比较少,本研究系统地整合了2016年以前国内外关于此话题的研究,为今后更大样本量的对比研究提供了参考。

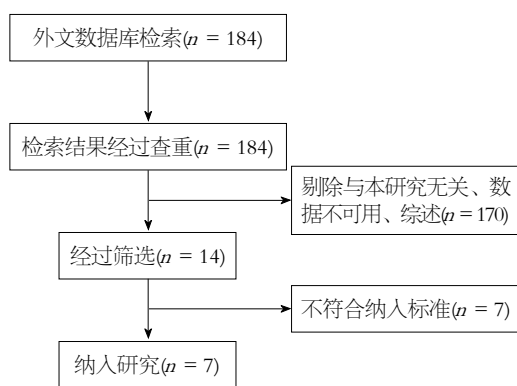


图1 研究纳入流程图。

Procedure, Robotic) or (Surgical Procedure, Robotic), ("Laparoscopy"[Mesh]) or Celioscopy or Peritoneoscopy or (Surgical Procedures, Laparoscopic) or Laparoscopic Surgery or Laparoscopic Assisted Surgery.

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准: 两位研究者独立地完成对文献的筛选和纳入。国内外发表的关于达芬奇机器人在直肠癌手术中盆部神经保护的研究的一次文献; 手术对比方式采用的是腹腔镜手术; 病理学确诊为直肠癌的研究; 研究有详细的手术后肿瘤学结果记录, 手术并发症记录和手术死亡率的记录; 研究中有完整的记录盆部神经功能, 即泌尿生殖功能的指标数据; 研究使用的是国际公认的国际前列腺症状评分量表(International Prostate Symptom Score, IPSS)^[11]和国际勃起功能指数量表(International Index of Erectile Function, IIEF)^[12]; 国际前列腺症状评价量表包含7个条目, 分别为: 排尿不尽、排尿间隔<2 h、间断性排尿、憋尿困难、尿线变细、排尿费力、夜尿次数增多, 每个条目最高分值为5分, 0-7分为轻度; 8-19分为中度; 20-35分为重度。国际勃起功能指数量表总分25分, 分值<10分为勃起功能不全, >10分且<17分为部分勃起功能不全, >17分为正常。文献排除标准: 文献综述; 无腹腔镜手术的对照组; 无详细的数据资料; 相同作者的重复报告。对拟纳入的文献使用渥太华-纽卡斯尔质量评估量表进行质量评价, 分值≥6分才予以纳入。

1.2.2 文献检索: 检索流程如图1, 初筛总筛选出184篇文献, 最终纳入7篇^[13-19], 每篇文献的质量评价如表1, 文献概况如表2, 有2篇研究来自同

一研究团队^[16,18], 但在与作者联系后, 发现2篇研究仅有较少的重叠人群, 因此2篇研究均予以纳入。其中3篇文献是前瞻性队列研究^[13,16,17], 2篇文献是回顾性研究^[14,19], 1篇文献是随机对照试验^[15], 1篇是病例对照研究^[18]。7篇文献对比机器人手术与腹腔镜手术患者术后泌尿生殖功能的恢复状况, 5篇文献记录了患者术前、术后不同时间段的IPSS和IIEF分值, 2篇回顾性研究记录了术后的IPSS和IIEF的分值。

2 结果

2.1 患者的基线资料 本次系统回顾纳入了7篇文献, 总673例患者, 其中进行了机器人手术的患者311例, 平均年龄62.7岁; 腹腔镜手术组362例, 平均年龄69.6岁。所有的研究均使用美国肿瘤联合会的TNM肿瘤分期, 绝大多数研究患者属于I-III期。所有研究的术式均为直肠全系膜切除术, 利用腹腔镜下的直肠全系膜切除手术与达芬奇机器人辅助的直肠全系膜切除手术进行对比。绝大多数研究采用前瞻性队列研究的方式, 按照手术方式对患者进行分组, 记录患者手术前的泌尿生殖功能分值, 并在手术后1、3、6或12 mo时分别对患者进行随访, 再次记录相应时间的量表分值, 而Panteleimonitis等^[19]和Schmiegelow等^[14]研究采用的是回顾性研究的方式, 记录了该中心的术后患者的泌尿功能和性功能分值。有6篇研究记录了患者术前新辅助放化疗的情况, 共有250例(35.2%)患者进行了新辅助化疗。5篇研究的中位随访时间为12 mo, 其中只有1篇研究的随访时间为6 mo。

2.2 患者手术前泌尿生殖功能分值 有6篇研究记录了患者手术前泌尿生殖功能评分分值, 如表3, 共有5篇研究记录了患者术前泌尿功能分值, 共同400例患者, 其中机器人手术组198例, 平均IPSS分值4.84分; 腹腔镜手术组202例, 平均IPSS分值5.18分; 共有4篇研究记录了患者术前勃起功能分值, 共300例患者, 其中机器人手术组148例, 平均IIEF分值21.96分; 腹腔镜手术组152例, 平均IIEF分值20.87分。

2.3 患者术后

2.3.1 术后3 mo: 有3篇研究^[13,16,18]记录了患者术后3 mo的IPSS和IIEF的分值, 如表4就泌尿功能而言, Kim等^[13]的研究发现在术后3 mo时, 机器人手术组和腹腔镜手术组的组间IPSS分值的差异具有统计学的意义, 而Park等^[16,18]团队

表 1 纳入研究评价情况

纳入文献	研究对象选取				可比性		结果评定			总分
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Prak等 ^[16]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0	✓	8
D'Annibale等 ^[17]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Kim等 ^[13]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Park等 ^[18]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9
Schmiegelow等 ^[14]	✓	✓	✓	0	✓	✓	✓	0	0	6
Panteleimonitis等 ^[19]	✓	✓	✓	0	✓	✓	✓	0	0	6
Wang等 ^[15]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9

■应用要点

对于年轻的直肠癌患者, 以及对术后生活质量要求较高的患者, 在充分尊重其选择的基础上, 应更多地考虑机器人手术。

表 2 纳入研究基本资料

作者	研究类型	纳入人数	机器人手术组	非机器人手术组	术前功能分值	术后功能分值
Wang等 ^[15]	随机对照试验	137	71	66	✓	术后12 mo
Park等 ^[18]	病例对照	64	32	32	✓	术后3、6、12 mo
Kim等 ^[13]	队列研究	69	30	39	✓	术后3、6、12 mo
Annibale等 ^[17]	队列研究	100	50	50	✓	术后1、12 mo
Park等 ^[16]	队列研究	80	40	40	✓	术后3、6 mo
Schmiegelow等 ^[14]	回顾性研究	97	40	57	—	术后
Panteleimonitis等 ^[19]	回顾性研究	126	48	78	—	术后

表 3 患者术前泌尿功能, 性功能分值

作者	机器人手术组		腹腔镜手术组	
	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF
Annibale等 ^[17]	3.24 ± 2.7	—	3.5 ± 3	—
Wang等 ^[15]	4.04 ± 5.26	23.7 ± 11.6	4.12 ± 5.48	22.6 ± 12.2
Kim等 ^[13]	6.43 ± 5.27	24.44 ± 6.80	7.95 ± 5.6	22.65 ± 6.34
Park等 ^[18]	3.0 ± 4.6	15.3 ± 3.4	1.8 ± 3.0	13.5 ± 3.8
Park等 ^[16]	8.5 ± 3.0	18.9 ± 4.3	8.2 ± 2.7	18.6 ± 5.0

IPSS: 国际公认的国际前列腺症状评分量表; IIEF: 国际勃起功能指数量表。

的两篇研究均认为两种不同的手术方式在此时间点的分值差异没有统计学意义。但3篇研究均认为患者术后的IPSS分值较术前相比是明显增高的。在IPSS的7个分项目中, Kim等^[13]的研究认为两组患者仅在平均尿量变化量项具有统计学差异。在性功能方面, 3篇研究的两组患者相比术前的IIEF分值均有一定程度的下降, 但3篇研究均认为在术后3 mo的时候机器人手术组和腹腔镜手术组的IIEF分值的差异没有统计学意义。

2.3.2 术后6 mo: 有3篇研究^[13,16,18]记录了患者术后6 mo的IPSS和IIEF的分值, 如表4其中IPSS分值相比术前的总体趋势依旧是升高的, 而对

比术后3 mo而言, 3篇研究的IPSS分值均呈现下降的趋势。其中Kim等^[13]的研究发现机器人手术组的IPSS分值在术后3 mo既下降至术前水平而腹腔镜手术组则在术后6 mo时才降至术前水平。Park等^[18]在2014年的研究中发现, 机器人手术组的IPSS分值的平均变化量相比腹腔镜手术组而言更小, 但这种差异没有统计学意义。在IIEF分值方面, Kim等^[13]的研究认为机器人手术组的IIEF分值上升的速度更快, 相比腹腔镜手术组, 机器人手术组患者的IIEF分值上升至同一水平的时间仅为6 mo, 而腹腔镜手术组为12 mo。而Park等^[16]在2013年的研究中发现机器人手术组的IIEF分值明显高于腹腔镜

■ 同行评价
本文具有一定的
临床意义。

表 4 患者术后3、6mo泌尿功能, 性功能分值

作者	机器人手术组		腹腔镜手术组		机器人手术组		腹腔镜手术组	
	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF	IPSS	IIEF
Kim等 ^[13]	8.36±5.5	8.0±5.8	11.7±6.79	13.0±6.0	7.05±6.3	4.5±5.0	8.25±6.36	6.8±6.0
Park等 ^[16]	3.6±4.5	3.8±3.0	5.5±7.2	5.9±3.2	3.5±4.5	2.4±2.8	3.2±3.7	4.5±3.3
Park等 ^[18]	10.7±3.7	7.5±6.4	11.4±4.3	9.5±6.3	9.8±3.3	4.9±4.5	10.5±4.3	9.2±4.7

IPSS: 国际公认的国际前列腺症状评分量表; IIEF: 国际勃起功能指数量表。

手术组, 并且这种差异具有统计学意义. 其团队在2014年的研究中的发现与此结果一致, 也认为在术后6 mo的时候, 机器人手术组的IIEF分值明显高于腹腔镜手术组.

2.3.3 术后12 mo: 有4篇研究^[13,15,17,18]在术后12 mo时记录了患者的泌尿功能和性功能的情况. 就泌尿功能而言, 4篇研究的数据均表明两种手术方式的患者的IPSS分值都逐渐降至术前水平, Park等^[16]的研究认为在夜尿这一单项中, 机器人手术组的分值明显低于腹腔镜手术组, 且该差异达到了统计学差异的水平, 而Wang等^[15]的研究也认为, 相比机器人手术组, 腹腔镜手术组患者的IPSS分值在术后12 mo时与术前对比具有统计学差异; 对于性功能而言, 4篇研究都认为两种手术方式的患者在术后12 mo时的IIEF分值逐渐上升到了术前的水平, Kim等^[13]的研究认为机器人手术组的上升速度更快; Park等^[18]的研究发现在术后12 mo的时候机器人手术组的IIEF分值高于腹腔镜组, 但这种差异不具有统计学意义. Annibale等^[17]的研究发现在术后12 mo时, 机器人手术组患者的勃起功能已完全恢复而腹腔镜手术组患者的勃起功能仅达到了部分恢复.

2.3.4 回顾性研究的结果: Schmiegelow等^[14]和Panteleimonitis等^[19]的研究回顾性地记录了患者的术后泌尿功能和性功能的评分分值. Schmiegelow等^[14]的研究在术前为性活跃状态的患者中, 有81%的患者有不同程度的勃起功能障碍; Panteleimonitis等^[19]的研究发现, 虽然机器人手术组和腹腔镜手术组的患者术后泌尿功能和性功能均有不同程度的受损, 但机器人手术组受损的程度明显小于腹腔镜手术组.

3 讨论

直肠癌的手术治疗需要兼顾达到肿瘤学的安全性和提高患者术后的生活质量两个方面^[20,21].

腹腔镜下的直肠全系膜切除术在最大化短期的术后效果的同时也同样能够提供与开放手术相同的长期效果^[22], 且在提高患者术后生存质量方面, 腹腔镜手术相对于传统开放手术具有创伤小, 恢复快等优势, 但就术后的泌尿性功能而言, 腹腔镜手术与开放手术相比并没有优势^[8,23,24]. 这主要是由于, 正常的膀胱和性功能是由交感神经中的下腹神经丛和副交感神经中的盆部内脏神经来控制, 而这些神经在行直肠全系膜切除的时候较易损伤从而导致患者出现术后泌尿功能和性功能不全的症状^[25]. 而腹腔镜手术由于其不够稳定的2D术野, 缺乏灵活度的腹内操作器械, 致使在腹腔镜手术后发生盆部神经损伤的比例甚至高于开放手术^[26]. 而达芬奇机器人系统, 由于其高清的3D术野, 小巧灵活的术臂及操作器械, 确保在狭窄的盆部操作空间中能够更加精准地分离和暴露组织, 从而避免盆部神经的损伤^[27]. 本系统回顾发现, 大多数研究均认为机器人手术的患者, 术后出现前列腺症状等泌尿功能不全的程度更小, 尤以术后3 mo的时候最为明显, 这说明机器人手术对患者早期的泌尿功能的恢复更加有利, 且在术后6 mo时, 机器人手术组的患者能够基本恢复到术前水平, 而多数腹腔镜手术组的患者需要1年的时间才能逐渐恢复至术前水平, 这说明机器人手术在保护泌尿功能方面能够明显缩短盆部组织的受损恢复时间, 保证患者具有较高的生活质量^[14]. 在性功能方面, 直肠癌手术后无论哪种手术方式患者的勃起功能均受到了一定损伤, 表现为IIEF分值均有不同程度的下降, 然而机器人手术组的患者在术后6 mo时的勃起功能明显高于腹腔镜手术组, 说明机器人手术组的患者勃起功能的恢复更加迅速, 而在术后12 mo时, Annibale等^[17]的研究认为机器人手术组的患者勃起功能已全部恢复至术前的水平但腹腔镜手术组的患者则仅达到了

部分恢复, 因此机器人手术在保护患者术后的勃起功能方面具有明显的优势, 也在一定程度上提高了患者术后的生活质量. 但Schmiegelow等^[14]的研究认为患者术后的性功能不全的唯一影响因素是年龄, 与手术方式无关, 这可能与其研究的患者年龄跨度较其他研究明显增大(24-86)有关, 且该研究采用的是回顾性研究的方式, 无法控制年龄这个混杂因素, 因而得出手术方式与性功能恢复无关的结论.

达芬奇机器人手术在保护患者术后的盆部神经功能方面相比传统腹腔镜手术具有一定的优势, 近年来, 有研究^[28-30]认为, 越来越多的患者甚至愿意用“减少的期望寿命时间”来交换“更高的术后生活质量”. 因此, 在制定年轻的直肠癌患者, 以及对术后生活质量要求较高的患者的手术方案时, 在充分尊重患者选择的基础上, 应更多地考虑机器人手术.

然而, 本系统回顾亦存在不足之处, 纳入研究的类型主要为队列研究, 样本含量较小, 且存在一定地发表和纳入偏倚, 将来仍需多中心、大样本的随机对照试验来进一步探讨关于达芬奇机器人在直肠癌手术中对于盆部神经保护的作用.

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482 [PMID: 2425199]
- 4 Leroy J, Jamali F, Forbes L, Smith M, Rubino F, Mutter D, Marescaux J. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long-term outcomes. *Surg Endosc* 2004; 18: 281-289 [PMID: 14691716 DOI: 10.1007/s00464-002-8877-8]
- 5 Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Campagnacci R, Perretta S, D'Ambrosio G, Lezoche E. Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc* 2003; 17: 1530-1535 [PMID: 12874687 DOI: 10.1007/s00464-002-8874-y]
- 6 Marks JH, Huang R, McKeever D, Greenfield M. Outcomes in 132 patients following laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer with greater than 5-year follow-up. *Surg Endosc* 2016; 30: 307-314 [PMID: 25907863 DOI: 10.1007/s00464-015-4210-1]
- 7 Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000; 87: 1288-1299 [PMID: 11044153 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01542.x]
- 8 Eveno C, Lamblin A, Mariette C, Pocard M. Sexual and urinary dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *J Visc Surg* 2010; 147: e21-e30 [PMID: 20587375 DOI: 10.1016/j.jvisc.2010.02.001]
- 9 Mak TW, Lee JF, Futaba K, Hon SS, Ngo DK, Ng SS. Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 184-193 [PMID: 24936229 DOI: 10.4251/wjgo.v6.i6.184]
- 10 Broholm M, Pommergaard HC, Gögenür I. Possible benefits of robot-assisted rectal cancer surgery regarding urological and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2015; 17: 375-381 [PMID: 25515638 DOI: 10.1111/codi.12872]
- 11 Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148: 1549-1547; discussion 1564 [PMID: 1279218]
- 12 Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-326 [PMID: 10637462]
- 13 Kim JY, Kim NK, Lee KY, Hur H, Min BS, Kim JH. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2485-2493 [PMID: 22434245 DOI: 10.1245/s10434-012-2262-1]
- 14 Schmiegelow AF, Broholm M, Gögenur I, Fode M. Evaluation of Sexual and Urinary Function After Implementation of Robot-assisted Surgery for Rectal Cancer: A Single-Center Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2016; 26: 141-145 [PMID: 26813238 DOI: 10.1097/SLE.0000000000000246]
- 15 Wang G, Wang Z, Jiang Z, Liu J, Zhao J, Li J. Male urinary and sexual function after robotic pelvic autonomic nerve-preserving surgery for rectal cancer. *Int J Med Robot* 2017; 13 [PMID: 26748601 DOI: 10.1002/rcs.1725]
- 16 Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP. Short-term clinical outcome of robot-assisted intersphincteric resection for low rectal cancer: a retrospective comparison with conventional laparoscopy. *Surg Endosc* 2013; 27: 48-55 [PMID: 22752275 DOI: 10.1007/s00464-012-2405-2]
- 17 D'Annibale A, Pernazza G, Monsellato I, Pende V, Lucandri G, Mazzocchi P, Alfano G. Total mesorectal excision: a comparison of oncological and functional outcomes between robotic and laparoscopic surgery for rectal cancer. *Surg Endosc* 2013; 27: 1887-1895 [PMID: 23292566 DOI: 10.1007/s00464-012-2731-4]
- 18 Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP,

- Yun SH. Urinary and erectile function in men after total mesorectal excision by laparoscopic or robot-assisted methods for the treatment of rectal cancer: a case-matched comparison. *World J Surg* 2014; 38: 1834-1842 [PMID: 24366278 DOI: 10.1007/s00268-013-2419-5]
- 19 Panteleimonitis S, Ahmed J, Ramachandra M, Farooq M, Harper M, Parvaiz A. Urogenital function in robotic vs laparoscopic rectal cancer surgery: a comparative study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 241-248 [PMID: 27770247 DOI: 10.1007/s00384-016-2682-7]
- 20 Zhao JK, Chen NZ, Zheng JB, He S, Sun XJ. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: Results of a systematic review and meta-analysis on clinical efficacy. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 1097-1102 [PMID: 25279204 DOI: 10.3892/mco.2014.345]
- 21 Millard T, Kunk PR, Ramsdale E, Rahma OE. Current debate in the oncologic management of rectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8: 715-724 [PMID: 27795811 DOI: 10.4251/wjgo.v8.i10.715]
- 22 Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1638-1645 [PMID: 20629110 DOI: 10.1002/bjs.7160]
- 23 Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1551-1556 [PMID: 12445065 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02275.x]
- 24 Jayne DG, Brown JM, Thorpe H, Walker J, Quirke P, Guillou PJ. Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg* 2005; 92: 1124-1132 [PMID: 15997446 DOI: 10.1002/bjs.4989]
- 25 Breukink SO, van Driel MF, Pierie JP, Dobbins C, Wiggers T, Meijerink WJ. Male sexual function and lower urinary tract symptoms after laparoscopic total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1199-1205 [PMID: 18704461 DOI: 10.1007/s00384-008-0547-4]
- 26 Luca F, Valvo M, Ghezzi TL, Zuccaro M, Cenciarelli S, Trovato C, Sonzogni A, Biffi R. Impact of robotic surgery on sexual and urinary functions after fully robotic nerve-sparing total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 672-678 [PMID: 23001075 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318269d03b]
- 27 Lin S, Jiang HG, Chen ZH, Zhou SY, Liu XS, Yu JR. Meta-analysis of robotic and laparoscopic surgery for treatment of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5214-5220 [PMID: 22215947 DOI: 10.3748/wjg.v17.i47.5214]
- 28 Harrison JD, Solomon MJ, Young JM, Meagher A, Butow P, Salkeld G, Hruby G, Clarke S. Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Arch Surg* 2008; 143: 389-394 [PMID: 18427027 DOI: 10.1001/archsurg.143.4.389]
- 29 Bossema E, Stiggelbout A, Baas-Thijssen M, van de Velde C, Marijnjen C. Patients' preferences for low rectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 42-48 [PMID: 17905562 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.08.007]
- 30 Solomon MJ, Pager CK, Keshava A, Findlay M, Butow P, Salkeld GP, Roberts R. What do patients want? Patient preferences and surrogate decision making in the treatment of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1351-1357 [PMID: 14530674 DOI: 10.1097/01.DCR.0000084432.45536.83]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



EBV相关性胃癌研究进展

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚, 武汉大学人民医院消化内科
湖北省武汉市 430060

朱晓芸, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的发生机制及早期防治的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272693; 中央高校基本科研业务费专项资金项目, No. 2042016kf0087.

作者贡献分布: 本文综述由朱晓芸完成; 李夏与李素琴修改; 于红刚审核。

通讯作者: 于红刚, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430060, 湖北省武汉市武昌区紫阳路99号, 武汉大学人民医院消化内科.
yuhonggang1968@hotmail.com

收稿日期: 2017-03-17

修回日期: 2017-04-06

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma

Xiao-Yun Zhu, Xia Li, Su-Qin Li, Hong-Gang Yu

Xiao-Yun Zhu, Xia Li, Su-Qin Li, Hong-Gang Yu,
Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of
Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province,
China

Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 81272693; Special Fund for Basic Scientific
Research of Central University, No. 2042016kf0087.

Correspondence to: Hong-Gang Yu, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, Renmin
Hospital of Wuhan University, 99 Ziyang Road, Wuchang
District, Wuhan 430060, Hubei Province,
China. yuhonggang1968@hotmail.com

Received: 2017-03-17

Revised: 2017-04-06

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma (EBVaGC) as a unique kind of gastric cancer that has been gradually recognized in recent years. It accounts for about 10% of all gastric cancers. In this review, we will focus on the relevant research on the epidemiology, histopathologic features, pathogenesis, treatment and prognosis of EBVaGC. The underlying mechanisms of EBVaGC has not been thoroughly elucidated, and there has been no consensus on the diagnosis and treatment of this unique form of gastric cancer. Therefore, further research is necessary to better understand the progression and treatment of EBVaGC.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Epstein-Barr virus; EBV-associated gastric cancer; Histopathologic features; Pathogenesis; Treatment; Prognosis

Zhu XY, Li X, Li SQ, Yu HG. Advances in research of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1375-1381
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1375.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1375>

摘要

胃癌细胞中存在Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)者被称为EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)。近年来EBVaGC作为一种独特的分子亚型疾病逐渐被人们所认知, 全球胃癌患者中平均有10%者为

■背景资料

Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)与很多恶性肿瘤有关, 如Burkitt淋巴瘤、经典的Hodgkin淋巴瘤、鼻咽癌、喉癌。其属γ-疱疹病毒科, 含184 kbp双链DNA, 其基因组约有172000个碱基, 90%以上的人在青春前期潜伏感染并成为终生携带者。研究表明, EBV是引起胃癌(gastric carcinoma, GC)的重要生物学因素之一, 尤其是胃腺癌, 1993年Tokunaga等将经EBV早期RNA原位杂交证实GC细胞EBER阳性者定义为EBV相关GC。

■同行评议者

王金胜, 教授, 长治医学院病理学教研室; 王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科; 王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 研究前沿

目前有很多学者对EBV的致癌机制进行了大量的研究, 证明基因甲基化、突变、扩增、失活等可能是其致癌的重要机制. 研究表明EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)与普通GC不同, 男性为好发人群, 贲门为好发部位, 淋巴转移率低, 预后较好等, 但其研究尚不明确, 且尚无临床诊疗规范与共识, 也带来了新的挑战 and 机遇.

EBVaGC. 本文对EBVaGC近年来在流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面的研究进展作一综述. 但目前对EBVaGC的研究尚不明确, 且尚无临床诊疗规范与共识, 也带来了新的挑战和机遇.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Epstein-Barr病毒; EBV相关胃癌; 病理特征; 机制; 治疗; 预后

核心提要: Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是引起胃癌的重要生物学因素之一, EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)作为一种特殊类型的胃癌, 对其研究尚不明确. 本文通过复习相关文献, 对EBVaGC近年来在流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面的研究进展作一综述.

朱晓芸, 李夏, 李素琴, 于红刚. EBV相关性胃癌研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1375-1381 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1375.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1375>

0 引言

Epstein-Barr病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是50余年前从伯基特淋巴瘤发现的^[1,2], 是第1个被发现的能够引起人类肿瘤病毒^[1,3]. 它是一种由长度约170 kb双链DNA组成的γ疱疹病毒, 在感染细胞的细胞核中维持自身的附加型环状DNA而不产生病毒颗粒, 并且不会整合到宿主基因组中^[4,5], 约90%的健康人可终身携带而无症状^[6]. 目前被归类为1型致癌物, 是因其与各种癌症如鼻咽癌、胃癌等有关^[7]. EBV在1990年首次被发现存在于胃癌(gastric carcinoma, GC)细胞中^[8], 近年来EBV和GC之间的关系已成为研究热点.

1 流行病学

越来越多的研究^[9-12]表明, EBV感染会增加GC的风险, 且约10%的GC患者中携带EBV. EBV相关性胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma, EBVaGC)是一种独特的分子亚型疾病^[13], 在全球GC患者中不同国家的患病率从1.3%到20.1%不等^[13-16]. 在我国, 北方的EBVaGC患病率为7.0%(13/185)^[17], 也有更大

的调查表明其为6.1%(102/1678)^[18], 而在胃残留瘤(手术后至少5年发生在胃残端的良性疾病如胃溃疡和十二指肠溃疡)中这一比例更高. 如在日本为(27.1% vs 6.4%)^[19], 荷兰为(35% vs 8%)^[20], 韩国为(29% vs 6%)^[21], 但我国华南地区为(30.8% vs 6.7%)^[22].

2 机制研究

2.1 EBVaGC与相关基因甲基化 据报道, EBVaGCs的主要机制是GC相关基因的启动子区CpG岛甲基化^[23], 如*p14ARF*、*p15*、*p16INK4A*、*p73*、*TFF1*、*TIMP3*、*DAPK*、*GSTP1*等基因的启动子区^[24,25]. 这种CpG岛高甲基化导致与GC发生有关的许多肿瘤抑制基因表达水平下调. Matsusaka等^[26]揭示了EBV对DNA甲基化的全基因组作用, 并分为EBV-和低甲基化、EBV-和高甲基化、EBV+和广泛高甲基化三组. 因此, CpG甲基化在EBVaGC并不是随机的. 这种广泛甲基化, 提供了病毒控制细胞功能的可能, 并促进病毒的持久性繁殖^[27,28], 而EBV组蛋白的翻译后修饰进一步促进甲基化, 参与EBVaGC的发展^[29]. EB病毒*Zebra*基因(EBV *BZLF1*)是第1个表现出优先结合甲基化启动子以诱导基因表达的蛋白质, 他克服了转录沉默, 将受感染的细胞从病毒潜伏转变为有活性的裂解性病毒复制^[30]. 已报道^[31]EBV潜伏膜蛋白2A(latent membrane protein 2A, LMP2A)的表达也可能通过诱导信号转导、转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化及DNA甲基转移酶1[human DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1]的转录而进一步促进DNA甲基化.

