

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 7 月 8 日 第 25 卷 第 19 期 (Volume 25 Number 19)



19/2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131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30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19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14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3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
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
马超副教授
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
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
王飏副教授
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
张秋璿主任医师
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
陈凇教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
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
杜满副教授

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
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授

李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
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
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授
戴二黑教授
丁惠国教授

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

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

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
符壮英教授
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
江海清教授
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
刘国彦教授
刘小鹏教授
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
张静殊研究员
张偶主任医师
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
周建英教授

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
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
林香春主任医师
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
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授

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

消化护理学

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

金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李琬主任护师
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

1697 五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展

郝晓冬, 段志军

1705 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值

路娜, 王雅棣

1714 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅

1728 IBD血清学标志物的临床应用前景

阮慧杰, 许翠萍

1735 浅谈影响ERCP操作的制约因素

谢明征, 梁国刚

基础研究

1743 聚乙二醇干扰素 α -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟

临床研究

1750 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀

文献综述

1757 SIgA表达功能及其在肠道疾病的作用

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东

1764 肠黏液屏障在肠道中的作用

李冰, 于岩波

研究快报

1772 非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性

周菁, 钱玲华, 胡碧群

临床经验

1777 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢

1783 Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利

1788 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响

王昊, 黄建伟, 靳永强

1793 肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响

谢海芳, 詹雅珍

病例报告

1798 以单发食管溃疡为首发表现白塞病1例

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅

读者来信

1803 给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议

郝微微

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

- 1704 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1742 《世界华人消化杂志》参考文献要求
1749 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1756 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1763 《世界华人消化杂志》栏目设置
1771 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1792 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1802 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心. 曾任美国芝加哥大学病理系研究型助理教授、南卡医科大学外科系助理教授及肿瘤免疫治疗研究室主任, 主要从事消化肿瘤免疫微环境及免疫治疗靶点的基础和临床研究. 担任国家自然科学基金评委、科技部重点研发计划及国家重点实验室评审专家. 承担多项国内外科研基金项目, 发表文章180余篇, 其中SCI收录文章80余篇, 被引用2300余次.

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 2017-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王峻平, 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(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 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 19 July 8, 2017

EDITORIAL

1697 Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases

Hao XD, Duan ZJ

1705 Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases

Lu N, Wang YD

1714 Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives

Wang WJ, Wang D, Qin GH, Chen XF, Zhang Y

1728 Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease

Ruan HJ, Xu CP

1735 Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Xie MZ, Liang GG

BASIC RESEARCH

1743 Effect of treatment with pegylated interferon α -2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B

Cheng X, Wang LP, Han FZ, Pang YB, Huang JW

CLINICAL RESEARCH

1750 Effect of Zhouyi Xiangshu Qiemai therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia

Xie S, Hou QK, Zhou XL, Zhu CL, Zhang ZJ, Zhao ZX, Chao L, Yang DZ, Jiang YL, Guo Q, Wei JX

REVIEW

1757 Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases

Han B, Liu YH, Qiu ZQ, Zhang ZQ, Wang X, Xu JD

- 1764 Role of mucus barrier in the gut

Li B, Yu YB

RAPID COMMUNICATION

- 1772 Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity

Zhou J, Qian LH, Hu BQ

CLINICAL PRACTICE

- 1777 Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis

Dai YQ, Ye ZD, Huang HH

- 1783 Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis

Hou YG, Xu Y, Bao J, Hua J, Kang GL, Li QL

- 1788 Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors

Wang H, Huang JW, Jin YQ

- 1793 Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis

Xie HF, Zhan YZ

CASE REPORT

- 1798 Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report

Wang Y, Wu J, Liu KL, Su H, Meng MM, Guo CM

LETTERS TO THE EDITOR

- 1803 Some suggestions for the editorial office of *World Chinese Journal of Digestology*

Hao WW

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 19 July 8, 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*, Yi Zhang, Professor, Chief Physician, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan 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 July 8, 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 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展

郝晓冬, 段志军

郝晓冬, 段志军, 大连医科大学附属第一医院 辽宁省大连市 116011

段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事慢性肝病、肝纤维化以及相关并发症的实验和临床研究以及胃肠动力障碍性疾病(胃食管反流病、便秘等)的临床诊疗研究。

作者贡献分布: 本文由郝晓冬完成; 段志军指导写作与修改。

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院。cathy@firsthosp-dmu.com
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-04-17

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathy@firsthosp-dmu.com

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-04-17

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

Serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT) is an important component of the signaling pathways of the brain-gut axis. 5-HT signaling system can regulate gastrointestinal motility,

sensory and secretory functions, and plays an important role in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. When the dysfunction of the synthesis, release, specific receptor binding or re-uptake process of 5-HT occurs, gastrointestinal disorders, including both functional diseases and organic diseases, may develop. Clinically, 5-HT receptor agonists, antagonists and selective reuptake inhibitors have been widely used in the treatment of multiple gastrointestinal disorders. This paper summarizes the relationship of the 5-HT signaling system with the pathophysiology of gastrointestinal diseases and discusses the role of 5-HT receptor in the gastrointestinal tract and the clinical utility of related drugs, with an aim to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases.

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

Key Words: 5-hydroxytryptamine; 5-HT receptor; Serotonin transporter; Gastrointestinal diseases

Hao XD, Duan ZJ. Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

摘要

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分。5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色,参与调节胃肠运动、感觉及分泌等功能。5-HT的合成、释放、与特异性受体结合及再摄取过程中任意一个环节发生异常,均与胃肠道功

■背景资料

脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素,能引起胃肠道功能紊乱,其不仅在功能性疾病中存在作用,与器质性疾病也有很大的关系。五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分,而5-HT信号系统的异常可参与多种胃肠道疾病的发生过程。近几年来,5-HT信号系统与胃肠道疾病的关系备受广大学者的关注。

■同行评议者

迟雁,副教授,北京大学第一医院消化内科; 蒋小华,副教授,副主任医师,同济大学附属东方医院胃肠外科

■ 研发前沿

5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨。

能紊乱的发生密切相关, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中。本文阐述了5-HT信号系统与胃肠道疾病病理生理的关系, 从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其相关药物的临床效用, 为胃肠道疾病的防治提供理论依据。

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

关键词: 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 5-羟色胺转运体; 胃肠道疾病

核心提要: 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系统异常可引起胃肠道功能紊乱, 与多种胃肠道疾病的发生有关, 探究其与疾病病理生理机制的关系, 从而达到预防、治疗胃肠道疾病的目的, 也为新药物的研发提供了基础。

郝晓冬, 段志军. 5-羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

0 引言

2016年发布的功能性胃肠病罗马IV标准^[1]中指出脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素, 任一环节发生异常均能引起胃肠道功能紊乱, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径其中的一个重要组成部分, 5-HT信号系统的异常参与到多种胃肠道疾病的发生发展过程, 本文就近年来5-HT信号系统与胃肠道疾病关系的相关进展进行综述。

1 5-HT受体分布及主要功能

5-HT又名血清素, 机体中90%的5-HT是由肠道中的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)合成、分泌并发挥作用的。色氨酸在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的作用下生成5-羟色氨酸, 然后通过5-羟色氨酸脱羧酶的作用生成5-HT, 并储存于EC细胞囊泡内。5-HT与特异性受体结合后又迅速解离, 解离后的5-HT可被5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)再摄取进入胞内, 使其终止对胃肠道的作用, 失去生理活性^[2]。5-HT及其受体广泛存在于中

枢神经系统、周围神经系统(central nervous system and peripheral nervous system, CNS/PNS)及胃肠道、心血管和血液等非神经组织中, 参与了胃肠道运动、摄食、睡眠、情绪等多种生理功能的调控。5-HT受体存在7大类型, 若干个亚型, 目前研究^[3]认为影响胃肠道功能的主要有5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₇这几种受体。

5-HT_{1A}^[4]受体主要分布于肠神经系统, 尤其在黏膜下层和肠肌间神经丛表达, 调控肥大细胞脱颗粒及介质(包括组胺)的释放。5-HT_{2A}及5-HT_{2B}受体主要存在于消化道等周边组织, 起到收缩胃肠道平滑肌的作用。5-HT₃^[5]受体主要分布在胃和结肠的神经元中, 可使肠道平滑肌收缩, 引起胃肠道蠕动, 导致疼痛。5-HT₄^[6]受体在升结肠、十二指肠、胃平滑肌等神经元表达。通过和兴奋性的G蛋白偶联激活腺苷酸环化酶而发挥作用, 其主要调控平滑肌收缩、神经递质释放的过程, 并具有促动力等效应^[7]。5-HT₇受体广泛分布于胃肠道平滑肌和肠神经元中, 有松弛胃肠道平滑肌的作用。最近有研究^[8]发现, 在小肠的淋巴细胞中存在5-HT₇受体, 可能与肠道炎症的产生有关。5-HT受体分布及作用机制详见表1^[3-10]。

2 5-HT与常见胃肠道疾病关系的研究进展

5-HT对胃肠疾病的病理生理改变的作用是多样的, 其主要与胃肠道运动紊乱, 内脏高敏感性及脑肠轴异常等有关。近期有研究发现, 肠神经丛中的色胺能神经元可以通过5-HT_{2A}受体控制黏膜下胆碱能神经元的分泌, 黏膜下神经元接收到5-HT的刺激而被激活, 传导至黏膜而清除隐窝上皮细胞。缺乏SERT的小鼠或应用选择性5-HT再摄取抑制剂(selective-serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)的小鼠, 其血浆5-HT表达增加, 使其小肠绒毛增长, 肠道隐窝增加, 而抑制TPH-2或应用5-HT_{2A}受体拮抗剂酮色林可以抑制上述增长^[11]。但也有研究^[12]发现, TPH-2缺乏可以增加炎症的严重程度, 神经元分泌的5-HT可以抵抗EC分泌的5-HT, 有抗炎的作用。5-HT信号系统对于肠道的作用既是“矛”也是“盾”。通过研究5-HT信号系统, 可能对这些胃肠道疾病的治疗有一定的指导意义。5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的已知或潜在的临床效用详见表2^[11,13-24]。

表 1 5-HT受体在神经系统及胃肠道中的作用

亚型	分布	机制
5-HT ₁ ^[3,9]		
5-HT _{1A} ^[4]	CNS	神经元超极化
	胃肠道	肥大细胞脱颗粒; 介质释放
5-HT _{1B}	CNS	自身受体; 抑制神经递质释放
5-HT _{1C}	CNS	激活磷脂酶C促进磷酸肌醇水解引发细胞反应
5-HT _{1D}	CNS	抑制神经递质释放
	脑血管	收缩血管平滑肌
5-HT _{1E}	CNS	未知
5-HT _{1F}	CNS	整合与边缘功能相关的感觉和传入信息
5-HT _{1like}	CNS	抑制去甲肾上腺素释放
	脑血管	收缩平滑肌
5-HT _{1p}	胃肠道	兴奋迷走传入神经
5-HT ₂ ^[6,9]		
5-HT _{2A}	CNS	参与神经化学及行为效应的神经兴奋剂
	胃肠道	收缩肠道平滑肌
5-HT _{2B}	胃肠道	增加结肠纵向平滑肌应答
5-HT _{2C}	CNS	调节情绪
	脉络丛	脑脊液
5-HT ₃ ^[5,10]	CNS	调节其他神经介质的释放(如多巴胺, 乙酰胆碱, 肽, γ -氨基丁酸)
	胃肠道	传播蠕动及疼痛, 收缩肠道平滑肌
5-HT ₄ ^[7,9]	CNS	记忆, 认知功能, 情感状态
	胃肠道	收缩结肠平滑肌、促动力、释放神经递质
5-HT ₅ ^[3]	CNS	调节情绪、学习、感官知觉、神经内分泌功能和记忆
5-HT ₆ ^[3]	CNS	调节情绪
5-HT ₇ ^[8]	CNS	调节情绪
	胃肠道	松弛胃肠道肌肉

5-HT: 五羟色胺。

2.1 胃食管反流病 5-HT是重要的神经递质之一, 与胃肠道动力密切相关, 在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病机制中发挥重要作用, 食管平滑肌的应答主要通过受体通路和非受体通路介导, 其中受体通路包括乙酰胆碱和5-HT受体通路。Barth等^[25]研究发现, 在芳香族氨基酸脱羧酶缺乏症的患儿中, 色氨酸生成5-HT受阻, 5-HT水平下降, 引起食管动力障碍, 从而参与了GERD的发病机制。Yang等^[26]比较反流性食管炎和非糜烂性反流病患者的病变活检, 发现前者病变组织中的5-HT明显升高, 而2组的SERT mRNA及5-HT₄受体表达明显下降, 说明5-HT的含量增多与炎症的产生相关, 5-HT₄受体介导的信号通路异常, 导致了食管动力发生障碍。同时, Saegusa等^[27]研究发现, 抑制5-HT₄受体活性, 可以减弱食道下括约肌的收缩, 而引起反流。因此5-HT₄受体激动剂对于质子泵抑制剂无效的

GERD患者可能是一个新的治疗方法, 而选择性的抑制5-HT受体, 可降低肠道的炎症反应, 对于GERD的治疗也存在意义。

2.2 功能性消化不良 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统功能紊乱性疾病, 其发病机制至今仍未完全清楚, 可能与胃肠道动力障碍、内脏高敏感性、精神、社会、基因多态性等多种因素有关, 其症状的严重程度不是由胃肠病的病理生理因素决定的, 而是由精神心理因素所决定。有研究^[28]发现SERT基因的启动子区(5-HTTLPR)的S等位基因可能与FD-餐后不适综合征亚型的发病以及FD患者伴随精神症状的发生有关, 目前FD基因多态性方面的研究尚少, 其与遗传的相关性也有待进一步的研究。

近年来, SSRIs开始在临床上应用, Korendovych等^[29]利用SSRIs依他普仑治疗FD患者, 结果发现这些患者的消化不良症状明显

■ 相关报道

Camilleri等认为5-HT信号系统对胃肠道疾病的作用已被广泛的研究, 然而其不良反应限制了很多5-HT受体靶向药物的应用, 例如SSRIs的使用, 使消化道出血的可能增加了两倍以上。提出了药物安全性的问题, 医生需要选择不良反应更小、更安全的治疗方案。

■ 创新盘点

5-HT与胃肠道疾病的关系是目前研究的一大热点,但很少有文章详细的归类介绍5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂与疾病的对应关系。本文阐述了5-HT信号系统与多种胃肠道疾病病理生理的关系,从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的临床效用。

表 2 5-HT受体激动剂和拮抗剂的临床效用与胃肠道5-HT代谢紊乱的关系

亚型	机制	药物	已知或潜在的临床应用
5-HT ₁ ^[13-16]	激动剂	丁螺环酮、舒马曲坦	FD; IBS-C
	拮抗剂	-	FD; IBS-D; GERD
5-HT ₂ ^[13-16]	激动剂	-	无
	拮抗剂	酮色林 ^[11]	IBS-D(女性)
5-HT ₃ ^[17]	激动剂	-	GERD; IBS-C
	拮抗剂 ^[18]	阿洛司琼、昂丹司琼 ^[19] 、格拉司琼、帕罗诺司琼、雷莫司琼 ^[20]	IBS-D; FD; 夜间反流; 放化疗导致的恶心、呕吐; 术后呕吐; IBD
5-HT ₄ ^[13-16]	激动剂 ^[21]	甲氧氯普胺、替加色罗、普芦卡必利 ^[22] 、西沙必利 ^[23] 、莫沙必利 ^[24]	GERD; IBS-C; FD; CC; 胃轻瘫; 复合型IBS(IBS-M); IBD
	拮抗剂	-	-
5-HT ₇ ^[13-16]	激动剂	-	未应用于胃肠道疾病, 该受体可以松弛胃肠道肌肉, 因此具有治疗功能性胃肠病的潜在作用
	拮抗剂	-	-
选择性5-HT再摄取抑制剂 ^[13-16]	-	美利曲辛、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、氟西汀、依他普仑	IBS; FD; 弥漫性食管痉挛; GERD

5-HT: 5-羟色胺; FD: 功能性消化不良; IBS-C: 肠易激综合征-便秘型; IBS-D: 肠易激综合征-腹泻型; GERD: 胃食管反流病; IBD: 炎症性肠病; CC: 慢性便秘; IBS: 肠易激综合征; IBS-M: 肠易激综合征-混合型。

缓解,同时降低了其焦虑抑郁程度,提高了生活水平。但Bahuva等^[30]发现,SSRIs的使用,使消化道出血的可能增加了两倍以上,SSRIs使用的安全性仍需进一步验证。Cheung等^[31]选取54例FD患者与28名无症状健康人,在禁食一夜后,让受试者食用液体食物并进行¹³C-辛酸呼气试验,结果发现FD患者的基础及餐后血浆5-HT水平明显降低。增加血浆5-HT水平及其活性,是治疗FD的有效手段,在常规治疗基础上联合应用5-HT受体激动剂或SSRIs,是FD治疗的新思路。

2.3 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、排便习惯和大便性状异常为主要症状,持续存在或间歇发作的常见的功能性胃肠病之一^[32]。近来,人们对IBS的认识从单一的生物模式向生物-社会-心理-基因模式转变,就IBS发病机制来说5-HT信号系统异常是国内外研究的新热点。

Kerckhoffs等^[33]研究表明,IBS患者的SERT和TPH-1 mRNA表达下降,5-HT再摄取减少,血浆5-HT水平增加,形成内脏高敏感性,与IBS发病相关。El-Salhy等^[34]研究显示,长期精神刺激可引起脑肠轴功能紊乱,导致肠黏膜层EC数量增加,5-HT合成、释放增加,5-HT通过作用于肠道肌间神经丛和黏膜下神经丛表达的5-HT受体,使肠道敏感性增加。Cremon等^[35]对IBS患者和健康对照者进行研究,IBS患者空腹血浆5-HT含量明显高于对照组,且与肥大细胞数量

和腹痛程度密切相关,说明5-HT释放增加可能通过激活黏膜免疫应答导致腹痛。内脏高敏感性是IBS的主要发病机制之一,高水平5-HT参与IBS内脏高敏感性的形成。Zhang等^[36]发现菌群代谢产物丙酮可使血浆5-HT增加,抑制小肠对水的重吸收,引起腹泻、内脏高敏感性等,菌群结构紊乱会导致IBS的发生。肠道菌群的主要代谢产物之一短链脂肪酸可促进5-HT分泌^[37],增强结肠平滑肌收缩,加快结肠传输速度。便秘型IBS(constipation-predominant IBS, IBS-C)患者经益生菌治疗后,5-HT分泌增多,症状显著改善。抑制5-HT的合成及分泌,可以有效治疗腹泻型IBS,但对于便秘型IBS患者我们可以利用益生菌或SSRIs增高血浆5-HT水平,使便秘的症状得到改善。

同时也有越来越多的学者致力于基因组学的研究,Zhang等^[38]利用聚合酶链式反应和限制性片段长度多态性分析等方法,通过免疫化学法研究中国女性腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)患者结肠黏膜中微小RNA-510(miR-510)及5-HT₃基因(serotonin receptor 3E gene, 5-HTR3E)的表达,结果发现IBS-D患者的miR-510及5-HTR3E表达增加,降低以上两者的表达,可能有助于IBS-D患者的治疗。Zhang等^[39]利用Meta分析,分析3443例东亚地区IBS患者,发现5-HT转运体基因(serotonin transporter gene polymorphism, 5-HTTLPR)基因突变,可导致IBS-C。而Areeshi等^[40]也利用Meta

分析,发现SERT基因SLC6A4与美洲及亚洲人群患IBS有关.目前虽有许多关于IBS基因方面的研究,但大多数是集中于少部分人群的研究,仍需进一步扩大样本含量,做更深入的探究.

2.4 慢性便秘 慢性便秘(chronic constipation, CC)是困扰很多人的临床常见病,CC与便秘型IBS有很大程度的症状重叠,很难鉴别,二者虽然都有5-HT改变,但其机制不同^[41].有研究^[42]表明CC患者结肠黏膜活检的5-HT阳性细胞数量和染色强度均明显增加,且慢传输型便秘患者的血浆5-HT高水平的原因也很难解释.Li等^[43]研究发现,高水平5-HT使结肠组织中孕酮受体表达升高,孕酮通过作用于SERT,使血浆中5-HT水平升高,引起无效的肠道平滑肌收缩,减少了粪便排出量,引起便秘.5-HT在CC发病机制中的作用,可能与脑肠轴、胃肠动力及肠分泌有关,5-HT是肠道重要的神经递质及旁分泌信号分子,在脑肠轴信息传递中扮演着重要的角色,脑肠轴异常是引起便秘的重要原因之一.5-HT及其受体参与调节胃肠道动力和分泌,调节肠内容物转运,5-HT信号系统异常与CC的发病有关.5-HT可以刺激肠道蠕动,其受体激动剂可以用于CC的治疗,普芦卡必利是一种高选择性、高亲和力的5-HT₄受体激动剂,有较强的促蠕动作用.先前在美国进行的多中心III期临床试验,应用普芦卡必利12 wk,与安慰剂组比较,其完全自发排便明显升高,降低了便秘的严重程度并提高了生活质量^[22].高选择性、高亲和力的5-HT受体激动剂,为治疗慢性便秘提供了新选择.

2.5 炎症性肠病 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括两个病因不明、反复发作的慢性炎症,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).目前对IBD发病机制的研究主要集中于免疫学和遗传学方面,但也有研究表明,IBD的发病机制中存在功能性因素.Vivinus-Nébot等^[44]用三硝基苯磺酸建立IBD动物模型时发现,5-HT信号系统可引起肠道动力异常,表现为肠道组织EC数量增加,5-HT利用率以及释放量增加,SERT表达下降.经治疗后内镜下黏膜未见异常的IBD患者中,仍有部分患者出现腹痛、便秘等类似于IBS的症状,这可能与肠道活动性炎症关系不大,却与肠道功能紊乱有关.在人体及动物IBD模型中5-HT信号系统的改变已

被证实^[45],5-HT分泌增加其炎症反应也增加,说明5-HT除了可引起肠道功能紊乱,还有促炎的作用,选择性的抑制肠道黏膜的5-HT水平,有治疗IBD的潜在可能.

2.6 乳糜泻 乳糜泻是一种免疫介导的胃肠道功能紊乱性疾病,主要与小肠吸收不良有关,小麦、大麦、裸麦中的谷蛋白激活异常的黏膜免疫应答而引起^[46].小肠隐窝增生及血浆5-HT增加也与乳糜泻有关.Di Sabatino等^[47]发现难治性乳糜泻(refractory celiac disease, RCD)患者肠道黏膜中EC数量增加,5-HT分泌增加,TPH-1的表达也显著增加,单胺类神经递质在乳糜泻炎症应答过程中起到很重要的作用.Gross等^[11]研究发现,缺乏SERT的小鼠或应用SSRIs的小鼠,其血浆5-HT水平增加,小肠绒毛增长,肠道隐窝增生,而产生了乳糜泻,进一步证实了血浆5-HT增加可导致乳糜泻的发生.也有研究认为^[48]乳糜泻时促进了Th1细胞因子的产生,高浓度的肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 可以减少SERT的表达,从而减少5-HT在小肠细胞中吸收,增加了血浆5-HT水平.5-HT变化与乳糜泻的因果关系可待进一步研究.至今仍无治疗乳糜泻安全、有效的药物,我们需要进一步研究5-HT在乳糜泻发病机制中的作用,为乳糜泻的治疗提供方法及依据.

2.7 憩室炎 憩室炎是欧美地区的一种常见疾病,但其发病机制却鲜少了解.动力异常是其主要机制,而5-HT信号系统和代谢异常可能也起到很大的作用.结肠憩室是结肠壁局限性膨出的疝囊,而憩室炎是由结肠憩室发展而来^[49].Costedio等^[50]研究发现,将无症状的憩室炎患者、有急性憩室炎病史的患者以及健康对照组相比,发现其唯一的区别是,有急性憩室炎病史患者的SERT表达下降,血浆5-HT水平增加,其炎症活动可能与5-HT信号有关.但近期也有研究^[51]发现,憩室炎患者以及健康对照组结肠活检组织中5-HT的数量并没有区别.5-HT信号系统在憩室炎发病机制中的作用仍需更多的研究.

3 结论

5-HT信号系统在全身广泛分布,甚至连淋巴细胞也有分布,具有调节胃肠道运动和感觉、产生内脏高敏感性、参与免疫应答、促炎及改善精神心理状态等作用,参与多种胃肠道疾病

应用要点

5-HT信号系统对于多种胃肠道疾病发生发展有重要作用,5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂对于胃肠道疾病治疗的重大意义,为胃肠道疾病的治疗提供了新选择,有良好的应用前景.

■ 名词解释

五羟色胺(5-HT): 又名血清素, 是一种吲哚衍生物, 分子式为 $C_{10}H_{12}N_2O$, 普遍存在于动植物组织中, 特别在大脑皮层及神经突触内含量很高, 他也是一种抑制性神经递质。

的发生、发展。5-HT信号系统与胃肠道疾病的相互关系是非常复杂的, 5-HT可以促进肠道的蠕动, 5-HT缺乏与肠道动力障碍有关, 故应用5-HT受体激动剂或再摄取抑制剂, 可以缓解便秘, 或因胃肠道动力障碍所引起的反流、腹胀、呕吐、消化不良等不适。5-HT水平增高与炎症的产生相关, 故抑制5-HT受体, 可降低炎症程度, 5-HT受体拮抗剂可以用来治疗炎症相关胃肠道疾病。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及SSRIs已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨, 在今后的5-HT信号系统与胃肠道疾病的相关研究中, 更需要系统性地从这一环节入手, 更全面、透彻地了解5-HT信号系统在胃肠道疾病中的发病机制, 从而为临床预防、治疗及新药物的研发提供理论依据。

4 参考文献

- 1 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 2 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
- 3 Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 561-574 [PMID: 25439045 DOI: 10.1111/apha.12430]
- 4 Wang GD, Wang XY, Zou F, Qu M, Liu S, Fei G, Xia Y, Needleman BJ, Mikami DJ, Wood JD. Mast cell expression of the serotonin_{1A} receptor in guinea pig and human intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G855-G863 [PMID: 23518679 DOI: 10.1152/ajpgi.00421.2012]
- 5 Kato S. Role of serotonin 5-HT₃ receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650]
- 6 Sveshnikov DS, Torshin VI, Smirnov VM, Kuchuk AV, Myasnikov IL. The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2014; (3): 45-51 [PMID: 25536790]
- 7 Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767 [PMID: 22356640 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x]
- 8 Kim JJ, Khan WI. 5-HT₇ receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders.

- Front Behav Neurosci* 2014; 8: 396 [PMID: 25565996 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00396]
- 9 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
- 10 Kato S, Matsuda N, Matsumoto K, Wada M, Onimaru N, Yasuda M, Amagase K, Horie S, Takeuchi K. Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal ulceration: pro-ulcerogenic action via 5-HT₃ receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT₄ receptors. *Pharmacol Res* 2012; 66: 226-234 [PMID: 22699012 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.06.002]
- 11 Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 408-417.e2 [PMID: 22609381 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.007]
- 12 Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT₄ receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci* 2009; 29: 9683-9699 [PMID: 19657021 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009]
- 13 Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 383-391 [PMID: 19765366 DOI: 10.1007/s11894-009-0058-7]
- 14 Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2642-2648 [PMID: 24916714 DOI: 10.1007/s10620-014-3244-x]
- 15 Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e13 [PMID: 23238212 DOI: 10.1038/ctg.2012.8]
- 16 Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
- 17 Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT₃(3) receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 146-169 [PMID: 20621123 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.001]
- 18 Moore NA, Sargent BJ, Manning DD, Guzzo PR. Partial agonism of 5-HT₃ receptors: a novel approach to the symptomatic treatment of IBS-D. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 43-47 [PMID: 23342199 DOI: 10.1021/cn300166c]
- 19 Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-1625 [PMID: 24334242 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989]
- 20 Min YW, Rhee PL. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 136-142 [PMID: 25949526 DOI: 10.1177/1756283X15572580]
- 21 Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃

- antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843; quiz 1844 [PMID: 19471254 DOI: 10.1038/ajg.2009.223]
- 22 Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, Dina I, Stephenson D, Kerstens R, Etherson K, Levine A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 741-748 [PMID: 25869393 DOI: 10.1038/ajg.2015.115]
 - 23 Zacuto AC, Marks SL, Osborn J, Douthitt KL, Hollingshead KL, Hayashi K, Kapatkin AS, Pypendop BH, Belafsky PC. The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 518-525 [PMID: 22489656 DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.00929.x]
 - 24 Liu Q, Feng CC, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9111-9118 [PMID: 24379638 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9111]
 - 25 Barth M, Serre V, Hubert L, Chaabouni Y, Bahi-Buisson N, Cadoudal M, Rabier D, Tich SN, Ribeiro M, Ricquier D, Munnich A, Bonneau D, de Lonlay P, Christa L. Kinetic analyses guide the therapeutic decision in a novel form of moderate aromatic Acid decarboxylase deficiency. *JIMD Rep* 2012; 3: 25-32 [PMID: 23430870 DOI: 10.1007/8904_2011_43]
 - 26 Yang L, Cai H, Tou J, Gu W, Shu X, Zhang T, Yang X, Shen Z, Jiang M. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 219 [PMID: 23092450 DOI: 10.1186/1477-7819-10-219]
 - 27 Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Oridate N, Nakagawa K, Sadakane C, Nahata M, Harada Y, Iizuka M, Hattori T, Asaka M. Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and acetylcholine signaling. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 704-711 [PMID: 21532161 DOI: 10.1248/bpb.34.704]
 - 28 韩仙芝, 高峰, 赵立群. 功能性消化不良及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因多态性的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3599-3603
 - 29 Korendovych IV, Svintsits'kyi AS, Revenok KM, Maliarov SO. Psychopharmacological approach with the usage of selective serotonin reuptake inhibitors in functional dyspepsia treatment. *Lik Sprava* 2014; (11): 58-64 [PMID: 25528834]
 - 30 Bahuva R, Yee J, Gupta S, Atreja A. SSRI and the risk of gastrointestinal bleed: more than what meets the eye. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 346 [PMID: 25646912 DOI: 10.1038/ajg.2014.373]
 - 31 Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF, Sung JJ, Chan FK, Wu JC. Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1125-1129 [PMID: 23591288 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.026]
 - 32 El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
 - 33 Kerckhoffs AP, ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. SERT and TPH-1 mRNA expression are reduced in irritable bowel syndrome patients regardless of visceral sensitivity state in large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1053-G1060 [PMID: 22323131 DOI: 10.1152/ajpgi.00153.2011]
 - 34 El-Salhy M, Wendelbo I, Gundersen D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. *Mol Med Rep* 2013; 8: 451-455 [PMID: 23778763 DOI: 10.3892/mmr.2013.1525]
 - 35 Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Grundy D, Tonini M, De Ponti F, Corinaldesi R, Barbara G. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-1298 [PMID: 21427712 DOI: 10.1038/ajg.2011.86]
 - 36 Zhang S, Jiao T, Chen Y, Gao N, Zhang L, Jiang M. Methylglyoxal induces systemic symptoms of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e105307 [PMID: 25157984 DOI: 10.1371/journal.pone.0105307]
 - 37 Almansa C, Agrawal A, Houghton LA. Intestinal microbiota, pathophysiology and translation to probiotic use in patients with irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 383-398 [PMID: 22646259 DOI: 10.1586/egh.12.9]
 - 38 Zhang Y, Li Y, Hao Z, Li X, Bo P, Gong W. Association of the Serotonin Receptor 3E Gene as a Functional Variant in the MicroRNA-510 Target Site with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome in Chinese Women. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 272-281 [PMID: 26787495 DOI: 10.5056/jnm15138]
 - 39 Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Yang D, Zhao G, Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 23 [PMID: 24512255 DOI: 10.1186/1471-230X-14-23]
 - 40 Areeshi MY, Haque S, Panda AK, Mandal RK. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e75567 [PMID: 24069428 DOI: 10.1371/journal.pone.0075567]
 - 41 Eswaran S, Guentner A, Chey WD. Emerging Pharmacologic Therapies for Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome and Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 141-151 [PMID: 24840367 DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.141]
 - 42 Costedio MM, Coates MD, Brooks EM, Glass LM, Ganguly EK, Blaszyk H, Ciolino AL, Wood MJ, Strader D, Hyman NH, Moses PL, Mawe GM. Mucosal serotonin signaling is altered in chronic constipation but not in opiate-induced constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1173-1180 [PMID: 20010921 DOI: 10.1038/

同行评价

本文综述了5-HT系统在不同胃肠道疾病中的作用及其相关受体的临床应用, 让读者对5-HT系统广泛参与各种胃肠道疾病尤其为功能性胃肠病的病理生理有了初步的认识。文章思路清晰, 条理清楚, 论据充分, 能反映5-HT信号系统与胃肠道疾病的最新研究成果。

- ajg.2009.683]
- 43 Li CP, Ling C, Biancani P, Behar J. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 392-e174 [PMID: 22284724 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01875.x]
- 44 Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, Filippi J, Saint-Paul MC, Tulic MK, Verhasselt V, Hébuterne X, Piche T. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut* 2014; 63: 744-752 [PMID: 23878165 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304066]
- 45 Levin AD, van den Brink GR. Selective inhibition of mucosal serotonin as treatment for IBD? *Gut* 2014; 63: 866-867 [PMID: 23868328 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305283]
- 46 Internal Clinical Guidelines Team (UK). Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care, Excellence (UK): 2015
- 47 Di Sabatino A, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, Manca R, Biancheri P, Bergamaschi G, Alvisi C, Pasini A, Salvatore C, Biagi F, Solcia E, Corazza GR. Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 258-269 [PMID: 24394748 DOI: 10.1038/ajg.2013.426]
- 48 Margolis KG, Stevanovic K, Li Z, Yang QM, Oravec T, Zambrowicz B, Jhaveri KG, Diacou A, Gershon MD. Pharmacological reduction of mucosal but not neuronal serotonin opposes inflammation in mouse intestine. *Gut* 2014; 63: 928-937 [PMID: 23749550 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304901]
- 49 Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 24-32 [PMID: 26752946]
- 50 Costedio MM, Coates MD, Danielson AB, Buttolph TR, Blaszyk HJ, Mawe GM, Hyman NH. Serotonin signaling in diverticular disease. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1439-1445 [PMID: 18491196 DOI: 10.1007/s11605-008-0536-5]
- 51 Jeyarajah S, Akbar N, Moorhead J, Haji A, Banerjee S, Papagrigoriadis S. A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1597-1605 [PMID: 22744736 DOI: 10.1007/s00384-012-1515-6]

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T₁, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, T_{1/2} CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。

局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值

路娜, 王雅棣

路娜, 王雅棣, 陆军总医院放射治疗科 北京市 100700

王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事食管癌分子基础和临床实践方面的研究.

作者贡献分布: 本文由路娜与王雅棣共同完成.

通讯作者: 王雅棣, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100700, 北京市东城区南门外大街5号, 陆军总医院放射治疗科.
wangyadi@hotmail.com
电话: 010-66721137

收稿日期: 2017-04-02

修回日期: 2017-04-24

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases

Na Lu, Ya-Di Wang

Na Lu, Ya-Di Wang, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Correspondence to: Ya-Di Wang, Professor, Chief Physician, Department of Radiotherapy, PLA Army General Hospital, 5 Nanmencang, Dongcheng District, Beijing 100700, China. wangyadi@hotmail.com

Received: 2017-04-02

Revised: 2017-04-24

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

Systemic therapy is considered to be the standard treatment and should be the first choice in patients with colorectal cancer liver metastases. However, local therapy also has an important role in the treatment of colorectal

cancer liver metastases. Liver resection is the only potentially curative treatment for liver metastasis from colorectal cancer. Patients unsuitable for surgical resection may be treated by radiofrequency ablation (RFA). However, RFA is applicable only to smaller tumors that are far away from critical structures. Stereotactic body radiation therapy provides an effective, safe, and noninvasive therapeutic option for unresectable liver metastases. This article will summarize these issues.

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

Key Words: Colorectal cancer; Liver metastases; Hepatectomy; Radiofrequency ablation; Stereotactic body radiation therapy

Lu N, Wang YD. Value of local therapy in treatment of colorectal liver metastases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1705>

摘要

结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 应该作为每一种治疗策略的初始, 但局部治疗也发挥着重要价值. 手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈结直肠癌和胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移的最佳方法. 射频消融主要应用于那些不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约. 立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的. 微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗

背景资料

肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期较短, 但是, 结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)经治疗后的5年生存能达到60%, 甚至与初治病例有同样的疗效. 因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要.