2.2 EBVaGC与基因突变、扩增、失活 研究发现, 在EBVaGC中存在着不同程度的基因突变, 其中最突出的是*PIK3CA*, 这种突变存在于80%的EBVaGC中^[32], 其他基因如*BCOR*、*CTNBN1*、*APC*、*p53*、*STK11*、*CDKN2A*等^[33]. EBVaGC的另一个新的特征是频繁的18q损失和9p24.1的复发性扩增^[34], 这种扩增与Janus激酶2、CD274[即程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-L1)]和PDCD1LG2[即程序性死亡受体-2(programmed cell death-2, PD-L2)]的表达水平升高有关^[35], 因由CD274和PDCD1LG2编码的PD-L1和PD-L2的升高会介导肿瘤从宿主免疫应答逃逸^[36]. 此外, *ARID1A*功能的缺失

可能参与了EBVaGC发生,也可能与淋巴细胞入侵、淋巴结转移、错配修复缺陷及不良预后相关^[37,38],而*p16/CDKN2A*基因的失活在几乎所有EBV相关的上皮癌中均可以检测到^[35]。同时,Chen等^[39]发现EBVaGC组织中SNHG8表达比EBV阴性胃癌(EBV-negative gastric carcinoma, EBVnGC)组织表达上调25倍($P = 0.027$),SNHG8可能作为一个原癌基因,参与GC的发生发展,同时EB病毒感染胃黏膜可能促进SNHG8的表达。

2.3 EBVaGC与miRNA功能 miRNA是长约22个核苷酸的小分子非编码RNA,EBV是第1个被发现能编码miRNA的人类病毒。EBV可通过编码miRNA抑制有效的宿主免疫应答或通过阻断凋亡过程而感染细胞^[40]。EBV编码的miRNA主要分为两簇:即BHRF-1和BART, BHRF-1簇包含4个成熟miRNA,其仅在溶解感染的细胞或具有潜伏III型感染的细胞中表达, BART簇位于BART的非编码区,并进一步细分为亚簇1和2,其总共包括38个成熟EBV miRNA,且miRNA ebv-miR-BART2-5p和ebv-miR-BART2-3p位于这两个簇的下游。EBV miRNA在EBVaGC细胞中表达程度各异,其中ebv-miR-BART1-3p, 2-5p, 3-3p, 4-5p, 5-5p, 7-3p, 9-3p, 10-3p, 17-5p和18-5p相对高水平表达^[41-44]。研究^[45]还发现在EBVaGC中,miRNAs hsa-miR-200a和hsa-miR-200b两种分子均被下调,导致E-钙黏蛋白表达减少并触发上皮-间质转化。

3 病理特点

近期,癌症基因组谱将GC分为4种亚型:EBV阳性(即EBVaGC),微卫星不稳定型,基因组稳定性和染色体不稳定型^[35]。EBVaGC作为一个特定的亚型,具有其独特的病理特点。

研究表明,EBVaGC与年龄有强相关性,大多数患者均在60岁或以下^[46-49],且具有男性优势^[7,15]。根据15952例的Meta分析^[50],男性EBVaGC的发生频率高于女性患者,但也有研究^[51]表明年龄和EBVaGC之间没有显著的相关性。此外,EBVaGC好发于胃的近端(胃的贲门部和胃体),而普通型GC好发于胃窦部^[7,52],常形成溃疡或茶碟样团块,其胃壁明显增厚^[53]。组织学上,EBVaGC的特征在于在肿瘤内或肿瘤周围有着明显的免疫细胞浸润^[54],通常伴有大量淋巴细胞浸润^[55]。

4 诊断

目前,胃癌诊断方法包括实验室诊断(胃蛋白酶原、胃泌素-17、GC标志物等)、放射学检测(X线检查、CT检查)、内镜检查(普通内镜、超声内镜、放大内镜、色素内镜等),EBVaGC的诊断除上述方法,还有其新的诊断指标。EBVaGC通常缺乏TP53突变,因此TP53免疫染色已作为组织病理学诊断方法之一^[56]。EBV血清学标志物(即抗EBV抗体)检测是另一种诊断方法。研究^[57,58]发现EBVaGC中的VCA IgG平均滴度高于EBV阴性病例和对照组病例。此外,长链非编码RNA已被确定在GC中具有重要作用,SNHG8可作为EBVaGC诊断的候选生物标志物^[59]。对于免疫学诊断而言,PD-L1/PD-1似乎是EBVaGC诊断的关键^[60]。

5 治疗

目前,针对EBVaGC尚无特异性治疗,关键在于早防早治。在早期阶段,EBVaGC倾向于在黏膜下层形成良好分界的结节性病变,与EBVnGC相比具有较少的纤维化,这有利于肿瘤的内窥镜黏膜下切除术^[61]。除了传统治疗方法,应用新的抗病毒药、基因、免疫、靶向分子治疗等方法也为GC治疗提供了新的机遇。体外证据表明可以应用药物逆转去甲基化,如5-氮杂胞苷加苯基丁酸等,但其临床疗效却不佳^[62]。靶向分子疗法已逐渐成为癌症治疗的潜在方案。磷酸肌醇特异性磷脂酶C γ (phospholipase C γ , PLC γ)参与调节肿瘤生长和转移,体外动物实验表明通过用慢病毒介导的PLC γ 1基因短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)载体转导PLC γ 1,可致GC生长和转移减少。此外,Akt、ERK、Bad和S6信号分子的磷酸化参与PLC γ 1介导的肿瘤生长及GC细胞的转移。数据^[63]表明,通过Akt/Bad、ERK/Bad和Akt/S6信号轴,PLC γ 1信号通过shRNA的消除可有效抑制GC的生长和转移,这意味着PLC γ 1是治疗GC的潜在靶点。研究^[32]表明,EBV阳性癌症具有活化的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号,提示BMP/SMAD途径也可作为潜在的治疗靶点。此外,血管生成常被看作是一种恶性的标志,血管生成已成为常见的治疗靶点^[64],血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-靶向抗体已被证实有抗GC的作用^[63]。EBVaGCs

■ 相关报道

目前,对EBVaGC的研究主要在于发病机制的研究,重点基于基因及蛋白,可检索相关文献阅读。病理方面EBVaGC好发于胃的近端(胃的贲门部和胃体),常形成溃疡或茶碟样团块,其胃壁明显增厚有着明显的免疫细胞浸润。

■ 创新盘点

本文复习近年来相关文献, 从流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面对EBVaGC的研究进展予以综述。

常伴有大量CD8⁺细胞毒性T细胞浸润, 而调节性T细胞被认为是抗肿瘤免疫的关键^[65], 他可通过抑制自体CD4⁺辅助T细胞和CD8⁺效应T细胞在抑制T细胞介导的抗肿瘤免疫中起重要作用^[66]。PD-1/PD-L1(一种T细胞共抑制受体)在癌细胞从宿主免疫系统中逃逸中有重要作用, 且在EBVaGCs中过表达, 可能作为免疫治疗靶点之一^[67]。到目前为止, 只有两种生物疗法可改善患者的总体生存, 即曲妥珠单抗和雷莫芦单抗, 前者是一种重组DNA衍生的人源化单克隆抗体, 可选择性地作用于人表皮生长因子受体-2的细胞外部位, 后者是一种特异性阻断VEGFR2及下游血管生成相关通路的人源化单克隆抗体^[68,69]。裂解诱导治疗是促进受感染细胞破坏的有效手段^[70], 放射治疗和选择性药物诱导裂解病毒基因表达, 增强外源蛋白的免疫识别力也是一种潜在的治疗方法^[71,72]。目前, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂是活性病毒复制的最有效的诱导剂^[73], 短链脂肪酸如丁酸盐也是良好诱导剂。

6 预后研究

EBVaGCs的预后目前是有争议的。一项4599例的荟萃分析显示EBVaGC患者的生存期比EBVnGC的患者长^[74], 一些研究也表明与EBVnGC相比, EBVaGC的预后相对较好^[75-78], 但其他研究未能观察到这种预后差异^[51]。因此, 有关EBVaGCs的预后问题仍需大宗数据的统计来验证。

7 结论

GC是世界上第四大最常见的癌症, 在全球范围内其在经济和社会方面都造成重大的公共卫生负担^[79]。EBVaGC作为一种特殊类型的GC, 具有独特的生物学行为。目前, 尽管对EBVaGC的研究很多, 但大多尚在实验室研究阶段, 一些新型的诊疗手段很难在临床推广应用, 且尚无临床诊疗规范与共识, 这也带来了新的机遇和挑战。

8 参考文献

- 1 Wesche-Soldato DE, Swan RZ, Chung CS, Ayala A. The apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis. *Curr Drug Targets* 2007; 8: 493-500 [PMID: 17430119 DOI: 10.2174/138945007780362764]
- 2 Rowe M, Fitzsimmons L, Bell AI. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Chin J Cancer* 2014; 33: 609-619 [PMID: 25418195 DOI: 10.5732/cjc.014.10190]

- 3 Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res* 2008; 68: 7693-7706 [PMID: 18829521 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 4 Imai S, Koizumi S, Sugiura M, Tokunaga M, Uemura Y, Yamamoto N, Tanaka S, Sato E, Osato T. Gastric carcinoma: monoclonal epithelial malignant cells expressing Epstein-Barr virus latent infection protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9131-9135 [PMID: 8090780 DOI: 10.1073/pnas.91.19.9131]
- 5 Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, Koike M, Mizutani S, Miyaki M, Hirai K. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73-81 [PMID: 8041121]
- 6 Rickinson AB, Long HM, Palendira U, Münz C, Hislop AD. Cellular immune controls over Epstein-Barr virus infection: new lessons from the clinic and the laboratory. *Trends Immunol* 2014; 35: 159-169 [PMID: 24589417 DOI: 10.1016/j.it.2014.01.003]
- 7 Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdirdar A, Anwar M, Hao Z, Kattoor J, Yoshiwara-Wakabayashi E, Eizuru Y, Rabkin CS, Akiba S. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 38-43 [PMID: 21654677 DOI: 10.1038/bjc.2011.215]
- 8 Burke AP, Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-380 [PMID: 2163534]
- 9 Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 757-768 [PMID: 15510157 DOI: 10.1038/nrc1452]
- 10 Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 803-821 [PMID: 14871955 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-0670-3]
- 11 Fukayama M, Hino R, Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma. *Cancer Sci* 2008; 99: 1726-1733 [PMID: 18616681 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00888.x]
- 12 Bae JM, Kim EH. Epstein-Barr Virus and Gastric Cancer Risk: A Meta-analysis With Meta-regression of Case-control Studies. *J Prev Med Public Health* 2016; 49: 97-107 [PMID: 27055546 DOI: 10.3961/jpmph.15.068]
- 13 Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma--viral carcinogenesis through epigenetic mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 198-216 [PMID: 18784828]
- 14 Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008; 99: 195-201 [PMID: 18271915 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00674.x]
- 15 Lee JH, Kim SH, Han SH, An JS, Lee ES, Kim YS. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 354-365 [PMID: 19335785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05775.x]

- 16 Jácome AA, Lima EM, Kazzi AI, Chaves GF, Mendonça DC, Maciel MM, Santos JS. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: a distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 150-157 [PMID: 27192582 DOI: 10.1590/0037-8682-0270-2015]
- 17 Wang Y, Luo B, Yan LP, Huang BH, Zhao P. Relationship between Epstein-Barr virus-encoded proteins with cell proliferation, apoptosis, and apoptosis-related proteins in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3234-3239 [PMID: 15929173 DOI: 10.3748/wjg.v11.i21.3234]
- 18 Wang Y, Zhang X, Chao Y, Jia Y, Xing X, Luo B. New variations of Epstein-Barr virus-encoded small RNA genes in nasopharyngeal carcinomas, gastric carcinomas, and healthy donors in northern China. *J Med Virol* 2010; 82: 829-836 [PMID: 20336720 DOI: 10.1002/jmv.21714]
- 19 Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, Land CE, Sato E. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994; 74: 805-809 [PMID: 8039108 DOI: 10.1002/1097-0142(19940801)74:3<805::AID-CNCR2820740304>3.0.CO;2-L]
- 20 Baas IO, van Rees BP, Musler A, Craanen ME, Tytgat GN, van den Berg FM, Offerhaus GJ. Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus infection and the p53 tumour suppressor pathway in gastric stump cancer compared with carcinoma in the non-operated stomach. *J Clin Pathol* 1998; 51: 662-666 [PMID: 9930069 DOI: 10.1136/jcp.51.9.662]
- 21 Chang MS, Lee JH, Kim JP, Kim HS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH. Microsatellite instability and Epstein-Barr virus infection in gastric remnant cancers. *Pathol Int* 2000; 50: 486-492 [PMID: 10886725 DOI: 10.1046/j.1440-1827.2000.01072.x]
- 22 Chen JN, Jiang Y, Li HG, Ding YG, Fan XJ, Xiao L, Han J, Du H, Shao CK. Epstein-Barr virus genome polymorphisms of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in gastric remnant carcinoma in Guangzhou, southern China, an endemic area of nasopharyngeal carcinoma. *Virus Res* 2011; 160: 191-199 [PMID: 21723347 DOI: 10.1016/j.virusres.2011.06.011]
- 23 Tan P, Yeoh KG. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2015; 149: 1153-1162.e3 [PMID: 26073375 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059]
- 24 Ksiai F, Ziadi S, Amara K, Korbi S, Trimeche M. Biological significance of promoter hypermethylation of tumor-related genes in patients with gastric carcinoma. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 128-133 [PMID: 19336228 DOI: 10.1016/j.cca.2009.03.044]
- 25 Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 529-537 [PMID: 21944426 DOI: 10.1016/j.prp.2011.07.004]
- 26 Matsusaka K, Kaneda A, Nagae G, Ushiku T, Kikuchi Y, Hino R, Uozaki H, Seto Y, Takada K, Aburatani H, Fukayama M. Classification of Epstein-Barr virus-positive gastric cancers by definition of DNA methylation epigenotypes. *Cancer Res* 2011; 71: 7187-7197 [PMID: 21990320 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1349]
- 27 Woellmer A, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus and host cell methylation: regulation of latency, replication and virus reactivation. *Curr Opin Virol* 2013; 3: 260-265 [PMID: 23567077 DOI: 10.1016/j.coviro.2013.03.005]
- 28 Niller HH, Tarnai Z, Decsi G, Zsedényi A, Bánáti F, Minarovits J. Role of epigenetics in EBV regulation and pathogenesis. *Future Microbiol* 2014; 9: 747-756 [PMID: 25046522 DOI: 10.2217/fmb.14.41]
- 29 Yau TO, Tang CM, Yu J. Epigenetic dysregulation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: disease and treatments. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6448-6456 [PMID: 24914366 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6448]
- 30 Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, Kaneda A. DNA methylation in gastric cancer, related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3916-3926 [PMID: 24744581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3916]
- 31 Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H, Fukayama M. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer Res* 2012; 72: 3445-3450 [PMID: 22761333 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3919]
- 32 Gulley ML. Genomic assays for Epstein-Barr virus-positive gastric adenocarcinoma. *Exp Mol Med* 2015; 47: e134 [PMID: 25613731 DOI: 10.1038/emmm.2014.93]
- 33 Lee J, van Hummelen P, Go C, Palescandolo E, Jang J, Park HY, Kang SY, Park JO, Kang WK, MacConaill L, Kim KM. High-throughput mutation profiling identifies frequent somatic mutations in advanced gastric adenocarcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e38892 [PMID: 22723903 DOI: 10.1371/journal.pone.0038892]
- 34 Wang K, Yuen ST, Xu J, Lee SP, Yan HH, Shi ST, Siu HC, Deng S, Chu KM, Law S, Chan KH, Chan AS, Tsui WY, Ho SL, Chan AK, Man JL, Foglizzo V, Ng MK, Chan AS, Ching YP, Cheng GH, Xie T, Fernandez J, Li VS, Clevers H, Rejto PA, Mao M, Leung SY. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014; 46: 573-582 [PMID: 24816253 DOI: 10.1038/ng.2983]
- 35 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- 36 Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2151-2157 [PMID: 17404099 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2746]
- 37 Inada R, Sekine S, Taniguchi H, Tsuda H, Katai H, Fujiwara T, Kushima R. ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2159-2168 [PMID: 25717252 DOI: 10.3748/wjg.v21.i7.2159]

应用要点

目前对EBVaGC的研究尚不明确,且尚无临床诊疗规范与共识,也带来了新的挑战和机遇,需进一步制定临床诊疗规范与共识来应用于临床诊疗。

■名词解释

Epstein-Barr病毒 (EBV): 又称人类疱疹病毒4型。在性病临床上是 Epstein 和 Barr 于 1964 年首次成功地将 Burkitt 非洲儿童淋巴瘤细胞通过体外悬浮培养而建株, 并在建株细胞涂片中用电镜观察到疱疹病毒颗粒, 故名 Epstein-Barr 病毒; EBV 相关性胃癌 (EBVaGC): 指 GC 细胞中存在 EB 病毒, 癌症基因组谱将 GC 分为 4 种亚型: EBV 阳性 (即 EBVaGC)、微卫星不稳定型、基因组稳定性和染色体不稳定型。EBVaGC 作为一个特定的亚型, 具有其独特的病理特点。

- 38 Wang DD, Chen YB, Pan K, Wang W, Chen SP, Chen JG, Zhao JJ, Lv L, Pan QZ, Li YQ, Wang QJ, Huang LX, Ke ML, He J, Xia JC. Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e40364 [PMID: 22808142 DOI: 10.1371/journal.pone.0040364]
- 39 Chen BZ, Lin XD, Chen G, Hu D, Zhu Q, Shi Y, Wang XJ, Jin SF, Wang HF, Zheng XW. Expression of long non-coding RNA SNHG8 in Epstein-Barr virus-related gastric cancer and clinical outcome. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2017; 46: 84-87 [PMID: 28173665]
- 40 Sullivan CS. New roles for large and small viral RNAs in evading host defences. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 503-507 [PMID: 18490927 DOI: 10.1038/nrg2349]
- 41 Marquitz AR, Mathur A, Shair KH, Raab-Traub N. Infection of Epstein-Barr virus in a gastric carcinoma cell line induces anchorage independence and global changes in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 9593-9598 [PMID: 22647604 DOI: 10.1073/pnas.1202910109]
- 42 Lung RW, Tong JH, To KF. Emerging roles of small Epstein-Barr virus derived non-coding RNAs in epithelial malignancy. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17378-17409 [PMID: 23979421 DOI: 10.3390/ijms140917378]
- 43 Marquitz AR, Mathur A, Chugh PE, Dittmer DP, Raab-Traub N. Expression profile of microRNAs in Epstein-Barr virus-infected AGS gastric carcinoma cells. *J Virol* 2014; 88: 1389-1393 [PMID: 24227849 DOI: 10.1128/JVI.02662-13]
- 44 Kim DN, Seo MK, Choi H, Kim SY, Shin HJ, Yoon AR, Tao Q, Rha SY, Lee SK. Characterization of naturally Epstein-Barr virus-infected gastric carcinoma cell line YCCEL1. *J Gen Virol* 2013; 94: 497-506 [PMID: 23175241 DOI: 10.1099/vir.0.045237-0]
- 45 Shinozaki A, Sakatani T, Ushiku T, Hino R, Isogai M, Ishikawa S, Uozaki H, Takada K, Fukayama M. Downregulation of microRNA-200 in EBV-associated gastric carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 4719-4727 [PMID: 20484038 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4620]
- 46 Liu Y, Yang W, Pan Y, Ji J, Lu Z, Ke Y. Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus (EBV) isolated from EBV-associated gastric carcinoma (EBVaGC). *Oncotarget* 2016; 7: 4903-4914 [PMID: 26716899 DOI: 10.18632/oncotarget.6751]
- 47 BenAyed-Guerfali D, Ayadi W, Miladi-Abdennadher I, Khabir A, Sellami-Boudawara T, Gargouri A, Mokdad-Gargouri R. Characteristics of Epstein-Barr virus variants associated with gastric carcinoma in Southern Tunisia. *Virol J* 2011; 8: 500 [PMID: 22047541 DOI: 10.1186/1743-422X-8-500]
- 48 Trimeche M, Ksiaa F, Ziadi S, Mestiri S, Hachana M, Gacem RB, Sriha B, Korbi S. Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Tunisia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1001-1007 [PMID: 19491698 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32831f1f53]
- 49 Herrera-Goepfert R, Akiba S, Koriyama C, Ding S, Reyes E, Itoh T, Minakami Y, Eizuru Y. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: Evidence of age-dependence among a Mexican population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6096-6103 [PMID: 16273633 DOI: 10.3748/wjg.v11.i39.6096]
- 50 Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; 137: 824-833 [PMID: 19445939 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.001]
- 51 Park ES, Do IG, Park CK, Kang WK, Noh JH, Sohn TS, Kim S, Kim MJ, Kim KM. Cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in gastric carcinoma patients receiving adjuvant chemotherapy and is not associated with EBV infection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 291-298 [PMID: 19118057 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0848]
- 52 Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhao X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci* 2010; 53: 524-530 [PMID: 20596921 DOI: 10.1007/s11427-010-0082-8]
- 53 Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol* 2015; 46: 1421-1434 [PMID: 25633561 DOI: 10.3892/ijo.2015.2856]
- 54 Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 1-7 [PMID: 27104020 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.1.1]
- 55 Chen JN, He D, Tang F, Shao CK. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 262-271 [PMID: 22392024 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318249c4b8]
- 56 Fels Elliott DR, Fitzgerald RC. Molecular markers for Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 437-445 [PMID: 23689523 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328362282f]
- 57 Shinkura R, Yamamoto N, Koriyama C, Shinmura Y, Eizuru Y, Tokunaga M. Epstein-Barr virus-specific antibodies in Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinoma cases in Japan. *J Med Virol* 2000; 60: 411-416 [PMID: 10686024 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9071(200004)60:4<411::AID-JMV8>3.0.CO;2-8]
- 58 Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60: 642-644 [PMID: 7860138 DOI: 10.1002/ijc.2910600513]
- 59 Huang T, Ji Y, Hu D, Chen B, Zhang H, Li C, Chen G, Luo X, Zheng XW, Lin X. SNHG8 is identified as a key regulator of Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer by an integrative analysis of lncRNA and mRNA expression. *Oncotarget* 2016; 7: 80990-81002 [PMID: 27835598 DOI: 10.18632/oncotarget.13167]
- 60 Chen T, Xu XY, Zhou PH. Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin J Cancer* 2016; 35: 49 [PMID: 27233623 DOI: 10.1186/s40880-016-0111-5]

- 61 Lee JY, Kim KM, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like early gastric carcinomas and endoscopic submucosal dissection: case series. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1365-1370 [PMID: 24574813 DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1365]
- 62 Lin J, Gilbert J, Rudek MA, Zwiebel JA, Gore S, Jiemjit A, Zhao M, Baker SD, Ambinder RF, Herman JG, Donehower RC, Carducci MA. A phase I dose-finding study of 5-azacytidine in combination with sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6241-6249 [PMID: 19789320 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0567]
- 63 Zhang B, Wang F, Dai L, Cai H, Zhan Y, Gang S, Hu T, Xia C, Zhang B. Lentivirus-mediated PLC γ 1 gene short-hairpin RNA suppresses tumor growth and metastasis of human gastric adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 8043-8054 [PMID: 26811493 DOI: 10.18632/oncotarget.6976]
- 64 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 65 Zhang NN, Chen JN, Xiao L, Tang F, Zhang ZG, Zhang YW, Feng ZY, Jiang Y, Shao CK. Accumulation Mechanisms of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) Regulatory T Cells in EBV-associated Gastric Carcinoma. *Sci Rep* 2015; 5: 18057 [PMID: 26673957 DOI: 10.1038/srep18057]
- 66 Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med* 2007; 13: 108-116 [PMID: 17257897 DOI: 10.1016/j.molmed.2007.01.003]
- 67 Böger C, Behrens HM, Mathiak M, Krüger S, Kalthoff H, Röcken C. PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients. *Oncotarget* 2016; 7: 24269-24283 [PMID: 27009855 DOI: 10.18632/oncotarget.8169]
- 68 Fontana E, Smyth EC. Novel targets in the treatment of advanced gastric cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 113-125 [PMID: 26929787 DOI: 10.1177/1758834015616935]
- 69 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-39 [PMID: 24094768 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5]
- 70 Kenney SC, Mertz JE. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein-Barr virus. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 60-68 [PMID: 24457012 DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.01.002]
- 71 Tikhmyanova N, Schultz DC, Lee T, Salvino JM, Lieberman PM. Identification of a new class of small molecules that efficiently reactivate latent Epstein-Barr Virus. *ACS Chem Biol* 2014; 9: 785-795 [PMID: 24028149 DOI: 10.1021/cb4006326]
- 72 Westphal EM, Blackstock W, Feng W, Israel B, Kenney SC. Activation of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by radiation and sodium butyrate in vitro and in vivo: a potential method for treating EBV-positive malignancies. *Cancer Res* 2000; 60: 5781-5788 [PMID: 11059774]
- 73 Ghosh SK, Perrine SP, Williams RM, Faller DV. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. *Blood* 2012; 119: 1008-1017 [PMID: 22160379 DOI: 10.1182/blood-2011-06-362434]
- 74 Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, Kim KM, Corvalan AH, Matsuo K, Yu J, Sung JJ, Herrera-Goepfert R, Meneses-Gonzalez F, Kijima Y, Natsugoe S, Liao LM, Lissowska J, Kim S, Hu N, Gonzalez CA, Yatabe Y, Koriyama C, Hewitt SM, Akiba S, Gulley ML, Taylor PR, Rabkin CS. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut* 2014; 63: 236-243 [PMID: 23580779 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304531]
- 75 van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJ, Middeldorp JM, van den Brule AJ, Meijer CJ, Bloemena E. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 664-670 [PMID: 14966089 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.061]
- 76 Gulley ML, Pulitzer DR, Eagan PA, Schneider BG. Epstein-Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. *Hum Pathol* 1996; 27: 20-27 [PMID: 8543306 DOI: 10.1016/S0046-8177(96)90133-1]
- 77 Chang MS, Lee HS, Kim CW, Kim YI, Kim WH. Clinicopathologic characteristics of Epstein-Barr virus-incorporated gastric cancers in Korea. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 395-400 [PMID: 11432666 DOI: 10.1078/0344-0338-00052]
- 78 Wang X, Zhang Y, Jiang L, Zhou F, Zhai H, Zhang M, Wang J. Interpreting the distinct and shared genetic characteristics between Epstein-Barr virus associated and non-associated gastric carcinoma. *Gene* 2016; 576: 798-806 [PMID: 26584536 DOI: 10.1016/j.gene.2015.11.010]
- 79 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]

同行评价

本文选题新颖, 文章脉络清晰, 对EBVaGC的流行病学、临床病理特征、发病机制、治疗及预后等方面做了详细的综述, 对加深EBVaGC的认识有很大意义, 对临床有一定参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



酒精性肝病研究进展

刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华

背景资料

在我国, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)已成为引起肝脏损害的第二大病因。ALD已经成为影响人民健康的消化系统常见疾病。本文主要通过对其发病机制及治疗方面的综述, 使人们能够认识和了解此疾病。引导人们在日常生活中, 注意自己生活方式和生活习惯, 及时发现及预防此疾病。

刘国涛, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华, 中国人民解放军火箭军总医院肝胆外科 北京市 100088

朱玉翠, 潍坊医学院医学检验学系 山东省潍坊市 261053

刘国涛, 在读硕士, 主要从事肝胆胰疾病的研究。

作者贡献分布: 此参考文献由刘国涛、张涛、王进、闫涛及吕伟搜索; 此文章由刘国涛与朱玉翠编写; 文章由刘国涛与周丁华整理。

通讯作者: 周丁华, 主任医师, 博士生导师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 中国人民解放军火箭军总医院肝胆外科。zhoudh@sina.com

收稿日期: 2017-03-04

修回日期: 2017-04-05

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

Advances in research of alcoholic liver disease

Guo-Tao Liu, Yu-Cui Zhu, Tao Zhang, Jin Wang, Tao Yan, Wei Lv, Ding-Hua Zhou

Guo-Tao Liu, Tao Zhang, Jin Wang, Tao Yan, Wei Lv, Ding-Hua Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, the Rockets Army General Hospital of PLA, Beijing 100088, China

Yu-Cui Zhu, Department of Laboratory Medicine, Weifang Medical College, Weifang 261053, Shandong Province, China

Correspondence to: Ding-Hua Zhou, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the Rockets Army General Hospital of PLA, 16 Xijiekouwai Avenue, Xicheng District, Beijing 100088, China. zhoudh@sina.com

Received: 2017-03-04

Revised: 2017-04-05

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

Alcoholic liver disease (ALD) is a chronic liver disease, and it includes hepatic steatosis, alcoholic steatohepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver failure. Many factors are thought to contribute to the development of ALD, particularly oxidative stress, generation of reactive oxygen species during alcohol metabolism, adipokines from visceral adipose tissue, and endotoxin derived from the gut. Currently, although the pathogenesis of ALD has been widely investigated, the precise mechanisms remain to be elucidated. With the improvement of human living standard and the change of lifestyle in China, the population of alcoholics has increasingly risen, and alcohol consumption ranks second among the etiologies of liver disease. Therefore, ALD treatment has attracted widespread attention. This paper will review the latest research on the risk factors and treatment of ALD.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic liver disease; Pathogenesis; Treatment

Liu GT, Zhu YC, Zhang T, Wang J, Yan T, Lv W, Zhou DH. Advances in research of alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1382-1388 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1382.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1382>

摘要

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是

同行评议者

陈茂伟, 教授, 广西医科大学第一附属医院质量管理办公室; 郭卉, 主任医师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆外科; 张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

相关报道
一些研究全面的介绍了ALD的发病机制及治疗方面的新进展,而本文介绍了ALD常规药物治疗及中草药治疗方面安全性及有效性。

一种慢性肝脏疾病,包括肝脂肪变性、酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌和肝衰竭。许多因素被认为能促进ALD的发展,特别是氧化应激,在酒精代谢期间活性氧物质的产生,来自内脏脂肪组织的脂肪因子和来自肠道的内毒素等。目前,ALD的发病机制已被广泛研究,精确的机制尚待阐明。在我国随着人类生活水平提高和生活方式的改变,人群中的嗜酒者的比率逐年上升,乙醇已成为导致肝脏损害的第二大原因。因此,ALD相关治疗也受到人们的广泛关注。在本文中,我们就ALD的发病机制、治疗等方面的最新研究进展作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性肝病; 发病机制; 治疗