同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院

■ 研究前沿

手术完全切除转移灶仍是治愈CRLM的最佳方法。射频消融主要应用于不可切除或术后复发的局限性病灶, 但受转移灶大小、数量和解剖位置的制约。立体定向放射治疗作为一种非手术的局部治疗是安全、有效的。冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等与全身化疗相联合也能使提高患者预后。

栓塞、肝动脉灌注化疗等也是重要的局部治疗手段, 在患者的综合治疗中发挥重要作用。本文就以上内容作一综述。

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

关键词: 结直肠癌; 肝转移; 肝切除术; 射频消融; 立体定向放疗

核心提要: 结直肠癌肝转移患者全身治疗是标准治疗, 但手术完全切除、射频消融局部治疗、放射治疗、微波消融、冷冻消融、高能聚焦超声刀、经皮穿刺肿瘤内注射无水乙醇、肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞、肝动脉灌注化疗等局部治疗手段也发挥着重要价值。

路娜, 王雅棣. 局部治疗手段在结直肠癌肝转移治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1705-1713 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1705.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1705>

0 引言

约有50%的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者在整个病程中出现结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM), 其中同时性肝转移(确诊时即合并有肝转移者或原发灶与肝转移灶发现的间隔时间 <6 mo)占15%-25%; 异时性肝转移(原发灶与肝转移发现间隔时间 >6 mo, 30%-40%发生在根治性切除术后, 80%发生在术后2年内)占15%-25%。肝脏是大多数实体肿瘤最易发生转移的器官, 一旦发生肝转移, 预示病期晚, 预后差, 中位生存期17-39 mo^[1,2]。但是, CRLM经治疗后的5年生存能达到60%^[3], 甚至与初治病例同样的疗效。因此, 处理原发灶的同时积极处理转移灶在CRLM治疗上, 显得尤为重要。本文就局部治疗手段的应用现状作一分析。

1 手术

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。研究^[4]显示, 完全切除与不行治疗的患者中位生存期分别为35 mo vs 6.9 mo, 5年生存率为30%-50% vs 0%-6%, 但80%-90%的肝转移灶无法获得根治性切除。尤其是能行初次肝切除治疗的CRLM患者5年和10年癌症相关总存活率分别达36%和23%, 中位生存期达42.5 mo, 5年无复发存活率达

24.3%, 中位无瘤间歇期为23.4 mo^[5]。且随着医学科学的发展和手术技术的进步, 不仅手术死亡率不断下降(3%以下), 5年总存活率更达36%-58%, 即使切缘阳性的R1肝切除后5年存活率也达20%^[6]。据全球最大(病例数 >24000 例)的CRLM登记网站(www.livermetsurvey.org)2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。所以, 对于初始可切除者, 应选择以外科手术(CRC切除+肝转移病灶切除)为核心的综合治疗方案; 初始肝转移灶无法切除的患者, 选择化疗(±靶向治疗), 争取获得CRLM的可切除性, 是初始不可切除或潜在可切除CRLM治疗的核心目标。

1.1 可切除性评估 评判肝转移灶是否具有“可切除性”是治疗的关键。以往“受限于转移灶的数目、大小和分布”的可切除性标准已经被摒弃, 取而代之是现行的CRLM可切除标准^[7]: 所有肝转移灶均行R0切除后, 能够保留足够的残余肝脏($>30\%$ 的正常肝脏、 $>50\%$ 的硬化肝脏), 而且没有不可切除的肝外转移灶。尽管各种指南与共识均建议CRLM可切除性的评估需要由MDT团队完成, 但可切除性评估却无法标准化, 受MDT团队的经验影响。在临床实践中, 需要从以下两个方面考虑: (1)手术技术方面的因素: 主要是拟行的术式、拟保留的肝脏部位及体积、肝外转移灶的可切除性以及患者的合并症等。是否适合手术切除的标准一直在演变, 目前一致的共识为肉眼可切除, 且剩余肝脏体积 $>30\%$ 或残余肝与体质量比 >0.5 即可视为技术上可切除^[5,6]。而且需要注意的是, 并不是所有的患者均能从肝切除中获益, 约有50%技术上可切除的患者在术后3年内发生全身转移^[8]; (2)肿瘤相关因素: 主要指肿瘤生物学特征, 如同时性或异时性肝转移、肝转移灶的数量、肝外情况等, 此项评估似乎更为重要, 但临床实践中却并不容易。有研究^[9]显示, 肝转移灶切除中, R1是常见的现象, 外科切缘为R1与R0患者的生存时间没有差异, 但是CRLM的生物学行为比其R1切除对患者的生存影响更大。

1.2 手术切除范围 以往认为肝转移灶往往是多发, 需行肝切除甚至扩大的半肝切除, 如果病灶紧邻肝内大血管(比如紧邻门静脉左

右支主干、或紧邻肝左、肝右或肝中静脉根部), 要达到R0切除还需要切除这些相邻血管。但是, 荷兰一项回顾性研究^[10]入组了2000-01/2015-12行肝大部切除(major hepatic resections, MR)(切除 ≥ 4 个肝段)的270例CRLM患者, 其肝内转移灶均 ≥ 4 个, 术后90 d内死亡率8%(同期行小范围肝切除的患者其死亡率仅为2%), 术后 ≥ 3 级并发症发生率为27%。Shchepotin等^[11]也发现对于同时性CRLM患者, 同期切除 < 3 个肝段和原发灶时, 合并症发生率为4.8%。切除肝段 > 3 个时, 手术并发症发生率明显上升为20.9%。保留肝实质的局部切除(parenchymal-sparing hepatectomy, PSH)能够保证足够的残留肝体积, 降低术后肝衰竭的风险, 一些研究^[12-14]显示PSH短期疗效优于肝大部切除术。来自日本癌症中心的Mise等^[15]也报道了PSH能提高患者的长期生存, 尤其是对于局限于肝内复发的患者[对于局限于肝脏复发的患者, PSH组出现复发后再次切除比例明显高于大范围切除组(68% vs 24%, $P < 0.01$)], 而且, 从第1次手术后开始, PSH组5年总生存期(overall survival, OS)显著好于MR(72.4% vs 47.2%, $P = 0.047$), 并解释了局限切除的获益主要来源于保留了更多肝体积以便再复发后进行二次手术, 多因素分析显示扩大切除手术是导致复发后不能再次接受补救手术的唯一独立预后因素, 复发后能再次接受射频或者手术, 长期生存显著优于姑息化疗。同时随着外科手术技术的进步, 腹腔镜或机器人手术开始应用于肝转移癌的手术治疗中, 来自多个中心的研究^[16-18]结果证实, 腹腔镜可有效缩短手术时间、减少术后并发症, 并且获得与开腹手术同样的术后长期存活率以及无复发存活率^[19]。但是仍需要谨慎的选择合适的病例并提高手术技术, 合理的应用腹腔镜及机器人等手术方式, 将扩大微创手术治疗的优点, 给更多的CRLM患者带来更佳的近期和远期疗效, 建议应选择合适患者并尽量行保留肝实质的肝切除以降低并发症并改善无进展生存期(progression-free survival, PFS)和OS。

1.3 复发病灶的再次切除 在全身状况和肝脏条件允许的情况下, 对于肝转移灶切除术后复发病灶, 可进行二次、三次甚至多次的肝转移灶切除, 其手术并发症和死亡率并不高于第1次肝转移灶的切除, 而且可以获得相同的术后生存

率^[4,20]。Ali等^[20]对86例行首次肝切除和30例复发后行二次肝切除的CRLM患者比较发现, 首次和复发后行二次肝切除后无肝内复发患者的3、5年生存率为66.4% vs 48.8%, 56.0% vs 44.8%, 2组无统计学差异。Lemke等^[4]复发后再次手术的5年OS为47%。Angelsen等^[21]二次肝切除术后中位OS为40.6 mo, 5年OS为36.8%, 结果均近似。

2 射频消融

2.1 射频消融治疗不可切除的CRLM 一项Meta分析^[22]结果显示, CRLM患者射频消融(radiofrequency ablation, RFA)后局部控制率为3%-60%, 5年生存率为14%-55%。RFA对于 ≤ 3 个转移灶、直径 < 3.5 cm且不靠近大血管的肝转移灶疗效最佳^[23]。尚无随机对照研究比较RFA和手术切除的疗效。但两个前瞻性非随机对照的研究^[24]显示, 对于 < 3 cm的肿瘤, 两种治疗方式的肿瘤局部复发率没有显著差异, 但接受RFA治疗的患者病期较晚, 肝内转移灶都是不能切除的, 且转移灶数量较手术切除组多。450例转移灶 > 3 cm的患者RFA后早期复发率较高, 且与组织类型无关。但是对于较大和邻近周围危及器官如胃、小肠的肝转移灶, 各种消融技术的疗效较差, 局控率较低。全身化疗后患者中位生存期可以提高到2年, 但仅行化疗者鲜有存活达5年者^[25]。但是, 目前指南多将RFA作为化疗无效后的治疗选择或肝转移灶术后复发的治疗选择。

2.2 RFA与手术联合 一些研究证实RFA作为术前、术中和术后的辅助治疗手段增加了晚期CRLM的手术切除率和局控率。其中EROTC4004的II期随机对照研究^[26]对于不可手术的CRLM患者RFA结合手术并联合全身化疗能够提高PFS和OS, 中位PFS为16.8 mo, 中位OS为45.3 mo, 3年PFS和OS分别为27.6%, 30 mo的OS为61.7%。肝转移灶的解剖位置是制约RFA应用的一个因素, 肿瘤邻近大血管使瘤内温度下降过快, 从而使肝转移灶不能完全消融, 同时应注意肝外热损伤和针道转移, 建议选择肝转移灶最大直径 < 3 cm且一次消融最多5枚。

3 放射治疗

近年来随着放射治疗(radiation therapy, RT)技术的进步, 包括三维适形放疗技术(three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、

■ 相关报道

据全球最大(病例数 > 24000 例)的CRLM登记网站(www.livermetsurvey.org)2015年的数据显示, 手术切除以及无法手术切除的CRLM患者5年总存活率分别为42%和9%, 10年总存活率分别为25%和4%。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。

■ 创新盘点

本文对目前CRLM治疗的多种局部手段进行总结分析, 阐述自己的观点, 便于读者解读。

调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)、容积弧形调强治疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)、Cynife-knife和螺旋断层放疗(Tomotherapy), 特别是立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)极大降低了放射性肝损伤甚至肝衰竭的发生。SBRT具有肿瘤剂量分布集中、靶区周边剂量梯度变化较大使得靶区周围正常组织受照射剂量较小等特点, 国内外已有众多研究将SBRT应用于肝转移癌的局部治疗。不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次)。放疗作为一种局部治疗方式在CRLM治疗中的价值也越来越受到重视。

3.1 SBRT 目前SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究结果。美国科罗拉多大学的研究^[27]及一项Meta分析^[28]显示局控率与生物剂量强度相关, 增加处方剂量和生物等效均匀剂量能提高局控率。BED>100 Gy的3年局控率可达93%, 给予46-52 Gy/3次、75 Gy/3次的1年局控率可达90%^[28]、94%^[29]。一项多中心研究分析^[28]发现局控率要达到90%照射剂量需要48-52 Gy/3次, 建议SBRT剂量≥48 Gy/3次。Wulf等^[29]的回顾性研究发现剂量>36.0-37.5 Gy/3次或26 Gy/次(65%等剂量曲线)组的局控率明显高于低剂量组(10 Gy/3次或7 Gy/4次)。另一项加拿大的研究^[30], 给予27.7-60.0 Gy/6次, 中位剂量41.8 Gy, 单因素分析显示高剂量能够提高较大转移灶的局控率。总之, SBRT局部控制率: 1年为70%-100%, 2年60%-90%, 并与肿瘤体积、前期的治疗以及放疗剂量有关。中位生存期为10-34 mo, 2年生存率为30%-83%。但照射野外复发的比例较高^[25]。肿瘤体积小、非CRC转移、异时性肝转移以及无化疗病史的患者局控率较高。

SBRT治疗放射性肝损伤发生风险较低^[31], 不良反应多为1-2级, ≥3级的少见^[32], 上述加拿大的研究^[30]中700 mL正常肝脏中位受照射剂量为14.1 Gy, 其中35%的患者大于受照射剂量19 Gy, 均未出现放射性肝损伤。一项I/II期的研究^[33]中限制未受照射的肝脏接受15 Gy照射的体积<700 mL, 47例患者未发生放射性肝损伤。Lee等^[30], 中位肝平均剂量为16.9 Gy(3-22 Gy), 36例患者均未出现放射性肝损伤。有2例

患者出现非创伤性肋骨骨折, 其肋骨0.5 cm³体积接受的最大剂量分别为51.8 Gy/6次和66.2 Gy/6次, 2例患者出现十二指肠溃疡, 1例患者出现结肠穿孔, 这些患者肠道最大剂量均>30 Gy/3次。

总之, SBRT作为一种非手术的局部治疗方式在CRLM灶的治疗中是安全且有效的, 适应证大多选择一般状况良好ECOG评分0-1分, 肝功能良好, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm, 无肝外转移灶, 未受照射肝体积≥700 mL的患者。

SBRT与RFA作为局部治疗手段, 各具特点。2012年ASTRO肝转移放疗委员会发表的证据^[25]显示SBRT良好的局控率与RFA相当, 2年局控率为60%-90%。Michigan大学医院的前瞻性队列研究显示SBRT与RFS局控疗效相当, 亚组比较显示术中射频优于SBRT, 而经皮RFA略逊于SBRT。丹麦一项对比RFA和SBRT治疗<4 cm肝转移灶疗效(RAS01研究)的国际多中心III期临床研究已完成入组, 结果尚未发表。目前已有随机研究EROTC4004明确了化疗基础上肝转移灶行RFA对于生存的贡献, 但SBRT用于肝转移的治疗多为I/II期临床研究, 尚无随机对照的III期研究。

3.2 ⁹⁰Y放射性栓塞 由于肝内肿瘤以动脉供血为主, 而正常肝组织以门静脉供血为主, 因此经肝动脉灌注放射性⁹⁰Y微球可选择性的杀伤肿瘤细胞, 使局部接受较高剂量放疗和部分栓塞效应, 而对周围正常肝组织影响较小, 实现选择性内放疗^[34], 原理类似于肝动脉化疗。一项小规模III期随机对照研究^[35]显示对于化疗后失败的仅有肝转移的患者, ⁹⁰Y放射性栓塞能够使肿瘤进展由2.1 mo延缓到4.5 mo。最近一项III期随机多中心研究^[36], 在FOLFOX为基础的一线化疗联合⁹⁰Y选择性内放疗并不能提高PFS, 但可以延缓肝脏疾病的进展。一项配对研究显示⁹⁰Y或许还可用于潜在可切除但残留肝脏体积较小的患者的转化治疗中, 虽然⁹⁰Y放射性栓塞效果略差于门静脉栓塞, 但是⁹⁰Y放射性微球能够使对侧肝脏代偿性增生, 而且可以阻止栓塞部位肿瘤继续增长, 对于一些患者可能是更佳适合的治疗手段。

目前, 越来越多的研究^[37-39]探讨⁹⁰Y放射性微球与全身化疗相结合, 虽然尚无足够证据, 未来尚需要开展更多的研究从而筛选出真正能从⁹⁰Y治疗中获益的患者。

4 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)在治疗机制上与RFA类似,但其较之RFA有消融范围广、消融时间短的优势,目前主要用于不能手术或化疗失败的患者,而且建议消融病灶应 <3 cm,转移灶数目 ≤ 5 个^[40]。目前尚缺乏MWA治疗CRLM的大规模随机对照研究数据,但一些小规模的临床研究结果证实了该治疗的可行性。近期几项研究显示,MWA治疗CRLM,18.0-20.5 mo的肿瘤局部复发率为5.2%-7.9%^[41-43],3、4、5年总生存率为34%、35.2%-58.3%、9%-17%^[41,42,44,45],而且与单纯化疗相比,结合MWA治疗经过选择的不可切除的CRLM患者可以更有效地提高生存率^[40,42]。MWA与其他治疗方法的比较数据有限,多数对照研究显示对于原发性肝癌,MWA与RFA在局控率、并发症、长期生存率两者相仿^[46],但是对于肝转移癌MWA的局控率要优于RFA^[47,48]。近期一项荟萃分析^[49]显示,虽然MWA和RFA2组患者的1-5年生存率、无病生存率和肿瘤局部复发率相似,但MWA能够显著提高6年生存率。目前还有待长期随访的RCT研究结果证实MWA与RFA疗效的优劣。

5 冷冻消融

冷冻消融(cryoablation)是通过局部注射液氮或液氩使组织迅速产生低温(-180°C),细胞内水分形成大量冰晶,从而对肿瘤细胞造成机械性损伤。对于不可切除的CRLM,合理选择冷冻消融可以在一定程度上提高生存率^[50,51],但是较高的局部复发率和并发症发生率(可达35%,包括急性呼吸窘迫综合征和播散性血管内凝血等)限制了该技术的广泛应用^[52,53]。

6 高能聚焦超声刀

高能聚焦超声刀(high-intensity focused ultrasound, HIFU)利用超声波具有组织穿透性和可聚集性等物理特性,将体外换能器产生的超声波聚焦于体内靶组织,在目标位置产生瞬时高温,使肿瘤细胞发生凝固性坏死,从而杀伤肿瘤。其优点在于无创、消融边缘容易控制、消融不受血管遮挡且不受病灶大小和形状的限制等^[54]。与单纯化疗或放疗相比,HIFU联合放化疗能够提高不能手术的CRLM患者近期临床疗效,且不增加不良反应^[55-57]。有些学者^[58]也开展了HIFU联合RFA或无水酒精的临

床试验研究。此外,研究^[59]表明,在经过HIFU治疗后,机体对肿瘤细胞的特异性免疫功能会得到加强。但目前的临床研究都存在样本量小、缺乏随机对照及长期随访等诸多问题,故HIFU在CRLM综合治疗中的作用与地位还需要多中心、大样本的临床随机对照研究来进一步明确。

7 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇

瘤内注射无水乙醇可引起肿瘤细胞凝固、细胞质脱水,从而使肿瘤组织硬化,另外,无水乙醇还能造成肿瘤血管上皮细胞坏死、血管内血栓形成,从而导致肿瘤组织缺血坏死。与射频、微波方法比较,其优势在于操作方便、费用低廉,对于靠近大血管和胆管的肿瘤更安全。但其疗效并不优于上述各项治疗,仅能作为综合治疗的一部分,单独使用可能会失去其治疗意义^[60]。

8 肝动脉栓塞或肝动脉化疗栓塞

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗的解剖基础在于直径 >3 mm的肝转移癌的血供95%来自肝动脉,而正常的肝实质细胞的血供75%来自门静脉,因而经动脉给药可以提高肿瘤局部药物浓度。TACE经肝动脉直接给药,可以显著提高化疗疗效,同时通过栓塞剂栓塞进一步起到堵塞肿瘤供血动脉及缓慢释放化疗药物的作用^[61]。目前使用的栓塞材料包括可降解的淀粉微球、明胶海绵等暂时性材料,以及聚乙烯醇、碘油和新型药物洗脱微球等永久性材料^[62]。由于相对于原发性肝癌来说,CRLM肝脏转移瘤乏血供多见,因此目前TACE主要应用在一线或二线化疗失败后的补救治疗。国内外的临床研究证明了其在生存方面的获益,国内报道TACE有效率52.70%-70.73%^[63,64],中位生存期13.0-27.3 mo^[64,65],国外报道为27-33 mo。FOLFOX治疗失败的患者经TACE治疗有效率仍达61%。Gruber-Rouh等^[51]发现TACE治疗后肿瘤局部控制率PR为16.7%、SD为48.2%、PD为16.7%,1、2、3年存活率分别为62%、28%和7%。