核心提要: 本文全面概括了酒精性肝病的最新发病机制及治疗方面的研究。通过酒精性肝病在氧化应激、缺氧、基因等机制方面的新研究,寻找治疗酒精性肝病的新方法。而目前,对于中、草药方面治疗酒精性肝病已成为目前研究的热点之一。

刘国涛, 朱玉翠, 张涛, 王进, 闫涛, 吕伟, 周丁华. 酒精性肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1382-1388
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1382.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1382>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期饮酒所致的慢性肝病,病变初期表现为脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化,严重酗酒者可诱发广泛肝细胞坏死甚至肝功能衰竭,该病是我国常见肝病之一,严重危害人们的健康^[1]。酒精是引起西方国家肝硬化的最主要原因。在我国随着嗜酒者人数增加,酒精也成为引起肝脏损害的第二大病因。ALD初期缺乏特异性诊断,发现时已处于疾病的晚期阶段,死亡率及并发症较高。ALD的致病因素单一,但发病机制较为复杂,目前也没有确切的药物能够彻底治愈该疾病。因此,对ALD新的治疗和预防措施已成为目前肝病研究的热点。

1 ALD的流行病学

嗜酒已经成为当今世界上日益严重的公共卫

生问题。在我国,随着经济社会的发展和生活水平改善,酒产量和饮酒率逐年上升。1978年,我国白酒产量已达143.74万吨;1996年我国白酒达801.3万吨^[2];2001年达到3069.87万吨,酒产量呈逐年递增趋势。在我国的一项大学生饮酒状况的调查中显示,男、女饮酒率分别为66.1%和34.2%,频繁饮酒率为5.7%和4.3%,过量饮酒率为37.4%和11.6%,重度过量饮酒率为2.8%和0.9%^[3]。酒精对肝脏有明显的毒性作用,其已经跻身于在世界上疾病发病率和死亡率的主要原因之一。ALD的患病率在过去几年有所增加,与西方国家及亚洲国家的酒精消费量不断增加相关^[4]。根据世界卫生组织2011年的报告,长期饮酒每年导致约250万人死亡,大多与ALD相关^[5]。在北美洲有1%的人群患有ALD,在美国ALD已经成为肝移植的第二大适应证^[6]。而在拉美地区酒精所引起的急性或慢性疾病导致了每年成千上万人的死亡和数以百万计人的健康受损,且女性的酒类消费增长速度已经超过了男性^[7]。ALD已成为我国常见病和多发病之一。但我国对ALD大规模流行病学调查缺乏,需要进一步完善。

2 ALD的发病机制

2.1 乙醇及其代谢产物的毒性作用 肝脏是乙醇代谢的主要器官,90%的乙醇摄入量由肝脏代谢^[8]。乙醇代谢的主要途径是通过乙醛在细胞溶质中的醇脱氢酶。乙醛由乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)代谢。酒精过度摄入导致乙醛含量增加。而乙醛积累的原因是ALDH的相对缺乏^[9]。乙醛具有高度反应性的,可以形成各种蛋白质和DNA加合物^[10]。而乙醛蛋白加合物和DNA加合物,影响蛋白质功能,引起酶失活、DNA修复蛋白功能障碍、脂质过氧化及线粒体破坏等损害肝细胞^[11]。加合物可作为抗原,通过免疫反应产生相关抗体,引起肝脏组织细胞炎症、坏死及纤维组织增生。饮酒再增加肝纤维化和肝硬化的风险同时,导致相应并发症的发生率增加。而近期研究^[12]发现:乙醇可调节脂肪代谢相关的转录因子,这些转录因子的活化可促进脂肪合成和抑制脂肪分解,如脂联素、腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ等脂质代谢通路转录因子的调控作用。通过调控上述各类代谢通

■ 创新盘点

与其他关于ALD的文章相比, 本文比较系统全面地介绍了ALD的发病机制及治疗, 并将其最新的研究成果进行归纳和总结, 将ALD目前在治疗方面的热点加以叙说。

路可促进脂肪合成基因表达、抑制脂肪的氧化分解, 导致肝细胞内脂质过度沉积^[12]。乙醛还通过增加肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)中胶原的表达促进纤维化发生。HSC还可以通过各种促纤维化介质[转化生长因子 β 、血小板衍生生长因子、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、血管紧张素II和瘦蛋白]被嗜中性粒细胞、受损的肝细胞和活化的库普弗细胞激活^[13]。

2.2 氧化应激 急、慢性酒精摄入再增加了活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 提高了脂质、蛋白质和DNA的过氧化作用。正常的肝脏组织中含有保护性抗氧化物质, 如谷胱甘肽、维生素A、维生素C、维生素E等。而研究^[14]表明: ROS形成和抗氧化剂活性的降低, 特别是谷胱甘肽的抗氧化活性降低, 加重肝线粒体结构和功能损害, 加重肝脏损伤, 促进ALD发展。长期大量饮酒能够导致机体内促氧化剂的增多和抗氧化剂的减少, 促发肝脏氧化应激, 最终导致肝细胞的死亡或凋亡。乙醇不仅可以增加肝细胞中的ROS, 而且通过增加他们的产生, 来减少他们的抗氧化剂来加重对肝脏的损伤。而ROS对蛋白质的氧化修饰可使其活性降低, 甚至引起蛋白质部分不折叠、疏水基暴露等结构改变, 最终导致蛋白质水解甚至诱发ERS^[15]。而氧化应激状态下, 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)活化, 进一步加强诱导型一氧化氮合酶的表达及消化应激反应, 从而来加重肝脏损伤^[16]。氧化应激及脂质过氧化物MDA均可使NF- κ B活化, 活化的NF- κ B可与环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)启动子上的NF- κ B结合位点结合, 促进COX-2的表达, 进而促进花生四烯酸代谢反应, 使前列腺素、白三烯、血栓素等多种生物活性分子释放增多, 具有一定的炎症因子和炎症细胞趋化作用, 促进肝组织炎症反应^[16]。

2.3 内毒素 ALD时, 肠内细菌会过度生长、肠黏膜通透性增加、肠细菌移位及正常的免疫功能受到抑制等^[17]。然而, 慢性酒精中毒可诱导低水平肠源性内毒素血症, 增加了小肠的通透性, 致使革兰氏阴性菌脂多糖进入肝门循环, 加重酒精性肝损害^[18]。其机制可能是内毒素与库普弗细胞相互作用, 增加了机体过氧化物和细胞因子产生增多并释放入血, 导致肝脏损伤进一步加重^[19]。细菌过载和肠道通透性

增加导致细菌性脂肪酶(lipase, LPS)对门静脉循环和肝脏负荷增加。LPS与库普弗细胞上的TLR4相互作用, 激活含Toll/IL-1结构域的衔接子诱导干扰素- β /IRF-3信号通路, 导致促炎细胞因子即肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)。而在ALD患者的血清中的TNF- α 水平增加, 与疾病的严重程度相关。研究^[12]表明内毒素进入肝脏后, 脂多糖与库普夫细胞表面CD14受体结合, 激活NF- κ B, 释放炎症因子TNF- α 、IF- 1β 等导致细胞凋亡, 同时CD14可通过与Toll样受体4结合, 向细胞内传导信号, 促发一系列级联反应, 启动并加重炎症反应。库普夫细胞不仅可以生成多种炎症因子和活性氧物质, 还参与到氧化应激和脂质过氧化过程中, 诱导肝内星形细胞的异常活化, 促进ALD发生发展^[20]。

2.4 营养状况 在营养充足的情况下, 饮酒量控制在一定范围不会引起肝脏损伤或者很轻微。长期大量饮酒的人群, 常伴随叶酸、维生素B6和维生素B12等人体必需营养成分的缺失, 这些成分的缺失可减少肝脏S腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)含量, 影响肝脏的合成代谢能力。SAM作为抗氧化剂, 其缺陷常发生在ALD的早期阶段。而有研究^[21]表明SAM可激活胱硫醚 β 合成酶(cystathionine β synthetase, CBS)的活性, 减轻同型半胱氨酸血症, 进而通过抑制ER应激反应诱发的肝细胞凋亡的作用来改善酒精所致的肝损伤。大部分ALD患者有锌的缺乏。动物实验证明锌缺乏能够增加酒精诱导的肝损伤、损害肠道屏障功能, 导致内毒素诱导的细胞因子产生。在小鼠模型中, 乙醇暴露能降低血浆瘦素水平^[22], 刺激白色脂肪组织脂解^[23], 并抑制肝脂肪氧化。锌还具有抗氧化的性能。补锌可以重新激活NHF-4 α 和PPAR- α 逆转酒精导致的脂肪变性。此外, 肥胖和酒精滥用可发挥协同作用加重肝细胞损害, 增加ALD发生的风险。

2.5 缺氧 乙醇吸收能增强肝细胞的氧消耗, 因为代谢途径需要更多的氧。由于乙醇主要在肝组织的中心小叶区域代谢, 对氧气的需求增加导致这些区域的相对缺氧, 导致中心的肝小叶坏死。另外, 乙醇输注到门静脉中可引起肝脏中的血管收缩, 其可以进一步增强中心小叶缺氧, 并且乙醇诱导的血管收缩受两种内皮衍生的血管活性因子-内皮素-1和硝酸盐氧化物^[14]。

组织缺氧通过降低蛋白酶体中的HIF降解来增加肝细胞中转录因子HIF的水平. HIF调节许多参与肝脏炎症、脂肪变性、纤维化、血管生成和肿瘤发生的基因, 并加速ALD的进展^[24].

2.6 其他 目前认为乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒与ALD发生呈协同关系. 二者同时发生可加重肝脏损害的炎症反应, 加速肝硬化和肝细胞癌的发生, 对ALD患者预后产生不良影响. 近年来, 多项研究^[25]表明: 脂联素、沉默信息调控因子1(silent mating type information regulation 1, SIRT1)、AMPK等多种调脂因子也参与ALD的发生发展. 酒精摄入后可能通过抑制脂联素-SIRT1-AMPK信号轴使其下游调脂分子表达异常, 使脂质代谢异常, 从而促进ALD的发生发展^[10]. 最近通过外周血细胞分离DNA全基因组研究^[26]表明: 酒精摄入可以引起DNA甲基化的广泛变化. 基因转录也被组蛋白脱乙酰化沉默. 特别是SIRT、NAD⁺依赖性III类组蛋白脱乙酰酶, 不仅修饰组蛋白, 而且使许多其他蛋白质的乙酰化, 在调节肝细胞中的基因转录, 脂质代谢和炎症中起关键作用. 酒精能降低SIRT1基因和蛋白质表达水平, 并抑制其脱乙酰酶活性, 引起组蛋白和其他蛋白质(如p53)的高度乙酰化, 导致肝基因表达、脂肪变性、炎症和致癌作用的紊乱^[10].

3 ALD治疗

3.1 戒酒 戒酒是ALD患者最关键和最有效的治疗方式. 戒酒能限制肝脂肪变性(hepatic steatosis, HS)的发展, 并防止进一步的肝损伤, 纤维化和HCC的可能性. Child-Pugh A级的ALD患者戒酒后5年生存率可超过80%, Child-Pugh B、C级患者在戒酒后也能使5年生存率从30%提高至60%. ALD患者药物治疗联合心理社会干预能够使患者重视ALD的严重性并逐渐戒酒. 据报道^[27], 戒酒不仅能改善ALD患者的预后, 并通过减少门静脉压力和组织病变预防进展为肝硬化. 吸烟是ALD严重程度的独立危险因素. 因此, 生活方式的改变包括戒烟、合理膳食和体质量控制, 能够减少ALD发生的风险.

3.2 营养支持 营养支持的目的主要是通过肠内或肠外途径提供患者所需的营养物质, 促进体内的合成代谢过程, 以维持人体的代谢和生理功能. 营养补充能够提供能量, 蛋白质和营养摄入以支持肝细胞再生^[28]. 可以给予高热量、高

蛋白、低脂饮食及维生素等, 建议ALD患者每天摄取1.5 g/kg和35-40 kcal/kg的蛋白质^[29]. 微量元素补充也相当重要. 动物实验中证实: 补充锌能增强ADH活性和抑制CYP2E1来改善ALD^[30]. 有研究^[31]提出: SAM治疗ALD对转氨酶、肝纤维化、血脂的改善可能有效, 对Child-Pugh A级、Child-Pugh B级酒精性肝硬化患者生存率可能有效. SAM可确保肝细胞内谷氨酸的储存, 降低肝脏对氧化剂所致肝损伤的敏感性, 提高肝脏脂肪代谢水平. SAM目前主要用于临床试验, 其对ALD具体疗效还需要进一步论证.

3.3 药物治疗 皮质类固醇是人们研究治疗酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)的药物之一. 其基本的作用机制被认为是皮质类固醇通过减少TNF- α 、IL-6和IL-8来改善特征性炎症反应的能力, 并且还抑制乙醛加合物的形成代谢物具有抑制胶原蛋白^[32]. 对于严重AH患者, 经过糖皮质激素治疗后死亡率仍较高. 己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂, 具有拮抗炎性细胞因子作用, 可降低TNF- α 在效应细胞因子中表达, TNF- α 在AH的发病过程中起重要作用. PTX也已被认为是皮质类固醇治疗重症酒精性肝炎患者的合适替代物^[33]. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR- α)是核受体超家族的成员, 主要在肝脏中表达, 参与脂肪酸(fatty acid, FA)氧化、FA运输和出口的基因转录的调节游离脂肪酸. 对ALD的抗炎症具有阳性功效和降血脂作用以及FA氧化的诱导^[34]. PPAR- α 激动剂已被评估为对ALD患者的治疗方法. 最近报告称^[35]卡维地洛、 β -阻断剂能够通过减少肝甘油三酯(triglyceride, TG)水平和肝细胞内的脂滴通过下调脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白1和上调PPAR- α 减弱的酒精性肝炎的发展. 二甲双胍最近也被发现可通过降低脂肪蓄积来改善HS和肝损伤.

3.4 肝移植 肝移植被认为是终末期ALD的最终治疗选择. 在美国ALD也成为肝移植的第二大适应证. ALD患者应在戒酒6 mo后应进行肝移植以避免组织损伤^[36]. 但移植后患者再饮酒问题也值得重视, 可导致ALD复发. 有报道^[37]称肝移植后的ALD复发是常见的, 通常发生率在10%-52%. ALD患者肝移植后5年和10年生存

应用要点

本文全面概括了ALD的治疗方法, 在常规应用药物治疗的同时, 注意生活习惯改变及加强营养支持. 而目前, 中、草药治疗ALD方面的研究, 已经受到人们的广泛关注, 其可能成为将来治疗或治愈ALD的新方法.

同行评价

本文研究内容较丰富, 领域内热点问题综述较为全面。

率、移植后的生活质量的改善与其他病因接受肝移植相似^[38]。肝移植成功后也存在其他并发症的风险。有报道^[39]指出肝移植术后可能大大增加患者心血管疾病并发症的概率。

3.5 中药 近年来运用中药治疗ALD成为研究的一大热点。水飞蓟素治疗肝脏疾病的最常见药物之一。水飞蓟素提取物通过阻止I型胶原和减少组织纤维化来延缓酒精诱导的肝纤维化则发展。水飞蓟素和SAM的组合在ALD患者中得到了很好的评价^[40], 受到广泛关注。甜菜碱能增加SAM, 使肝细胞SAM正常化。红参含有丰富的人参皂苷, 通过抑制脂肪生成途径和在饮酒的小鼠中的AMPK-SIRT1活化, 显示改善慢性酒精诱导的组织病理变化和肝TG含量^[41]。红参也降低了小鼠中高脂肪饮食的酒精消耗引起的TNF- α 和IL-1 β 的水平^[42]。小柴胡丹及丹参等, 可通过解酒舒肝、促进血液循环等改善ALD的病理变化。草药861(herbal medicine 861, HM 861)由10种中草药组成, 包括丹参、黄芪和浮游植物^[43]。HM861已经显示抑制慢性肝病患者HSC增殖和HSC凋亡的诱导^[44]。中药改善肝脏功能明显, 但其成分复杂, 应用于临床仍需要大量基础和临床实验研究。

3.6 肠道微生物 改变肠道微生物群可以被认为是治疗ALD的新方法。通过使用益生菌、益生元、抗生素或粪便微生物群移植重建微生物群的平衡可以有效地防止可能由肠道微生物群的ALD相关变化引起的细菌移位和有害的炎症反应, 并且可以预防疾病进展到严重的疾病, 如肝硬化、纤维化或肝细胞癌^[45]。益生菌能促进抗炎环境, 维持肠屏障完整性, 同时抑制细菌移位和内毒素产生^[46]。益生元和抗生素能促进肠道内环境稳定的重建。其中, 益生元到达大肠, 有利于肠道有益细菌生长, 提高身体对入侵病原体的低抗性。而抗生素是抗微生物剂, 其可以减少有害细菌的数量, 减少释放的脂多糖的量并减少相关的炎症反应, 来减少对肝脏损害。其可作为ALD的潜在治疗选择。

3.7 新治疗靶点 研究^[47]发现CXCL趋化因子的含量增加与ALD的严重性、门静脉高压的程度和患者的存活相关。CXCL趋化因子尤其是IL-8和人生长调节致癌基因- α 在酒精性肝炎患者中表达明显上调。骨桥蛋白是细胞外基质蛋白在酒精性肝炎中显著上调, 类似于其他CXCL趋化因子^[48]。内源性大麻素受体参与ALD^[49]。

大麻素受体1型是纤维化的启动子, 而大麻素受体2型是抑制剂^[50]。在酒精性肝炎患者中IL-22R1表达是上调的。在长期酒精喂养的小鼠模型中, IL-22重组蛋白激活肝信号转导和转录激活因子3和增加酒精性脂肪肝、肝损伤和肝脏氧化应激^[9]。因此, 骨桥蛋白抑制剂、大麻素受体激动剂、CXCL趋化因子、IL-22也成为是ALD潜在的治疗选择。

4 结论

虽然, 目前ALD的研究已取得一定进展, 但也面临很多问题。其发病机制较为复杂, 但多种机制之间存在争议。尚没有完全准确的机制能够解释ALD发生、进展的过程。而越来越多ALD的新靶点被发现, 开始研究用于治疗ALD。但其具体治疗效果尚不明确, 还需要进一步研究、完善。近几年, 中草药已成为研究治疗ALD的一大热点。但其具体疗效还需要进行的系统评价。

5 参考文献

- 1 The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of alcoholic liver disease: an up-dated and revised edition. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 167-170 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2010.04.014]
- 2 Tian C, Wang JQ. Analysis of the development status and trend of China's liquor industry. *Beifang Jingji* 2012; (1): 108-109
- 3 季成叶. 我国大学生过量饮酒行为流行现状. *中国学校卫生* 2010; 31: 1157-1160
- 4 Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2013; 59: 160-168 [PMID: 23511777 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.007]
- 5 World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2011. Available from: URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf
- 6 Tan HH, Virmani S, Martin P. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 484-498 [PMID: 19787655 DOI: 10.1002/MSJ.20135]
- 7 Monteiro MG. Alcohol and public health in Latin America: how to prevent a health disaster? *Adicciones* 2013; 25: 99-105 [PMID: 23748937 DOI: 10.20882/adicciones.56]
- 8 Everitt H, Hu M, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Zhang R, Yin H, Choi A, Bennett ES, You M. Ethanol administration exacerbates the abnormalities in hepatic lipid oxidation in genetically obese mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G38-G47 [PMID: 23139221 DOI: 10.1152/ajpgi.00309.2012]

- 9 Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 445-456 [PMID: 27373608 DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.004]
- 10 You M, Jogasuria A, Taylor C, Wu J. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4: 88-100 [PMID: 26005675]
- 11 Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35: 297-306 [PMID: 11580156 DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00142-8]
- 12 高潇雪, 刘立新. ALD流行病学及发病机制研究进展. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2016; 6: 62-65
- 13 Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and Management of Alcoholic Liver Disease. *Dig Dis* 2016; 34: 347-355 [PMID: 27170388 DOI: 10.1159/000444545]
- 14 Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatol Res* 2017; 47: 70-79 [PMID: 27138729 DOI: 10.1111/hepr.12736]
- 15 Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2014; 79: 135-144 [PMID: 24861526 DOI: 10.1016/j.rgm.2014.03.001]
- 16 Zhou JY, Jiang ZA, Zhao CY, Zhen Z, Wang W, Nanji AA. Long-term binge and escalating ethanol exposure causes necroinflammation and fibrosis in rat liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 213-222 [PMID: 23009062 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01936.x]
- 17 Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1321-1329 [PMID: 20238398 DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1321]
- 18 Bala S, Marcos M, Gattu A, Catalano D, Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS One* 2014; 9: e96864 [PMID: 24828436 DOI: 10.1371/journal.pone.0096864]
- 19 Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 465-474 [PMID: 21571602 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.01.017]
- 20 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- 21 Bai B, He Q, Tang W, Tang QY, Huang S. S-adenosyl methionine treatment for alcoholic liver disease: a systematic review. *Zhongguo Ganzhangbing Zazhi* 2012; 4: 1-9
- 22 Wei X, Shi X, Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Sun W, Yin X, Bogdanov B, Kim S, McClain C, Zhou Z, Zhang X. Chronic alcohol exposure disturbs lipid homeostasis at the adipose tissue-liver axis in mice: analysis of triacylglycerols using high-resolution mass spectrometry in combination with in vivo metabolite deuterium labeling. *PLoS One* 2013; 8: e55382 [PMID: 23405143 DOI: 10.1371/journal.pone.0055382]
- 23 Zhong W, Zhao Y, Sun X, Song Z, McClain CJ, Zhou Z. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One* 2013; 8: e76522 [PMID: 24155903 DOI: 10.1371/journal.pone.0076522]
- 24 Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. *Hepatology* 2012; 55: 622-633 [PMID: 22120903 DOI: 10.1002/hep.25497]
- 25 Sugimoto K, Takei Y. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Hepatol Res* 2016; 20: 445-456 [PMID: 27138729 DOI: 10.1111/hepr.12736]
- 26 Zhang R, Miao Q, Wang C, Zhao R, Li W, Haile CN, Hao W, Zhang XY. Genome-wide DNA methylation analysis in alcohol dependence. *Addict Biol* 2013; 18: 392-403 [PMID: 23387924 DOI: 10.1111/adb.12037]
- 27 Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Aricó S, di Orio F. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 657-664 [PMID: 7672043 DOI: 10.1007/BF01719277]
- 28 Hirsch S, de la Maza MP, Gattás V, Barrera G, Petermann M, Gotteland M, Muñoz C, Lopez M, Bunout D. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 434-441 [PMID: 10511325 DOI: 10.1080/07315724.1999.10718881]
- 29 Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 63-81 [PMID: 21317995 DOI: 10.1177/1756283X10378925]
- 30 Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ. Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *Am J Pathol* 2005; 166: 1681-1690 [PMID: 15920153 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62478-9]
- 31 Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z. The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G625-G633 [PMID: 20167873 DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2009]
- 32 Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8-23 [PMID: 26755857 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.8]
- 33 De B, Mandal S, Sau D, Mani S, Chatterjee S, Mondal S, Bhattacharya K, Sil K, Bhattacharya R. Pentoxifylline Plus Prednisolone versus Pentoxifylline Only for Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 810-816 [PMID: 25328799 DOI: 10.4103/2141-9248.141562]
- 34 Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8-23 [PMID: 26755857 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.8]
- 35 Liu J, Takase I, Hakucho A, Okamura N, Fujimiya T. Carvedilol attenuates the progression of alcohol fatty liver disease in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1587-1599 [PMID: 22413959 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01773.x]
- 36 Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, Abdulkader I,

- Forteza J, Bustamante M, Varo E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 793-798 [PMID: 12044530 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00047-8]
- 37 Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, Fabre JM, Navarro F, Blanc P, Domergue J, Eledjam JJ, Larrey D. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003; 38: 629-634 [PMID: 12713874 DOI: 10.1016/S0168-8278(03)00088-6]
- 38 Varma V, Webb K, Mirza DF. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4377-4393 [PMID: 20845504 DOI: 10.3748/wjg.v16.i35.4377]
- 39 Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, Neuberger J. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010; 10: 138-148 [PMID: 19951276 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x]
- 40 Testino G, Leone S, Ansaldi F, Borro P. Silymarin and S-adenosyl-L-methionine (SAME): two promising pharmacological agents in case of chronic alcoholic hepatothopathy. A review and a point of view. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 341-356 [PMID: 24212353]
- 41 Han JY, Lee S, Yang JH, Kim S, Sim J, Kim MG, Jeong TC, Ku SK, Cho IJ, Ki SH. Korean Red Ginseng attenuates ethanol-induced steatosis and oxidative stress via AMPK/Sirt1 activation. *J Ginseng Res* 2015; 39: 105-115 [PMID: 26045683 DOI: 10.1016/j.jgr.2014.09.001]
- 42 Hong M, Kim SW, Han SH, Kim DJ, Suk KT, Kim YS, Kim MJ, Kim MY, Baik SK, Ham YL. Probiotics (Lactobacillus rhamnosus R0011 and acidophilus R0052) reduce the expression of toll-like receptor 4 in mice with alcoholic liver disease. *PLoS One* 2015; 10: e0117451 [PMID: 25692549 DOI: 10.1371/journal.pone.0117451]
- 43 Wang L, Wang BE, Wang J, Xiao PG, Tan XH. Herbal compound 861 regulates mRNA expression of collagen synthesis- and degradation-related genes in human hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1790-1794 [PMID: 18350612 DOI: 10.3748/wjg.14.1790]
- 44 You H, Wang B, Wang T. [Proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells and effects of compound 861 on liver fibrosis]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2000; 8: 78-80 [PMID: 10861108]
- 45 Suk KT, Kim MY, Baik SK. Alcoholic liver disease: treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12934-12944 [PMID: 25278689 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12934]
- 46 Malaguarnera G, Giordano M, Nunnari G, Bertino G, Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16639-16648 [PMID: 25469033 DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16639]
- 47 Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García-Pagán JC, Bosch J, Arroyo V, Ginès P, Caballería J, Bataller R. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 1639-1650 [PMID: 19208360 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.056]
- 48 Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45: 306-320 [PMID: 16797773 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.04.013]
- 49 Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 77-84 [PMID: 23855300 DOI: 10.1111/jgh.12030]
- 50 Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, Brown RS. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 790-801 [PMID: 24612021 DOI: 10.1111/apt.12673]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景

许佐明, 浦 润

许佐明, 浦润, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

浦润, 右江民族医学院附属医院肝胆外科 广西壮族自治区百色市 533000

许佐明, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由许佐明完成; 浦润审校.

通讯作者: 浦润, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 533000, 广西壮族自治区百色市城乡路98号, 右江民族医学院附属医院肝胆外科. pujianym@163.com
电话: 0776-2853272

收稿日期: 2017-03-27

修回日期: 2017-04-11

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer

Zuo-Ming Xu, Jian Pu

Zuo-Ming Xu, Jian Pu, Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian Pu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Jian Pu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, 98 Rural Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. pujianym@163.com

Received: 2017-03-27

Revised: 2017-04-11

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

Abnormal polypeptides produced during the processing of a variety of proteins in cancer cells are presented by major histocompatibility complex class I molecules to stimulate tumor specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) to produce immune reactions to tumor. However, various factors in hepatocellular carcinoma inhibit the function of CTLs or result in a non-functional state. In recent years, great progress has been made on the research of how to reactivate and enhance the function of CTLs in liver cancer. In this paper, we review the recent advances in CTLs related immunotherapy with regard to its ability to enhance antigen presentation and directly induce immune responses.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Cytotoxic T lymphocytes; Immune reaction

Xu ZM, Pu J. New perspectives of CTLs related immunotherapy in treatment of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1389-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1389>

摘要

癌细胞内多种蛋白加工处理所产生的异常多肽通过主要组织相容性复合物 I 类分子递呈, 激发肿瘤细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs), 从而对肿瘤产生免疫作用. 但受多因素影响, 肝癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态, 影响

背景资料

我国大多数患者被诊断出原发性肝癌时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会, 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势; 但由于多种因素, 肝癌组织中的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用.

同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 李靖, 教授, 主任医师, 第三军医大学第二附属医院肝胆外科; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

■ 研究前沿

寻找有效的肿瘤抗原靶点及细胞因子, 深入解析诱发特异性免疫反应的传导通路以及所需的细胞因子; 寻找解决癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态的方法。

其抑癌作用。近年来, 在肝癌重新活化和增强CTLs功能的研究方面, 已取得不同程度的成果。现就其新进展, 从强化抗原提呈及直接诱导两条途径, 作一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 细胞毒性T淋巴细胞; 免疫反应

核心提要: 近年来关于肝癌免疫疗法的研究热点之一, 本文主要综述了国内外大量与细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)相关的免疫疗法对肝癌的作用, 重点综述从直接或间接方法加强CTLs的免疫应答能力两方面来激活、强化CTLs对肝癌细胞的杀伤作用, 并概述了其存在着的诸多挑战和障碍。

许佐明, 浦润. CTLs相关的免疫疗法在肝癌治疗中的新前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(15): 1389-1395 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1389.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1389>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一, 是世界上第二大最常见的癌症死亡原因, 其预后差、死亡率高^[1,2]. HCC早期治疗预后较好, 5年生存率大于72%, 但由于缺乏有效的筛查机制和早期诊断方法, 我国大多数患者被诊断出HCC时, 已经处于中晚期, 失去根治性治疗的机会^[3,4]. 肿瘤免疫治疗是目前一种新的方法, 有广阔的应用前景, 在治疗相关毒性和疗效方面都比传统疗法有明显优势^[5-8]. 细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)是一种对肿瘤细胞有着强烈杀伤作用的免疫细胞, 通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)提呈肿瘤抗原, 进而识别并杀死肿瘤细胞, 达到治疗效果. 但由于多种因素, 肝癌组织中的CTLs功能受抑制或呈无功能状态, 影响其抑癌作用. 早在病毒感染导致慢性肝炎时, 肝脏组织周围的CTLs即被诱导耐受, 随着病情的演变, 发展为HCC后, CTLs在肿瘤微环境中被进一步被诱导, 致使CTLs免疫应答能力沉默和衰老, 加上肝脏自身抗原的存在导致免疫耐受, 所以原发性肝细胞癌周围的CTLs较其他肿瘤的CTLs更难激活扩增, 启动免疫系统^[9,10]. 有关CTLs的

研究有着广阔的空间, 不仅仅用于肝癌的治疗, 也用于其他肿瘤的免疫疗法. 目前有关研究是通过直接或间接的方法加强CTLs的免疫应答反应, 如CTLs与相关物质偶联或融合, 从而活化CTLs, 启动免疫系统; 也可以改变APC, 加强其抗原提呈能力, 强化抗原的识别和应答. 在肿瘤治疗方法中, 免疫治疗具有其独到的优势.

1 导致HCC免疫缺陷的原因

HCC是一个动态发展过程, 肿瘤抗原特异性免疫应答贯穿着HCC发生、发展的全程. 在HCC患者体内存在多种肿瘤抗原, 如AFP、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(glypican-3, GPC3)、黑色素瘤抗原等, 这些抗原能被CTLs识别, 进而发生免疫应答^[11-13]. 但由于肿瘤自身调节的免疫耐受机制和多种因素的存在, 导致CTLs应答并不能抑制肿瘤的进展. 参与免疫反应的分子如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC), 尤其是MHC-I类分子, 在HCC中的作用下降, 导致肿瘤抗原提呈能力受限; 另外, 共刺激分子B7-1和B7-2在HCC中的表达也是下调, 在共刺激分子作用下降的情况下, MHC-II类分子诱导的CD4⁺ T细胞不发生应答, 可导致肝癌细胞发生免疫逃逸^[14,15]. 最终免疫功能障碍的淋巴细胞数升高、NK细胞功能受限以及免疫应答点上调使HCC免疫系统受损. 抑制免疫应答的细胞是肝癌细胞免疫逃避的重要细胞如调节性T细胞(Treg)、髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs). HCC患者血液和肝癌组织中, Treg增加^[16]. 并可见大量的MDSCs. MDSCs是来源于骨髓的一群异质性细胞, 是多种免疫细胞的前体, 具有明显的免疫抑制功能, 能够抑制免疫细胞, 促进Treg增殖, 阻止肿瘤抗原提呈.

2 强化抗原提呈细胞的抗原提呈能力, 间接活化CTLs

2.1 树突状细胞识别CTP-FoxM1融合蛋白, 激活CTLs抗肿瘤免疫反应 以树突状细胞(application of dendritic cells, DCs)与CTP-FoxM1融合蛋白结合为基础的免疫疗法能够抑制肝癌的发展. DCs是功能最强大的APC, 可以诱导激活CTLs抗肿瘤免疫反应, 而且负载肿瘤抗原的DCs作为抗肿瘤疫苗的应用已经显示出巨大的治疗和预防癌症前景^[17]. DCs为基础的疫苗已成功地应用于治疗多种恶性肿

瘤, 包括恶性黑色素瘤、肝癌等^[18,19]. 研究^[2]发现, DCs通常提呈在细胞质内表达的内源性抗原. 然而对内源性抗原的免疫应答同时也会对自身细胞的损伤, 达不到理想的免疫疗效. 因此, 在DCs为基础的免疫治疗中, 开发一种能够直接将外源性抗原转导进入细胞质中作为内源性抗原的方法是至关重要的. 细胞质转导肽(cytoplasmic transduction peptide, CTP)是一种新设计的转导肽, 可携带小分子穿过细胞膜到达细胞质, CTP这个功能有利于DCs相关的CTLs疫苗的发展, 并且CTP对CTLs的遗传信息无不良反应^[20-22]. 研究^[23]已经表明在BaF3 BCR/ABL细胞小鼠模型中, β -半乳糖苷酶与CTP融合可以将细菌的表面抗原 β -半乳糖苷酶转移到细胞质内, 这表明当传递到细胞质中, 与CTP融合的外源性抗原可作为内源性抗原被识别. Forkhead盒蛋白M1(FoxM1)属于Fox转录因子的一个大家族. FoxM1的表达主要是在祖细胞和组织再生中被检查出, 并在多种人类恶性肿瘤中过度表达, 包括肝、结肠等. 在不同组织中, FoxM1的过度表达强烈提示可能存在肿瘤细胞^[24-28]. 在这项研究中, Su等^[29]构建了一个CTP-FoxM1融合蛋白, 并且通过CTP-FoxM1与DCs结合的方法, 研究其抗肝癌引起的抗肿瘤活性, 发现CTP-FoxM1能够诱导DCs活化、成熟, 进而可诱导有效的CTLs, 肝癌细胞内的FoxM1与之发生免疫应答, 从而消除肝癌细胞内的FoxM1转录因子, 阻止RNA聚合酶II与转录因子组成转录起始复合体, 即抑制肝癌细胞的转录起始过程. 更重要的是, 通过负载CTP-FoxM1的DCs诱导的免疫可能在抑制肿瘤生长和小鼠肝癌荷瘤转移方面有重要意义, 这比由单独负载FoxM1或CTP的DCs诱导的免疫更有效. 因而, 在DCs为基础的肿瘤免疫治疗中, CTP融合蛋白转导的应用是一个有前景的抗原传递系统技术.

2.2 人天冬氨酸- β -羟化酶基因修饰的树突状细胞诱导CTLs对肝癌细胞系的体外杀伤作用 天冬氨酸- β -羟化酶(aspartate- β -hydroxylase, ASPH)在人肝细胞瘤中高度表达, 肝癌患者中ASPH基因显著上调, 理论上可作为肝癌免疫疗法的抗原之一^[30]. 李成敏等^[31]将ASPH重组腺病毒(Ad-ASPH-IRES2-EGFP)转染到小鼠骨髓未成熟DCs(imature DCs, im DCs)中, 构建ASPH特异性DCs小鼠模型, 制备出DCs疫

苗, 进行体外实验, 发现DCs疫苗诱导的CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721有抑制、杀伤作用. ASPH是新发现的用于治疗肝癌的蛋白质, 其功能与肿瘤的侵袭和转移有关^[32]. DCs疫苗诱导的CTLs通过特异性识别肝癌细胞表面的ASPH分子, 进而杀伤肝癌细胞. 研究也发现ASPH重组腺病毒感染的im DCs诱导的CTLs分泌干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)量显著增高, 抗肿瘤效应明显增强; 此外, 还发现DCs-ASPH诱导的CTLs在体外对SMMC-7721有明显的杀伤作用, 但对正常肝细胞不良反应甚小^[31].

2.3 乙型肝炎病毒表面抗原激活树突状细胞可能机制 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致慢性肝病, 这与肝硬化、肝功能衰竭和肝癌的风险增加有关^[33]. 清除HBV感染需要有效的HBV特异性免疫, 已知DCs在抗病毒免疫调节中发挥关键作用, 但是确定有效的HBV特异性免疫的免疫机制知之甚少. van Montfoort等^[34]发现: HBV与DCs的相互作用主要是HBV包膜糖蛋白与BDCA1+髓系树突状细胞(myeloid dendritic cells, mDCs)之间的相互作用; 暴露外周血的BDCA1+mDCs与HBsAg接触后, 可诱导DCs成熟, 通过产生细胞因子和增强DCs的提呈能力来激活CTLs; 并且在HBsAg与BDCA1+mDCs的识别过程中, 关键因子CD14和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是HBsAg的受体. 实验中发现依赖HBsAg成熟的DCs不是通过摄取HBsAg, 而是依赖CD14和TLR4; 然而DCs几乎不表达膜结合CD14, 最终推测出HBsAg诱导DCs成熟, 是通过血浆成分可溶性CD14(soluble CD14, sCD14)介导. 通过对不同脐带血清的分析, 发现sCD14的浓度与HBsAg介导的DCs成熟的强度有关. HBsAg通过sCD14依赖机制活化BDCA1+mDCs的机制, 为我们在强化抗原以提呈细胞的抗原提呈能力方面的研究提供了线索.

■ 相关报道

Pasetto等发现人类T细胞表面分子TCR重定向可抑制丙型肝炎病毒复制; 慢性肝炎患者中常常缺乏抗病毒CTLs, T细胞表面分子TCR也低表达, 所以理论上通过重定向TCR来强化、高表达TCR, 是诱导抗病毒CTLs产生的一个可行性方法.

3 直接激活强化CTLs的肿瘤杀伤功能

3.1 MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化对CTLs直接激活作用 MUC1(一种肿瘤相关蛋白)肽的最佳锚定点异常糖基化可增强抗原的亲合力和反向耐受特异性杀伤性T淋巴细胞^[35]. MUC1异常表达于大多数实质和多种血液肿瘤, 但是由于自身抗原免疫耐受和连续重复肽

应用要点

CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 已有临床治疗的成功案例; 但存在的许多问题也有待进一步研究, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 将是以后研究改进的重点。

的免疫原性差, 导致MUC1临床试验不尽人意。研究^[36]表明CTLs可以产生抗糖基化修饰肽, 而糖基化修饰肽可以与天然的MUC1结合, 提示在设计以表位肽为主的疫苗时, 对这些抗糖基化修饰肽给予优化修改, 可能会取得实质性的突破, 即在MUC1肽的最佳锚定点异常糖基化可增强CTLs的免疫功能。肿瘤衍生的MUC1刺激机体的体液免疫和细胞免疫, 然而在癌细胞的表面MUC1的正常分布是被隐藏的; 异常糖基化可以暴露肽表位, 新型糖类抗原有: TF抗原(TF: Gal(1-3)- α -GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸)、Tn抗原和TF的单糖前体(α -GalNAc-O-丝氨酸/苏氨酸), 这些抗原在正常组织中都是不存在的^[37,38]。

此外, 为打破对自身抗原的耐受性, MUC1已被证明有利于优化肽疫苗的锚定残基, 这增加了MHC分子的亲和力; 并且增加肽-MHC复合物的稳定性, 导致细胞因子分泌, 如IFN和自身免疫力的提高^[39]。而糖基化的MUC1肽能有效诱导小鼠体内CTLs的激活, 活化的CTLs可以识别肝癌细胞表面的MUC1肽分子, 从而发生免疫反应, 杀伤肝癌细胞, 进而达到抗肿瘤作用。因此, 肿瘤特异性糖肽疫苗可能可以用于解决自身免疫耐受问题, 即检查点抑制剂与优化肽联合的疫苗, 如抗PD-1和CTLA-4, 可能能够克服免疫逃避而达到高免疫应答率和正确极化的T细胞免疫反应^[40]。

3.2 GPC3衍生物的脂质体表位肽对CTLs直接激活作用 偶联磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(coupled phospholipid polysaccharide-3, GPC3)衍生物的脂质体表位肽能够刺激CTLs, 强化CTLs的免疫功能, 进而抑制肿瘤生长^[41]。GPC3是抗原特异性肿瘤免疫治疗的理想靶分子, GPC3作为肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAAs)在原发性肝细胞癌、黑色素瘤和卵巢癌中表达, 但在胎盘、胚胎肝和正常组织中不表达^[42-44]。近年来, 含抗原的脂质体作为新疫苗佐剂在运载工具方面的研究受更多研究者关注。抗原通过化学方法结合到脂质体表面, 这种脂质体是由不饱和脂肪酸组成, 通过APC呈递给MHC-I类分子, 能有效地交叉呈现, 进而激活CTLs^[45]。Matsui等^[46]用脂质体偶联病毒抗原肽免疫化的小鼠诱导产生的CTLs, 可以保护小鼠免受病毒感染; 并且检测到免疫化的小鼠肿瘤卵清蛋白的表达下降^[47]。此外, 脂质体肽有诱

导小鼠体内长期记忆CTLs的能力。偶联GPC3衍生物的脂质体表位肽激活CTLs可能是一种有前景的肿瘤治疗。然而到目前为止, 这种疫苗的治疗潜力还没有得到阐明。

3.3 T细胞识别鳞状细胞癌抗原的细胞免疫应答 鳞状细胞癌抗原3(Sart3), 是从鳞状细胞癌中发现的一种肿瘤自身抗原, 也被称为前体RNA处理的人类同源基因24(precursor RNA processing, gene 24, prp24), 在许多肿瘤中表达, 包括甲胎蛋白阴性肝癌个体, 有抗肿瘤排斥作用^[48]。有研究^[49]发现Sart3表位抗原能诱导产生CTLs, 其免疫机制是含有Sart3的外周血单核细胞诱导特异性CTLs产生, 该CTLs表达的蛋白对肝癌细胞有细胞毒作用。Furugaki等^[50]对57位白细胞抗原(leukocyte antigen, HLA)A24阳性肝癌患者进行检查, 发现所有患者都对Sart3衍生肽发生细胞免疫反应; 进一步研究, 对47例肝癌患者进行Sart3衍生肽的免疫疫苗治疗, 发现分别有25.5%和10.6%的患者对Sart3109和Sart3315有显著反应, 其中Sart3109特异性CTLs被确认渗入肿瘤位点。此外, 在目前已进行Sart3免疫疫苗的临床实验中, 没有观察到Sart3 DNA疫苗的严重不良反应, 部分结果也显示Sart3衍生肽的安全性, 甚至对于慢性肝炎或肝硬化的患者来说也一样。因此, Sart3可作为免疫治疗的候选之一, 并来自这种抗原的多肽可应用于肝癌的免疫治疗。

4 结论

CTLs相关的免疫疗法对治疗肿瘤具有巨大前景, 是目前免疫治疗的主要研究方向之一, 已有临床治疗的成功案例, 但其在肝癌中的应用还处于初级阶段, 治疗方法远未完善、成熟, 存在着许多挑战和障碍, 其中CTLs相关的免疫治疗没有特别有效的疗效标志物、诱导出的免疫效力过低、个体差异较明显等, 尤显得缺陷突出; 而且在肝癌中, 用上述几种方法得到的CTLs不仅功能较弱, 而且数量较少。所以不论在强化抗原提呈途径间接活化CTLs方面, 还是在直接诱导强化CTLs的活性增强其肿瘤杀伤功能方面, 仍需进一步的深入研究。

5 参考文献

- 1 Brunot A, Le Sourd S, Pracht M, Edeline J. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 9-18 [PMID: 27574587 DOI: 10.2147/jhc.

- s101448]
- 2 Galun D, Basaric D, Zuvella M, Bulajic P, Bogdanovic A, Bidzic N, Milicevic M. Hepatocellular carcinoma: From clinical practice to evidence-based treatment protocols. *World J Hepatol* 2015; 7: 2274-2291 [PMID: 26380652 DOI: 10.4254/wjh.v7.i20.2274]
- 3 Colagrande S, Inghilesi AL, Aburas S, Taliani GG, Nardi C, Marra F. Challenges of advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7645-7659 [PMID: 27678348 DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7645]
- 4 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
- 5 Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 561-584 [PMID: 26228759 DOI: 10.1038/nrd4591]
- 6 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- 7 Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348: 69-74 [PMID: 25838375 DOI: 10.1126/science.aaa4971]
- 8 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68 [PMID: 25838374 DOI: 10.1126/science.aaa4967]
- 9 Fu J, Zhang Z, Zhou L, Qi Z, Xing S, Lv J, Shi J, Fu B, Liu Z, Zhang JY, Jin L, Zhao Y, Lau GK, Zhao J, Wang FS. Impairment of CD4⁺ cytotoxic T cells predicts poor survival and high recurrence rates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 58: 139-149 [PMID: 22961630 DOI: 10.1002/hep.26054]
- 10 Ringelhan M, O'Connor T, Protzer U, Heikenwalder M. The direct and indirect roles of HBV in liver cancer: prospective markers for HCC screening and potential therapeutic targets. *J Pathol* 2015; 235: 355-367 [PMID: 25196558 DOI: 10.1002/path.4434]
- 11 Sun L, Guo H, Jiang R, Lu L, Liu T, Zhang Z, He X. Artificial antigen-presenting cells expressing AFP(158-166) peptide and interleukin-15 activate AFP-specific cytotoxic T lymphocytes. *Oncotarget* 2016; 7: 17579-17590 [PMID: 27007051 DOI: 10.18632/oncotarget.8198]
- 12 Li SQ, Lin J, Qi CY, Fu SJ, Xiao WK, Peng BG, Liang LJ. GPC3 DNA vaccine elicits potent cellular antitumor immunity against HCC in mice. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 278-284 [PMID: 24901124]
- 13 Combining Antigen-Specific CTLs with Ipilimumab Is Effective in Melanoma. *Cancer Discov* 2016; 6: OF11 [PMID: 27325280 DOI: 10.1158/2159-8290.cd-rw2016-113]
- 14 Novelli R, Gagliardini E, Ruggiero B, Benigni A, Remuzzi G. Another Piece of the Puzzle of Podocyte B7-1 Expression: Lupus Nephritis. *Nephron* 2016; 133: 129-138 [PMID: 27198457 DOI: 10.1159/000446324]
- 15 Ma L, Shen X, Gao Y, Wu Q, Ji M, Luo C, Zhang M, Wang T, Chen X, Tao L. Blocking B7-1/CD28 Pathway Diminished Long-Range Brain Damage by Regulating the Immune and Inflammatory Responses in a Mouse Model of Intracerebral Hemorrhage. *Neurochem Res* 2016; 41: 1673-1683 [PMID: 26980009 DOI: 10.1007/s11064-016-1883-3]
- 16 Chen X, Du Y, Hu Q, Huang Z. Tumor-derived CD4⁺CD25⁺regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 245-249 [PMID: 28214198 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.008]
- 17 Bakdash G, Schreurs I, Schreibelt G, Tel J. Crosstalk between dendritic cell subsets and implications for dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 915-926 [PMID: 24758519 DOI: 10.1586/1744666x.2014.912561]
- 18 Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res* 2017; 27: 74-95 [PMID: 28025976 DOI: 10.1038/cr.2016.157]
- 19 Verma V, Kim Y, Lee MC, Lee JT, Cho S, Park IK, Min JJ, Lee JJ, Lee SE, Rhee JH. Activated dendritic cells delivered in tissue compatible biomatrices induce in-situ anti-tumor CTL responses leading to tumor regression. *Oncotarget* 2016; 7: 39894-39906 [PMID: 27223090 DOI: 10.18632/oncotarget.9529]
- 20 Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, He SY, Braddock M, Zhou MT, Chen YP, Zheng MH. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: a systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 18151-18161 [PMID: 26061709 DOI: 10.18632/oncotarget.4098]
- 21 Han SS, Lee J, Jung Y, Kang MH, Hong JH, Cha MS, Park YJ, Lee E, Yoon CH, Bae YS. Development of oral CTL vaccine using a CTP-integrated Sabin 1 poliovirus-based vector system. *Vaccine* 2015; 33: 4827-4836 [PMID: 26241946 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.072]
- 22 Bray SM, Vujanovic L, Butterfield LH. Dendritic cell-based vaccines positively impact natural killer and regulatory T cells in hepatocellular carcinoma patients. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 249281 [PMID: 21969837 DOI: 10.1155/2011/249281]
- 23 Huang SF, Liu DB, Zeng JM, Yuan Y, Xiao Q, Sun CM, Li CL, Tao K, Wen JP, Huang ZG, Feng WL. Cloning, expression, purification, distribution and kinetics characterization of the bacterial beta-galactosidase fused to the cytoplasmic transduction peptide in vitro and in vivo. *Protein Expr Purif* 2009; 68: 167-176 [PMID: 19573604 DOI: 10.1016/j.pep.2009.06.019]
- 24 Alvarez-Fernández M, Medema RH. Novel functions of FoxM1: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Front Oncol* 2013; 3: 30 [PMID: 23467617 DOI: 10.3389/fonc.2013.00030]
- 25 Lokody I. Signalling: FOXM1 and CENPF: co-pilots driving prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 450-451 [PMID: 24898057 DOI: 10.1038/nrc3772]
- 26 Yu G, Zhou A, Xue J, Huang C, Zhang X, Kang SH, Chiu WT, Tan C, Xie K, Wang J, Huang

■名词解释

MHC-I: 是所有生物相容复合抗原的一种统称, 表示由MHC基因家族编码而成的分子, 位于细胞表面, 能将抗原暴露给T细胞; 抗原提呈细胞 (APC): 将抗原提呈给免疫细胞, 如树突状细胞。

同行评价

免疫治疗是目前肿瘤治疗的研究热点之一, 本综述在大量阅读国内外近三年有关激活、强化CTLs对肝癌免疫疗效的基础上完成, 内容较新颖, 对进一步提高基础理论和科研工作有一定的指导意义。

- S. FoxM1 promotes breast tumorigenesis by activating PDGF-A and forming a positive feedback loop with the PDGF/AKT signaling pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 11281-11294 [PMID: 25869208 DOI: 10.18632/oncotarget.3596]
- 27 Zhang J, Zhang J, Cui X, Yang Y, Li M, Qu J, Li J, Wang J. FoxM1: a novel tumor biomarker of lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3136-3140 [PMID: 26064203]
- 28 Teh MT. FOXM1 coming of age: time for translation into clinical benefits? *Front Oncol* 2012; 2: 146 [PMID: 23087907 DOI: 10.3389/fonc.2012.00146]
- 29 Su H, Li B, Zheng L, Wang H, Zhang L. Immunotherapy based on dendritic cells pulsed with CTFoxM1 fusion protein protects against the development of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 48401-48411 [PMID: 27351282 DOI: 10.18632/oncotarget.10269]
- 30 Iwagami Y, Huang CK, Olsen MJ, Thomas JM, Jang G, Kim M, Lin Q, Carlson RL, Wagner CE, Dong X, Wands JR. Aspartate β -hydroxylase modulates cellular senescence through glycogen synthase kinase 3 β in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2016; 63: 1213-1226 [PMID: 26683595 DOI: 10.1002/hep.28411]
- 31 李成敏, 刘飞飞, 伍春霞, 董琳, 罗旗, 袁琴, 郑洁, 周玉娇, 曾爱中. 人ASPH基因修饰树突状细胞介导CTLs对肝癌细胞系SMMC-7721的体外杀伤作用. *重庆医科大学学报* 2016; 41: 557-562
- 32 Tomimaru Y, Mishra S, Safran H, Charpentier KP, Martin W, De Groot AS, Gregory SH, Wands JR. Aspartate- β -hydroxylase induces epitope-specific T cell responses in hepatocellular carcinoma. *Vaccine* 2015; 33: 1256-1266 [PMID: 25629522 DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.037]
- 33 Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: S173-S181 [PMID: 16447285 DOI: 10.1002/hep.20956]
- 34 van Montfoort N, van der Aa E, van den Bosch A, Brouwers H, Vanwolleghem T, Janssen HL, Javanbakht H, Buschow SI, Woltman AM. Hepatitis B Virus Surface Antigen Activates Myeloid Dendritic Cells via a Soluble CD14-Dependent Mechanism. *J Virol* 2016; 90: 6187-6199 [PMID: 27099316 DOI: 10.1128/jvi.02903-15]
- 35 Abdel-Aal AB, Lakshminarayanan V, Thompson P, Supekar N, Bradley JM, Wolfert MA, Cohen PA, Gendler SJ, Boons GJ. Immune and anticancer responses elicited by fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccines modified by a TLR2 or TLR9 agonist. *ChemBiochem* 2014; 15: 1508-1513 [PMID: 24890740 DOI: 10.1002/cbic.201402077]
- 36 Pathangey LB, Lakshminarayanan V, Suman VJ, Pockaj BA, Mukherjee P, Gendler SJ. Aberrant Glycosylation of Anchor-Optimized MUC1 Peptides Can Enhance Antigen Binding Affinity and Reverse Tolerance to Cytotoxic T Lymphocytes. *Biomolecules* 2016; 6: pii E31 [PMID: 27367740 DOI: 10.3390/biom6030031]
- 37 Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 540-555 [PMID: 26289314 DOI: 10.1038/nrc3982]
- 38 Beatson R, Maurstad G, Picco G, Arulappu A, Coleman J, Wandell HH, Clausen H, Mandel U, Taylor-Papadimitriou J, Sletmoen M, Burchell JM. The Breast Cancer-Associated Glycoforms of MUC1, MUC1-Tn and sialyl-Tn, Are Expressed in COSMC Wild-Type Cells and Bind the C-Type Lectin MGL. *PLoS One* 2015; 10: e0125994 [PMID: 25951175 DOI: 10.1371/journal.pone.0125994]
- 39 Lees CJ, Smorodinsky N, Horn G, Wreschner DH, McKenzie IF, Pietersz G, Stojanovska L, Apostolopoulos V. MUC1 immunotherapy against a metastatic mammary adenocarcinoma model: Importance of IFN-gamma. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2016; 37: 15-25 [PMID: 27442413 DOI: 10.1515/prilozi-2016-0001]
- 40 Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015; 112: 1421-1427 [PMID: 25856776 DOI: 10.1038/bjc.2015.124]
- 41 Iwama T, Uchida T, Sawada Y, Tsuchiya N, Sugai S, Fujinami N, Shimomura M, Yoshikawa T, Zhang R, Uemura Y, Nakatsura T. Vaccination with liposome-coupled glypican-3-derived epitope peptide stimulates cytotoxic T lymphocytes and inhibits GPC3-expressing tumor growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 138-143 [PMID: 26616051 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.11.084]
- 42 Sun B, Huang Z, Wang B, Yu Y, Lin S, Luo L, Wang Y, Huang Z. Significance of Glypican-3 (GPC3) Expression in Hepatocellular Cancer Diagnosis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 850-855 [PMID: 28207681 DOI: 10.12659/MSM.899198]
- 43 Komori H, Beppu T, Baba H, Nakatsura T, Nishimura Y. [Assessment of serum GPC3 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma and malignant melanoma]. *Nihon Rinsho* 2010; 68 Suppl 7: 833-836 [PMID: 20960882]
- 44 Lu YC, Robbins PF. Targeting neoantigens for cancer immunotherapy. *Int Immunol* 2016; 28: 365-370 [PMID: 27208041 DOI: 10.1093/intimm/dxw026]
- 45 Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer* 2017; 24: 16-24 [PMID: 27000871 DOI: 10.1007/s12282-016-0688-1]
- 46 Matsui M, Kohyama S, Suda T, Yokoyama S, Mori M, Kobayashi A, Taneichi M, Uchida T. A CTL-based liposomal vaccine capable of inducing protection against heterosubtypic influenza viruses in HLA-A*0201 transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1494-1499 [PMID: 20060099 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.100]
- 47 Nakatsura T, Kageshita T, Ito S, Wakamatsu K, Monji M, Ikuta Y, Senju S, Ono T, Nishimura Y. Identification of glypican-3 as a novel tumor marker for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6612-6621 [PMID: 15475451 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0348]
- 48 Bell M, Schreiner S, Damianov A, Reddy R, Bindereif A. p110, a novel human U6 snRNP protein and U4/U6 snRNP recycling factor. *EMBO J* 2002; 21: 2724-2735 [PMID: 12032085 DOI: 10.1093/emboj/21.11.2724]

- 49 Minami T, Matsueda S, Takedatsu H, Tanaka M, Noguchi M, Uemura H, Itoh K, Harada M. Identification of SART3-derived peptides having the potential to induce cancer-reactive cytotoxic T lymphocytes from prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 689-698 [PMID: 16937115 DOI: 10.1007/s00262-006-0216-9]
- 50 Furugaki K, Cui L, Kunisawa Y, Osada K, Shinkai K, Tanaka M, Kataoka K, Nakano K. Intraperitoneal administration of a tumor-associated antigen SART3, CD40L, and GM-CSF gene-loaded polyplex micelle elicits a vaccine effect in mouse tumor models. *PLoS One* 2014; 9: e101854 [PMID: 25013909 DOI: 10.1371/journal.pone.0101854]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素

杨黎, 华建荣, 王定良

背景资料

肝硬化门静脉血栓形成是指肝硬化患者发病后再门静脉主干、左右分支、肠系膜上静脉或脾静脉内形成的血栓, 属于深部血管慢性阻塞性疾病, 临床上如何采取有效的措施进行干预, 降低门静脉血栓发生率成为研究的热点。

杨黎, 桐乡市卫生学校附属康复医院内科 浙江省桐乡市 314500

华建荣, 桐乡市第四人民医院急诊科 浙江省桐乡市 314500

王定良, 桐乡市第二人民医院公共卫生科 浙江省桐乡市 314500

杨黎, 主治医师, 主要从事内科方面的研究。

作者贡献分布: 本文主要由杨黎完成; 研究过程由杨黎、华建荣及王定良完成; 试剂提供与数据分析由杨黎、华建荣及王定良完成; 本论文写作由杨黎完成。

通讯作者: 杨黎, 主治医师, 314500, 浙江省桐乡市县前街1001号, 桐乡市卫生学校附属康复医院内科。
yangliyanglide@21cn.com
电话: 0573-88022159

收稿日期: 2017-03-03
修回日期: 2017-03-27
接受日期: 2017-04-11
在线出版日期: 2017-05-28

Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage

Li Yang, Jian-Rong Hua, Ding-Liang Wang

Li Yang, Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Tongxiang Health School, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Jian-Rong Hua, Department of Emergency Medicine, the Fourth People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Ding-Liang Wang, Department of Public Health, the Second People's Hospital of Tongxiang, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Li Yang, Attending Physician,

Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Tongxiang Health School, 1001 Xianqian Street, Tongxiang 314500, Zhejiang Province, China. yangliyanglide@21cn.com

Received: 2017-03-03

Revised: 2017-03-27

Accepted: 2017-04-11

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage.