9 肝动脉灌注化疗

肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion, HAI)是肝转移负荷大且无肝外转移患者的重要治

应用要点

手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者,肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效,最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

■ 同行评价

本文描述了肝切除术、射频消融、立体定向放疗等多种局部治疗手段, 有一定的价值。

疗手段, 主要用于不可切除的CRLM患者, 也有用于预防CRLM的报道。HAI灌注药物有5-氟尿嘧啶、氟脲苷、伊立替康、奥沙利铂和吡柔比星等药物。尽管HAI反应率明显高于全身化疗, 但仍然不推荐单用HAI取代全身化疗。同时联合静脉化疗及靶向药物治疗为HAI带来了良好的前景, 尤其是针对多线静脉化疗仍效果不佳的患者。近期一项长期随访结果显示^[66], 对于可手术切除的CRLM患者, 术后全身化疗联合HAI能提高生存率, 5、10年生存率可达78%和61%。HAI联合静脉化疗时中位生存期可达27.0-50.8 mo, 作为二线治疗时中位生存期为17.2 mo^[66]。对于初始不可切术的CRLM患者, 荟萃分析显示^[67], HAI联合全身化疗治疗反应率为50%, 可使18%的患者转化为可切除, 获得手术切除机会的患者其中位生存期和5年生存率也得到了明显提高(53 mo vs 16 mo、49% vs 3%)。但是较高的不良反应发生率^[68,69]和对置管技术的要求限制了HAI的应用。

全身化疗期间, 在适当的时候联合引用HAI或TACE, 有助于延长疾病无进展时间和总体生存期。尤其是HAI灌注含伊立替康或阿霉素的药物洗脱微球, 可以进一步提高疗效, 但是单独应用这些治疗并不比全身化疗更有优势。

总之, 对于CRLM患者系统治疗是标准治疗, 应该作为每一种治疗策略的初始, 但局部治疗也发挥着重要价值。手术完全切除肝转移灶仍是目前能治愈CRLM的最佳方法。对于不可切除的CRLM患者, 肝转移灶积极局部治疗也可延长生存期。多种局部治疗手段联合治疗能够相互补充、增加疗效, 最佳局部治疗方法应该根据疾病的局限程度、治疗目标、治疗相关并发症和患者相关因素如合并症及年龄进行选择。

10 参考文献

- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, DeMatteo RP. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 269-276 [PMID: 15650637 DOI: 10.1097/01.sla.0000150244.72285.ad]
- O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, Wall D, John TG, Welsh F, Rees M. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 207-218 [PMID: 17963007 DOI: 10.1245/s10434-007-9649-4]

- Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 796-800 [PMID: 21246567 DOI: 10.1002/jso.21864]
- Lemke J, Cammerer G, Gansser J, Scheele J, Xu P, Sander S, Henne-Bruns D, Kornmann M. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e183-e192 [PMID: 27269232 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.007]
- Jones RP, Stättner S, Sutton P, Dunne DF, McWhirter D, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol* 2014; 23: 53-60 [PMID: 24631118 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.02.002]
- Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559 [PMID: 17429086 DOI: 10.1056/NEJMra065156]
- Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-1268 [PMID: 16947009 DOI: 10.1245/s10434-006-9023-y]
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
- Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbbar M, Pruvot FR. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 176-184 [PMID: 25041611 DOI: 10.1111/hpb.12316]
- Ubink I, Jongen JM, Nijkamp MW, Meijer EF, Vellinga TT, van Hillegersberg R, Molenaar IQ, Borel Rinkes IH, Hagendoorn J. Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: e193-e198 [PMID: 27297446 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.04.006]
- Shchepotin SB, Kolesnik OO, Burlaka AA, Lukashenko AV, Pryimak VV. Surgical Treatment Outcom In Patients With Colorectal Cancer And Concomitant Liver Metastases. *Klin Khir* 2015; (4): 23-27 [PMID: 26263637]
- Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, Zhou YM. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 939-946 [PMID: 22215149 DOI: 10.1007/s00384-011-1403-5]
- von Heesen M, Schuld J, Sperling J, Grünhage F, Lammert F, Richter S, Schilling MK, Kollmar O. Parenchyma-preserving hepatic resection for colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 383-395 [PMID: 22089696 DOI: 10.1007/

- s00423-011-0872-x]
- 14 Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, IJzermans JN, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg* 2011; 35: 656-661 [PMID: 21161655 DOI: 10.1007/s00268-010-0890-9]
 - 15 Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg* 2016; 263: 146-152 [PMID: 25775068 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001194]
 - 16 Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. *Surgery* 2012; 152: 567-573; discussion 573-574 [PMID: 22943842 DOI: 10.1016/j.surg.2012.07.013]
 - 17 Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery* 2015; 157: 211-222 [PMID: 25282529 DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.036]
 - 18 Nachmany I, Pencovich N, Zohar N, Ben-Yehuda A, Binyamin C, Goykhman Y, Lubezky N, Nakache R, Klausner JM. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1615-1620 [PMID: 26454765 DOI: 10.1016/j.ejso.2015.09.014]
 - 19 Tohme S, Goswami J, Han K, Chidi AP, Geller DA, Reddy S, Gleisner A, Tsung A. Minimally Invasive Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases Leads to an Earlier Initiation of Chemotherapy Compared to Open Surgery. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2199-2206 [PMID: 26438480 DOI: 10.1007/s11605-015-2962-5]
 - 20 Ali MA, Di Sandro S, Lauterio A, Concone G, Mangoni I, Ferla F, Rotiroti V, Cusumano C, Giacomoni A, De Carlis L. Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases: Is it Worth the Challenge? *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2192-2198 [PMID: 26361773 DOI: 10.1007/s11605-015-2939-4]
 - 21 Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, Horn A. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 328 [PMID: 26631156 DOI: 10.1186/s12957-015-0738-8]
 - 22 Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, Grecula JC, Olencki TE, Timmerman RD. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 405-416 [PMID: 21606970 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.75]
 - 23 Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493-508 [PMID: 19841322 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4450]
 - 24 Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, Schlag PM, Punt CJ, Ledermann J, Ruers TJ. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014; 50: 912-919 [PMID: 24411080 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.008]
 - 25 Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1047-1057 [PMID: 22284028 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.020]
 - 26 Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012; 23: 2619-2626 [PMID: 22431703 DOI: 10.1093/annonc/mds053]
 - 27 McCammon R, Schefter TE, Gaspar LE, Zaemisch R, Gravdahl D, Kavanagh B. Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 112-118 [PMID: 18786780 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.062]
 - 28 Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA, Schefter TE. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011; 117: 4060-4069 [PMID: 21432842 DOI: 10.1002/cncr.25997]
 - 29 Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 838-847 [PMID: 16982548 DOI: 10.1080/02841860600904821]
 - 30 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]
 - 31 Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellesmann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 823-830 [PMID: 16982546 DOI: 10.1080/02841860600904854]
 - 32 Aitken KL, Hawkins MA. Stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 307-315 [PMID: 25682933 DOI: 10.1016/j.clon.2015.01.032]
 - 33 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin*

- Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]
- 34 Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, Brans B, Lambert B, Konijnenberg M, Borson-Chazot F, Tennvall J, Luster M. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1393-1406 [PMID: 21494856 DOI: 10.1007/s00259-011-1812-2]
- 35 Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687-3694 [PMID: 20567019 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5643]
- 36 van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, Perez D, Robinson BA, Strickland AH, Ferguson T, Rodríguez J, Kröning H, Wolf I, Ganju V, Walpole E, Boucher E, Tichler T, Shacham-Shmueli E, Powell A, Eliadis P, Isaacs R, Price D, Moeslein F, Taieb J, Bower G, Gebiski V, Van Buskirk M, Cade DN, Thurston K, Gibbs P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1723-1731 [PMID: 26903575 DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1181]
- 37 Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, Kallini J, Gabr A, Gorodetski B, Geschwind JF, Abbott A, Shridhar R, White SB, Rilling WS, Boyer B, Kauffman S, Kwan S, Padia SA, Gates VL, Mulcahy M, Kircher S, Nimeiri H, Benson AB, Salem R. 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. *J Nucl Med* 2016; 57: 665-671 [PMID: 26635340 DOI: 10.2967/jnumed.115.166082]
- 38 Kuebler JP. Radioembolization of liver metastases in patients with colorectal cancer: a nonsurgical treatment with combined modality potential. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4041-4042 [PMID: 19652048 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2785]
- 39 van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, Bower GD, Briggs GM, Rossleigh MA, Taylor DJ, George J. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4089-4095 [PMID: 19652069 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8116]
- 40 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, Chen MH, Choi BI, de Baere T, Dupuy D, Gangi A, Gervais D, Helmberger T, Jung EM, Lee F, Lencioni R, Liang P, Livraghi T, Lu D, Meloni F, Pereira P, Piscaglia F, Rhim H, Salem R, Sofocleous C, Solomon SB, Soulen M, Tanaka M, Vogl T, Wood B, Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015; 25: 3438-3454 [PMID: 25994193 DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z]
- 41 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
- 42 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
- 43 Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4278-4283 [PMID: 24889486 DOI: 10.1245/s10434-014-3817-0]
- 44 Engstrand J, Nilsson H, Jansson A, Isaksson B, Freedman J, Lundell L, Jonas E. A multiple microwave ablation strategy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases - A safety and feasibility study of a new concept. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1488-1493 [PMID: 24933395 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.05.003]
- 45 Eng OS, Tsang AT, Moore D, Chen C, Narayanan S, Gannon CJ, August DA, Carpizo DR, Melstrom LG. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience. *J Surg Oncol* 2015; 111: 410-413 [PMID: 25557924 DOI: 10.1002/jso.23849]
- 46 Lee JK, Siripongsakun S, Bahrami S, Raman SS, Sayre J, Lu DS. Microwave ablation of liver tumors: degree of tissue contraction as compared to RF ablation. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 659-666 [PMID: 27039193 DOI: 10.1007/s00261-016-0725-8]
- 47 Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, Amer A, Fouad Fathallah W, Maher R, Musa S. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis* 2015; 16: 456-463 [PMID: 25958973 DOI: 10.1111/1751-2980.12259]
- 48 Liu Y, Li S, Wan X, Li Y, Li B, Zhang Y, Yuan Y, Zheng Y. Efficacy and safety of thermal ablation in patients with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 442-446 [PMID: 23470267 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835cb566]
- 49 Huo YR, Eslick GD. Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1139-1146.e2 [PMID: 26027937 DOI: 10.1016/j.jvir.2015.04.004]
- 50 Binnebösel M, Bruners P, Klink CD, Kuhl C, Neumann UP. Oligometastasized stage IV

- colorectal cancer : Surgical resection and local ablative procedures. *Chirurg* 2016; 87: 371-379 [PMID: 27146386 DOI: 10.1007/s00104-016-0187-0]
- 51 Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin NE, Langenbach M, Beeres M, Naguib NN, Zangos S, Vogl TJ. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2016 May 26. [Epub ahead of print] [PMID: 27164030 DOI: 10.1259/bjr.20151060]
 - 52 Sainani NI, Silverman SG, Tuna IS, Aghayev A, Shyn PB, Tuncali K, Kadiyala V, Tatli S. Incidence and clinical sequelae of portal and hepatic venous thrombosis following percutaneous cryoablation of liver tumors. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 970-977 [PMID: 27193794 DOI: 10.1007/s00261-015-0626-2]
 - 53 Shyn PB, Mauri G, Alencar RO, Tatli S, Shah SH, Morrison PR, Catalano PJ, Silverman SG. Percutaneous imaging-guided cryoablation of liver tumors: predicting local progression on 24-hour MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: W181-W191 [PMID: 24555531 DOI: 10.2214/AJR.13.10747]
 - 54 She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22: 382-392 [PMID: 27380753 DOI: 10.12809/hkmj154755]
 - 55 吴倩, 张文涛, 沈健美. 高能聚焦超声刀联合化疗治疗不能手术的结直肠癌肝转移的近期疗效. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 2755-2758
 - 56 朱衍菲, 赵洪, 张宇, 吉永烁, 朱君秋, 朱凌琳. 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌: 疗效及预后相关因素分析. *肿瘤* 2016; 36: 430-435
 - 57 Parmentier H, Melodelima D, N'Djin A, Chesnais S, Chapelon JY, Rivoire M. High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig. *Ann Surg* 2009; 249: 129-136 [PMID: 19106688 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818c70b6]
 - 58 Hoang NH, Murad HY, Ratnayaka SH, Chen C, Khismatullin DB. Synergistic ablation of liver tissue and liver cancer cells with high-intensity focused ultrasound and ethanol. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40: 1869-1881 [PMID: 24798386 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.02.026]
 - 59 Cirincione R, Di Maggio FM, Forte GI, Minafra L, Bravatà V, Castiglia L, Cavalieri V, Borasi G, Russo G, Lio D, Messa C, Gilardi MC, Cammarata FP. High-Intensity Focused Ultrasound- and Radiation Therapy-Induced Immuno-Modulation: Comparison and Potential Opportunities. *Ultrasound Med Biol* 2017; 43: 398-411 [PMID: 27780661 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.020]
 - 60 Chen L, Sun J, Yang X. Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett* 2016; 370: 78-84 [PMID: 26472630 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.020]
 - 61 Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M, Alshammari MT, Lim H, Kos S, Kennedy AS, Wasan H. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. *Future Oncol* 2015; 11: 1421-1428 [PMID: 25602287 DOI: 10.2217/fon.15.3]
 - 62 Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 2016; 40: 1178-1190 [PMID: 26711640 DOI: 10.1007/s00268-015-3386-9]
 - 63 王宏, 郭广洋. 经导管动脉栓塞化疗为基础的多烯紫杉醇联合方案治疗结直肠癌肝转移效果分析. *现代消化及介入诊疗* 2016; 21: 35-37
 - 64 含笑. 肝转移瘤TACE疗效评价及影响因素分析. 合肥: 安徽医科大学, 2013
 - 65 徐国辉, 徐宗全, 周峰, 周存才, 曾志平, 何均, 解长佑, 李林. TACE联合贝伐珠单抗治疗不可切除结直肠癌肝转移的临床研究. *实用癌症杂志* 2015; 30: 1493-1496, 1450
 - 66 Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Allen PJ, Fong YC, Cercek A, D'Angelica MI. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. *J Surg Oncol* 2016; 113: 477-484 [PMID: 26830685 DOI: 10.1002/jso.24189]
 - 67 Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015; 24: 162-171 [PMID: 26133575 DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.014]
 - 68 Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, Johnston FM, Gambin TC, Turaga KK. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0139940 [PMID: 26448327 DOI: 10.1371/journal.pone.0139940]
 - 69 D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, Capanu M, Kingham TP, Fong Y, DeMatteo RP, Allen PJ, Jarnagin WR, Kemeny N. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg* 2015; 261: 353-360 [PMID: 24646562 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000614]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅

背景资料

《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评选为2013年度最重要的科学突破。2016-02-04, 美国临床肿瘤学会癌症研究进展年报指出, 肿瘤的免疫治疗已获得突破性进展, 他不仅能够改善患者的预后, 同时也为未来的研究指明方向。在肿瘤的免疫治疗中, 过继性细胞治疗和免疫检查点抑制剂在临床试验中取得了巨大的成功, 尤其是PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤、肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的治疗中都取得了革命性突破, 被食品和药品管理局批准用于临床治疗。

同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心 河南省郑州市 450052

张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究。

作者贡献分布: 张毅与陈新峰负责文章的设计; 王维嘉负责文献收集与数据分析; 张毅、王丹及秦国慧负责修订; 王丹与王维嘉负责撰写。

通讯作者: 张毅, 教授, 主任医师, 博士生导师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心。yizhang@zzu.edu.cn
电话: 0371-66295230

收稿日期: 2017-03-28
修回日期: 2017-04-19
接受日期: 2017-05-02
在线出版日期: 2017-07-08

Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives

Wei-Jia Wang, Dan Wang, Guo-Hui Qin, Xin-Feng Chen, Yi Zhang

Wei-Jia Wang, Dan Wang, Guo-Hui Qin, Xin-Feng Chen, Yi Zhang, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yi Zhang, Professor, Chief Physician, Biotherapy Center and Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. yizhang@zzu.edu.cn

Received: 2017-03-28
Revised: 2017-04-19
Accepted: 2017-05-02
Published online: 2017-07-08

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in the digestive system. The incidence and mortality of colorectal cancer in China have been gradually increasing in recent years, but its overall prognosis remains poor. Nowadays both the basic and clinical research of immunotherapy has advanced rapidly. Immune-checkpoint blockade as an immunotherapy has recently been approved for the clinical treatment of multiple solid cancers including colorectal cancer. This review will focus on the latest advances on the role and mechanism of immune-checkpoint blockade as well as the factors that affect the prognosis of colorectal cancer patients under therapy with immune-checkpoint blockade. Recent clinical investigations and ongoing studies indicate that immune-checkpoint blockade might have potential in the treatment of patients with colorectal cancer, although some patients have no response to this therapy. Therefore, it is important to explore the factors that affect the response to immune-checkpoint blockade in colorectal cancer patients and to select appropriate treatments for individual patients. Immune-checkpoint blockade is expected to be combined with a variety of other treatments to improve patient response and survival in the future.

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

Key Words: Colorectal cancer; Immunological checkpoint inhibitor; Tumor microenvironment

Wang WJ, Wang D, Qin GH, Chen XF, Zhang Y. Immune-checkpoint blockade in colorectal cancer: Current research and future perspectives. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1714-1727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1714.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1714>

摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,在我国,其发病率及死亡率处于逐年上升趋势,且总体预后相对较差。近年来,免疫治疗的基础和临床研究都获得了快速发展,已成为肿瘤研究的热点。其中,免疫检查点抑制剂已经被批准用于包括CRC在内的多种实体肿瘤的临床治疗。本文将重点阐述免疫检查点的作用、机制和免疫检查点抑制剂在CRC中应用的最新进展,以及影响其抗肿瘤疗效的因素。已经完成和正在进行的临床试验肯定了免疫检查点抑制剂在CRC的治疗中的潜力,尽管部分患者仍对免疫检查点治疗无应答。因此,探究免疫检查点抑制剂治疗CRC患者的敏感因素,对实现个体化精准治疗至关重要。未来,免疫检查点抑制剂有望和其他多种治疗方法相联合,提高患者反应率,延长患者的生存期。

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

关键词: 结直肠癌; 免疫检查点抑制剂; 肿瘤微环境

核心提要: 免疫检查点抑制剂已被批准用于包括结直肠癌(colorectal cancer, CRC)在内的多种实体瘤的治疗,具有较大的潜力。探究免疫检查点抑制剂治疗CRC患者的因素,有利于实现个体化精准治疗。联合治疗将是未来CRC治疗的发展方向。

王维嘉, 王丹, 秦国慧, 陈新峰, 张毅. 免疫检查点抑制剂在结直肠癌中的应用以及未来发展方向. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1714-1727 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1714.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1714>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重危害人类健康的常见消化系统恶性肿瘤之一。在我国,其发病率和致死率分别位列第5位和第3位,且自2000年至2011年,发病率和致死率呈逐年上升趋势^[1]。研究^[2,3]表明,65岁以上的女性具有更

高的死亡率和更低的5年生存率。目前,CRC的治疗手段主要是手术治疗,T3期中/低位直肠癌(位于距离肛门边缘12 cm)或淋巴结阳性CRC需要结合术前放化疗,以及额外的辅助治疗^[4-8]。然而,手术治疗辅以术后化疗,CRC患者的生存期并没有得到明显的改善^[9]。因此,探究新的治疗手段,帮助CRC患者改善预后十分必要。

近年来,免疫治疗的基础和临床研究都获得了快速发展,已成为国际上肿瘤治疗的研究热点,《科学》杂志将肿瘤免疫治疗评选为2013年度最重要的科学突破^[10]。2016-02-04美国临床肿瘤学会癌症研究进展年报^[11]指出,肿瘤的免疫治疗已获得突破性进展,他不仅能够改善患者的预后,同时也为未来的研究指明方向。在肿瘤的免疫治疗中,过继性细胞治疗和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint blockade, ICB)在临床试验中取得了巨大的成功^[12,13]。尤其是PD-1/PD-L1阻断剂在黑色素瘤、肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤和CRC的治疗中取得了革命性突破^[14-19],被食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于临床治疗,使得ICB成为肿瘤治疗的热点。近年来,越来越多的证据表明,ICB在CRC的治疗方面具有广阔的应用前景^[20]。

本文旨在探讨免疫检查点的作用和ICB在CRC中应用的最新进展,以及影响免疫检查点抑制剂效果的因素,为更全面深入地了解ICB在CRC治疗中的研究现状提供指导意义。

1 免疫检查点

T淋巴细胞作为抗肿瘤免疫应答中的主要效应细胞,通过识别肿瘤特异性抗原(包括致癌病毒、分化抗原,表观遗传调控分子,以及致癌过程中产生的新抗原等)产生细胞毒性反应^[21],其数量与CRC患者复发率和生存率高度相关^[22,23]。正常状态下,T淋巴细胞通过表达一系列激活性(促进T细胞分化增殖)和抑制性(抑制T细胞分化增殖)受体来调控免疫平衡,既可以调控生理性免疫应答,又不会过度激活免疫系统而造成机体自我损伤^[24,25]。但在CRC肿瘤微环境中,随着肿瘤抗原对T细胞的持续刺激,T细胞表面的一系列抑制性受体表达水平升高;同时,其配体在CRC细胞或抗原呈递细胞(antigen-presenting cells,

■ 研究前沿

免疫检查点抑制剂治疗通过抑制免疫检查点活性,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的作用。在已经完成和正在进行的临床试验中,针对CRC的免疫检查点抑制剂已经展示了潜力,并且已被批准用于部分CRC的临床治疗。

■ 相关报道

随着CRC诊断和治疗水平的不断进步, 不同角度不同层面对CRC诊疗的报道逐渐增多, 为大家更深入的了解CRC提供了有利条件。如, Bhattacharya等报道, 在CRC模型小鼠中, 视黄酸通过激活CD8⁺ T细胞来阻断或延缓癌症产生。在小鼠体内, 低水平的视黄酸能够导致肠道组织中CD8⁺ T细胞的数量下降, 从而增加小鼠体内的肿瘤负荷。这提示大家微生物群可能驱动结肠癌发生以及视黄酸代谢可能作为CRC治疗靶标的机制。

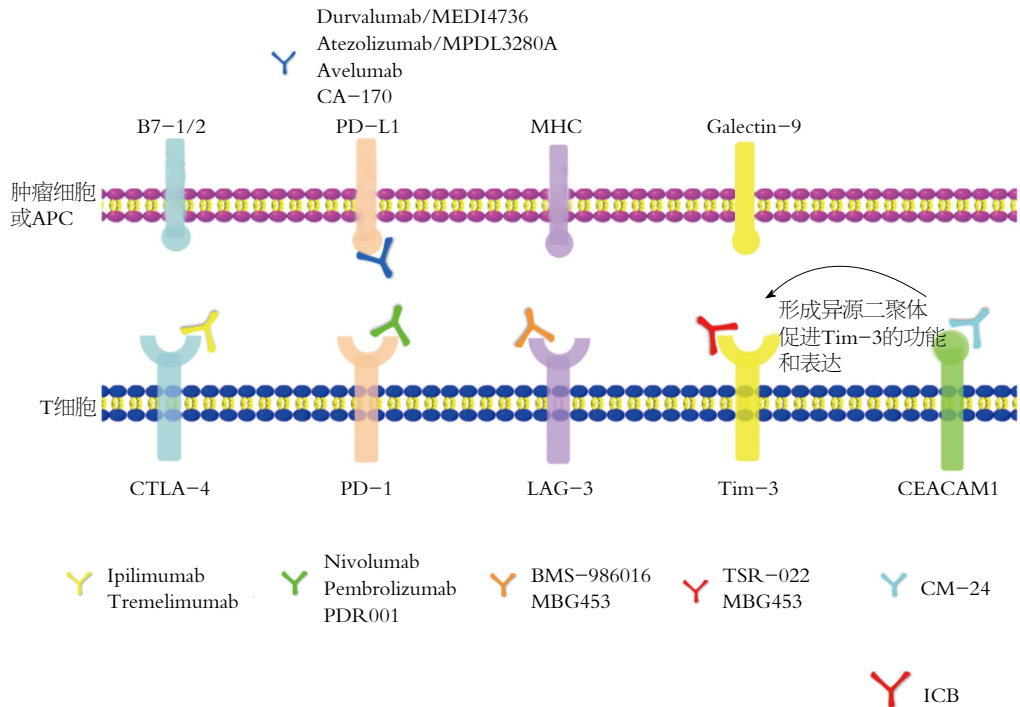


图1 主要免疫检查点及ICB. APC: 抗原呈递细胞; ICB: 免疫检查点抑制剂。

APC)表面表达水平增高, 抑制性受体与其配体结合后, 将抑制T细胞活化增殖并诱导T细胞凋亡, 从而导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使CRC细胞逃避机体免疫系统的监控和杀伤, 造成免疫逃逸^[26,27]。T细胞表面表达的抑制性受体主要包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)^[28]、程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)^[29]、T细胞免疫球蛋白及黏蛋白域3(T cell immune globulin and mucindomain-containing protein 3, Tim-3)^[30]、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)^[31]、杀伤性免疫球蛋白样受体(killer-cell immunoglobulin-like receptors, KIR)、CD47、TIGIT(T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain)、癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 1, CEACAM1)、腺苷A2A受体(adenosine A2A receptor, A2AR)^[32]、吡哆胺2,3-双加氧酶(2,3-dioxygenase 1, IDO1)、B和T淋巴细胞衰减器(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制剂(V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA)^[33]、CD276^[34]、VTCN1^[35]等。这些抑制性受体所对应的抑制性信号通路称为免疫检查点(图1)。

2 常见免疫检查点的生物学功能

2.1 CTLA-4 CTLA-4, 也称为CD152, 内段含有一个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM), 主要表达在活化的T细胞或自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)表面^[36], 可以同CD28受体竞争结合APC上的B7-1/B7-2配体, 且其亲和力强于CD28, 故能抑制免疫刺激^[37], 调节T细胞活化的早期步骤。CTLA-4高表达的CD4⁺调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)则通过减少白介素-2(interleukin-2, IL-2)的分泌和下调IL-2受体的表达将T细胞阻滞在G₁期^[37,38]。

2.2 PD-1/PD-L1 PD-1为CD28超家族成员, 是一种重要的免疫抑制分子, 于1992年被Tasuku Honjo教授首先发现。PD-1在T细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞和树突状细胞中都有表达^[39], 其胞内段含有ITIM、免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM), 其中, ITSM的激活与效应性T细胞应答活性密切相关。PD-L1为PD-1的主要配体, 在肿瘤免疫微环境中高度表达。PD-1与PD-L1结合后, 通过mTOR以及PI3K/AKT通路抑制效应T细胞的活性、增强Treg的功能、诱导无反应性和抗原特异性T淋巴细胞的细胞凋亡, 从而抑制干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、IL-2和肿瘤坏死因子-α的合成, 增加

IL-10的生成^[40,41].

2.3 LAG-3 LAG-3是在活化的T细胞、NK细胞、B细胞、APC等细胞表面表达的另一种分子, 与其配体MHC II类分子结合后, 既可以抑制CD4⁺ T淋巴细胞的抗原依赖性刺激^[42], 又能够调节Treg细胞的功能^[43-46], 从而维持机体免疫耐受. LAG-3既与CTLA-4功能相似, 可以促进T细胞周期延长并诱导T细胞凋亡; 又能够和PD-1/PD-L1发挥协同作用, 诱导T细胞凋亡, 降低自体免疫功能^[47,48]. 在慢性感染模型中和肿瘤患者体内均发现LAG-3和PD-1的共同表达^[49,50].

2.4 Tim-3 Tim-3于2002年被发现, 表达在活化的T细胞、NK细胞和单核细胞表面, 通过与其配体半乳凝素-9(galactin-9)相结合, 抑制IFN- γ 的分泌并诱导Th1细胞的凋亡^[51,52], 维持免疫耐受; 同时, 也能通过调控T细胞的平衡, 维持肠道免疫稳态^[52]. Tim-3通过其胞内段的第256位和第263位两个关键酪氨酸酶位点, 构成SH2结构域结合位点, 进而招募STAT1, 抑制STAT1-miR-155-SOCS1信号轴, 继而上调IL-2、Arg-1等分子的转录与表达, 最终极化巨噬细胞^[53].

2.5 CEACAM1 CEACAM1是癌胚抗原(CEA)家族的成员, 有两个亚型, 分别是CEACAM1-L和CEACAM1-S, CEACAM1-L胞内段含两个ITIM, T细胞活化时引起CEACAM1-L丝氨酸残基磷酸化, 并促使其转移到T细胞膜表面, CEACAM1-L单体通过氨基末端的免疫球蛋白区域与肿瘤或免疫细胞膜表面CEACAM1单体相连, 从而参与抑制性信号的转导, 主要表现为抑制T细胞活化, 减少IFN- γ 、IL-4和IL-2等细胞因子的分泌^[54]. 其可通过自身的相互作用或者与Tim-3分子远端N-黏性末端顺式及反式结合形成异二聚体, 促进Tim-3的成熟和表达, 协助其介导T细胞衰竭, 在抗肿瘤免疫中具有关键作用^[55].

2.6 其他免疫检查点 IDO可以抑制T细胞及NK细胞的功能, 产生并激活Treg和骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC), 促进肿瘤血管生成^[56]; KIR与自身MHC I类分子相互作用, 可以强烈抑制NK细胞介导的细胞毒作用, 帮助肿瘤逃避免疫监视^[57,58]. 免疫检查点功能的不断探索使得人们对机体复杂的免疫机制有了更全面的认识, 推进了ICB的研发和临床应用.

3 CRC中ICB的应用

近几年, 研究人员开发出多种ICB, 以阻断免疫抑制信号的传递, 逆转肿瘤免疫微环境, 恢复T细胞抗肿瘤活性, 增强内源性抗肿瘤免疫效应(表1).

3.1 CTLA-4抗体

3.1.1 ipilimumab: ipilimumab是最早获得FDA批准并用于临床的ICB^[59], 但在CRC中治疗效果却并不理想. 3例CRC患者对ipilimumab无应答, 其中一名患者因疾病进展在30 d内死亡^[60]. 目前有一项采用Ipilimumab与化疗联用的方法, 针对包括CRC在内的多种转移瘤患者的II期临床试验正在进行(NCT01769222).

3.1.2 tremelimumab: tremelimumab是完全人源化的抗CTLA-4单克隆抗体, 已获得FDA批准用于临床治疗^[61]. 在一项由Chung^[62]主持的II期临床试验中, 采用tremelimumab治疗标准化疗失败的结直肠转移瘤患者, 其中仅有1例患者接受了第2次治疗, 其余44例患者均在3 mo之内出现了疾病进展或死亡. 同时, 治疗伴随显著的不良反应, 包括腹泻、溃疡性结肠炎等. 有研究^[63]表明, 相比于微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)低的CRC, CTLA-4在MSI高的CRC中的TIL细胞以及肿瘤周围基质均有较高水平的表达. 故MSI-H和MSI-L的CRC患者分别采用tremelimumab治疗的临床试验正在进行(NCT02060188).

3.2 PD-1/PD-L1抗体

3.2.1 nivolumab: 虽然在黑色素瘤和肺癌的治疗中取得了鼓舞人心的临床效果^[14,64], 但抗PD-1抗体nivolumab在CRC中却未能取得同样的效果^[65]. Topalian等^[66]提出, nivolumab在接受治疗的19例CRC患者中均没有产生临床反应, 且有2例患者死于药物相关性肺炎. 推测可能与CRC肿瘤细胞表面PD-L1表达为阴性有关. 进一步对CRC患者基因测序显示: MSI-H的CRC患者比MSI-L的CRC患者的肿瘤细胞表面表达更多的PD-L1, 提示MSI的高低与抗PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗效果有关. 最新研究^[67]结果表明, 对74例MSI-H的CRC患者应用Nivolumab治疗, 效果良好.

3.2.2 pembrolizumab: 2015年, Le等^[68]报道: 在一项使用pembrolizumab治疗41例CRC患者的II期临床试验中, 1次/2 wk, 每次10 mg/kg, 20 wk后, 观察到MSI-H的CRC患者的客观缓

■ 创新盘点

本文针对及直肠癌免疫检查点抑制剂治疗的现状进行了系统的介绍, 通过现有的或正在进行的临床试验结果来说明免疫检查点抑制剂在CRC治疗中的应用情况, 并针对影响CRC免疫检查点抑制剂治疗的因素进行了评价. 较之前类似的文章更系统、具体、清晰, 具有针对性, 对临床应用和研究有较好的借鉴作用.

应用要点

在CRC免疫检查点抑制剂治疗的临床应用分析的基础上提出与其他靶点、其他免疫治疗方法或者现有治疗模式的结合是今后CRC治疗方向的观点,并辅以具体试验的证据,为CRC免疫治疗在临床具体应用方案的制定提供了有力证据。

表 1 ICB治疗或联合治疗近期开展或已完成的临床试验

免疫检查点	ICB	肿瘤	联合治疗方案	研究期别	NCT编号
CTLA-4	ipilimumab	复发或转移的MSI-H和MSI-L的结肠癌	+ivolumab	II期	NCT02060188
		包括CRC在内的多种转移瘤	+放疗	I/II期	NCT01769222
	tremelimumab	可切除的CRC肝转移	+MEDI4736(in resectable mets)	I期	NCT02754856
	(ticilimumab,CP675, 206)	转移性CRC或非小细胞肺癌	+MEDI4736& XR	II期	NCT02888743
		CRC	+MEDI4736	II期	NCT02870920
PD-1	nivolumab	包括CRC在内的多种晚期肿瘤	+MEDI4736	II期	NCT01975831
		MSI-HCRC	+TAS-102	II期	NCT02860546
		包括CRC在内的多种肿瘤	+ Epacadostat	I/II期	NCT02327078
		包括CRC在内的多种转移瘤	+化疗	I/II期	NCT02423954
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Enadenotucirev	I期	NCT02636036
	pembrolizumab	包括CRC在内的多种实体瘤	+BMS-986016	I/II期	NCT01968109
		MSI-H和MSI-L的CRC以及MSI-H的其他肿瘤	Alone	II期	NCT01876511
		CRC	Alone	II期	NCT02460198
		CRC	+化疗	III期	NCT02563002
		复发IV期CRC	+cetuximab	I/II期	NCT02713373
		IV期CRC或转移性肝癌	+放疗	I期	NCT02837263
		转移性CRC	+放疗或射频消融术	II期	NCT02437071
		CRC	+mFOLFOX6	II期	NCT02375672
		CRC	+romidepsin or +romidepsin	I期	NCT02512172
		转移性CRC	+Azacitidine	II期	NCT02260440
		转移性CRC	+Napabucasin	I/II期	NCT02851004
		包括CRC在内的多种肿瘤	+AMG820	I/II期	NCT02713529
		包括IV期CRC在内的多种肿瘤	+Ziv-aflibercept	I期	NCT02298959
		胃肠道肿瘤(包括CRC)	+mFOLFOX6	I/II期	NCT02268825
		包括CRC在内的多种肿瘤	+cetuximab	I/II期	NCT02318901
		包括MSI-H的CRC在内的多种肿瘤	+itacitinib; +INCB050465	I期	NCT02646748
		包括MSI-HCRC在内的多种肿瘤	+INCB024360	I/II期	NCT02178722
		包括CRC在内的多种实体肿瘤	+Nintedanib	I期	NCT02856425
		CRC	+Poly-ICLC	I/II期	NCT02834052
	PDR001	包括CRC在内的多种恶性肿瘤	Alone	I期	NCT02678260
		包括CRC在内的多种肿瘤	+LCL161, Everolimus or Panobinostat	I期	NCT02890069
		包括CRC在内的多种肿瘤	+ACZ885+CJM112+TMT212+EGF816	I期	NCT02900664