METHODS

From January 2015 to December 2016, 60 cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage and acute mesenteric venous thrombosis were included as an observation group, and 60 patients with gastrointestinal bleeding only were enrolled into a control group. The clinical data of the patients were analyzed using a self-made questionnaire, and univariate and multivariate unconditional logistic analyses were performed to identify the risk factors for acute mesenteric venous thrombosis.

RESULTS

Univariate analysis showed that there were no significant differences in the course of cirrhosis, hypertension, autoimmune status, white blood cells, or albumin between the two groups ($P > 0.05$), but diabetes mellitus, history of splenectomy, sclerotherapy history, hemoglobin, and platelet count differed significantly ($P < 0.05$). Unconditional Logistic multivariate analysis showed that diabetes

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; 曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院消化内科; 王宝根, 副主任医师, 山西省晋城市第三人民医院肝病科

mellitus, history of splenectomy, sclerotherapy history, hemoglobin, and platelet count were independent risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage ($P < 0.05$).

CONCLUSION

There are many risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage, and effective measures should be taken according to the risk factors to reduce the incidence of acute mesenteric venous thrombosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Gastrointestinal bleeding; Acute mesenteric venous thrombosis; Risk factors

Yang L, Hua JR, Wang DL. Risk factors for acute mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1396-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1396>

摘要

目的

探讨肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素。

方法

取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 设为观察组。取同期入院收治肝硬化消化道出血患者60例, 设为对照组。采用医院自拟问卷调查表对患者一般资料进行统计分析并等进行单因素和多因素非条件Logistic分析。

结果

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与肝硬化病程、高血压、自身免疫性、白细胞、白蛋白差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P < 0.05$); 非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓

形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓发生率。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝硬化; 消化道出血; 急性肠系膜静脉血栓; 影响因素

核心提要: 临床中对于肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素的研究显示, 影响肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的因素较多, 导致患者预后较差, 应根据危险因素采取有效的措施干预处理, 改善患者预后。

杨黎, 华建荣, 王定良. 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1396-1399 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1396.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1396>

0 引言

肝硬化门静脉血栓形成(cirrhosis portal vein thrombosis, PVT)是指肝硬化患者发病后再门静脉主干、左右分支、肠系膜上静脉或脾静脉内形成的血栓, 属于深部血管慢性阻塞性疾病^[1]。随着医疗影像技术的不断发展, 肝硬化合并门静脉血栓发生率呈现上升趋势, 加剧患者疾病发展^[2]。肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成临床表现缺乏特异性, 并且不同患者临床表现存在较大的差异, 对于起病隐匿者可无症状, 增加了临床诊断门静脉血栓难度^[3]。近年来, 对于PVT形成对肝硬化患者的临床症状及预后存在较大的争议。既往研究^[4]显示: PVT形成会加重肝硬化门静脉干呀, 增加消化道出血发生率, 导致临床生存率较低, 属于肝硬化患者预后恶化的影响因素。为了探讨肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成的影响因素。取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 取2015-01/2016-12医院收治肝硬化消化道出血并急性系膜静脉血栓患者60例, 设为观察组。其中, 男35例, 女25例, 年龄31-64岁, 平均年龄为45.7岁±2.5岁。肝功能Child-Pugh

■ 研发前沿

慢性乙型肝炎合并胃溃疡的治疗一直是临床关注的问题, 阿德福韦酯虽然能改善患者症状, 但是预期较差, 临床上慢性乙型肝炎合并胃溃疡患者选择何种治疗药物、药物安全性等均需要综合考虑。

■ 创新盘点

本研究对肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素及多因素进行分析, 认为肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预、处理, 改善患者预后, 降低临床死亡率。

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成能取得预期的治疗效果, 能为临床治疗提供依据和参考。

表 1 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素分析 (n = 60)

影响因素	观察组	对照组	χ^2/t 值	P值
肝硬化病程(mo)	57.31 ± 12.41	55.78 ± 11.98	1.204	>0.05
高血压			0.952	>0.05
是	23(38.33)	12(20.00)		
否	37(61.67)	48(80.00)		
糖尿病			6.471	<0.05
是	31(51.67)	15(25.00)		
否	29(48.33)	45(75.00)		
脾切除史			5.779	<0.05
是	41(68.33)	21(35.00)		
否	19(31.67)	39(65.00)		
硬化剂治疗史			7.432	<0.05
是	23(38.33)	21(35.00)		
否	37(61.67)	39(65.00)		
自身免疫性			0.194	>0.05
是	5(8.33)	3(5.00)		
否	55(91.67)	57(95.00)		
血红蛋白(g/L)	84.31 ± 14.21	104.35 ± 23.71	15.396	<0.05
白细胞($\times 10^9/L$)	5.56 ± 1.24	4.80 ± 1.14	1.204	>0.05
白蛋白(g/L)	37.53 ± 3.19	18.53 ± 2.31	0.894	>0.05
血小板($\times 10^9/L$)	139.54 ± 36.21	81.39 ± 12.41	18.416	<0.05

分级: 23例A级, 21例B级, 16例C级. 取同期入院收治肝硬化消化道出血患者60例, 设为对照组. 其中, 男37例, 女23例, 年龄30-65岁, 平均年龄为46.1岁±2.3岁. 肝功能Child-Pugh分级: 21例A级, 24例B级, 15例C级. 诊断标准: (1)符合2000年病毒性肝炎防治方案中关于肝硬化临床诊断标准^[5]; (2)符合消化道出血、急性肠系膜静脉血栓临床诊断标准^[6]; (3)均经过彩色多普勒超声、多排螺旋计算机断层扫描或磁共振成像学检查得到确诊; (4)本课题均经过医院伦理委员会批准同意、自愿签署知情同意书. 排除标准: (1)排除不符合临床诊断标准者; (2)排除难以配合调查或合并精神异常者. 2组患者性别、年龄及肝功能Child-Pugh分级比较差异无统计学意义.

1.2 方法 采用医院自拟问卷调查表对患者一般资料进行统计分析, 包括: 肝硬化病程、高血压、糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、自身免疫性、血红蛋白、白细胞、白蛋白、血小板等进行单因素和多因素非条件Logistic分析. 本课题共发放120份问卷调查, 回收120份, 回收率为100.0%. 问卷调查填写及调查时均由医院同一培训人员指导. 对于病情较重者, 可以由家属代写; 对于文化程度较低者, 可以由工作人员

根据患者情况代填^[7,8].
统计学处理 采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行 χ^2 检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响单因素分析 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与肝硬化病程、高血压、自身免疫性、白细胞、白蛋白差异无统计学意义($P>0.05$); 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P<0.05$, 表1).

2.2 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成非条件Logistic多因素分析 非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P<0.05$, 表2).

3 讨论

肝硬化是临床上常见的疾病, 且临床上关于PVT形成影响因素尚存在较大的争议, 包括:

名词解释

自身免疫性肝病: 是由于患者自身免疫系统引起的慢性肝炎综合征, 容易引起肝实质细胞损坏, 造成肝区疼痛及内分泌功能紊乱, 严重者将会引起肝硬化、肝功能衰竭等, 威胁患者生命。

表 2 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成非条件Logistic多因素分析

多因素	β值	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
糖尿病	0.73	0.22	11.38	<0.05	2.07	1.15–3.01
脾切除史	0.74	0.21	17.86	<0.05	2.17	1.49–3.02
硬化剂治疗史	0.03	0.02	8.36	<0.05	2.45	1.21–2.86
血红蛋白	2.18	0.30	51.14	<0.05	9.03	5.03–16.54
血小板	1.49	0.27	33.97	<0.05	4.61	2.82–7.60

同行评价
本研究写作规范、立意清晰,有一定的临床意义。

血栓分级、分期及范围等^[9]。文献报道^[10]显示: PVT形成会加重肝硬化的临床症状, 导致患者预后较差, 临床表现为腹水、上消化道出血等, 影响患者预后。

单因素及非条件Logistic多因素显示: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成与糖尿病、脾切除史、硬化剂治疗史、血红蛋白、血小板差异有统计学意义($P<0.05$), 由此看出: 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓影响因素较多, 容易增加临床死亡率, 影响患者预后。(1)糖尿病。糖尿病史PVT发生的独立危险因素, 患者长期血糖异常, 容易促进血小板活化, 激活凝血系统, 促进血栓形成^[11,12]。(2)脾切除史、血小板。脾切除术是治疗门脉高压症的重要手段, 容易造成术后门静脉血流速度减慢, 导致凝血系统进一步激活, 导致血小板水平升高, 增加PVT发生率^[13,14]。(3)硬化剂治疗史。肝硬化合并消化道出血患者容易造成患者贫血, 导致机体处于高凝状态, 促进血栓形成。(4)血红蛋白。血红蛋白能影响患者凝血因子, 高血红蛋白下容易增加血栓发生率。

因此, 临床上肝硬化消化道出血患者应该根据上述影响因素进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓形成率, 改善患者预后, 提高临床效果, 促进患者早期恢复^[15]。

总之, 肝硬化消化道出血并急性肠系膜静脉血栓形成影响因素较多, 应根据危险因素采取有效的措施进行干预处理, 降低急性肠系膜静脉血栓发生率。

4 参考文献

1 吕少诚, 顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓

的防治研究进展. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 59-62
2 黄智勇. 能量多普勒超声在肠系膜静脉血栓形成中的诊断价值. 中国实用医刊 2015; 42: 7-8
3 周倩静, 张桃, 严伟弘, 曾利泉, 吴政光. 多层CT在诊断原发性急性肠系膜缺血中的价值. 中国CT和MRI杂志 2015; 13: 74-76, 116
4 杨硕非, 吴性江, 黎介寿. 急性肠系膜上静脉血栓的进阶式诊治. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 516-520
5 王德刚. 急性肠系膜静脉血栓术后抗凝溶栓的疗效评价. 医学美学美容(中旬刊) 2014; (10): 666-667
6 de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
7 李世权, 康振华, 闫国强, 李晨瑶, 刘涛. 急性肠系膜上静脉血栓形成诊断与治疗. 中国老年学杂志 2015; 35: 5037-5039
8 陈玉强, 常艳, 李颀红. 早期诊断和迅速抗凝治疗对急性肠系膜静脉血栓的意义. 河北医药 2013; 35: 1376-1377
9 孙力勇, 王晨龙, 朱金明. 13例急性肠系膜静脉血栓临床诊治分析. 实用医药杂志 2015; 32: 1002-1003
10 张博静, 韩国宏, 樊代明. 非肝硬化性门静脉高压症的研究现状. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 245-249
11 莫可锦. 阿加曲班和利伐沙班在急性静脉血栓形成患者中的疗效和不良反应观察. 医药前沿 2016; 6: 224-225
12 郝俊. 奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的疗效分析. 中国医药指南 2015; 19: 157
13 毛蓓. 奥美拉唑联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血临床分析. 中国社区医师 2016; 32: 70-71
14 Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 448-451 [PMID: 19730112 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b3ab44]
15 Carniel EL, Rubini A, Frigo A, Natali AN. Analysis of the biomechanical behaviour of gastrointestinal regions adopting an experimental and computational approach. Comput Methods Programs Biomed 2014; 113: 338-345 [PMID: 24252470 DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.06.022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张静, 宁守斌

背景资料

胃息肉是源于胃黏膜及黏膜下层、突出至胃腔的宽基底或带蒂的病变。其病理类型与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染存在密切关系。随着*H. pylori*感染率的下降和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的广泛使用, 胃底腺息肉比例逐步升高, 欧美地区已经取代增生性息肉成为主要的病理类型。而我国对于该问题近年来缺少大样本研究, 尤其与多发性息肉相关因素有待进一步探索。

蒋宇亮, 河北北方学院 河北省张家口市 075061

蒋宇亮, 李白容, 张静, 宁守斌, 解放军空军总医院消化科 北京市 100142

李伟聪, 北京市航天中心医院老年二科 北京市 100040

赵子夜, 解放军第二七三医院外一科 新疆维吾尔自治区 库尔勒市 841007

蒋宇亮, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由宁守斌与李白容设计; 研究过程由蒋宇亮、李伟聪及赵子夜共同完成; 研究经费、试剂及分析工具由宁守斌与张静提供; 数据分析与论文写作由蒋宇亮、李伟聪及赵子夜完成。

通讯作者: 宁守斌, 主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 解放军空军总医院消化科。
ning-shoubin@163.com

收稿日期: 2017-03-27

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-04-24

在线出版日期: 2017-05-28

Correspondence to: Shou-Bin Ning, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of PLA, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. ning-shoubin@163.com

Received: 2017-03-27

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-04-24

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To explore the relationship between the clinicopathological features of gastric polyps and the infection status of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

METHODS

Data for gastric polyps detected by gastroscopy at the Endoscopy Center of Air Force General Hospital from January 2013 to December 2016 were collected, and their clinical and pathological features were analyzed. The difference in age was analyzed by *t* test. The distributions of age, sex, *H. pylori* infection status, number of polyps, and location were analyzed by χ^2 test.

RESULTS

In 39572 cases of endoscopic examinations, 2445 cases of gastric polyps were detected. After excluding some cases according to the inclusion criteria, a total of 1339 cases of gastric polyps were included in this study. There were 771, 559 and 9 cases of hyperplastic, fundic gland and adenomatous polyps, respectively. Multiple polyps were detected in 991 cases. Fundic gland polyps tended to affect females and have a lower positive rate of *H. pylori* and more multiple lesions, and involve the fundus

Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection

Yu-Liang Jiang, Wei-Cong Li, Zi-Ye Zhao, Bai-Rong Li, Jing Zhang, Shou-Bin Ning

Yu-Liang Jiang, Hebei North University, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China

Yu-Liang Jiang, Bai-Rong Li, Jing Zhang, Shou-Bin Ning, Department of Gastroenterology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China

Wei-Cong Li, Department of Geriatrics (Division 2), Aerospace Central Hospital, Beijing 100040, China

Zi-Ye Zhao, Department of Surgery (Division 1), the 273rd Hospital of PLA, Korla 841007, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

同行评议者

褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

and body of the stomach ($P < 0.05$). There was no significant difference in age distribution between the two groups. The positive rate of *H. pylori* for multiple lesions was lower than that for single lesion ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Fundic gland polyps have a low *H. pylori* positive rate and tend to be multiple and occur in the fundus and the body of the stomach. The detection rate of fundic gland polyps increases, which may lead to a lower *H. pylori* positive rate in multiple polyps than in single polyp.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric polyp; *Helicobacter pylori*; Proton pump inhibitor; Gastroscopy

Jiang YL, Li WC, Zhao ZY, Li BR, Zhang J, Ning SB. Relationship between gastric polyps and *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1400-1404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1400>

摘要

目的

探讨胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染状态的关系。

方法

纳入2013-01/2016-12解放军空军总医院消化内镜中心胃镜检查39572例次, 共检出胃息肉2445例次(检出率为6.18%)。比较不同病理性质胃息肉的分布规律, 年龄差异使用 t 检验, 年龄分组、性别、*H. pylori*感染状态、是否多发、生长位置的差别用 χ^2 检验。

结果

在39572例次胃镜检查中有2445例次检出胃息肉, 按照纳入标准筛选后共有1339例次胃镜检查结果纳入研究。共发现增生性息肉、胃底腺息肉、腺瘤性息肉分别为771例、559例、9例, 其中991例为多发性息肉。针对增生性息肉和胃底腺息肉的因子分析发现, 胃底腺息肉具有更高的女性构成比、更低的*H. pylori*阳性率、倾向于多发、好发于胃底及胃体等特点($P < 0.05$)。两者在年龄分布上无显著差别。多发性息肉的*H. pylori*阳性率显著低于单发性息肉($P < 0.05$)。

结论

胃底腺息肉在胃息肉构成比中有增高的趋

势。胃底腺息肉具有倾向于多发、*H. pylori*阳性率低、好发于胃底及胃体部等特点, 其检出率和在胃息肉中构成比的提高可能是导致临床检出的多发性息肉较之单发息肉具有更低的*H. pylori*感染率的重要原因。因此在临床治疗多发性胃息肉时应考虑到上述事实并予以特殊关注。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃息肉; 幽门螺杆菌; 质子泵抑制剂; 胃镜检查

核心提要: 胃底腺息肉有多发、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性率低等特点。在我国质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛使用及抗*H. pylori*治疗的大背景下, *H. pylori*感染率逐年降低, 同时胃底腺息肉检出率增加。在我们的研究中发现多发性息肉的*H. pylori*阳性占比明显低于单发性息肉。我们推测其PPI的广泛使用是其原因之一。

蒋宇亮, 李伟聪, 赵子夜, 李白容, 张静, 宁守斌. 胃息肉临床病理特征与幽门螺杆菌感染状态的关系. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1400-1404 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1400.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1400>

0 引言

胃息肉指源于胃黏膜及黏膜下层, 突出至胃腔的宽基底或带蒂的病变^[1]。目前国内外学者对于不同病理类型胃息肉与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的关系存在不同见解。近年有研究^[2,3]报道, 随着*H. pylori*感染率的下降和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的广泛使用, 欧美国家胃底腺息肉比例逐步升高, 已经取代增生性息肉成为主要的病理类型。而同样广泛应用PPI的韩国并未发现胃底腺息肉的发生率升高^[4]。我国对于该问题近年来缺少大样本研究, 尤其关于多发性息肉相关因素少有涉及。解放军空军总医院近4年诊断各类胃息肉患者2445例, 我们对其临床病理相关因素进行了分析, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-01/2016-12连续在解放军空军总医院消化内镜中心接受胃镜检查的受检者39572例次, 共检出胃息肉2445例次(检出

■ 研究前沿

目前国内对于增生性息肉与*H. pylori*感染关系的研究相对较多, 治疗方案较为完善。而对于胃底腺息肉与*H. pylori*感染关系的研究鲜有报道, 对其治疗方法的认知尚不统一。了解胃底腺息肉当前流行趋势及临床转归对于帮助临床医生恰当地选择治疗方法具有一定的紧迫性和现实意义。

■ 相关报道

Kim等的研究表明PPI抑酸同时导致胃泌素升高, 增加的胃泌素刺激肠嗜铬细胞样细胞和壁细胞的肥大和增生, 进而导致壁细胞突出生长, 最后发展为胃底腺囊肿和胃底腺息肉。

■ 创新盘点

本文在总结国内外胃息肉研究现状的基础上, 发现多发性息肉与 *H. pylori* 感染的关系尚无明确阐述及数据支持. 本文提出自己观点, 并收集数据进行论证, 得出结论填补相应空白.

表 1 胃息肉患者临床病理特征

临床病理特征	n(%)
总计	1339
年龄分层(岁)	
<30	41(3.1)
30-60	929(69.3)
≥60	369(27.6)
性别	
男	488(36.4)
女	851(63.6)
病理学分型	
胃底腺	559(41.7)
增生性	771(57.6)
腺瘤性	9(0.7)
<i>H. pylori</i> 感染	
阳性	354(26.4)
阴性	985(73.6)
息肉数量	
单发	911(68.0)
多发	428(32.0)
息肉部位	
贲门	89(6.6)
胃底	283(21.1)
胃体	538(40.2)
胃窦	128(9.6)
胃角	12(0.9)
幽门	5(0.4)
十二指肠	132(9.9)
多部位	152(11.4)

H. pylori: 幽门螺杆菌.

率为6.18%). 纳入标准: 内镜下诊断为“胃息肉”或“胃内息肉样病变”, 病理证实为黏膜来源病变. 排除合并慢性萎缩性胃炎295例; 合并糜烂及溃疡286例; 未行病理诊断94例; 未行 *H. pylori* 检查79例; 重复检查315例、其他病理类型37例, 最终有1339例次纳入研究.

1.2 方法

1.2.1 胃镜检查: 使用Fujinon EG-450WR5电子胃镜进行常规胃镜检查及治疗, 部分由超声胃镜辅助诊断.

1.2.2 病理检查: 将摘除后息肉行病理检查, 组织固定于10%甲醛溶液, 常规石蜡包埋, 3 μm切片, 由病理科医生做出病理诊断.

1.2.3 病理标准及息肉分类: 根据组织病理学表现, 将胃息肉分为增生性息肉、胃底腺息肉、腺瘤性息肉、错构瘤性息肉等.

1.2.4 *H. pylori* 感染判断标准: 所有病例检测前

2 wk内均未使用抗生素及其他对检测有影响的药物. 在胃窦幽门周围5 cm处取材, 经快速尿素酶试验检测为阳性.

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学分析. 计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 分析结果 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 胃息肉总体检出情况 4年间共完成胃镜检查39572例次, 共检出胃息肉2445例次, 胃息肉检出率为6.18%. 排除重复检查记录; 患者合并慢性萎缩性胃炎、糜烂及溃疡; 患者未行 *H. pylori* 检测或未行病理诊断; 检出病变病理证实为间质瘤、囊肿、血管瘤以及静脉曲张等病变后, 最终纳入研究的1339例胃息肉患者中, 男性488例, 女性851例, 男女比例为1:1.7.

2.2 胃息肉患者临床病理特征 本组样本胃息肉发病的平均年龄为51.72岁 ± 12.02岁, 中年为高发年龄段, 女性(63.6%)占比高, 病理类型以增生性息肉为主771(57.6%), 胃底腺息肉次之559(41.7%). *H. pylori* 阳性率为26.4%, 32.0%的患者息肉为多发. 好发部位为胃体, 占40.2%, 其次是胃底, 占21.1%. 详细数据如表1.

2.3 胃息肉病理类型及其特征 本组样本常见病理类型依次为增生性息肉、胃底腺息肉和腺瘤性息肉. 其中腺瘤性息肉仅9例, 不再进行进一步分析. 增生性息肉和胃底腺息肉特征的分析如表2. 两种类型息肉的检出年龄的差异无统计学意义. 在女性构成比方面, 胃底腺息肉显著高于增生性息肉(71.6% vs 58.1%, $P < 0.01$). 胃底腺息肉的 *H. pylori* 感染率显著低于增生性息肉(19.0% vs 31.5%, $P < 0.01$). 与增生性息肉相比, 胃底腺息肉更倾向于多发(50.3% vs 18.9%, $P < 0.01$). 在息肉的位置分布方面, 胃底腺倾向于生长在胃底和胃体部, 而增生性息肉并没有这一规律(78.2% vs 49.3%, $P < 0.01$). 进一步的分析发现, 表现为多部位分布的胃底腺息肉152例(占总数的18.8%), 其中148例(96.6%)包含有胃底或胃体部位的分布.

2.4 息肉数量与 *H. pylori* 感染状态的关系 单发息肉的 *H. pylori* 阳性255例, 阴性94例; 多发息肉的 *H. pylori* 阳性648例, 阴性333例, 多发息肉的 *H. pylori* 阳性率显著低于单发息肉(22.0% vs 28.2%, $\chi^2 = 5.805$, $P = 0.02$).

■ 应用要点

本文从多发性息肉的发病规律为切入点, 有助于进一步认识多发性息肉的发生、发展规律及其与 *H. pylori* 感染的关系, 为临床上治疗及预防多发性息肉提供新方法思路.

表 2 胃息肉病理类型相关特征比较

各项特征	增生性息肉	胃底腺息肉	t/χ^2 值
总计	771	559	
年龄(岁)	52.13 ± 12.28	50.80 ± 11.41	$t = 1.531$
年龄分层			$\chi^2 = 1.114$
<30	23	18	
30-60	528	396	
≥60	220	145	
性别			$\chi^2 = 25.37$
男	323	159 ^b	
女	448	400	
<i>H. pylori</i> 感染			$\chi^2 = 26.39$
阳性	243	106 ^b	
阴性	528	453	
数量			$\chi^2 = 145.9$
单发	625	278 ^b	
多发	146	281	
部位			$\chi^2 = 114.1$
胃底/胃体	380	437 ^b	
其他部位	391	122	

^b $P < 0.01$ vs 增生性息肉组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

3 讨论

胃息肉是胃镜检查中常见的病变, 根据英国胃息肉治疗指南, 良性上皮胃息肉分为胃底腺息肉、增生性息肉、腺瘤性息肉、错构瘤性息肉及其综合征(幼年性息肉、P-J综合征、Cowden综合征)和非错构瘤性息肉综合征(家族性腺瘤性息肉病等)^[1]. 其中最常见类型为前三种. 而有的中国学者将息肉中炎性细胞浸润明显并占主导的类型称为炎性息肉, 国外研究常将增生性和炎性息肉归为一类^[3]. 胃息肉的检出率受到检查指征、检查技术及病例统计方法差异的影响而波动较大, 国内近年文献报道^[5-7]的胃息肉检出率为1.1%-6.49%. 本研究检出率为6.18%, 与文献报道水平相当. 胃息肉的女性构成比为63.6%, 中年人群为主要受累人群, 单发为主(68.0%), *H. pylori*阳性率为26.4%. 本组样本中增生性息肉占57.6%, 胃底腺息肉占41.7%, 腺瘤性息肉为0.7%.

根据国外近年研究^[1,3], 增生性息肉的检出率出现大幅度的下降, 由原来占息肉病理类型的70%下降至20%, 这一改变与*H. pylori*感染率的下降有关. 相关研究^[8,9]证实, 绝大多数的增生性息肉在根除*H. pylori*治疗后体积变小或消失. 由于*H. pylori*感染导致白介素-1 β 和肝细胞

生长因子的增加, 刺激上皮细胞增殖, 导致增生性息肉形成^[10]. 西方国家推荐切除增生性息肉, 如存在*H. pylori*感染应同时给予根除治疗^[1]. 与此同时, 欧美发达国家的胃底腺息肉所占息肉病理比例逐年升高, 取代增生性息肉成为胃息肉的主要病理类型, 这可能与PPI的广泛使用(如慢性胃炎、胃十二指肠糜烂及溃疡、反流性食管炎等)有关^[1-3]. 因为长期使用PPI导致血浆高胃泌素状态, 促使胃腺体代偿性囊状扩张, 形成息肉. 与之相呼应的是部分患者停用PPI后胃底腺息肉可自行消退^[11].

我国过去二十年PPI的使用日趋广泛, 且2012年《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》又将增生性胃息肉列入根除*H. pylori*的适应证从而进一步增加了PPI的应用范畴^[12], 近年来各地报道的胃息肉病理类型构成比发生了较大的变化. 天津医科大学总医院报道^[13]在2000年后的10年间, 增生性息肉占比从48.5%降低到20.8%, 而胃底性息肉则从8.8%增长到66.1%. 北京医院报道^[14]的胃息肉检出构成比为胃底腺60.0%、增生性26.2%. 本研究结果显示胃底腺息肉占比高达41.7%.

有趣的是, 在研究息肉数量与*H. pylori*感染之间的关系时, 我们发现多发性息肉的*H.*

名词解释

胃底腺息肉: 指胃底、胃体黏膜形成的广基息肉样隆起, 属于良性病变.