PD-L1	durvaluma	包括CRC在内的多种实体肿瘤	+BLZ945	I / II 期	NCT02829723
		包括CRC在内的多种高级实体肿瘤	+LAG525	I / II 期	NCT02460224
		CRC	Alone	II 期	NCT02227667
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Pexidartinib	I 期	NCT02777710
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Olaparib+Olaparib&Cediranib	I / II 期	NCT02484404
	atezolizumab/MPD	包括MSI-H的CRC在内的多种肿瘤	+Azacitidine	II 期	NCT02811497
		包括CRC在内的多种肿瘤	+Selumetinib	I 期	NCT02586987
		包括CRC在内的多种晚期或转移瘤	Alone	I 期	NCT01375842
		CRC	+Cobimetinib&Regorafenib	III 期	NCT02788279
		CRC	+Bevacizumab&Cobimetinib	I 期	NCT02876224
	L3280A	包括CRC在内的多种肿瘤	+CPI-444	I 期	NCT02655822
		包括CRC在内的多种转移瘤	+Bevacizumab+化疗	I 期	NCT01633970
		复发或晚期CRC	+Capecitabine&Bevacizumab	II 期	NCT02873195
		MSI-H的III期CRC	+化疗	III 期	NCT02912559
		包括CRC在内的转移或高级别实体瘤	Alone	I 期	NCT01772004
LAG-3	BMS-986016	包括CRC在内的高级恶性实体瘤	+PF05082566+PF-04518600+PD 0360324	I 期	NCT02554812
		包括CRC在内的多种肿瘤	Alone	I 期	NCT02812875
		包括CRC在内的多种高级或转移实体瘤	+nivolumab	I 期	NCT02817633
TIM3	TSR-022	包括CRC在内的多种高级恶性肿瘤	+PDR001	I / II 期	NCT02608268
		包括CRC在内的多种高级恶性肿瘤	± nivolumab	I 期	NCT02817633
CEACAM1	CM-24	包括CRC在内的多种高级恶性肿瘤	± PDR001	I / II 期	NCT02608268
		包括CRC在内的多种肿瘤	± pembrolizumab	I 期	NCT02346955

名词解释

免疫检查点: 在肿瘤微环境中, 随着肿瘤抗原对T细胞的持续刺激, T细胞表面会高表达一系列抑制性受体, 同时, 其配体在肿瘤细胞或抗原呈递细胞表面表达水平增高, 抑制性受体与其配体结合后, 将抑制T细胞活化增殖并诱导T细胞凋亡, 从而导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监控和杀伤, 造成免疫逃逸; 肿瘤微环境: 指癌细胞周围的各种免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血管旁细胞、神经细胞、脂肪细胞、细胞外基质成分及微环境中存在的细胞因子等构成的调控肿瘤细胞发生发展的微环境。

CRC: 结直肠癌。

解率为40%(4/10), 无进展生存率(progression-free-survival, PFS)为78%(7/9); 相反, 在MSI-L的CRC患者中, 并未观察到客观缓解率(0/18), PFS仅为11%(2/18)。最常见不良反应为皮疹/瘙痒(17%)、胰腺炎(15%)和甲状腺炎/甲状腺功能减退(10%)进一步经过全基因组外显子测序后, 研究人员^[69]发现体细胞突变高载荷的肿瘤患者无进展生存期相对较长($P = 0.02$)。这一观点随后得到了证实。基于此, pembrolizumab已经获得FDA的批准, 主要用于MSI-H的转移性CRC患者的治疗。

3.2.3 PD-L1抗体: 采用抗PD-L1抗体BMS936559

对18例CRC患者进行治疗的I期临床试验中没有观察到客观反应^[70]。然而, 使用另一种抗PD-L1抗体MPDL3280A治疗CRC患者, 4例患者中有1例获得客观临床反应^[71]。有研究者^[72]认为, 细胞表面的PD-L1表达水平提示CRC患者是否适接受ICB治疗和化疗。

3.3 LAG-3抗体 类似于CTLA-4和PD-L1, 相比微卫星稳定的肿瘤, LAG-3在MSI-H的肿瘤中的表达水平高得多。通过对108对CRC肿瘤组织与癌旁组织进行对比分析, 发现CRC组织中, LAG-3的表达水平与预后呈负相关^[73]。体内实验证实PD-1和LAG-3联用对CD8⁺ T细胞的功能

■同行评价

本文重点阐述免疫检查点的作用、机制和免疫检查点抑制剂在CRC中应用的最新进展, 以及影响免疫检查点抑制剂抗肿瘤疗效的因素。内容新颖充实, 具有较强的科学性和可读性, 有一定的参考价值。

能抑制更强, 且减弱了抗肿瘤免疫应答^[49]。在卵巢癌模型中, 应用抗LAG-3/PD-1抗体联合治疗小鼠可以促进肿瘤特异性应答, 比单抗治疗具有更好的预后, 且相较于CTLA-4阻断剂毒性更低^[47]。基于此, 一项中单独和联合使用的抗LAG-3单克隆抗体(BMS-986016)治疗CRC患者临床试验已经展开(NCT01968109)。

3.4 Tim-3抗体 在CRC患者体内, Tim-3⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞水平在肿瘤内显著升高, 但分泌的IFN- γ 却显著低于Tim-3⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞^[74], 且其表达水平与结肠癌淋巴转移、TNM分期以及患者生存期高度相关($P<0.0001$)^[75]。基于PD-1和Tim-3的同时高表达, 一项将抗Tim-3抗体TSR-022与抗PD-1抗体联用的临床试验正在进行。

3.5 CEACAM1抗体 CEACAM1是一种调节结肠细胞凋亡的肿瘤抑制因子, 其表达水平降低是CRC早期肿瘤发生中最常见的事件之一^[76]。在黑色素瘤小鼠模型中使用鼠抗体MRG1, 能显著增强T细胞抗肿瘤效应, 其主要在肿瘤细胞和迟发型效应淋巴细胞间相互作用, 因此被认为是一种安全有效的治疗手段^[77]。同时, 有研究者^[78]证明, 在非小细胞肺癌中, 抗CEACAM1抗体可以增强CIK的疗效。抗CEACAM1抗体CM-24单用或与抗PD-1单抗联用以治疗CRC患者的临床实验正在进行。

除此之外, IDO抗体NLG-919、NLG-9189、INCB024360, KIR抗体lirimulab等抗体也已经进入临床试验阶段, 为ICB治疗临床CRC患者提供了前期基础。

4 影响CRC中ICB治疗效果的因素

4.1 肿瘤细胞基因突变

4.1.1 MSI: MSI-H来自缺陷型错配修复蛋白(deficient mismatch repair, dMMR), 在遗传性Lynch综合征和约15%的散发性CRC病例中可见, 在年轻CRC患者和疾病进展早期常见^[79]。MSI-H的CRC的特征在于具有异常高的突变负荷、肿瘤-增殖淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)和多个免疫检查点的表达, 包括PD-1、PDL1、CTLA-4、LAG-3和IDO, 其原因主要为对细胞因子如IFN- γ 等的应答^[80,81]。与MSI-L的患者相比, MSI-H的CRC患者通常具有更好的预后与更低的复发率^[82,83], 且用ICB治疗效果更好^[84]。但是, 据报道^[85], 有一例属于微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)的

polymerase ϵ (POLE)突变的81岁CRC患者, 其90%以上CD8⁺TIL细胞表达PD-1, 肿瘤微环境中聚集在TIL细胞周围的非肿瘤细胞有99%表达PD-L1。

4.1.2 KRAS: 与MSI相反, KRAS和NRAS突变与相对少的免疫细胞浸润和相对低的抑制分子表达相关。KRAS突变的CRC中, CD4⁺T细胞水平显著降低^[86]。因此, KRAS突变CRC处于免疫相对静止的肿瘤微环境状态, ICB的治疗效果可能不佳, 相反, 化疗会相对适合。此外, 在小鼠模型中, 提示致癌性KRAS驱动并维持了CRC的侵袭和转移^[87]。

此外, CRC中常见的BRAF突变通常提示预后不良, 将BRAF抑制剂与ICB联合使用, 可进一步增强免疫激活。这提示我们基因测序有助于帮助CRC患者选择更合适的治疗方案。

4.2 CRC免疫微环境 自Stephen Paget于1889年针对肿瘤转移的器官特异性提出肿瘤转移的“种子-土壤”学说以来, 免疫微环境的概念逐渐清晰^[88]。肿瘤微环境由内皮细胞和他的前体细胞、周皮细胞、骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、T细胞和B细胞、NK细胞、DC细胞等组成。肿瘤微环境中存在影响T细胞的活化和功能的因素^[89]。肿瘤微环境通过多种机制影响T细胞的活化、代谢, 促进T细胞表面抑制性分子的上调及诱导T细胞向终末状态分化, 使T细胞耗竭、无能^[90]。

4.2.1 MDSC: 既可以直接作用于T细胞抑制其活化^[91], 也可以通过产生活性氮诱导CCL2转变为N-CCL2, 从而抑制T细胞浸润, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸^[92]。

4.2.2 Treg: Treg细胞能够促进肿瘤细胞和CAF中血管内皮生长因子的产生, 降低T细胞产生的IFN- γ 和颗粒酶来抑制免疫杀伤作用^[93,94]。在CRC肝转移患者体内具有大量激活的Treg细胞, 能够抑制特异性T细胞反应, 并表达高水平的糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白(glucocorticoid-induced TNFR-related protein, GITR)和CTLA-4^[95]。

4.2.3 PSGL-1: CD8⁺T细胞表面黏附分子P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)的分子能够增加免疫检查点水平, 并抑制TCR和IL-2的信号转导进而抑制T细胞活

性. 当PSGL-1缺失, T细胞的制动系统解除, T细胞就能够保持活跃状态^[96]. 在黑色素瘤小鼠模型中, PSGL-1缺乏导致PD-1下调, 改善的T细胞应答, 肿瘤生长速度相较于PSGL-1未缺失小鼠明显减缓^[96]. 而肿瘤浸润的T淋巴细胞可以产生IFN- γ , 增加PD-1/PD-L1的表达水平^[97].

4.2.4 共刺激受体: 此外, 肿瘤浸润性T细胞常表现为低反应性, 同肿瘤患者的生存期呈正相关^[98,99]. 研究^[100-102]表明, 肿瘤浸润性T细胞可以通过共刺激受体(例如肿瘤坏死因子受体超家族成员OX40、CD40、41BB, B7-CD28免疫球蛋白超家族成员ICOS等)活化, 共刺激受体与其配体相结合, 通过增强Th1细胞的功能或者抑制Treg细胞的功能, 杀伤肿瘤细胞. 共刺激受体激动剂能够增强T细胞的活化, 与ICB联用能够增强抗肿瘤效率.

4.2.5 肿瘤浸润的T淋巴细胞密度: 肿瘤浸润的T淋巴细胞具有免疫监视的作用, 能够抑制与PD-1与PD-L1的结合, 对抗肿瘤的发生和发展, 其密度与抵抗效果正相关, 并能够用于预测肿瘤的发生^[103].

4.3 其他因素 除了肿瘤微环境以及癌细胞内源信号的特征以外, 患者的其他一些生理特征也造成了免疫疗法效应不佳的结果. 其中包括年龄、HLA类型、遗传背景、饮食与代谢差异以及慢性感染病史等^[104]. 另外, CRC患者的肠道的微生物能够调控机体免疫状态. 有证据表明CTLA-4的阻断疗法能够通过影响上皮间淋巴细胞与肠道表皮细胞的稳态而促进多种拟杆菌属的菌类的增殖, 这些细菌能够通过影响黏膜处的DC促进抗肿瘤Th1细胞的激活^[105]. 临床试验结果表明, 在接受了ipilimumab治疗后, 部分黑色素瘤患者表现出肠道拟杆菌数量的上升.

总之, CRC患者经过基因筛选后, 进一步通过靶向抑制性细胞或激活T细胞表面的共刺激受体等多种重塑免疫微环境的手段进行治疗, 能够有效提高CRC患者ICB的治疗效果; 另外, 如果能够找到促进肿瘤免疫反应的微生物抗原结构, 并将其作为肿瘤疫苗的组成部分进行研发, 与ICB联用可能会有意想不到的效果.

5 ICB的联合治疗

以PD-1为代表的ICB在CRC患者的临床治疗中取得了显著疗效, 但由于肿瘤中存在多种免疫抵抗机制, 仍有部分患者无应答. 临床实践证明采用单一的治疗方法难以取得最佳的效

果, 只有联合治疗才能更好地改善患者的预后, 是未来的发展方向. 除了多种ICB联合应用以外, ICB既可以和放化疗^[106,107]、手术治疗等传统治疗方法联合应用, 也可以和疫苗、细胞因子^[108]、VEGF抗体^[109]、共刺激受体激动剂^[110]、PI3K激酶抑制剂^[111]、过继性细胞免疫疗法以及其他ICB等免疫疗法共同使用. 总之, ICB和其他各种治疗方案的联合将给癌症患者提供了长期控制、甚至于治愈疾病的新型疗法, 其疗效和具体方案等仍有待探索.

6 CRC中ICB治疗的机遇和挑战

随着对免疫检查点探索的不断深入和临床试验的不断开展, 若干种ICB已经或正在被FDA批准, 预计下一步将以单药的形式或者与其他治疗模式相结合应用于临床^[112,113]. 然而, 机遇与挑战并存, 仍有部分关键问题并未得到解决. 首先, 在CRC的ICB的治疗过程中, 目前仅有pembrolizumab已被FDA批准用于临床转移性MSI-H的CRC治疗. 然而, MSI-H的患者仅占CRC患者的15%, 对于MSI-L的患者仍无很好的治疗方法. 其次, PD-1/PD-L1抑制剂用于POLE ϵ 突变的CRC患者的良好预后提示我们有必要对CRC患者进行更全面的基因测序和更精确严谨的分类. 再者, 由于患者个体化差异较大, 相同的治疗方案用于不同的患者可能预后会有较大差异, 因此, 除了需要全面检查患者基因突变的状态外, 寻找预测免疫治疗效果生物标记势在必行. 而且, 大量证据表明辐射和化疗药物的暴露可能影响肿瘤细胞DNA突变率, 促使一些新抗原的形成或者MSI的改变. 当ICB与放化疗联合应用时, 确定放疗的剂量、强度及持续时间, 或者定时放化疗是联合治疗取得最大效益的先决条件.

最后, 临床研究^[114]表明, ICB可能会产生耐药性. 以PD-L1为例, 接受PD-L1单克隆抗体治疗的小鼠, 其体内原本的耗竭的T细胞的表现遗传学模式只发生了微小变化, 无法变成效应T细胞或记忆T细胞. 研究表明JAK抑制剂^[115]和PI3K抑制剂^[111]和能够帮助检查点抑制剂无反应的CRC患者克服这种耐药性. 未来关于如何克服ICB的耐药性, 延长CRC患者生存时间尚需进一步探索.

7 结论

通过阻断T细胞表面表达的抑制性受体, 提高

机体免疫应答水平, 进而杀伤肿瘤已被证明是肿瘤免疫疗法临床发展的一个十分有前景的领域. 明确CRC患者影响免疫检查点治疗效果的因素可以帮助我们筛选出对ICB疗法敏感的患者. 采取ICB疗法与现有的或者新的治疗模式相结合的治疗策略将是今后CRC治疗的发展方向.

8 参考文献

- 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]
- Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK, Lee DH, Lee KH. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 436-450 [PMID: 26987395 DOI: 10.4143/crt.2016.089]
- Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 388-396 [PMID: 24503029 DOI: 10.1093/jjco/hyu003]
- Popek S, Tsikitis VL. Neoadjuvant vs adjuvant pelvic radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Which is superior? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 848-854 [PMID: 21412494 DOI: 10.3748/wjg.v17.i7.848]
- Cellini F, Valentini V. Current perspectives on preoperative integrated treatments for locally advanced rectal cancer: a review of agreement and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2012; 26: 730-735, 741 [PMID: 22957406]
- Du CZ, Chen YC, Cai Y, Xue WC, Gu J. Oncologic outcomes of primary and post-irradiated early stage rectal cancer: a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3229-3234 [PMID: 21912472 DOI: 10.3748/wjg.v17.i27.3229]
- Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD004078 [PMID: 22419291 DOI: 10.1002/14651858.CD004078.pub2]
- Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 141-152; quiz 152 [PMID: 23411381 DOI: 10.6004/jncn.2013.0022]
- Grothey A, Sargent DJ. Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Small Steps Toward Precision Medicine. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1133-1134 [PMID: 27273467 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2304]
- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]
- Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB, Baxter NN, Chiorean EG, Chow WA, De Groot JF, Devine SM, DuBois SG, El-Deiry WS, Epstein AS, Heymach J, Jones JA, Mayer DK, Miksad RA, Pennell NA, Sabel MS, Schilsky RL, Schuchter LM, Tung N, Winkfield KM, Wirth LJ, Dizon DS. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1341-1367 [PMID: 28148207 DOI: 10.1200/JCO.2016.71.5292]
- Verdegaal EM. Adoptive cell therapy: a highly successful individualized therapy for melanoma with great potential for other malignancies. *Curr Opin Immunol* 2016; 39: 90-95 [PMID: 26829458 DOI: 10.1016/j.coi.2016.01.004]
- Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. 'Final common pathway' of human cancer immunotherapy: targeting random somatic mutations. *Nat Immunol* 2017; 18: 255-262 [PMID: 28198830 DOI: 10.1038/ni.3682]
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639 [PMID: 26412456 DOI: 10.1056/NEJMoa1507643]
- Nivolumab Gets FDA Nod for Bladder Cancer. *Cancer Discov* 2017; 7: OF7 [PMID: 28183696 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2017-021]
- Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 18 [PMID: 28286925 DOI: 10.1007/s11864-017-0444-6]
- Ansell SM. Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 1623-1626 [PMID: 27881581 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1387]
- Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270-1271 [PMID: 26398076 DOI: 10.1056/NEJMc1509660]
- Bever KM, Le DT. An Expanding Role for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 401-410 [PMID: 28275038 DOI: 10.6004/jncn.2017.0037]
- Oh DY, Venook AP, Fong L. On the Verge: Immunotherapy for Colorectal Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: 970-978 [PMID: 26285242 DOI: 10.6004/jncn.2015.0117]
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61 [PMID: 25838373 DOI: 10.1126/science.aaa8172]
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical

- outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964 [PMID: 17008531 DOI: 10.1126/science.1129139]
- 23 Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5944-5951 [PMID: 19858404 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6147]
 - 24 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264 [PMID: 22437870 DOI: 10.1038/nrc3239]
 - 25 Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 130-146 [PMID: 23370250 DOI: 10.1038/nrd3877]
 - 26 Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570 [PMID: 21436444 DOI: 10.1126/science.1203486]
 - 27 Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood Rev* 2015; 29: 25-32 [PMID: 25260226 DOI: 10.1016/j.blre.2014.09.004]
 - 28 Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, Thompson CB, Bluestone JA. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994; 1: 405-413 [PMID: 7882171 DOI: 10.1016/1074-7613(94)90071-X]
 - 29 Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, Fitz LJ, Malenkovich N, Okazaki T, Byrne MC, Horton HF, Fouser L, Carter L, Ling V, Bowman MR, Carreno BM, Collins M, Wood CR, Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-1034 [PMID: 11015443 DOI: 10.1084/jem.192.7.1027]
 - 30 Severson JJ, Serracino HS, Mateescu V, Raeburn CD, McIntyre RC, Sams SB, Haugen BR, French JD. PD-1+Tim-3+ CD8+ T Lymphocytes Display Varied Degrees of Functional Exhaustion in Patients with Regionally Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 620-630 [PMID: 25701326 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0201]
 - 31 Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011; 12: 492-499 [PMID: 21739672 DOI: 10.1038/ni.2035]
 - 32 Leone RD, Lo YC, Powell JD. A2aR antagonists: Next generation checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J* 2015; 13: 265-272 [PMID: 25941561 DOI: 10.1016/j.csbj.2015.03.008]
 - 33 Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA, Fiser A, Almo S, Noelle RJ. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med* 2011; 208: 577-592 [PMID: 21383057 DOI: 10.1084/jem.20100619]
 - 34 Leitner J, Klausner C, Pickl WF, Stöckl J, Majdic O, Bardet AF, Kreil DP, Dong C, Yamazaki T, Zlabinger G, Pfistershammer K, Steinberger P. B7-H3 is a potent inhibitor of human T-cell activation: No evidence for B7-H3 and TREM2 interaction. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1754-1764 [PMID: 19544488 DOI: 10.1002/eji.200839028]
 - 35 Dangaj D, Lanitis E, Zhao A, Joshi S, Cheng Y, Sandaltzopoulos R, Ra HJ, Danet-Desnoyers G, Powell DJ, Scholler N. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses. *Cancer Res* 2013; 73: 4820-4829 [PMID: 23722540 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3457]
 - 36 Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235-271 [PMID: 21219185 DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324]
 - 37 Nirschl CJ, Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4917-4924 [PMID: 23868869 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1972]
 - 38 Sakaguchi S, Fukuma K, Kuribayashi K, Masuda T. Organ-specific autoimmune diseases induced in mice by elimination of T cell subset. I. Evidence for the active participation of T cells in natural self-tolerance; deficit of a T cell subset as a possible cause of autoimmune disease. *J Exp Med* 1985; 161: 72-87 [PMID: 3871469 DOI: 10.1084/jem.161.1.72]
 - 39 Shi L, Chen S, Yang L, Li Y. The role of PD-1 and PD-L1 in T-cell immune suppression in patients with hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 74 [PMID: 24283718 DOI: 10.1186/1756-8722-6-74]
 - 40 Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 677-704 [PMID: 18173375 DOI: 10.1146/annurev-immunol.26.021607.090331]
 - 41 Liu C, Jiang J, Gao L, Hu X, Wang F, Shen Y, Yu G, Zhao Z, Zhang X. A Promoter Region Polymorphism in PDCD-1 Gene Is Associated with Risk of Rheumatoid Arthritis in the Han Chinese Population of Southeastern China. *Int J Genomics* 2014; 2014: 247637 [PMID: 24804191 DOI: 10.1155/2014/247637]
 - 42 Huard B, Tournier M, Hercend T, Triebel F, Faure F. Lymphocyte-activation gene 3/major histocompatibility complex class II interaction modulates the antigenic response of CD4+ T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1994; 24: 3216-3221 [PMID: 7805750 DOI: 10.1002/eji.1830241246]
 - 43 Huang CT, Workman CJ, Flies D, Pan X, Marson AL, Zhou G, Hipkiss EL, Ravi S, Kowalski J, Levitsky HL, Powell JD, Pardoll DM, Drake CG, Vignali DA. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity* 2004; 21: 503-513 [PMID: 15485628 DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.010]
 - 44 Workman CJ, Cauley LS, Kim IJ, Blackman MA, Woodland DL, Vignali DA. Lymphocyte activation gene-3 (CD223) regulates the size of the expanding T cell population following antigen activation in vivo. *J Immunol* 2004; 172: 5450-5455 [PMID: 15100286 DOI: 10.4049/

- jimmunol.172.9.5450]
- 45 Workman CJ, Vignali DA. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells. *Eur J Immunol* 2003; 33: 970-979 [PMID: 12672063 DOI: 10.1002/eji.200323382]
- 46 Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 344: 269-278 [PMID: 21086108 DOI: 10.1007/82_2010_114]
- 47 Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, Bettini ML, Gravano DM, Vogel P, Liu CL, Tansombatvisit S, Grosso JF, Netto G, Smeltzer MP, Chaux A, Utz PJ, Workman CJ, Pardoll DM, Korman AJ, Drake CG, Vignali DA. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012; 72: 917-927 [PMID: 22186141 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620]
- 48 Lucas CL, Workman CJ, Beyaz S, LoCascio S, Zhao G, Vignali DA, Sykes M. LAG-3, TGF- β , and cell-intrinsic PD-1 inhibitory pathways contribute to CD8 but not CD4 T-cell tolerance induced by allogeneic BMT with anti-CD40L. *Blood* 2011; 117: 5532-5540 [PMID: 21422469 DOI: 10.1182/blood-2010-11-318675]
- 49 Matsuzaki J, Gnjatich S, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Tsuji T, Eppolito C, Qian F, Lele S, Shrikant P, Old LJ, Odunsi K. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7875-7880 [PMID: 20385810 DOI: 10.1073/pnas.1003345107]
- 50 Baitsch L, Legat A, Barba L, Fuertes Marraco SA, Rivals JP, Baumgaertner P, Christiansen-Jucht C, Bouzourene H, Rimoldi D, Pircher H, Rufer N, Matter M, Michielin O, Speiser DE. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization. *PLoS One* 2012; 7: e30852 [PMID: 22347406 DOI: 10.1371/journal.pone.0030852]
- 51 Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol Rev* 2017; 276: 97-111 [PMID: 28258697 DOI: 10.1111/imr.12520]
- 52 Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, Hastings WD, Kassam N, Lei C, Chandwaskar R, Karman J, Su EW, Hirashima M, Bruce JN, Kane LP, Kuchroo VK, Hafler DA. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor Tim-3 expressed on innate immune cells. *Science* 2007; 318: 1141-1143 [PMID: 18006747 DOI: 10.1126/science.1148536]
- 53 Jiang X, Zhou T, Xiao Y, Yu J, Dou S, Chen G, Wang R, Xiao H, Hou C, Wang W, Shi Q, Feng J, Ma Y, Shen B, Li Y, Han G. Tim-3 promotes tumor-promoting M2 macrophage polarization by binding to STAT1 and suppressing the STAT1-miR-155 signaling axis. *Oncotimmunology* 2016; 5: e1211219 [PMID: 27757304 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1211219]
- 54 Chen D, Iijima H, Nagaishi T, Nakajima A, Russell S, Raychowdhury R, Morales V, Rudd CE, Utku N, Blumberg RS. Carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 isoforms alternatively inhibit and costimulate human T cell function. *J Immunol* 2004; 172: 3535-3543 [PMID: 15004154 DOI: 10.4049/jimmunol.172.6.3535]
- 55 Huang YH, Zhu C, Kondo Y, Anderson AC, Gandhi A, Russell A, Dougan SK, Petersen BS, Melum E, Pertel T, Clayton KL, Raab M, Chen Q, Beauchemin N, Yazaki PJ, Pyzik M, Ostrowski MA, Glickman JN, Rudd CE, Ploegh HL, Franke A, Petsko GA, Kuchroo VK, Blumberg RS. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature* 2015; 517: 386-390 [PMID: 25363763 DOI: 10.1038/nature13848]
- 56 Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop L, Metz R, Muller AJ. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 721-735 [PMID: 24711084 DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4]
- 57 Iwayama Y, Tsuruma T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Toyota N, Matsumura M, Torigoe T, Sato N, Hirata K. Prognostic value of HLA class I expression in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 36 [PMID: 25889416 DOI: 10.1186/s12957-015-0456-2]
- 58 Pittari G, Filippini P, Gentilecore G, Grivel JC, Rutella S. Revving up Natural Killer Cells and Cytokine-Induced Killer Cells Against Hematological Malignancies. *Front Immunol* 2015; 6: 230 [PMID: 26029215 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00230]
- 59 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Uria WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723 [PMID: 20525992 DOI: 10.1056/NEJMoa1003466]
- 60 O'Mahony D, Morris JC, Quinn C, Gao W, Wilson WH, Gause B, Pittaluga S, Neelapu S, Brown M, Fleisher TA, Gulley JL, Schlom J, Nussenblatt R, Albert P, Davis TA, Lowy I, Petrus M, Waldmann TA, Janik JE. A pilot study of CTLA-4 blockade after cancer vaccine failure in patients with advanced malignancy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 958-964 [PMID: 17289891 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1974]
- 61 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104-1111 [PMID: 24035405 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4]
- 62 Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, Criscitiello PJ, Healey DI, Huang B, Gomez-Navarro J, Saltz LB. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3485-3490 [PMID: 20498386 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4111]

- 10.1200/JCO.2010.28.3994]
- 63 Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubner BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5: 43-51 [PMID: 25358689 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863]
- 64 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34 [PMID: 26027431 DOI: 10.1056/NEJMoa1504030]
- 65 Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol* 2015; 27: 39-46 [PMID: 25323844 DOI: 10.1093/intimm/idx095]
- 66 Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454 [PMID: 22658127 DOI: 10.1056/NEJMoa1200690]
- 67 Toh JW, de Souza P, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 285-291 [PMID: 27553906 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.07.007]
- 68 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 69 Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, Hechtman JF, Weiser MR, Smith JJ, Garcia-Aguilar J, Sadot E, Ntiamoah P, Markowitz AJ, Shike M, Stadler ZK, Vakiani E, Klimstra DS, Shia J. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2016; 29: 1433-1442 [PMID: 27443512 DOI: 10.1038/modpathol.2016.139]
- 70 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2455-2465 [PMID: 22658128 DOI: 10.1056/NEJMoa1200694]
- 71 Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10 [PMID: 23890059 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012]
- 72 Dunne PD, McArt DG, O'Reilly PG, Coleman HG, Allen WL, Loughrey M, Van Schaebroeck S, McDade S, Salto-Tellez M, Longley DB, Lawler M, Johnston PG. Immune-Derived PD-L1 Gene Expression Defines a Subgroup of Stage II/III Colorectal Cancer Patients with Favorable Prognosis Who May Be Harmed by Adjuvant Chemotherapy. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 582-591 [PMID: 27197062 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0302]
- 73 Chen J, Chen Z. The effect of immune microenvironment on the progression and prognosis of colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 82 [PMID: 25034363 DOI: 10.1007/s12032-014-0082-9]
- 74 Xu B, Yuan L, Gao Q, Yuan P, Zhao P, Yuan H, Fan H, Li T, Qin P, Han L, Fang W, Suo Z. Circulating and tumor-infiltrating Tim-3 in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 20592-20603 [PMID: 26008981 DOI: 10.18632/oncotarget.4112]
- 75 Zhou E, Huang Q, Wang J, Fang C, Yang L, Zhu M, Chen J, Chen L, Dong M. Up-regulation of Tim-3 is associated with poor prognosis of patients with colon cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 8018-8027 [PMID: 26339368]
- 76 Neumaier C, Nittka S, Neumaier M. Loss of expression of the tumor suppressor CEACAM1 links different hereditary colorectal carcinoma subtypes to the genesis of sporadic colorectal carcinoma. *Onkologie* 2012; 35: 563-568 [PMID: 23038226 DOI: 10.1159/000342673]
- 77 Sapoznik S, Hammer O, Ortenberg R, Besser MJ, Ben-Moshe T, Schachter J, Markel G. Novel anti-melanoma immunotherapies: disarming tumor escape mechanisms. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 818214 [PMID: 22778766 DOI: 10.1155/2012/818214]
- 78 Zhang L, Wang J, Wei F, Wang K, Sun Q, Yang F, Jin H, Zheng Y, Zhao H, Wang L, Yu W, Zhang X, An Y, Yang L, Zhang X, Ren X. Profiling the dynamic expression of checkpoint molecules on cytokine-induced killer cells from non-small-cell lung cancer patients. *Oncotarget* 2016; 7: 43604-43615 [PMID: 27283895 DOI: 10.18632/oncotarget.9871]
- 79 Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004; 568: 275-282 [PMID: 15542114 DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.025]
- 80 Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol* 2016; 29: 1104-1112 [PMID: 27198569 DOI: 10.1038/

- modpathol.2016.95]
- 81 Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 2417-2422 [PMID: 11413533 DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2417::AID-CNCR1276>3.0.CO;2-U]
- 82 Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP, Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S, Sargent DJ. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-875 [PMID: 21597022 DOI: 10.1093/jnci/djr153]
- 83 Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270 [PMID: 21383284 DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1366]
- 84 Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19-26 [PMID: 27838401 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.10.005]
- 85 Gong J, Wang C, Lee PP, Chu P, Fakih M. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 142-147 [PMID: 28188185 DOI: 10.6004/jnccn.2017.0016]
- 86 Lal N, Beggs AD, Willcox BE, Middleton GW. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy. *Oncoimmunology* 2015; 4: e976052 [PMID: 25949894 DOI: 10.4161/2162402X.2014.976052]
- 87 Boutin AT, Liao WT, Wang M, Hwang SS, Karpinets TV, Cheung H, Chu GC, Jiang S, Hu J, Chang K, Vilar E, Song X, Zhang J, Kopetz S, Futreal A, Wang YA, Kwong LN, DePinho RA. Oncogenic Kras drives invasion and maintains metastases in colorectal cancer. *Genes Dev* 2017; 31: 370-382 [PMID: 28289141 DOI: 10.1101/gad.293449.116]
- 88 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 89 Liu X, Ranganathan R, Jiang S, Fang C, Sun J, Kim S, Newick K, Lo A, June CH, Zhao Y, Moon EK. A Chimeric Switch-Receptor Targeting PD1 Augments the Efficacy of Second-Generation CAR T Cells in Advanced Solid Tumors. *Cancer Res* 2016; 76: 1578-1590 [PMID: 26979791 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2524]
- 90 Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015; 348: 74-80 [PMID: 25838376 DOI: 10.1126/science.aaa6204]
- 91 Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, Spitzer JH, Apolloni E, Serafini P, Zanovello P, Segal DM. Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by an NO-dependent mechanism. *J Immunol* 2002; 168: 689-695 [PMID: 11777962 DOI: 10.4049/jimmunol.168.2.689]
- 92 Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, Soldani C, Zilio S, Avella D, De Palma A, Mauri P, Monegal A, Rescigno N, Savino B, Colombo P, Jonjic N, Pecanic S, Lazzarato L, Fruttero R, Gasco A, Bronte V, Viola A. Chemokine nitration prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells. *J Exp Med* 2011; 208: 1949-1962 [PMID: 21930770 DOI: 10.1084/jem.20101956]
- 93 Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, Lin Z, Zhu B. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 348-354 [PMID: 21396350 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.021]
- 94 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, Robbins PD, Tahara H, Lotze MT. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620-2627 [PMID: 12411307 DOI: 10.1182/blood-2002-05-1461]
- 95 Pedroza-Gonzalez A, Zhou G, Singh SP, Boor PP, Pan Q, Grunhagen D, de Jonge J, Tran TK, Verhoef C, IJzermans JN, Janssen H, Biermann K, Kwekkeboom J, Sprengers D. GITR engagement in combination with CTLA-4 blockade completely abrogates immunosuppression mediated by human liver tumor-derived regulatory T cells ex vivo. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1051297 [PMID: 26587321 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1051297]
- 96 Tinoco R, Carrette F, Barraza ML, Otero DC, Magaña J, Bosenberg MW, Swain SL, Bradley LM. PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator that Promotes T Cell Exhaustion. *Immunity* 2016; 44: 1190-1203 [PMID: 27192578 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.015]
- 97 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501-1509 [PMID: 25867264 DOI: 10.1038/bjc.2015.101]
- 98 Reissfelder C, Stamova S, Gossman C, Braun M, Bonertz A, Walliczek U, Grimm M, Rahbari NN, Koch M, Saadati M, Benner A, Büchler MW, Jäger D, Halama N, Khazaie K, Weitz J, Beckhove P. Tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity determines colorectal cancer patient prognosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 739-751 [PMID: 25562322 DOI: 10.1172/JCI74894]
- 99 Flecken T, Schmidt N, Hild S, Gostick E, Drognitz O, Zeiser R, Schemmer P, Bruns H, Eiermann T, Price DA, Blum HE, Neumann-Haefelin C, Thimme R. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8⁺ T-cell responses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59: 1415-1426 [PMID: 24002931 DOI: 10.1002/hep.26731]
- 100 Kumari A, Garnett-Benson C. Effector function of CTLs is increased by irradiated colorectal tumor cells that modulate OX-40L and 4-1BBL and is reversed following dual blockade. *BMC Res Notes* 2016; 9: 92 [PMID: 26872462 DOI: 10.1186/s13104-016-1914-9]
- 101 Zhang Y, Luo Y, Qin SL, Mu YF, Qi Y, Yu MH,

- Zhong M. The clinical impact of ICOS signal in colorectal cancer patients. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1141857 [PMID: 27467961 DOI: 10.1080/2162402X.2016.1141857]
- 102 Schaer DA, Hirschhorn-Cymerman D, Wolchok JD. Targeting tumor-necrosis factor receptor pathways for tumor immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 7 [PMID: 24855562 DOI: 10.1186/2051-1426-2-7]
 - 103 Maccalli C, Parmiani G, Ferrone S. Immunomodulating and Immunoresistance Properties of Cancer-Initiating Cells: Implications for the Clinical Success of Immunotherapy. *Immunol Invest* 2017; 46: 221-238 [PMID: 28287848 DOI: 10.1080/08820139.2017.1280051]
 - 104 Pitt JM, Vétizou M, Daillère R, Roberti MP, Yamazaki T, Routy B, Lepage P, Boneca IG, Chamailard M, Kroemer G, Zitvogel L. Resistance Mechanisms to Immune-Checkpoint Blockade in Cancer: Tumor-Intrinsic and -Extrinsic Factors. *Immunity* 2016; 44: 1255-1269 [PMID: 27332730 DOI: 10.1016/j.immuni.2016.06.001]
 - 105 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamailard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
 - 106 Rodriguez-Ruiz ME, Rodriguez I, Garasa S, Barbes B, Solorzano JL, Perez-Gracia JL, Labiano S, Sanmamed MF, Azpilikueta A, Bolaños E, Sanchez-Paulete AR, Aznar MA, Rouzaut A, Schalper KA, Jure-Kunkel M, Melero I. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory mAbs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming. *Cancer Res* 2016; 76: 5994-6005 [PMID: 27550452 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0549]
 - 107 He C, Duan X, Guo N, Chan C, Poon C, Weichselbaum RR, Lin W. Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. *Nat Commun* 2016; 7: 12499 [PMID: 27530650 DOI: 10.1038/ncomms12499]
 - 108 Chen X, Xu J, Guo Q, Wang L, Yang Y, Guo H, Gu N, Zhang D, Qian W, Hou S, Li J, Dai J, Guo Y, Wang H. Therapeutic efficacy of an anti-PD-L1 antibody based immunocytokine in a metastatic mouse model of colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 480: 160-165 [PMID: 27720718 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.011]
 - 109 Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2016; 27: 1362 [PMID: 27072927 DOI: 10.1093/annonc/mdw141]
 - 110 Linch SN, McNamara MJ, Redmond WL. OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: Putting the Pedal to the Metal. *Front Oncol* 2015; 5: 34 [PMID: 25763356 DOI: 10.3389/fonc.2015.00034]
 - 111 De Henau O, Rausch M, Winkler D, Campesato LF, Liu C, Cymerman DH, Budhu S, Ghosh A, Pink M, Tchaicha J, Douglas M, Tibbitts T, Sharma S, Proctor J, Kosmider N, White K, Stern H, Soglia J, Adams J, Palombella VJ, McGovern K, Kutok JL, Wolchok JD, Merghoub T. Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3Kγ in myeloid cells. *Nature* 2016; 539: 443-447 [PMID: 27828943 DOI: 10.1038/nature20554]
 - 112 Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, Kepp O, Martins I, Ghiringhelli F, Aymeric L, Michaud M, Apetoh L, Barault L, Mendiboure J, Pignon JP, Jooste V, van Endert P, Ducreux M, Zitvogel L, Piard F, Kroemer G. Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene* 2010; 29: 482-491 [PMID: 19881547 DOI: 10.1038/onc.2009.356]
 - 113 Kroemer G, Zitvogel L. Abscopal but desirable: The contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1: 407-408 [PMID: 22754758 DOI: 10.4161/onci.20074]
 - 114 Pauken KE, Sammons MA, Odorizzi PM, Manne S, Godec J, Khan O, Drake AM, Chen Z, Sen DR, Kurachi M, Barnitz RA, Bartman C, Bengsch B, Huang AC, Schenkel JM, Vahedi G, Haining WN, Berger SL, Wherry EJ. Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science* 2016; 354: 1160-1165 [PMID: 27789795 DOI: 10.1126/science.aaf2807]
 - 115 Benci JL, Xu B, Qiu Y, Wu TJ, Dada H, Twyman-Saint Victor C, Cuculo L, Lee DS, Pauken KE, Huang AC, Gangadhar TC, Amaravadi RK, Schuchter LM, Feldman MD, Ishwaran H, Vonderheide RH, Maity A, Wherry EJ, Minn AJ. Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade. *Cell* 2016; 167: 1540-1554.e12 [PMID: 27912061 DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