■ 同行评价

本研究所涉及的内容较为重要, 科学性、实用性较强, 具有新颖性。研究的内容及观点在目前胃息肉发生原因不清的情况下很有意义, 然而研究中*H. pylori*的诊断仅应用了快速尿素酶试验一种方法, 可能存在一定的假阳性, 对结果有一定影响。

*pylori*阳性占比显著低于单发性息肉。在我国对于*H. pylori*感染的治疗逐渐重视及PPI的广泛使用, *H. pylori*感染率逐年降低。而胃底腺息肉的形成与PPI的使用相关。以上结果表明PPI的广泛使用, 既可以导致*H. pylori*感染率的下降, 同时也导致胃底腺息肉检出率增加。国际指南认为: 胃底腺息肉倾向于表现为数量多、体积小(<5 mm)^[1], 即多发性息肉形式出现。在本研究中, 胃底腺息肉中51.3%为多发性, 与既往观察结果相似。综上, 本研究显示的多发息肉中*H. pylori*阳性所占比例低于单发息肉的结果, 事实上可能是由于PPI的使用既导致*H. pylori*感染率下降, 也引起胃底腺息肉(多发息肉)检出率的增加所导致。

对于胃底腺息肉处理, 国际上建议对于胃底腺息肉不需要内镜下切除, 推荐进行活检, 以排除其他异型增生及腺癌的可能。对<40岁且伴有大量胃底腺息肉的患者, 因考虑行结肠镜检查以排除家族性腺瘤性息肉病可能^[1]。对于长期应用PPI的患者, 可停用该药后定期检测息肉消退情况, 必要时可行息肉切除^[15]。

本研究为回顾性设计, 研究结果受数据质量影响较大。纳入样本中*H. pylori*感染检测仅采用了快速尿素酶试验, 其方法本身存在一定的假阳性, 可能影响研究结果的准确性。

4 参考文献

- Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59: 1270-1276 [PMID: 20675692 DOI: 10.1136/gut.2009.182089]
- Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1524-1532 [PMID: 19491866 DOI: 10.1038/ajg.2009.139]
- Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1374-1384 [PMID: 23583466 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.019]
- Hwang SM, Kim BW, Chae HS, Lee BI, Choi H, Ji JS, Choi KY, Chung IS, Maeng LS. Gastric fundic gland polyps and their relationship to colorectal

- neoplasia in Koreans: a 16-year retrospective study. *Korean J Gastroenterol* 2011; 58: 20-24 [PMID: 21778799 DOI: 10.4166/kjg.2011.58.1.20]
- 郑炜, 夏志伟, 金珠, 周丽雅, 林三仁, 丁士刚, 黄永辉, 段丽萍. 良性胃息肉检出率变化及临床特点分析. *中国微创外科杂志* 2014; 14: 686-691
- 林泳, 聂玉强, 王红, 黎庆宁, 李瑜元. 近15年2643例胃息肉临床病理学特征和变化趋势分析. *中华消化杂志* 2014; 34: 247-250
- 郑恩典, 翁雪健, 郑亮, 王英, 余颖聪, 陈艳, 郑秀华, 柯建利. 1352例胃息肉的临床特点分析. *浙江实用医学* 2013; 18: 172-174
- Kume K, Hirakoba M, Murata I, Yoshikawa I, Otsuki M. Disappearance of both MALT lymphoma and hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2796-2797 [PMID: 11569719 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04143.x]
- Ohkusa T, Miwa H, Hojo M, Kumagai J, Tanizawa T, Asaoka D, Terai T, Ohkura R, Sato N. Endoscopic, histological and serologic findings of gastric hyperplastic polyps after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison between responder and non-responder cases. *Digestion* 2003; 68: 57-62 [PMID: 14581761 DOI: 10.1159/000074516]
- Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, Higashimoto Y, Yabu M, Miyazaki Y, Kondo S, Murayama Y, Nishibayashi H, Kitamura S, Matsuzawa Y. Increased production of interleukin 1 beta and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis. *Gut* 1996; 39: 787-794 [PMID: 9038658 DOI: 10.1136/gut.39.6.787]
- Kim JS, Chae HS, Kim HK, Cho YS, Park YW, Son HS, Han SW, Choi KY. [Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole]. *Korean J Gastroenterol* 2008; 51: 305-308 [PMID: 18516015]
- 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, 刘文忠, 谢勇, 成虹, 吕农华, 胡伏莲, 张万岱, 周丽雅, 陈焱, 曾志荣, 王崇文, 萧树东, 潘国宗, 胡品津. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2012; 32: 655-661
- Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1175-1180 [PMID: 22414211 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07116.x]
- 王化冰, 许乐. 老年人胃息肉的临床特点分析. *中华老年医学杂志* 2010; 29: 390-393
- Schumacher V, Vogel T, Leube B, Driemel C, Goecke T, Möslein G, Royer-Pokora B. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2005; 42: 428-435 [PMID: 15863673 DOI: 10.1136/jmg.2004.026294]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果

吴超双, 孟波, 任海珍

吴超双, 孟波, 宁波市第二医院麻醉科 浙江省宁波市 315010

任海珍, 宁波市第二医院内镜中心 浙江省宁波市 315010

吴超双, 副主任医师, 主要从事临床麻醉的研究.

作者贡献分布: 此课题由孟波设计; 研究过程由吴超双、孟波及任海珍完成; 数据分析与论文写作均由孟波完成.

通讯作者: 任海珍, 主任医师, 315010, 浙江省宁波市西北街41号, 宁波市第二医院内镜中心. 2212893277@qq.com
电话: 0574-83870928

收稿日期: 2017-02-28

修回日期: 2017-04-10

接受日期: 2017-04-18

在线出版日期: 2017-05-28

Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography

Chao-Shuang Wu, Bo Meng, Hai-Zhen Ren

Chao-Shuang Wu, Bo Meng, Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Hai-Zhen Ren, Endoscopy Center, the Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Zhen Ren, Chief Physician, Endoscopy Center, the Second Hospital of Ningbo, 41 Northwest Street, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China. 2212893277@qq.com

Received: 2017-02-28

Revised: 2017-04-10

Accepted: 2017-04-18

Published online: 2017-05-28

Abstract AIM

To investigate the clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for deep sedation during subpyloric endoscopic ultrasonography (EUS).

METHODS

We recruited 60 patients who would undergo subpyloric EUS examination. They were randomly allocated into three groups to receive intravenous etomidate alone (group E, $n = 20$), intravenous propofol alone (group P, $n = 20$) and etomidate combined with propofol (group EP, $n = 20$), respectively. The change of patients' vital signs, examination duration, time to awakening, and adverse effects were observed.

RESULTS

There was no significant difference in the onset time of anesthesia, examination duration or time to awakening among all groups ($P > 0.05$). There was a significant circulatory fluctuation in group E and group P. In group E, 7 cases had myoclonus and a total of 15 cases developed adverse effects, and the rates of myoclonus and overall adverse effects were significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Intravenous anesthesia with etomidate plus propofol can be safely and effectively applied to subpyloric EUS with few adverse effects.

背景资料

超声内镜 (endoscopic ultrasonography, EUS) 检查可用于早期诊断及分期消化道黏膜下肿瘤, 具有侵入性小与敏感性特异性高等优点; 幽门下EUS检查较普通内镜检查以及幽门上EUS检查耗时更长, 且对患者刺激更大, 需在麻醉状态下完成操作.

同行评议者

吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科; 毛高平, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中国人民解放军空军总医院消化内科, 全军小肠疾病内镜诊疗中心; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

■ 研发前沿

随着我国医疗水平的提高, EUS技术近年在临床中开始逐渐普及, 已成为现代消化内镜中心的常规诊治方法, 与CT、MRI以及单纯B超等影像学检查相比, EUS集超声与胃镜检查于一体, 准确性更高、特异性更强。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Etomidate; Propofol; Intravenous anesthesia; Endoscopic ultrasonography

Wu CS, Meng B, Ren HZ. Clinical effects of intravenous anesthesia with etomidate plus propofol for subpyloric endoscopic ultrasonography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1405-1409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1405.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1405>

摘要

目的

观察依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查的临床效果。

方法

选取择期行幽门下EUS检查的患者60例, 随机数字表法分为3组: 依托咪酯组(E组)、依托咪酯联合丙泊酚组(EP组)和丙泊酚组(P组), 记录3组患者操作过程中生命体征的变化、检查时间和苏醒时间, 以及麻醉相关不良反应发生情况。

结果

3组患者麻醉起效时间、检查时间及术后苏醒时间均无显著差异; E组和P组在检查过程中均出现明显的循环波动, E组有7例发生肌阵挛且总不良反应为15例, 均较其他2组明显增加, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 依托咪酯; 丙泊酚; 静脉麻醉; 超声内镜

核心提要: 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下超声内镜检查, 不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应。

吴超双, 孟波, 任海珍. 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下超声内镜检查的临床效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1405-1409 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1405.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1405>

0 引言

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)检查可用于早期诊断及分期消化系黏膜下肿瘤, 具有侵入性小与敏感性特异性高等优点^[1]; 其中, 幽门下EUS检查可用于鉴别和诊断胰腺与胆管疾病, 此类检查较普通内镜检查以及幽门上EUS检查耗时更长, 且对患者刺激更大^[2], 需在麻醉状态下完成操作。静脉全身麻醉方式已普遍应用于门诊手术及多种无痛检查与治疗中, 可为操作者的诊治提供安全、可靠、有效的麻醉管理, 使手术得以顺利完成^[3]。本研究拟观察依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉用于幽门下EUS检查的临床效果, 为临床应用提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2015-12宁波市第二医院择期行幽门下EUS检查患者60例, 美国标准协会 I - II 级; 年龄 ≤ 65 岁; 体质指数(body mass index, BMI) <30 。排除标准: 严重心功能不全(EF $<50\%$)、严重心律失常(如频发室性早搏、病窦综合征、II度及以上房室传导阻滞等)、急性呼吸道感染、严重肝肾功能不全、凝血功能异常患者。所有患者均自愿做无痛EUS检查, 并签订相关知情同意书。利用随机数字表将入选病例分为3组: 依托咪酯组(E组)、依托咪酯联合丙泊酚组(EP组)和丙泊酚组(P组), 每组各20例。

1.2 方法

1.2.1 麻醉: 患者术前禁饮食8 h以上, 且均无术前用药。操作室备好急救药物、气管插管设备及负压吸引装置。患者入室后, 开放外周静脉, 预输注乳酸钠林格注射液500 mL, 并于检查前10 min含服2%利多卡因胶浆10 mL。常规监护血压、心电图、指脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂), 取患者左侧卧位垫薄枕, 头偏向下, 固定咬口, 持续经鼻吸氧(4 L/min)。静脉注射芬太尼0.5 $\mu\text{g/kg}$ 及2%盐酸利多卡因1 mg/kg后, E组静脉注射依托咪酯0.3 mg/kg; EP组静脉注射依托咪酯0.15 mg/kg和丙泊酚1 mg/kg; P组静脉注射丙泊酚2 mg/kg; 待患者入睡, 睫毛反射消失后开始进镜。检查过程中E组和EP组采用0.8-1.0 mg/(kg·h)依托咪酯恒速输注维持麻醉、P组采用4-6 mg/(kg·h)丙泊酚恒速输注维持麻醉, 若在检查过程中患者出现体动、呛咳,

■ 相关报道

丙泊酚为烷基酸类的短效静脉麻醉药, 具有起效迅速、半衰期短、苏醒完全以及舒适度高等优点, 但其对血流动力学影响明显, 老年体弱患者尤甚。

表 1 3组患者基本资料及麻醉效果的比较 ($n=20$)

分组	男/女(n)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	麻醉起效时间(min)	检查时间(min)	苏醒时间(min)
E组	11/9	51.3 \pm 10.7	22.4 \pm 3.5	1.6 \pm 0.4	45.2 \pm 11.3	14.5 \pm 3.8
EP组	9/11	49.6 \pm 9.8	21.8 \pm 3.8	1.5 \pm 0.3	42.8 \pm 11.8	13.8 \pm 4.5
P组	8/12	50.7 \pm 11.4	22.7 \pm 3.6	1.5 \pm 0.4	44.5 \pm 12.4	14.2 \pm 4.4

E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组. BMI: 体质量指数.

表 2 3组患者不同时间点MAP、HR和SpO₂的比较

项目	分组	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
MAP (mmHg)	E组	90.7 \pm 8.8	86.4 \pm 8.7	101.4 \pm 12.3 ^a	93.7 \pm 9.7	83.5 \pm 8.5	82.6 \pm 9.3	83.4 \pm 8.9
	EP组	93.4 \pm 9.2	84.6 \pm 9.5	84.5 \pm 10.4	81.6 \pm 9.1	82.2 \pm 7.9	84.3 \pm 8.8	83.7 \pm 9.4
	P组	92.9 \pm 10.1	78.8 \pm 9.7 ^a	83.6 \pm 10.3	84.7 \pm 12.6	75.6 \pm 9.4 ^a	74.4 \pm 8.9 ^a	75.8 \pm 10.1 ^a
HR (次/分)	E组	76.5 \pm 8.9	83.6 \pm 9.7	88.8 \pm 10.4 ^a	87.6 \pm 8.5 ^a	79.6 \pm 9.7	80.6 \pm 10.1	78.8 \pm 8.7
	EP组	77.9 \pm 7.8	81.7 \pm 6.3	83.6 \pm 5.9	80.5 \pm 6.6	75.4 \pm 6.5	73.4 \pm 6.2	76.6 \pm 4.8
	P组	78.9 \pm 9.1	76.6 \pm 9.5	82.4 \pm 9.3	80.7 \pm 9.7	78.5 \pm 9.7	79.5 \pm 10.3	78.3 \pm 9.3
SpO ₂ (%)	E组	98.4 \pm 1.3	99.3 \pm 1.2	99.4 \pm 1.1	99.8 \pm 0.7	99.7 \pm 0.9	99.7 \pm 0.5	99.7 \pm 0.4
	EP组	98.6 \pm 1.4	99.2 \pm 1.2	99.7 \pm 1.2	99.3 \pm 1.1	99.2 \pm 1.2	99.2 \pm 1.1	99.5 \pm 0.5
	P组	99.1 \pm 1.3	99.2 \pm 1.6	98.8 \pm 1.4	99.2 \pm 1.4	98.9 \pm 0.9	99.1 \pm 0.8	99.2 \pm 1.0

^a $P<0.05$ vs T₀. E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组. MAP: 平均动脉压; HR: 心率; SpO₂: 指脉搏血氧饱和度.

则按需追加丙泊酚20-30 mg. 检查结束送患者于恢复室, 待患者完全清醒, 且下地行走无明显不适时, 在家属陪同下返回病房.

1.2.2 EUS检查: 所有EUS检查均有同一位高年资的消化科医生操作. EUS型号为Olympus GF-UE260, 进行常规连接并调试, 检查注水、注气和吸引的情况, 采用水囊直接接触法和/或水囊+脱气水充盈法, 所有患者均在十二指肠降部检查相关胆胰疾病.

1.2.3 观察指标: (1)收集3组患者基本资料、麻醉起效时间(从给药到眼脸反射消失时间)、检查时间(开始进镜到完成全部检查后退出的时间)、苏醒时间(检查结束到患者睁眼); (2)记录T₀(麻醉实施前)、T₁(麻醉给药后1 min)、T₂(胃镜进入食道)、T₃(胃镜通过幽门首次进入十二指肠降部)、T₄(T₃时间点后10 min)、T₅(T₃时间点后20 min)及T₆(检查完毕胃镜完全退出)时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)和SpO₂; (3)记录检查过程中的麻醉相关不良反应: 呛咳、体动、肌阵挛、严重低血压(MAP<50 mmHg)以及低氧血症(SpO₂<90%)的发生情况.

统计学处理 应用SPSS19.0软件进行统计

学分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 组内比较采用配对 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 3组患者基本资料及麻醉效果的比较 3组患者性别构成比、年龄、BMI、麻醉起效时间、检查时间及术后苏醒时间的比较均无显著统计学差异($P>0.05$), 具有可比性(表1).

2.2 3组患者不同时间点MAP、HR和SpO₂的比较 3组患者T₀时MAP、HR和SpO₂的比较差异无统计学意义($P>0.05$); E组患者MAP在T₂时较T₀时明显增加, HR在T₂、T₃时较T₀时明显增加, 差异有统计学意义($P<0.05$); P组患者MAP在T₁、T₄、T₅和T₆时均较T₀时明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 3组患者各时间点SpO₂的比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表2).

2.3 3组患者麻醉相关不良反应的比较 E组和EP组患者的麻醉相关不良反应主要有呛咳、体动和肌阵挛; P组患者的麻醉相关不良反应主要有体动、严重低血压及低氧血症; 其中E组肌阵挛及总不良反应的发生均较其他2组明显增加, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3).

■创新盘点

本研究中依托咪酯与丙泊酚联合应用可以减少各自的用量, 这样不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 而且也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应.

■应用要点

依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广.

■ 名词解释

超声内镜(EUS): 是将微型高频超声探头安置在内镜顶端, 当内镜插入体腔后, 通过内镜直接观察消化道黏膜病变, 同时利用超声获得胃肠道的层次结构及周围邻近脏器的超声图像, 从而进一步提高了内镜和超声的诊断水平。

表 3 3组患者麻醉相关不良反应的比较 (n = 20)

分组	呛咳	体动	肌阵挛	严重低血压	低氧血症	总不良反应
E组	5	3	7 ^a	0	0	15 ^a
EP组	1	1	1	0	0	3
P组	0	1	0	2	1	4

^aP<0.05 vs EP组和P组. E组: 依托咪酯组; EP组: 依托咪酯联合丙泊酚组; P组: 丙泊酚组.

3 讨论

随着我国医疗水平的提高, EUS技术近年在临床中开始逐渐普及, 已成为现代消化内镜中心的常规诊治方法. 与计算机断层扫描、磁共振成像以及单纯B超等影像学检查相比, EUS集超声与胃镜检查于一体, 准确性更高、特异性更强^[4,5]; 与术中胆道造影及内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)相比, EUS侵入性更小、安全性更高, 且对于直径<4 mm的胆总管结石, EUS敏感性显著高于ERCP^[6,7]. 但由于EUS诊治过程中, 需向食管和胃内注入脱气水作为超声介质, 且操作时间相对较长, 患者呛咳和误吸的概率大大增加, 给麻醉管理提出新的挑战.

丙泊酚和依托咪酯作为两种临床麻醉常用的镇静药物, 已广泛应用于各种无痛临床诊疗术中^[8,9]. 丙泊酚为烷基酸类的短效静脉麻醉药, 具有起效迅速、半衰期短、苏醒完全以及舒适度高优点, 但其对血流动力学影响明显, 老年体弱患者尤甚. 依托咪酯是非巴比妥类静脉镇静药, 通过作用于GABA受体而产生中枢性镇静催眠与遗忘作用, 其代谢迅速, 代谢产物无药理活性, 较丙泊酚具有血流动力学稳定、呼吸抑制轻、注射痛少等优点, 但也存在一些缺点, 如肌阵挛、抑制肾上腺皮质功能、术后恶心呕吐等.

本研究中依托咪酯与丙泊酚联合应用可以减少各自的用量, 这样不仅能缓解单纯使用丙泊酚对循环的抑制作用, 而且也能减轻单纯使用依托咪酯时置镜造成的强烈心血管反应. 这与翟建欣^[10]研究结果相似, 然本研究选择幽门下EUS检查, 较胃镜检查检查时间更长、操作刺激更大, 单纯使用丙泊酚麻醉宜造成麻醉药蓄积, 可能发生明显循环波动, 增加患者围术期风险. 本研究结果显示, E组和P组在检查过程中均出现明显的循环波动, 且P组有2例患者发生严重低血压. 也有研究发现, 依托咪酯

与丙泊酚联合诱导, 具有明显地催眠协同作用, 且能减轻丙泊酚的心血管抑制作用^[11,12].

关于依托咪酯对肾上腺皮质功能的抑制, 其机制可能为其对11 β -羟化酶的剂量依赖性抑制, 目前大量研究^[13]认为该抑制作用是短暂的, 且持续输注3 h以内是安全的. 依托咪酯最常见的不良反应是肌阵挛, 多表现为肌痉挛、震颤或不由自主肌肉运动; 研究^[14,15]发现依托咪酯联合应用芬太尼、利多卡因以及丙泊酚均具有抑制肌阵挛的作用. 本研究结果显示, E组患者肌阵挛的发生率最高, 术中追加丙泊酚后, 肌阵挛解除, 术者顺利完成检查.

本研究中预先给予芬太尼和利多卡因, 主要是考虑EUS探头直径约1.5 cm, 较一般胃镜进镜时刺激更大, 联合应用可以缓解进镜刺激; 且有研究证实利多卡因可一定程度抑制呛咳反射^[16], 亦可减少芬太尼使用量, 以减少呼吸抑制的发生; 另外, 利多卡因也可缓解其后依托咪酯与丙泊酚的静脉注射痛.

总之, 依托咪酯联合丙泊酚静脉麻醉能安全有效地应用于幽门下EUS检查, 且不良反应更少, 值得临床推广.

4 参考文献

- Gong EJ, Kim DH. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Gastric Subepithelial Lesions. *Clin Endosc* 2016; 49: 425-433 [PMID: 27744661 DOI: 10.5946/ce.2016.065]
- Varadarajulu S, Bang JY. Role of Endoscopic Ultrasonography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Clinical Assessment of Pancreatic Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 255-272 [PMID: 27013363 DOI: 10.1016/j.soc.2015.11.004]
- Borrat X, Valencia JF, Magrans R, Gimenez-Mila M, Mellado R, Sendino O, Perez M, Nunez M, Jospin M, Jensen EW, Troconiz I, Gambus PL. Sedation-analgesia with propofol and remifentanyl: concentrations required to avoid gag reflex in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015; 121: 90-96 [PMID: 25902320 DOI: 10.1213/ANE.0000000000000756]
- Manta R, Nardi E, Pagano N, Ricci C, Sica M,

- Castellani D, Bertani H, Piccoli M, Mullineris B, Tringali A, Marini F, Germani U, Villanacci V, Casadei R, Mutignani M, Conigliaro R, Bassotti G, Zullo A. Pre-operative Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Endoscopic Ultrasonography and Computed Tomography in a Large Series. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 317-321 [PMID: 27689195 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.ned]
- 5 沈妍华, 刘爱群. 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 833-841
- 6 Rampado S, Bocus P, Battaglia G, Ruol A, Portale G, Ancona E. Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 251-256 [PMID: 18154819 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.08.021]
- 7 Ney MV, Maluf-Filho F, Sakai P, Zilberstein B, Gama-Rodrigues J, Rosa H. Echo-endoscopy versus endoscopic retrograde cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis: the influence of the size of the stone and diameter of the common bile duct. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 239-243 [PMID: 16444379 DOI: 10.1590/S0004-28032005000400009]
- 8 敖兴, 廖盛涛, 肖前松, 沈小春, 常辉, 兰春慧. 无痛超声胃镜1359例回顾性分析. *现代医药卫生* 2013; 29: 3613-3614
- 9 Phillips S, Liang SS, Formaz-Preston A, Stewart PA. High-risk residual gastric content in fasted patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study of prevalence and predictors. *Anaesth Intensive Care* 2015; 43: 728-733 [PMID: 26603797]
- 10 翟建欣. 依托咪酯脂肪乳联合丙泊酚用于无痛胃镜麻醉的临床观察. *中国医药指南* 2014; 12: 103-104
- 11 Meng QT, Cao C, Liu HM, Xia ZY, Li W, Tang LH, Chen R, Jiang M, Wu Y, Leng Y, Lee CC. Safety and efficacy of etomidate and propofol anesthesia in elderly patients undergoing gastroscopy: A double-blind randomized clinical study. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1515-1524 [PMID: 27602075 DOI: 10.3892/etm.2016.3475]
- 12 陈鸿, 潘宁玲, 崔序蕾. 等辐射分析方法研究全身麻醉诱导丙泊酚、依托咪酯催眠相互作用. *临床麻醉学杂志* 2005; 21: 445-447
- 13 Lundy JB, Slane ML, Frizzi JD. Acute adrenal insufficiency after a single dose of etomidate. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 111-117 [PMID: 17456730 DOI: 10.1177/0885066606298140]
- 14 Isitemiz I, Uzman S, Toptaş M, Vahapoglu A, Gül YG, Inal FY, Akkoc I. Prevention of etomidate-induced myoclonus: which is superior: Fentanyl, midazolam, or a combination? A Retrospective comparative study. *Med Sci Monit* 2014; 20: 262-267 [PMID: 24535067 DOI: 10.12659/MSM.889833]
- 15 Gultop F, Akkaya T, Bedirli N, Gumus H. Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of myoclonus induced by etomidate. *J Anesth* 2010; 24: 300-302 [PMID: 20108006 DOI: 10.1007/s00540-010-0869-6]
- 16 Pandey CK, Raza M, Ranjan R, Lakra A, Agarwal A, Singh U, Singh RB, Singh PK. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1696-1698, table of contents [PMID: 15562056 DOI: 10.1213/01.ANE.0000136967.82197.82]

同行评价

本文对幽门下超声内镜检查时应应用依托咪酯联合丙泊酚进行静脉麻醉的临床观察分析显示, 该方法的麻醉效果和安全性均较好, 不良反应也比单用依托咪酯或丙泊酚少, 对于需时较长的消化内镜诊疗操作是一较好的麻醉方法的选择。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)

柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用

陈洁, 周明生, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽

■背景资料

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为胆胰疾病的首选治疗方法,但术后并发症不容小觑,其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)是其最常见及最严重的并发症之一,如何防治成为近年来学者探讨的热点问题。

陈洁, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽, 嘉兴市中医医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

周明生, 浙江省新安国际医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

陈洁, 主治医师, 主要从事胃肠道、胆胰疾病的中西医结合的诊疗工作。

基金项目: 浙江省中医药管理局基金资助项目, No. 2014ZB121。

作者贡献分布: 本课题由陈洁与周明生设计; 手术由周明生负责操作完成; 陈洁、刘军、楼晓军、姚飞及王文丽完成患者管理与数据分析; 本论文写作由陈洁完成。

通讯作者: 陈洁, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市中山东路1501号, 嘉兴市中医医院消化内科。
chenjiecrystal@163.com
电话: 0573-82062027

收稿日期: 2017-03-02
修回日期: 2017-03-22
接受日期: 2017-04-17
在线出版日期: 2017-05-28

Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Jie Chen, Ming-Sheng Zhou, Jun Liu, Xiao-Jun Lou, Fei Yao, Wen-Li Wang

Jie Chen, Jun Liu, Xiao-Jun Lou, Fei Yao, Wen-Li Wang, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000,

Zhejiang Province, China

Ming-Sheng Zhou, Department of Gastroenterology, Xin'an International Hospital of Zhejiang, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Supported by: Administration of Traditional Chinese Medicine of Zhejiang Province, No. 2014ZB121.

Correspondence to: Jie Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiaxing, 1501 Zhongshan East Road, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. chenjiecrystal@163.com

Received: 2017-03-02

Revised: 2017-03-22

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To investigate the efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in the prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

Eighty-three patients who would undergo ERCP were randomly divided into a treatment group and a control group. Both groups were treated by fasting, rehydration, acid suppression, inhibition of pancreatic enzyme activity, use of antibiotics and other routine treatments. The treatment group was additionally treated with high retention enema by Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza 6 h before

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办; 郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 刘平, 教授, 上海中医药大学

ERCP and 1 h after ERCP, twice a day. Before and after treatment, amylase (AMS) and high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) were detected. Meanwhile, cannulation time, operative time, postoperative abdominal pain, hospital stays, and hospitalization cost were compared.

RESULTS

One patient in the treatment group and two patients in the control group developed post-ERCP pancreatitis (PEP), and there was no significant difference in the rate of PEP between the two groups ($P > 0.05$). AMS at 3 h, AMS and Hs-CRP at 12 h and 24 h, the rate and degree of abdominal pain, the rate of post-ERCP hyperamylasemia (PEH), hospital stays, and hospitalization cost were all significantly better in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in cannulation time, operative time or Hs-CRP at 3 h.