IBD血清学标志物的临床应用前景

阮慧杰, 许翠萍

■背景资料

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是以慢性肠道炎症为主要表现的一组症候群, 其复杂的免疫机制始终困扰着临床诊治。IBD缺乏特异性病理改变及典型的临床表现, 不能依据某一症状或某项检查明确诊断。故对IBD相关自身抗体血清标志物的研究, 可能成为诊治IBD的新靶点。

阮慧杰, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

许翠萍, 主任医师, 主要从事炎症性肠病、消化系肿瘤、肝细胞再生与癌变及功能性胃肠病方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由许翠萍设计; 文献收集与写作由阮慧杰完成; 许翠萍审核。

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 030001, 山西省太原市迎泽区解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科。
cui ping xu@hotmail.com

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease

Hui-Jie Ruan, Cui-Ping Xu

Hui-Jie Ruan, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Yingze District, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cui ping xu@hotmail.com

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific intestinal inflammatory disease with unknown etiology, including ulcerative

colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Current clinical diagnosis of IBD mainly relies on clinical manifestations, routine blood tests, imaging, endoscopic and histopathological evaluations. However, all these approaches are not satisfying in clinical practice. There is currently an urgent need to find a simple and accurate diagnostic method. IBD-related serological markers have many advantages in the diagnosis and differential diagnosis, assessment of disease severity, and judgment of curative effect and prognosis in IBD. This paper will discuss the potential clinical application prospects of serum markers for IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Serological markers; Clinical application

Ruan HJ, Xu CP. Clinical application prospects of serum markers for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1728-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1728.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1728>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是一种病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前IBD的诊断及临床过程主要依据其临床表现、常规检验、影像学特征、内镜所见及组织病理综合判断, 但远未满足临床实践。因此, 寻找一种简单、准确的诊断方法成为目前亟待解决的问题。迄今, IBD相关血清学标志物的应用对IBD的诊断与鉴别诊断、疾病

■同行评议者

董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

严重程度界定、疗效判断和预后评估均凸显出其临床优势. 本文就近年来IBD血清学标志物的研究及其临床应用前景作一述评.

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

关键词: 炎症性肠病; 血清学标志物; 临床应用

核心提要: 多项炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)血清学标志物联合检测可以提高对溃疡性结肠炎/克罗恩病诊断及鉴别诊断的敏感性与特异性, 在IBD的诊断及鉴别诊断、疾病的严重程度与活动度的判断、疗效及预后的评估等方面具有重要意义.

阮慧杰, 许翠萍. IBD血清学标志物的临床应用前景. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1728-1734 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1728.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1728>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在西方国家属于常见病, 中国IBD的发病率逐年增加. 至今IBD的病因与发病机制不明, 其病情多变、病程迁延、随病程的延长增加癌变风险^[1], 因此对IBD早期明确诊断、及时有效治疗、精确判断疗效和客观评估预后是亟待解决的问题. 由于IBD临床表现缺乏特异性, 诊断依据缺乏金标准, 其疾病的严重程度及疗效判断与预后评估尚无简易客观可量化的指标^[2]. 尽管IBD的发病机制至今尚未阐明, 但医学界普遍认为是环境因素与遗传因素共同作用诱发的免疫功能异常相关性疾病. 因此, 针对IBD相关抗体血清标志物的动态定量测定将有助于IBD的临床诊疗.

1 概述IBD血清标志物的分类及其在溃疡性结肠炎和克罗恩病中的意义

在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)与克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者血清中已发现多种相关的血清学标志物, 主要包括自身抗体和抗微生物抗体两大类^[3], 他们多以单独或联合检测的方式应用于IBD的诊断与鉴别诊断、疾病活动性判断和对预后的预测等(表1).

2 解析IBD血清标志物在UC和CD中的应用现状

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil

cytoplasmic antibody, ANCA)是由Davies于1982年在肾小球肾炎和系统性血管炎患者血清中发现, 他是一组以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为抗原的自身抗体, 可通过毛细血管中的中性粒细胞、单核细胞或肠上皮细胞引起溶菌酶释放, 导致大面积血管和肠道组织损害^[4]. 国外Bansi等^[5]的研究表明UC患者ANCA阳性率达40%-80%, 诊断UC的特异性和敏感性分别为98%和42%; 国内相关研究发现, ANCA诊断UC的特异性与敏感性分别为92.7%和65.9%. 根据间接免疫荧光检测法(indirect immunofluorescence, IIF)中荧光集中位置将ANCA分为胞浆型(cytoplasmic-ANCA, cANCA)和核周型(perinuclear-ANCA, pANCA), 而核周型又有典型和非典型之分, 与IBD相关的ANCA主要是非典型pANCA. 有文献报道^[6], pANCA在UC患者中的阳性率和敏感度较高. 目前临床常用的间接免疫荧光ANCA检测方法仅可定性. 新近国内有ANCA定量ELISA试剂盒经临床验证, 可以定量检测UC患者血清非典型的pANCA, 与其相关的靶抗原主要为杀菌渗透性增强蛋白(bactericidal/permeability-increasing protein, BPI)^[7]. 有研究^[8]认为ELISA定量检测ANCA呈阳性结果时, 同时荧光免疫染色为核周型, 可使UC的诊断达94%.

抗酿酒酵母抗体(anti-saccharomyces cerevisiae antibody, ASCA)是抗多聚糖抗体家族中临床运用最广的抗体, 是一种针对酵母菌属的抗体, 其主要靶点是酵母菌细胞壁上磷肽甘露多聚糖成分, 可能与病变肠段因炎症使渗透性升高, 酵母菌抗原暴露于免疫反应细胞机会增加相关^[9]. 临床上的检测方法主要为IIF和ELISA法检测, ASCA包括IgG和IgA两种亚型, 研究^[10]表明ASCA-IgG/IgA对于CD患者具有较高阳性预测率和特异性, 其中IgG相较于IgA阳性预测值更高. 对于不同亚型CD患者的ASCA-IgG/IgA表达水平的研究, 国外报道^[11]提示其存在高低水平不同或仅表达其中一种; 而国内对该研究的报道较少, 仅有数篇小样本研究. 不同研究中同一指标的阳性率、敏感度、特异度差异较大, 这与实验室检测方法、种族、年龄有一定的关系. Prideaux等^[12]的研究表明ASCA诊断CD的特异性为90%-100%, 灵敏性为37%-72%; 国内杨梅等^[13]的研究表

■ 研究前沿

本文系统阐述了IBD相关的多种血清学标志物的分类及其临床应用前景, 旨在单项检测或多项联合检测IBD血清学标志物, 从而提高对IBD诊断及鉴别诊断、判断疾病的活动度与疗效及评估预后的准确性.

■ 相关报道

钱家鸣教授对目前临床及实验室多见的IBD血清学标志物的研究进展和临床应用进行较为全面的综述, 包括单独和/或联合检测血清学标志物对IBD的诊断、鉴别诊断、病情变化及预后情况的影响, 以及相关检测方法的研究和推广。

表 1 IBD血清标志物的分类及其在UC和CD中的意义

抗体分类	血清标志物	在UC和CD中的意义
自身抗体	ANCA	鉴别UC和CD(UC: ANCA ⁺ /ASCA ⁻ ; CD: ANCA ⁻ /ASCA ⁺); ANCA ⁺ 应用于UC的诊断.
	PAB	特异性高, 敏感性低, 意义不明.
	GAB	联合ANCA检测可提高UC的诊断特异性, 有助于UC和CD的鉴别诊断.
抗微生物抗体	ASCA	鉴别UC和CD; ASCA ⁺ 应用于CD的诊断.
	ALCA	ALCA、ACCA、AMCA分别同ASCA
	ACCA	联合检测时均可提高诊断及
	AMCA	鉴别诊断IBD的特异性与敏感性.
	Anti-Omp C	多见于ASCA阴性CD确诊者、肠道穿孔者、需要早期手术者.
	I2抗体	多见于肠道狭窄者、需要早期手术者.
	抗CBirI抗体	与CD的回肠受累以及狭窄、穿孔相关.

IBD: 炎症性肠病; UC: 溃疡性结肠炎; CD: 克罗恩病; ANCA: 抗中性粒细胞胞浆抗体.

明ASCA诊断CD的特异性为94.5%, 灵敏度为55%. 由以上研究结果表明, ANCA与ASCA诊断IBD的敏感性较低, 不适于IBD的筛查; 但特异性较高, 可用于IBD的诊断, ASCA⁺可更好地应用于CD的诊断. ANCA和ASCA对UC和CD的鉴别诊断也具有重要意义, 尤其是两者联合检测可提高鉴别诊断的效应. 2010年世界胃肠病学实践指南^[14]提出, ANCA⁺/ASCA⁻可提示UC, ASCA⁺/ANCA⁻可提示CD; 国外Nisihara等^[15]研究则表明ANCA⁺/ASCA⁻诊断UC的特异性与灵敏度分别为100%和43%, ASCA⁺/ANCA⁻诊断CD的特异性和灵敏度分别为93%和57%, 均高于单独检测ANCA和ASCA. Seow等^[16]的研究提示包括ASCA在内的多种抗多聚糖抗体联合检测有助于CD诊断; 国内的何淳等^[17]进行ANCA、ASCA、GAB、PAB四种抗体联合检测诊断CD的敏感度与特异度分别达55%和90%.

抗胰腺腺泡抗体(antibodies against exocrine pancreas, PAB)由Stöcker等^[18]于1987年在IBD患者的血清中发现, 酶原颗粒膜糖蛋白2(GP2)是PAB的主要抗原. Prideaux等^[19]研究表明, CD患者抗GP2抗体阳性率达29%, 明显高于UC患者抗GP2抗体的阳性率10%; 另有文献报道^[20]27%-39%的CD患者血清中存在PAB, 而只有0%-5%的UC患者血清中存在PAB; 国内也有相关研究表明, CD患者的PAB阳性率达30%-40%, 而UC患者及正常人群的阳性率仅为5%以下. 然而Joosseen等^[21]的研究表明, PAB在UC患者中的阳性率亦可达24%. Lakatos等^[22]的研究提出PAB与ASCA联合检测可提高CD鉴

别诊断的敏感性. 综合评判PAB与IBD相关研究结果表明: PAB检测对CD的特异性较高, 但其敏感性太低, 因此在IBD的临床应用中价值有限.

抗杯状细胞抗体(antibodies to goblet cells, GAB)参与小肠上皮修复和炎症调节, 是IBD的一个重要免疫靶点. 国外Ardesjö等^[23]的研究表明, GAB在IBD中的阳性率达84%. 相关报道^[24,25]显示GAB在UC患者中的阳性率达15.0%-46.6%, 而在CD患者中为14.0%-33%; 杨冬等^[26]报道GAB在UC患者中的阳性率为35.2%; 张玲玲等^[27]的研究中UC和CD组均未检出GAB的表达; 李慕然等^[28]的研究提示UC患者和CD患者的GAB阳性率未见明显差异. Bansil等^[5]研究提示PAB、GAB联合pANCA检测可提高对IBD尤其是UC诊断的特异性. 总之, GAB是否能作为UC的特异性血清学标志物有待进一步研究证实, 但GAB联合PAB、pANCA检测可提高UC的诊断特异性, 有助于IBD的鉴别诊断.

抗乙糖苷昆布糖抗体(anti-laminaribioside, ALCA)、抗乙糖苷壳糖抗体(anti-chitobioside, ACCA)、抗乙糖苷甘露二糖抗体(anti-mannan, AMCA)于2006年发现, 是继ANCA与ASCA之后近年研究的热点. 他们的抗原靶点均为细菌、真菌等微生物的细胞壁成分, 可与中性粒细胞上的受体结合而产生免疫反应. Kuna^[29]的研究表明, ALCA、ACCA、AMCA是与CD有关的血清学标志物. 国外文献报道^[30], ALCA、ACCA、AMCA在CD患者中的阳性率分别是37.5%、36.0%、28.0%, 其中44.0% ASCA阴

性的CD患者至少有一种抗多聚糖抗体阳性, 说明ALCA、ACCA、AMCA对ASCA阴性的CD患者具有重要临床价值. 姚芳等^[31]研究表明, ALCA、ACCA、AMCA与ASCA联合检测时可提高诊断及鉴别诊断IBD的特异性与敏感性; Prideaux等^[12]的研究则提示ALCA、ACCA、AMCA中任意两项联合检测都可提高诊断CD的敏感性达85%-99%, 在鉴别诊断UC与CD方面的作用是获得肯定的. 在临床实践中, 如能对ALCA、ACCA、AMCA、ASCA多指标联合检测可有助于提高诊断及鉴别诊断IBD的特异性与敏感性.

抗细胞外膜孔道蛋白C抗体(Anti-Omp C)是一种直接抗大肠埃希菌细胞外膜孔道蛋白C的抗体^[32], 于2000年由Cohavy等^[33]通过ELISA的方法发现. 研究表明, OmpC抗体存在IgG和IgA两个亚型. Landers等^[34]报道OmpC-IgA抗体在CD患者血清中分泌过多, 50%的CD患者可检测到OmpC-IgA抗体, 尤其多见于伴发穿孔的CD患者; Cohavy等^[33]发现, 与正常人群相比, OmpC-IgG抗体在UC患者, 尤其是ANCA阳性患者中有更高的表达. 此外检测Anti-OmpC可发现一些其他血清学标志物无法诊断的IBD患者. 但Anti-Omp C诊断UC和CD时的敏感性均较低, 且Anti-Omp C-IgG和Anti-Omp C-IgA两个亚型较难区分, 使其在临床上诊断IBD的应用和鉴别诊断UC与CD的应用均受到限制.

I2抗体(Anti-I2)是一种细菌DNA片段, 他最初发现于假单胞杆菌, 也可在活性CD患者的单层柱状上皮细胞中克隆得到^[35]. Mow等^[36]研究表明Anti-I2在CD患者中的阳性率为59.4%. Targan等^[37]研究提示Anti-I2的阳性率及抗体水平的高低不仅与CD患者的亚型相关, 还与CD患者的病变部位、是否穿孔及是否行小肠手术相关. Wei等^[38]研究结果表明Anti-I2和Anti-Omp C同时存在时可延长IBD的病程. Dubinsky等^[39]的研究则表明, 约50%的CD患者Anti-I2阳性表达, 但在UC患者、非IBD患者及健康人群中亦有较高的阳性率, 故其也不能作为CD的特异性血清学标志物用于CD的诊断. 但其鉴别UC和CD的特异性较高, 尤其是同ANCA或ASCA联合检测时, 更有助于鉴别UC与CD.

抗细菌鞭毛蛋白CBirl抗体(Anti-Cbirl)是从结肠大鼠模型中发现的一种细菌鞭毛蛋白,

可引起较强烈的B细胞反应和T细胞反应^[40]. 孙瑾等^[41]研究对IBD患者血清Anti-CBirl的反应性进行检测, 发现CD患者的反应性明显高于UC患者的反应性; 提示Anti-CBirl与回肠部位受累、肠道狭窄及穿孔密切相关. Lakatos等^[42]的研究指出, 50%的CD患者表现为Anti-CBirl阳性, UC患者和健康志愿者的阳性率则为6%和8%. Papadakis等^[43]的研究表明, Anti-CBirl水平较高的CD患者小肠疾病的发生率也较高. Targan等^[37]研究表明Anti-CBirl对CD的诊断具有特异性, 但敏感性较差. 故认为Anti-CBirl在诊断CD时也受到一定限制, 但其有助于UC与CD的鉴别诊断.

3 评估IBD血清标志物对其病情活动性、严重程度、疗效判断及预后的价值

临床上多以改良Truelove法和Witts法评估UC的严重程度, 以CDAI评分评估CD的活动性及严重程度^[31], 但临床实践表明单纯以上述方法评估IBD的病情并不精确. 2012年IBD诊断与治疗的共识意见^[44]指出, 炎症标志物如血清CRP、血清ESR等均可作为评估IBD活动度、严重程度的重要参考指标. 周峰等^[45]的研究表明, 重度UC的ANCA阳性率较轻度UC明显增高; 何斌等^[46]研究认为ANCA水平与UC严重程度有关, 发现ANCA阳性的UC患者较ANCA阴性UC患者肠黏膜血管炎的发生率高; 国外的Singh等^[47]的研究发现, ANCA阳性的UC患者术后治疗出现慢性隐窝炎的几率较ANCA阴性的UC患者明显升高; 故ANCA在UC患者的表达水平及变化极有可能作为评估其疾病严重程度的客观指标, 定量和/或定性检测IBD患者血清ANCA, 不仅有助于其诊断及