CONCLUSION

High retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza can effectively reduce the incidence of PEH, lower AMS and Hs-CRP, reduce the incidence of abdominal pain, shorten the length of hospital stay and reduce hospitalization costs, although it has no obvious effect on ERCP operative time and the incidence of PEP.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chaishao Chengqi decoction; Salvia miltiorrhiza; High retention enema; Post-ERCP pancreatitis; Post-ERCP hyperamylasemia

Chen J, Zhou MS, Liu J, Lou XJ, Yao F, Wang WL. Clinical efficacy of high retention enema with Chaishao Chengqi decoction modified with salvia miltiorrhiza in prevention of pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1410-1415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1410>

摘要

目的

探讨柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对内窥镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)术后胰腺

炎及高淀粉酶血症的干预作用。

方法

83例患者随机分为治疗组($n = 39$)及对照组($n = 44$), 对照组术后予禁食、补液、抑酸、抑制胰酶活性、使用抗生素等常规治疗, 治疗组在对照组基础上, 于ERCP术前6 h, 术后1 h开始予柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 2次/d, 观察两组术中胆管插管时间、手术时长、治疗前后血清淀粉酶(serum amylase, AMS)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)的变化、腹痛的情况及程度、住院时间及住院费用、术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及术后高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)的发生情况, 并进行统计学分析。

结果

治疗组发生1例PEP, 对照组发生2例PEP, 两组比较无统计学差异($P > 0.05$); 治疗组和对照组相比, 术后3 h的AMS、术后12 h、术后24 h的AMS和Hs-CRP、腹痛发生率及程度、术后PEH的发生率、住院时间及费用均优于对照组($P < 0.05$); 两组术中胆管插管时间、手术时长、术后3 h Hs-CRP差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠能有效降低PEH发生率, 降低AMS、Hs-CRP水平及腹痛的发生率, 缩短住院时间并降低住院费用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 柴芍承气汤; 丹参; 高位保留灌肠; ERCP术后胰腺炎; 高淀粉酶血症

核心提要: 本研究基于中医“治未病”思想, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠干预行内镜逆行胰胆管造影手术的患者, 发现其能降低高淀粉酶血症及腹痛的发生率, 降低血清淀粉酶、超敏C反应蛋白水平, 同时缩短住院时间、降低住院费用, 值得推广应用及深入研究。

陈洁, 周明生, 刘军, 楼晓军, 姚飞, 王文丽. 柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的干预作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1410-1415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1410.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1410>

■ 研究前沿

中医药预防PEP及PEH安全有效, 但报道以临床经验、病例观察多见, 动物实验、机理机制方面研究少见, 期待在不久后会有突破。

■ 相关报道

文献报道清胰汤、生大黄对PEP及PEH有确切预防作用, 给药方式以口服、普通灌肠、鼻饲为主, 而柴芍承气汤及丹参的相关报道少见。

0 引言

近年来, 随着微创、介入治疗的深入推广, 内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)广泛应用于临床, 成为胆胰疾病的首选治疗方法, 但也带来一系列并发症, 其中术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)及术后高淀粉酶血症(post-ERCP hyperamylasemia, PEH)是最常见及最严重的并发症^[1]。尽管临床医师从提高内镜操作水平, 使用药物、机械等各方面对其进行预防^[2-7], 但迄今仍未有效解决这一难题。如何预防PEP及PEH成为临床医师重点探讨的问题之一。本研究基于中医“治未病”理念, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠干预ERCP手术的患者, 从而探讨其在预防PEP及PEH中的临床价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-06/2016-10在浙江嘉兴市中医医院及浙江新安国际医院住院进行治疗性ERCP的无胰腺炎的胆总管结石患者共83例。其中男50例, 女33例, 年龄20-82岁(平均年龄为56岁±11.3岁)。排除存在严重心、肺、肾合并症, 急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作、精神障碍、造影剂过敏及严重肛肠病患者。根据随机数表法将患者等分成2组, 治疗组39例, 对照组44例, 组间的一般数据相比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。两组患者均签订知情同意书并经医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 术前禁食8 h以上。两组患者均于ERCP术前10-15 min常规用药: 安定5-10 mg、丁溴东莨菪碱20 mg及哌替啶50-100 mg静脉注射, 内镜选用Fujinon ED-450XT5十二指肠镜, 造影剂选用30%碘伏醇, 术中行胆管造影、EST切开、球囊扩张成形、取石、留置鼻胆管等操作, 术中常规吸氧, 行心电图、氧饱和度、血压监测。ERCP由项目组同一医师操作完成。对照组术后采用常规治疗方案, 包括禁食、补液、加贝酯抑制胰酶活性、制酸、使用抗生素(头孢唑肟钠针或甲磺酸左氧氟沙星、甲硝唑)等综合治疗。治疗组是在对照组治疗方案的基础上予中药柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 方药组成: 生大黄30 g(后下)、柴胡10 g、白芍10 g、枳实10 g、厚朴10 g、芒

硝10 g(冲)、黄芩10 g、丹参10 g 1剂/d, 水浓煎至400 mL, 药液温度保持在30℃-35℃, 于术前6 h、术后1 h、术后3 d 2次/d, 200 mL/次保留灌肠(手术均安排在下午2 h, 手术当天灌肠安排在晨8 h及术后1 h, 其余按晨9时及下午3时时间灌肠)。灌肠时嘱患者左侧卧位, 臀部下方垫高10 cm, 吸痰管插入肛门长度25-30 cm, 每次保留药液2 h。

1.2.2 观察监测指标: (1)ERCP术中胆管插管时间、手术时长; (2)术前2 h, 术后3、12、24 h血清淀粉酶(serum amylase, AMS)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)变化情况; (3)术后腹痛的发生例数及程度, 采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue pain scale, VAS)分级评价患者术后疼痛发生情况及程度: 无腹痛(VAS评分0分)、轻度腹痛(VAS评分1-3分)、中度腹痛(VAS评分4-6分)、重度腹痛(VAS评分7-10分); (4)术后PEP及PEH的发生例数; (5)术后住院天数、住院费用(除餐费外, 因ERCP术住院期间产生的所有费用); (6)患者的依从性及不良反应。PEP诊断标准: (1)典型腹痛症状; (2)ERCP术后24 h血清淀粉酶超过正常上限的3倍; (3)CT提示胰腺炎。只要符合以上3个指标中的任意两项, 临床即可诊断为PEP。若有血清淀粉酶高于正常值而无腹痛、恶心、呕吐及腹部压痛者诊断为PEH。

统计学处理 应用SPSS16.0软件进行统计学处理, 计量资料用mean±SD表示。两组总体均数的比较采用独立样本 t 检验。组间差异分析采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERCP术中胆管插管时间、手术时长、术后住院天数及住院耗费 两组患者ERCP术中胆管插管时间、手术时长差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗组住院天数较对照组少, 住院费用较对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 AMS、CRP变化情况 两组术后3 h、术后12 h、术后24 h AMS较术前2 h均有不同程度升高, 但治疗组数值低于对照组($P<0.05$); 术后3 h两组CRP未见明显增高, 两组术后12 h、术后24 h CRP较术前2 h均增高, 但治疗组数值低于对照组($P<0.05$, 表2)。

2.3 术后腹痛发生情况及程度 治疗组腹痛的发生情况及程度均优于对照组($P<0.05$, 表3)。

表 1 ERCP术中胆管插管时间、手术时长、术后住院天数、住院耗费

分组	n	胆管插管时间(min)	手术时长(h)	术后住院天数(d)	住院费用
治疗组	39	2.67 ± 1.84	39.63 ± 11.04	4.17 ± 1.65 ^a	9015 ± 1876 ^a
对照组	44	2.83 ± 1.96	42.18 ± 9.96	5.04 ± 2.12	9876 ± 2009

^a*P* < 0.05 vs 对照组. ERCP: 内镜逆行性胰胆管造影术.

表 2 不同时间截点AMS及Hs-CRP变化

分组	术前2 h	术后3 h	术后12 h	术后24 h
AMS(U/L)				
治疗组	60.14 ± 19.28	107.91 ± 43.03 ^a	99.98 ± 41.77 ^a	83.49 ± 26.14 ^a
对照组	59.79 ± 18.86	130.53 ± 33.84	142.37 ± 50.16	121.63 ± 44.65
Hs-CRP(mg/L)				
治疗组	1.87 ± 0.34	2.09 ± 0.76	87.43 ± 19.19 ^a	37.26 ± 17.25 ^a
对照组	2.01 ± 0.52	2.22 ± 0.97	97.56 ± 21.03	68.41 ± 19.93

^a*P* < 0.05 vs 对照组. AMS: 血清淀粉酶; Hs-CRP: 超敏C反应蛋白.

表 3 腹痛发生情况及程度

分组	疼痛程度n(%)				合计	疼痛率(%)
	无痛感	轻度	中度	重度		
治疗组	31(24)	4(7.5)	3(5.6)	1(1.9)	39	20.5 ^a
对照组	20(27)	12(8.5)	9(6.4)	3(2.1)	44	54.5
合计	51	16	12	4	83	

^a*P* < 0.05 vs 对照组.

表 4 PEP和PTH发生情况 n(%)

分组	n	PEP	PEH
治疗组	39	1(2.56)	2(12.82) ^a
对照组	44	2(4.55)	10(22.73)

^a*P* < 0.05 vs 对照组. PEP: 术后胰腺炎; PEH: 术后高淀粉酶血症.

2.4 PEP和PEH的发生情况 83例患者发生PEP共3例, 均为轻型胰腺炎, 其中治疗组1例, 对照组2例, 2组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05). 发生PEH共12例, 其中治疗组2例, 对照组10例, 2组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05, 表4).

2.5 患者的依从性及不良反应 所有患者治疗期间依从性良好, 治疗期间2组均未见剔除、脱落病例. 治疗组治疗期间大便次数偏多, 2-3次/d, 以糊状便为主, 3例患者出现水样便, 2例患者出现下腹部不适症状, 症状轻微, 患者均可耐

受并接受, 不影响后续治疗. 除此之外, 未观察到其他严重不良反应.

3 讨论

PEP及PEH的发生与患者、医者及术中操作等因素相关, 其发病机制与急性胰腺炎相似, 不外乎Oddi括约肌痉挛、胆汁逆流、十二指肠乳头水肿、胰管内压增高、胰液排出不畅, 使胰酶不适时激活导致胰腺损伤. PEP一旦发生, 将不同程度的增加患者痛苦、延长住院时间、增加住院耗费, 使患者医者均处被动地位, 重者甚至危及患者生命. 因而, 预防PEP的发生、防止其重症化远比治疗更重要, 这恰恰与中医学“治未病”思想-“未病先防, 已病防变”吻合.

祖国医学中并无PEP的病名, 因其与胰腺炎症状、病机相似, 故将其归属“腹痛”范畴, 认为其为肝胆不利、湿热内结、热毒不解、

■创新盘点

本研究应用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠预防PEP及PEH的发生、发展, 并从胆管插管时间、手术时间、血生化指标、腹痛的情况、PEP及PEH的发生率、住院时间及费用、不良反应及依从性各方面全面评估其临床应用价值.

应用要点

在常规治疗的基础上应用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠能降低PEH发生率, 减轻临床症状, 降低血清淀粉酶、超敏C反应蛋白水平, 为临床医师预防PEH提供新的方药及途径, 值得推广及深入研究。

脾胃气滞、腑气不畅、气滞血瘀所致。治宜泄热通腑, 疏肝利胆, 活血化瘀。柴芍承气汤是治疗胰腺炎的经典方剂, 是由生大黄、厚朴、枳实、芒硝、柴胡、白芍、黄芩七味常见中药配伍组成, 多项临床及实验研究^[8-13]证实柴芍承气汤及其组分能松弛Oddi括约肌, 降低肠内压及胆胰管压力, 抑制胰酶分泌及炎症介质释放, 改善胰腺微循环, 保护肠道屏障功能并抑制肠道菌群移位, 防止肠功能衰竭, 降低PEP发生率, 阻止胰腺炎重症化进程。现代研究^[14-16]认为, 胰腺炎在发生发展的各个阶段均存在不同程度胰腺缺血及组织、器官低灌注。我们在此基础上加用药物丹参已被多项研究^[17-20]证实具有改善微循环, 减轻胰腺组织缺血缺氧, 减轻胰腺损伤的作用, 同时可以改善胃肠道循环、增加肠黏膜血流灌注、防止肠黏膜受损、促进受损肠黏膜修复, 并具有抗菌、抗炎作用。动物实验也表明活血化瘀中药对通里攻下、清热利胆药物具有协同、增效作用^[21,22]。上述诸味中药共奏泄热通腑, 疏肝利胆, 活血化瘀, 以期通过多成分、多途径、多靶点阻断PEP及PEH发病过程的各个环节, 达到预防、治疗的目的, 体现了中医“治未病”思想, 展现了中医中药在现代疾病诊疗中的优势。

基于ERCP术前及术后一段时间需禁食禁饮, 本课题组认为口服中药这种给药方式并不适合预防性用药。肠道灌注给药操作简单、易被患者接受, 对手术影响小, 故被较多学者采用。然而, 传统保留灌肠存在药物在肠道停留时间短、与肠道接触面积小等弊端, 导致了药物利用率低进而影响治疗效果。故本课题组在此基础上改良了方法, 采用柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠, 结果显示治疗组PEH的发生率明显低于对照组, 术后相同阶段同一时间截点AMS、Hs-CRP值(除术后3 h外, 考虑Hs-CRP的迟发性)明显低于对照组, 腹痛的发生率低于对照组, 治疗组住院天数及住院耗费亦优于对照组, 提示柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠在预防PEH方面较好的疗效。以往研究表明: 降低Oddi括约肌压力^[23]、减少胰酶分泌^[24]、抑制胰酶活性^[25]、抗炎^[26]能预防PEP及PEH的发生、发展, 同时结合柴芍承气汤及其组分、丹参的临床及药理作用的相关研究^[8-13,17-20], 我们推测柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠可能通过缓解术后Oddi括约肌高压、促进胆胰液

流出、抑制胰腺分泌及胰酶活性、改善胰腺及胃肠道微循环、促进肠蠕动、抗菌抗炎等途径达到降低血生化相关指标、缓解临床症状、缩短住院时间、减少住院耗费的目标, 值得进一步推广应用。

此外, 课题组观察到治疗组ERCP术中胆管插管时间、手术时长与对照组相比无显著差异, 表明了术前柴芍承气汤加丹参高位保留灌肠不会对手术操作带来负面影响。但鉴于本研究病例数较小, 随着病例数增加、样本量增大, 是否会显示出统计学差异有待进一步观察、验证。另外, 中药预防给药的剂量、药物的浓度、药物干预的切入时间、用药的时长、具体作用靶点及机制等问题, 均是课题组下一步需要深入研究、探讨的问题。

志谢: 感谢上海第二军医大学附属长海医院消化内科刘枫副教授对ERCP术的指导。

参考文献

- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515 [PMID: 20506068 DOI: 10.1055/s-0029-1244208]
- Łubowska-Pajak E, Kołomecki K. Assessment of Pharmacological Prophylaxis for Acute Pancreatitis Following ERCP in Patients with Cholelithiasis. *Pol Przegl Chir* 2015; 87: 620-625 [PMID: 26963056 DOI: 10.1515/pjs-2016-0013]
- Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J, Lakatos L, Pécsi G, Ihász M, Lakner L, Toldy E, Czákó L. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10151-10157 [PMID: 25110443 DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10151]
- Choi JH, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 86-92.e1 [PMID: 27311618 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.007]
- Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarner-Argente C, Guarner C. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy* 2014; 46: 851-856 [PMID: 24977398 DOI: 10.1055/s-0034-1377306]
- Sakai Y, Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Hayashi M, Senoo J, Sasaki R, Kusakabe Y, Nakamura M, Yasui S, Mikata R, Miyazaki M, Yokosuka O. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by pancreatic duct stenting using a loop-tipped

- guidewire. *World J Clin Cases* 2016; 4: 213-218 [PMID: 27574608 DOI: 10.12998/wjcc.v4.i8.213]
- 7 Xu XD, Dai JJ, Qian JQ, Wang WJ. Nasobiliary drainage after endoscopic papillary balloon dilatation may prevent postoperative pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2443-2449 [PMID: 25741153 DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2443]
 - 8 石承先, 李杨, 宋志. 猫实验性胰腺炎肠内压变化与胰胆管压力的关系及大黄的影响. *中华消化杂志* 2008; 28: 414-416
 - 9 凌颖, 陈劲松, 曹丽鹏, 冯志松. 柴芍承气汤对重症急性胰腺炎患者炎症介质的影响. *中国中西医结合急救杂志* 2013; 20: 138-141
 - 10 许春进, 南君, 徐峰. 柴芍承气汤对急性重症胰腺炎患者微循环的影响. *中华消化病与影像杂志(电子版)* 2016; 6: 103-106
 - 11 苏赛赛, 鲍丽莎. 大黄通便颗粒联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及对肠道黏膜屏障功能的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 2720-2725
 - 12 薛育政, 吴燕敏, 盛颖明, 陆宇峰, 吴铁龙, 刘宗良, 俞宪民, 李兆申. 大黄治疗重症急性胰腺炎肠动力衰竭的机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3947-3953
 - 13 Wang C, Li Q, Ye P, Zeng S, Li GH, Chen YX, Zhou XJ, Lv NH. Value of Raw Rhubarb Solution in the Precaution of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in Patients with High-Risk Factors: A Predictive Random Compared Research in One Center. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1043-1050 [PMID: 28194668 DOI: 10.1007/s10620-017-4464-7]
 - 14 宋应平, 王成果, 鲁建国. 丹参对重症急性胰腺炎大鼠腹腔器官血流的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3621-3624
 - 15 Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-2351 [PMID: 14665518 DOI: 10.1378/chest.124.6.2341]
 - 16 Matsuda K, Mikami Y, Takeda K, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Maruyama I, Matsuno S. The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 99-107 [PMID: 16141678 DOI: 10.1620/tjem.207.99]
 - 17 陈瑶, 王胜娟, 李朝玲, 李锋. 丹参对于急性微循环障碍大鼠血管内皮细胞的保护作用. *陕西中医* 2016; 37: 506-508
 - 18 张建新, 程国祚, 李龙, 瞿建国. 丹参对急性胰腺炎大鼠肠微循环的影响及其保护作用. *中华肝胆外科杂志* 2002; 8: 753
 - 19 刘龙飞, 何俊君. 丹参在重症急性胰腺炎大鼠结肠壁神经丛ACH、VIP、NOS表达与胃肠动力关系研究. *辽宁中医杂志* 2016; 43: 1498-1501
 - 20 叶剑飞. 生长抑素、丹参联合治疗对重症急性胰腺炎患者预后及血清水平因子影响的观察. *临床急诊杂志* 2016; 17: 848-851
 - 21 薛小平, 李东华, 刘铮. 活血化瘀中药对清热利胆中药利胆作用的增效研究. *天津中医药* 2006; 23: 70-72
 - 22 杨涛, 吴咸中, 郭世铎, 李东华, 王宇歆. 活血化瘀中药对通里攻下中药的增效作用-对豚鼠小肠运动的影响. *中西医结合学报* 2004; 2: 189-192
 - 23 Ding J, Jin X, Pan Y, Liu S, Li Y. Glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis and improve the rate of cannulation: a meta-analysis of prospective, randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e75645 [PMID: 24098392 DOI: 10.1371/journal.pone.0075645]
 - 24 潘树波, 耿小平. 生长抑素预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎效果的Meta分析. *中华外科杂志* 2016; 54: 466-472
 - 25 张骏, 李非. 加贝酯预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 48-57
 - 26 Patai A, Solymosi N, Patai ÁV. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation: results from a randomized study with sequential biliary intubation. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 429-437 [PMID: 25790233 DOI: 10.1097/MCG.000000000000168]

同行评价

本文研究了柴芍承气汤加味丹参高位保留灌肠对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的作用, 具有一定的临床意义和创新性, 值得临床推广应用。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计

许庆洪, 陈志涛, 吴杰

■背景资料

结直肠癌是世界上发病率第3高和死亡率第4的癌症, 并随着居民生活水平的提高而呈上升趋势。结直肠黏膜的上皮细胞恶变, 是一个多步骤、多路径、多病灶的过程。这个过程中, 数代上皮细胞经过了逐渐的、累积的、持续的损伤, 使得黏膜依次从正常黏膜、小腺瘤性息肉、大的腺瘤、高级别的瘤变, 最终到癌。这一路径是大家探索和诊疗结直肠癌的原则。

许庆洪, 江汉大学医学院 湖北省武汉市 430056

许庆洪, 陈志涛, 吴杰, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院分子诊断湖北省重点实验室 湖北省武汉市 430014

许庆洪, 在读硕士, 主要从事胃肠道炎症反应及消化内镜方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目, No. 81400578。

作者贡献分布: 资料统计由许庆洪与陈志涛共同完成; 文章书写由许庆洪完成; 文章立意由吴杰完成; 文章检查由吴杰与陈志涛完成。

通讯作者: 吴杰, 教授, 主任医师, 430014, 湖北省武汉市江岸区胜利街26号, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内科, 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院分子诊断湖北省重点实验室. wujie988@sina.com

收稿日期: 2017-02-04

修回日期: 2017-04-04

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases

Qing-Hong Xu, Zhi-Tao Chen, Jie Wu

Qing-Hong Xu, Medical College of Jiangnan University, Wuhan 430056, Hubei Province, China

Qing-Hong Xu, Zhi-Tao Chen, Jie Wu, Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory for Molecular Diagnosis of Hubei Province, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei Province, China

Supported by: National Natural Science Youth Foundation of China, No. 81400578.

Correspondence to: Jie Wu, Professor, Chief Physician,

Department of Gastroenterology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory for Molecular Diagnosis of Hubei Province, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 26 Shengli Street, Jiang'an District, Wuhan 430014, Hubei Province, China. wujie988@sina.com

Received: 2017-02-04

Revised: 2017-04-04

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To determine the onset age, location and pathological type of colorectal polyps.

METHODS

The χ^2 test was used to analyze the relationship between age and the pathological type of polyps (including adenocarcinoma), as well as between the location and pathological type of adenomas.

RESULTS

Of the 2273 patients included, 1245 (54.8%) were aged over 60 years, and 887 (39%) were aged between 45-59 years. Among 925 cases with non-neoplastic polyps, 420 (45.4%) were aged between 45-59 years, and 419 (45.5%) were aged over 60 years. Villous adenoma most commonly underwent malignant transformation (37.5%). Age was not related to the pathological type of adenoma. Adenocarcinomas mainly affected the rectum, sigmoid colon, and ascending colon, accounting for 34.1% (134/393), 21.1% (83/393), and 15.8% (62/393) of all adenocarcinomas, respectively. The rate of malignant transformation was highest in the hepatic flexure [58.5% (20/34)], followed by the ileocecal valve [52.8% (19/36)]

■同行评议者

唐哲, 教授, 主任医师, 郑州大学第一附属医院普外科; 肖恩华, 教授, 中南大学湘雅二医院放射教研室; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

and ascending colon [45.6% (62/136)].

CONCLUSION

The occurrence of polyps and adenocarcinoma is related to age, which may be due to metabolic factors such as obesity and diabetes and long-term inflammatory response.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal adenocarcinoma; Adenoma; Age; Inflammatory response

Xu QH, Chen ZT, Wu J. Clinical characteristics of colorectal polyps and adenocarcinoma: Analysis of 2273 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1416-1421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1416>

摘要 目的

研究结直肠息肉的好发年龄、部位、病理类型。

方法

本文研究对象为计数资料, 使用IBM SPSS分析软件, 对年龄与息肉(包括腺癌)、息肉良恶性、与腺癌的发生部位、与腺癌的病理类型进行 χ^2 检验, $P>0.05$ 表示影响因素对两组差异无影响; $P<0.05$ 表示影响因素对两组差异有影响。

结果

在2273例患者中, 1245例(54.8%)发生在60岁以上, 887例(39.0%)发生在45-59岁之间。925例非肿瘤性息肉者中, 420例(45.4%)例发生在45-59岁之间, 419例(45.5%)例发生在60岁以上。绒毛状腺癌的癌变率最高(37.5%)。年龄与腺癌的病理类型不相关。发生在直肠、乙状结肠、升结肠的腺癌最多, 分别占有腺癌的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393)。癌变率最高的为肝曲58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136)。

结论

息肉及腺癌的发生体现在与年龄相关, 可能是由于肥胖、糖尿病等代谢方面的因素及长期的炎症反应所导致。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠腺癌; 腺瘤; 年龄; 炎症反应

核心提要: 近十年来关于结直肠癌的研究, 主要集中在“正常黏膜-小腺瘤性息肉-大的腺瘤-高级别的瘤变-恶性的癌”这一路径。而内镜数据, 是回顾性分析结直肠癌动态发展的最好方法。通过对不同部位、年龄、病理类型的特点统计, 得出的结论同时指向炎症, 反复的炎症反应对于黏膜刺激的时间, 是发展为结肠癌的关键因素。

许庆洪, 陈志涛, 吴杰. 2273例结、直肠息肉及腺癌的特点统计. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1416-1421 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i15.1416>

0 引言

结直肠癌是世界上发病率第3和死亡率第4的癌症^[1], 并且随着居民生活水平的提高而呈上升趋势。结直肠黏膜上皮细胞恶变, 是一个多步骤、多路径、多病灶的过程。数代上皮细胞经过了逐渐的、累积的、持续的损伤^[2], 使得黏膜依次从正常黏膜、小腺瘤性息肉、大的腺瘤、高级别的瘤变, 最终到癌。这一路径是我们探索和诊疗结直肠癌的原则^[3]。肠镜检查已经被公认为是筛查结直肠癌的有效方法, 结直肠癌筛查的起始年龄被公认为是50岁。在一篇关于亚洲人群的结直肠腺瘤的文章^[4]中发现, 韩国人群结直肠腺瘤的发生最多是50-59岁, 而40-49岁年龄段也具有较高的发病率。也有篇关于美国人群的研究^[5]发现, 19-45岁的美国人发生腺瘤具有较高的复发率。

1 材料和方法

1.1 材料 本文收集了2013-01/2015-12华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内镜中心行肠镜检查者16156例, 包括住院因消化道症状而行肠镜检查患者和门诊查体患者, 其中筛选出有息肉的2273例患者为实验组。由于数据样本大, 选择2015年全年检查结果为正常的人为对照组。年龄被分为45岁以下的青年人, 45-59岁的中年人以及60岁以上的老年人。按照分型统计, 将息肉分为肿瘤性息肉与非肿瘤性息肉。资料中的非肿瘤性息肉是炎性息肉。肿瘤性息肉分为腺瘤性息肉与腺癌, 其中腺瘤性息肉包括管状腺瘤、绒毛状腺管状-绒毛状腺瘤、锯齿状腺瘤、其他(未分型的腺瘤性息肉)。部位分布分析: 将大肠分为分为回盲部,

■ 研究前沿

本文通过内镜数据的研究, 为“炎症对息肉发生发展有促进作用”这一观点提供临床支持。目前炎症对于息肉的刺激作用较为复杂, 涉及多个基因的复制及微卫星的不稳定, 还需要更多的研究数据去支持。

应用要点

本文为内镜医师提供整理后的数据, 在行内镜检查时对可能的重点部位、重点人群行进一步的仔细检查。除此之外, 根据息肉发展的规律, 为临床的诊治以及后期的复查、预防提供参考。

表 1 息肉发生与年龄的相关性 $n(\%)$

年龄(岁)	健康者	发生息肉者	χ^2 值	P 值	95%CI
总计	4091(100)	2273(100)	508.391 ¹	0.000	0.251–0.300
<45	1037(25.3)	141(6.2)			
45–59	1790(43.8)	887(39.0)			
≥60	1264(30.9)	1245(54.8)			

¹0单元格(0.0%)的期望值少于5, 最小期望值为420.74。

表 2 息肉性质与年龄的相关性 $n(\%)$

年龄(岁)	非肿瘤性息肉	肿瘤性息肉	χ^2 值	P 值	95%CI
总计	925(100)	1348(100)	65.921 ¹	0.000	0.128–0.221
<45	86(9.3)	55(4.1)			
45–59	420(45.4)	467(34.6)			
≥60	419(45.3)	826(61.3)			

¹0单元格(0.0%)的期望值少于5, 最小期望值为57.38。

结肠、直肠。结肠又分为升结肠、肝曲、横结肠、脾曲、降结肠、乙状结肠。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 实验组患者均经过华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院病理科诊断结果确认为息肉者。对照组取2015年全年检查正常者为对照组。排除有黏膜水肿、出血、炎症、溃疡、糜烂, 阑尾炎, 大肠憩室, 大肠黑变病, 肠镜检查视野受阻未者。腺癌者排除了其他癌转移者(如卵巢癌、前列腺癌等)、排除鳞癌、排除淋巴瘤、排除小肠癌。

1.2.2 息肉的分型诊断标准: Rubio等^[6]在文章中把息肉分为非肿瘤性息肉和肿瘤性息肉。非肿瘤性息肉包括炎症性息肉、增生型息肉、青年性息肉和淋巴样息肉。肿瘤性息肉包括腺瘤和腺癌。组织学对于肠道息肉的诊断主要依赖于腺瘤结构异常的程度, 异常的结构有管状、绒毛状、锯齿状。

统计学处理 采用IBM SPSS分析软件, 研究对象为计数资料, 对年龄与息肉(包括腺瘤)、息肉良恶性、与腺瘤的发生部位、与腺瘤的病理类型进行 χ^2 检验, $P>0.05$ 表示影响因素对两组差异无影响; $P<0.05$ 表示影响因素对两组差异有影响, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组是否发生息肉情况与年

龄的统计分析 息肉的发生与年龄呈有相关性($P = 0.000$), 青年组与中年组、青年组与老年组、中年组与老年组之间均有差异($P = 0.000$)。息肉容易发于老年人(54.8%), 其次是中年人(39.0%), 较少发生于青年人(表1)。

2.2 息肉的性质与年龄的统计结果 息肉分为肿瘤性息肉与非肿瘤性息肉, 在2273例息肉患者中, 肿瘤性息肉与肺肿瘤性息肉在青年组、中年组、老年组中的发病情况存在差异($P = 0.000$), 而且3组年龄段之间各存在差异($P = 0.003$ 、 0.000 、 0.000)。非肿瘤性息肉易发生在45–59岁之间(45.4%), 而肿瘤性息肉多发于60岁及以上的老年人(61.3%)(表2)。

2.3 腺瘤各病理类型与年龄的关系 在腺瘤中, 管状腺瘤最常见(475例)。各病理类型的发病年龄之间并无差异($P = 0.325$, 表3)。

2.4 病理类型对腺瘤的癌变率的影响 经病理诊断出的腺瘤中, 明确病理类型者842例; 经病理诊断出腺癌者, 明确病理类型者65例。其中, 腺瘤管状腺瘤患者475例, 管状腺癌患者为65例, 癌变率为8.3%; 绒毛状-管状腺瘤362例, 绒毛-管状腺癌19例, 癌变率为5.0%; 绒毛状腺瘤患者5例, 绒毛状腺癌患者3例, 癌变率达37.5%。其三者癌变率的差异有统计学意义($P = 0.001$)。管状腺瘤与绒毛管状腺瘤的癌变率并无差异($P = 0.053$), 此二者分别与绒毛状腺瘤的癌变有差异($P = 0.004/0.000$, 表4)。

表 3 年龄与腺瘤病理类型的相关性 (*n*)

病理类型	青年组	中年组	老年组	χ^2 值	<i>P</i> 值
管状	21	209	245	9.210 ¹	0.325
管状-绒毛状	16	149	197		
绒毛状	0	3	2		
锯齿状	0	3	2		
其他	10	52	46		

¹6单元格(40%)的期望值少于5. 最小期望值为0.25.

表 4 腺癌变率的统计

病理类型	腺瘤	腺癌(癌变率%)	χ^2 值	<i>P</i> 值	95%CI
总计	842	65(7.2)	14.787 ¹	0.001	-0.098-0.047
管状	475	43(8.3)			
绒毛-管状	362	19(5.0)			
绒毛状	5	3(37.5)			

¹1单元格(16.7%)的期望值少于5. 最小期望值为0.57.表 5 肿瘤发生部位与良恶性的相关性 (*n*)

部位	腺瘤	腺癌	合计	χ^2 值	<i>P</i> 值
总计	955	393	1348	193.390 ¹	0.000
回盲部	17	19	36		
结肠					
升结肠	74	62	136		
肝曲	14	20	34		
横结肠	70	47	117		
脾曲	1	1	2		
降结肠	66	19	85		
乙状结肠	248	83	331		
直肠	167	134	301		
结肠多发	225	3	228		
大肠多发	71	5	76		
肛管	2	0	2		

¹4单元格(18.2%)的期望值少于5. 最小期望值为0.58.

2.5 肿瘤性息肉癌变与部位的关系 共检出腺瘤955例, 乙状结肠发生率为26%(248/955), 其次为直肠17.5%(167/955), 除此之外, 结肠多发的病例为23.6%(225/955). 检出腺癌者393例, 其中男239例(60.8%), 女154例(39.2%), 男女比为1.90:1, 男性略高于女性; 年龄26-92岁, 平均66.83岁±11.689岁. 发生直肠、乙状结肠、升结肠的腺癌最多, 分别占有腺癌的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393). 癌变率最高的为肝曲

58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136), 三者之间癌变率无差异($P=0.341$). 直肠、乙状结肠、升结肠三者之间的癌变率存在显著差异($P=0.000$, 表5).

3 讨论

在华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院消化内镜中心行肠镜检查者为16156例, 其中共检查出息肉2273例, 检出率为14.1%, 这低于国内外的相关检查^[7,8]. 主要原因在于华中科

同行评价

本文回顾性分析结直肠息肉的好发年龄、部位、病理类型及其相互关系, 对临床有一定的借鉴作用.

技大学同济医学院附属武汉中心医院行体检者较多, 健康人群拉低了检查阳性检出率的水平. 随着早癌筛选的进行, 进行体检的健康人群越来越多. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院息肉的检出情况将会为本地区结直肠癌检查的统计提供更接近全民发病情况的数据.

在息肉的发生部位中, 乙状结肠、直肠、升结肠占24.6%、22.3%、10.1%. 结肠多发占16.9%; 在腺瘤中, 发生直肠、乙状结肠、升结肠的腺瘤最多, 分别占有所有腺瘤的34.1%(134/393)、21.1%(83/393)、15.8%(62/393). 癌变率最高的为肝曲58.5%(20/34), 其次为回盲部52.8%(19/36)升结肠45.6%(62/136), 三者之间癌变率无差异($P = 0.341$). 直肠、乙状结肠、升结肠三者之间的癌变率存在显著差异($P = 0.000$). 这说明, 回盲部、肝曲、升结肠的癌变的可能性要高于其他部位. Moussata等^[9]认为, 腺瘤与腺癌容易发生在直肠、乙状结肠, 是由于在直肠和乙状结肠是肠道的最远端, 粪便在这两个部位由于水分最少, 对于肠道的刺激最大, 而且在粪便的最末, 肠道菌群的代谢毒素累积更多.

在检查的出息肉的人群中, 年龄增加, 息肉的检出率越高, 息肉与年龄具有相关性. 而腺瘤有14例发生于45岁之前, 说明, 腺瘤的发生除了息肉-腺瘤-腺癌途径之外, 还有其他的癌变路径.

60岁以上占息肉检出的50.5%, 46-60岁占息肉检出人群的42.2%. 可见, 息肉的发生主要存在于中老年人. 而且随着年龄的增加, 息肉检出率越高. 有报道显示, 老年人在患有代谢方面的异常会增加结直肠腺瘤的发病率. An等^[10]的Meta分析得出结论肥胖、高血压、胰岛素抵抗与结直肠腺瘤、腺癌相关, 在他的研究中发现, 脂肪链接蛋白的水平是与结直肠腺瘤、腺瘤有相反的关系. Sugiyama等^[11]的体外研究实验解释了这一点, 脂肪链接蛋白可以通过一磷酸腺苷活化的蛋白激酶通路来一直癌细胞和癌前上皮样瘤变细胞的生长与增殖. 以及伴随而来的抑制哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白通路^[11,12].

而年龄的增加, 代谢性疾病的发病率会增加. 患有糖尿病可以增加26%结直肠癌的患病风险, 也就是说, 糖尿病的危险因素在结直肠

癌的发展过程是有作用的. 代谢性疾病的发病因素, 会使得癌症的风险增加, 原因是脂肪因子在脂肪组织中对致癌因子是有影响的^[13,14]. 胰岛素通过其受体和胰岛素样生长因子促进细胞的增殖、抑制细胞的凋亡, 机制大概是对磷脂酰肌醇三激酶和酪氨酸分裂原活化蛋白激酶和mTOR通路^[15,16]. 因此, 代谢方面的因素在中老年人群中与发生息肉有相关性.

癌症之所以在中老年人多发的另一个原因, 可能与炎症相关. 年龄与发生炎症的次数成正比例相关. 炎症在癌症的发生、发展的过程中起到一定作用. Park等^[17]发现全身炎症反应与之结肠癌术后的预后有相关性. 原因是炎症时身体的蛋白与骨髓细胞改变^[18,19]. 结直肠癌在息肉、腺瘤、腺癌的详细发展路径还有待于进一步探索.

4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Purnak T, Ozaslan E, Efe C. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1246; author reply 1246-1247 [PMID: 20364461 DOI: 10.1056/NEJMc1000949]
- 3 Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *N Engl J Med* 2006; 355: 2551-2557 [PMID: 17167138 DOI: 10.1056/NEJMc063038]
- 4 Chung SJ, Kim YS, Yang SY, Song JH, Park MJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prevalence and risk of colorectal adenoma in asymptomatic Koreans aged 40-49 years undergoing screening colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 519-525 [PMID: 20370730 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06147.x]
- 5 Kushnir VM, Nalbantoglu I, Watson R, Goodwin J, Safar E, Chokshi RV, Azar RR, Davidson NO. Advanced colorectal adenomas in patients under 45 years of age are mostly sporadic. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2757-2764 [PMID: 24925148 DOI: 10.1007/s10620-014-3245-9]
- 6 Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-236 [PMID: 11870575 DOI: 10.1055/s-2002-20296]
- 7 Patterson JF. Akinetic parkinsonism and the catatonic syndrome: an overview. *South Med J* 1986; 79: 682-685 [PMID: 3715530]
- 8 王晶, 殷云勤, 文静. 2942例大肠息肉的临床特点及结肠癌检出率分析. *中国现代医生* 2016; 54: 81-84
- 9 Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F, Lecomte T, Flourie B. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2896-2904 [PMID: 25780286 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2896]

- 10 An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, Zhang HG, Li ZS. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 126-133 [PMID: 21960184 DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32834c9b55]
- 11 Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, Endo H, Kato S, Yoneda K, Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009; 34: 339-344 [PMID: 19148467 DOI: 10.3892/ijo_00000156]
- 12 Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, Inamori M, Nakajima N, Watanabe M, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T, Wada K, Nakagama H, Nakajima A. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut* 2008; 57: 1531-1538 [PMID: 18676419 DOI: 10.1136/gut.2008.159293]
- 13 Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1510-1516 [PMID: 17213279 DOI: 10.1210/jc.2006-1975]
- 14 Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, Kim SE, Lee GY, Lee JW, Jung SA, Chung HY, Jeong S, Kim JB. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1441-1452 [PMID: 20444885 DOI: 10.1210/me.2009-0498]
- 15 Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: F27-F45 [PMID: 22593429 DOI: 10.1530/ERC-11-0374]
- 16 Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 9-22 [PMID: 17613433 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.05.008]
- 17 Park JH, Watt DG, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC. Colorectal Cancer, Systemic Inflammation, and Outcome: Staging the Tumor and Staging the Host. *Ann Surg* 2016; 263: 326-336 [PMID: 25575264 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001122]
- 18 McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 534-540 [PMID: 22995477 DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003]
- 19 Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-230 [PMID: 23602134 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁₂, 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*-methylaniline(N-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用

孙倩

■背景资料

便秘是进行血液透析长期治疗患者最常见的并发症,已经严重影响患者的身心健康和生活质量。

孙倩, 义乌市中心医院血液净化中心 浙江省义乌市 322000

孙倩, 初级护师, 主要从事血液透析护理。

作者贡献分布: 本文文献查阅、写作及数据统计均由孙倩完成。

通讯作者: 孙倩, 初级护师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院血液净化中心。
1554876589@qq.com

收稿日期: 2017-02-16

修回日期: 2017-04-13

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-05-28

Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation

Qian Sun

Qian Sun, Blood Purification Centre, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qian Sun, Primary Nurse, Blood Purification Centre, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1554876589@qq.com

Received: 2017-02-16

Revised: 2017-04-13

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-05-28

Abstract

AIM

To observe the effect of nursing intervention

on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation.

METHODS

Eighty maintenance hemodialysis patients with constipation were randomly divided into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. The control group was given conventional nursing care, and the observation group was given nursing intervention on the basis of conventional nursing care. The intervention lasted 4 wk. Constipation, sleep quality, and quality of life scores were compared between the two groups.

RESULTS

Before intervention, constipation score did not differ between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, constipation score decreased significantly in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). After intervention, Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scores at 2 wk and 4 wk significantly decreased in both groups ($P < 0.05$), and PSQI scores at 4 wk were significantly lower than those at 2 wk ($P < 0.05$). PSQI scores at 2 wk and 4 wk were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Before intervention, physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health scores showed no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$);

■同行评议者

孔德玲, 副主任护师, 西安交通大学医学院第二附属医院护理部; 乔筱玲, 副主任护师, 山东大学齐鲁医院普外科(肝胆外科)

after intervention, the scores of these items were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvements were more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Nursing intervention can significantly improve constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nursing intervention; Maintenance hemodialysis; Functional constipation; Sleep quality; Quality of life

Sun Q. Effect of nursing intervention on constipation, sleep quality, and quality of life in maintenance hemodialysis patients with constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(15): 1422-1426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1422.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1422>

摘要

目的

观察护理干预对维持性血液透析便秘患者的便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用。

方法

将80例维持性血液透析便秘患者按照首次透析治疗顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例。对照组给予常规护理; 观察组在对照组治疗基础上给予护理干预, 均连续干预4 wk。观察2组患者的便秘情况、睡眠质量和生活质量评分。

结果

干预前2组便秘情况, 如排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后2组便秘情况评分均较干预前降低($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。与首次透析时比较, 2组在透析2、4 wk时匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与透析2 wk比较, 入院4 wk PSQI评分明显降低($P < 0.05$); 且与对照组同期比较, 透析2、4 wk评分均降低($P < 0.05$)。干预前2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生

命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后2组各项目评分均明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组评分明显优于对照组($P < 0.05$)。

结论

良好的护理干预能明显改善维持性血液透析便秘患者的便秘情况, 提高睡眠质量和生活质量。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 护理干预; 维持性血液透析; 功能性便秘; 睡眠质量; 生活质量

核心提要: 本文对维持性血液透析便秘患者采用护理干预后能有效改善便秘情况、提高睡眠质量和生活质量。

孙倩. 护理干预对维持性血液透析便秘患者便秘情况、睡眠质量及生活质量的影响作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(15): 1422-1426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i15/1422.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i15.1422>

0 引言

维持性血液透析是尿毒症患者的主要治疗方法, 随着透析技术的广泛应用, 尿毒症患者的生存时间明显延长。但长期的血液透析在延长患者生命的同时, 也带来了许多并发症, 如便秘, 长期的便秘会影响患者的身心健康和生活质量^[1]。本文对维持性血液透析便秘患者进行了护理干预, 观察对其便秘情况、睡眠质量和生活质量的影响作用, 以更好地为患者临床护理提供重要方法。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2013-10/2017-01在浙江省义乌市中心医院血液透析中心进行维持性血液透析便秘患者作为研究对象, 共80例, 按照首次透析就诊顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例。对照组男26例, 女14例; 年龄为32-64岁, 平均年龄为45.2岁±8.6岁; 透析时间0.5-3.0年, 平均透析时间为2.1年±0.4年; 便秘时间0.2-2.8年, 平均便秘时间为1.4年±0.5年。观察组男24例, 女16例; 年龄

■ 研发前沿

通过护理干预后能明显提高护理疗效和丰富维持性血液透析便秘患者的护理方法和内容。

■ 相关报道

余春菊等研究表明, 对维持性血液透析便秘患者加强护理干预非常重要。

■ 创新盘点

本文基于大量文献的相关报道,通过对维持性血液透析便秘患者采用护理干预后能有效改善便秘情况、提高睡眠质量和生活质量,对该病的临床护理干预进一步深入研究有一定的使用价值。

表 1 大便情况评分标准

项目	3分	2分	1分	0分
排便间隔时间(d)	≥5	4	3	≤2
每次排便时间(min)	≥30	20-30	15-20	≤15
便质	干结如羊粪	偏干	先干后软	质软
排便不净感	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生
肛门直肠堵塞感	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生
机械帮助	每次发生	经常发生	间断发生	偶尔发生

34-68岁,平均年龄为47.9岁±9.3岁;透析时间0.6-3.1年,平均透析时间为1.5年±0.6年;便秘时间0.2-3.0年,平均便秘时间为1.5年±0.4年。2组患者性别、年龄、透析时间及便秘时间等经统计学分析,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 诊断标准:慢性功能性便秘诊断参照罗马Ⅲ标准^[2],必须包括以下2个或以上:(1)至少有25%的排便感到费力;(2)至少有25%的排便为块状便或硬便;(3)至少有25%的排便有排便不尽感;(4)至少25%的排便有肛门直肠的阻塞感;(5)至少有25%的排便需人工方法辅助;(6)每周少于3次排便。如果不使用泻药,松散便很少见到。

1.1.3 纳入标准:(1)符合上述诊断标准者;(2)均采用长期维持性血液透析治疗者;(3)年龄为32-68岁;(4)患者或家属均签署知情同意书者;(4)对本研究依从性良好者。

1.1.4 排除标准:(1)非尿毒症便秘患者;(2)未采取维持性血液透析者;(3)近期服用过便秘药物治疗者;(4)有其他肠道疾病者或器质性便秘者;(5)脐腹部周围有皮肤疾病者;(6)不遵从本研究方案者。

1.2 方法

1.2.1 2组患者均采用维持性血液透析治疗:对照组给予常规护理,如心理护理、用药护理、饮食护理等。观察组在对照组基础上给予护理干预。具体如下:(1)重建排便习惯:由于早餐后胃肠反射最明显,进食后容易引起排便反射,所以要求患者每天早餐后入厕5-10 min,重建排便习惯和时间,排便完成后记录排便情况,如时间、性状、量等;(2)腹部按摩:患者仰卧于床上,双膝屈曲,腹部放松,以脐为中心顺时针方向做环形按摩,以增强结肠收缩性、节律性,促进结肠内容物向下移动。按摩时要稍用力,使腹部下陷1-2 cm,可增加腹压,促进肠内容物排出,3次/d,15 min/次;(3)口腔咀嚼训练:

要求患者咀嚼口香糖,咀嚼可以刺激胃食管吞咽反射,提高血浆胃泌素水平,促进胃排空和肠道蠕动功能,3次/d;(4)提肛动作训练:要求患者每天进行收腹提肛训练,一方面可以增加腹内压,一方面可以刺激肠道蠕动功能,从而促进排便,20 min/次;(5)运动干预:适当的身体运动可以增强患者抵抗力,如步行、慢跑、养生操等,可以增强心肺功能,也可以刺激胃肠蠕动。通过运动可以放松身心,改善睡眠质量。

1.2.2 观察指标与评分标准:干预后观察2组患者的便秘情况、睡眠质量和生活质量。便秘症状积分量表参照文献[3],如表1。睡眠质量采用匹兹堡睡眠质量指数表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[4]评价,包括7个维度,18个条目,总分在0-25分之间,总分越高,睡眠质量越差,以PSQI得分≥8分作为睡眠质量好与差的界限。生活质量评分采用SF-36量表^[5],共有8个维度,即生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力,社会功能,情感职能、精神健康。分数越高,生活质量越好。护理人员制作好量表,对首次透析逐一询问进行打分,在透析2、4 wk时再次评分,然后计算每个维度的总和进行加权。

统计学处理 采用SPSS22.0统计软件处理数据,计量资料采用 t 检验,以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者干预前后便秘情况评分比较 干预前2组便秘情况,如排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预后2组便秘情况评分均较干预前降低($P<0.05$),且观察组明显低于对照组($P<0.05$,表2)。

■ 应用要点

本文通过制定护理方案,对患者进行护理干预后能明显提高护理疗效,改善便秘程度,提高睡眠质量和生活质量。

表 2 2组患者干预前后便秘情况评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	时间	排便间隔时间	每次排便时间	便质	排便不净感	肛门直肠堵塞感	机械帮助
对照组	干预前	2.6 \pm 0.6	2.3 \pm 0.4	2.5 \pm 0.7	2.4 \pm 0.5	2.2 \pm 0.4	1.5 \pm 0.3
	干预后	1.9 \pm 0.4 ^a	1.7 \pm 0.3 ^a	1.8 \pm 0.5 ^a	1.9 \pm 0.6 ^a	1.5 \pm 0.3 ^a	1.1 \pm 0.2 ^a
观察组	干预前	2.6 \pm 0.7	2.4 \pm 0.4	2.6 \pm 0.6	2.5 \pm 0.5	2.3 \pm 0.4	1.6 \pm 0.3
	干预后	1.2 \pm 0.4 ^{ac}	1.1 \pm 0.2 ^{ac}	0.9 \pm 0.3 ^{ac}	1.1 \pm 0.4 ^{ac}	0.8 \pm 0.2 ^{ac}	0.5 \pm 0.2 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预后.

表 3 2组患者PSQI情况比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	首次透析时	透析2 wk	透析4 wk
对照组	16.54 \pm 4.63	12.87 \pm 3.65 ^a	9.56 \pm 2.68 ^{ac}
观察组	17.25 \pm 4.71	10.58 \pm 3.14 ^{ac}	6.72 \pm 2.14 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 首次透析时; ^c $P < 0.05$ vs 透析2 wk; ^c $P < 0.05$ vs 对照组同期.

表 4 2组患者干预后生活质量评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	时间	生理功能	生理职能	躯体疼痛	总体健康	生命活力	社会功能	情感职能	精神健康
对照组	干预前	62.45 \pm	43.49 \pm	46.34 \pm	50.63 \pm	56.43 \pm	55.43 \pm	4.88 \pm	57.45 \pm
		11.87	11.43	10.63	9.36	7.23	10.02	2.97	10.23
	干预后	74.62 \pm	53.62 \pm	57.45 \pm	61.25 \pm	67.45 \pm	65.45 \pm	16.65 \pm	66.82 \pm
		10.03 ^a	11.22 ^a	9.28 ^a	10.28 ^a	6.87 ^a	9.62 ^a	5.28 ^a	9.28 ^a
观察组	干预前	61.48 \pm	42.91 \pm	47.92 \pm	50.45 \pm	56.48 \pm	54.64 \pm	4.62 \pm	56.53 \pm
		10.88	12.52	10.32	9.58	7.32	10.52	2.63	10.48
	干预后	86.45 \pm	73.43 \pm	74.82 \pm	74.43 \pm	74.36 \pm	75.43 \pm	27.43 \pm	74.73 \pm
		9.94 ^{ac}	9.83 ^{ac}	9.53 ^{ac}	9.45 ^{ac}	6.43 ^{ac}	8.26 ^{ac}	4.61 ^{ac}	8.78 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预后.

2.2 2组患者干预前后睡眠质量情况比较 与首次透析时比较, 2组在透析2、4 wk时PSQI评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与透析2 wk比较, 透析4 wk PSQI评分明显降低($P < 0.05$); 且与对照组同期比较, 透析2、4 wk评分均降低($P < 0.05$, 表3).

2.3 2组患者干预后生活质量评分 干预前2组生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感职能、精神健康等评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 干预后2组各项目评分均明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组评分明显优于对照组($P < 0.05$, 表4).

3 讨论

尿毒症是肾脏疾病的发展归宿, 临床治疗主要采取血液透析治疗. 研究^[6]表明, 血液透析治疗

后能明显改善尿毒症患者的临床症状、肾功能指标和生活质量. 血液透析似一把双刃剑, 在改善临床症状的同时也出现了诸多并发症, 如便秘. 首先, 在尿毒症期血液透析患者容易出现胃排空延迟, 缺乏在消化间期和空腹状态下胃肠道节律性、周期性的收缩运动^[7], 从而导致胃肠道功能紊乱, 发生便秘. 其次, 在血液透析期间, 要严格控制体质量增长^[8], 所以患者水摄入的不足和饮食结构的改变, 如蔬菜、水果、膳食纤维摄入普遍过少也是引起便秘的原因. 再次, 透析费用的昂贵给患者、家庭、社会带来巨大的经济压力和精神压力, 患者容易出现抑郁压抑等心理, 长期的心理抑郁会导致患者自主神经功能紊乱, 排便反射受到抑制, 可加重便秘. 最后, 透析患者服用过多的药物和缺乏运动也是导致便秘必不可少的原因, 如服用调节钙磷代谢和纠正贫血的药物以及安

■名词解释

维持性血液透析便秘疾病: 就是长期接受血液透析治疗的患者, 由于受到多种因素而诱发的一种最常见并发症.

同行评价

本科研总体思路比较清晰, 评价指标比较清晰。

眠药等均可引起便秘。以上是引起便秘的多种原因, 一旦出现便秘, 不仅影响患者的心理状态、食欲、睡眠等, 严重者可影响生活质量的下降和患者的情感障碍。更重要的是在便秘并发症基础上将可能会导致肠穿孔、出血等; 对于合并心血管疾病可能会诱发心肌梗死或心力衰竭。因此, 对维持性血液透析便秘患者加强护理干预非常重要^[9-11]。

本研究通过重建排便习惯、腹部按摩、口腔咀嚼训练、提肛训练和适当运动对透析便秘患者进行干预, 结果表明, 干预后观察组能明显降低排便间隔时间、每次排便时间、便质、排便不净感、肛门直肠堵塞感、机械帮助等症状评分, 差异有统计学意义($P>0.05$)。可见, 通过增强胃肠道蠕动功能能有效改善便秘^[12]。中医认为“胃不和则卧不安”, 胃肠道不适会使患者出现腹部胀满、食欲减退、睡眠欠佳、心烦易怒等, 出现入睡困难, 或睡眠时间较短等, 进而影响患者睡眠质量^[13]。再加上透析费用的昂贵, 透析时患者对自身疾病和治疗方式的双重痛苦, 严重影响患者的生活质量^[14,15]。通过护理干预后表明, 在干预2、4 wk时睡眠质量评分均不同程度降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组生活质量各项目评分均均明显提高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。总之, 良好的护理干预能明显改善维持性血液透析便秘患者的便秘情况, 提高睡眠质量和生活质量。

参考文献

- 1 潘利琴, 宁云凤, 顾福萍. 综合护理干预改善维持性血液透析便秘患者的效果. 中华现代护理杂志 2015; 18: 12-13
- 2 Xiong LS, Shi Q, Gong XR, Cui Y, Chen MH. The spectra, symptom profiles and overlap of Rome III functional gastrointestinal disorders in a tertiary

- center in South China. *J Dig Dis* 2014; 15: 538-544 [PMID: 25102919 DOI: 10.1111/1751-2980.12178]
- 3 司晓云, 郁峰, 崔俊辉, 骆美良. 生物反馈联合护理干预治疗维持性血液透析患者便秘的疗效观察. 浙江医学 2013; 13: 1301-1303
- 4 龙芙蓉, 王芳, 包尚懿, 罗珊, 刘影. 情志护理对脑梗死急性期患者焦虑和睡眠障碍的影响. 四川中医 2012; 30: 121-123
- 5 Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-2396 [PMID: 24896818 DOI: 10.1056/NEJMoa1310246]
- 6 吴晓英, 黄静. 早期护理干预对维持性血液透析患者动静脉内瘘并发症发生率的影响. 广东微量元素科学 2016; 6: 96-99
- 7 Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic constipation, irritable bowel syndrome with constipation and constipation with pain/discomfort: similarities and differences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 876-884 [PMID: 24589666 DOI: 10.1038/ajg.2014.18]
- 8 范汝艳, 张红梅, 常立阳, 田荣荣. 维持性血液透析患者体力活动能力状况及影响因素. 中华护理杂志 2014; 49: 778-782
- 9 余春菊. 护理干预在改善维持性血液透析患者负性情绪的作用. 中国医学创新 2016; 13: 75-77
- 10 陈招娣, 杨曼. 护理干预在维持性血液透析患者护理中的应用. 全科护理 2014; 12: 226-227
- 11 Viscusi ER, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Efficacy and Safety of Methylalntrexone for Opioid-Induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain: A Placebo Crossover Analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41: 93-98 [PMID: 26650429 DOI: 10.1097/AAP.0000000000000341]
- 12 李敏, 黄萍, 陶玲玲. 综合护理干预对长期血液透析患者便秘的影响. 实用临床医学 2016; 17: 86-86
- 13 朱炜, 杨玉英, 姜赞英, 宋峰云, 王林娥, 嵇冰. 中医安神护理对血液透析患者抑郁失眠状况的影响. 解放军护理杂志 2014; 31: 39-42
- 14 詹丹虹. 护理干预对血液透析患者生活质量及依从性的影响. 河南医学研究 2016; 25: 1321-1322
- 15 Webster LR, Brenner DM, Barrett AC, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Analysis of opioid-mediated analgesia in Phase III studies of methylalntrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *J Pain Res* 2015; 8: 771-780 [PMID: 26586963 DOI: 10.2147/JPR.S88203]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{1/2}$, V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度, 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征, 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <http://www.wjgnet.com>

baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任。

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

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasymp.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017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.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017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.asia/>

2017-04-19/23

第52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/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21

2017年第10届世界癌症大会(WCC)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06

2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)

会议地点: 美国

联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10

第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)

会议地点: 日本

联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14

2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)

会议地点: 美国

联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17

2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)

会议地点: 法国

联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01

2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05

2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)

会议地点: 瑞士

联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12

2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26

2017年亚太消化病周(APDW)

会议地点: 香港

联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18

2017年世界胃肠病学大会(WCOG)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24

2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01

2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)

会议地点: 西班牙

联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

陈卫昌 教授
苏州大学附属第一医院消化内科

吉建华 副主任护师
昆明医科大学第一附属医院

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

陈源 副教授
河北医科大学第二医院儿科

孔德玲 副主任护师
西安交通大学医学院第二附属医院

褚海波 主任医师
解放军第89医院普外中心

李靖 教授
第三军医大学第二附属医院肝胆外科

党双锁 教授
西安交通大学医学院第二附属医院感染科

林征 教授
南京医科大学第一附属医院护理部

丁健华 主任医师
火箭军总医院结直肠肛门外科

刘江文 主任医师
石河子市人民医院普外科

丁西平 主任医师
安徽省立医院老年消化病

刘正稳 教授
西安交通大学附属第一医院传染科

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

宁钧宇 副研究员
北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

宁守斌 主任医师
空军总医院消化内科

方英 副主任护师
浙江大学附属第一医院内镜中心

邱云峰 主任医师
上海市宝山区大场医院普外科

冯百岁 教授
郑州大学第二附属医院消化内科

曲宝戈 主任医师
山东省泰山医院消化内科

高月求 教授
上海中医药大学附属曙光医院

沙杰 副主任医师
江苏省靖江市人民医院消化科

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

侯纯升 主任医师
北京大学第三医院普通外科

石振东 副主任医师
沈阳医学院附属第四医院消化内科

志谢

汤朝晖 主任医师
上海交大医学院附属新华医院肝胆外科

涂相林 主任医师
南昌市第九医院传染门诊

汪安江 副主任医师
南昌大学第一附属医院消化科

王勇 教授
中国医科大学附属第四医院普外科

王玉娟 主任护师
首都医科大学电力教学医院护理部

危安 主任医师
湖南省人民医院超声科

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院胃肠外科

许洪卫 主任医师
大连大学附属新华医院普通外科

许建新 副主任医师
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系

阴赓宏 研究员
首都医科大学附属北京友谊医院内科

于则利 教授
首都医科大学附属北京同仁医院普外科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张国顺 主任医师
华北理工大学附属医院消化内科

张红杰 教授
南京医科大学第一附属医院消化科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

郑建明 教授
第二军医大学附属长海医院病理科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

朱秀琴 副主任护师
华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

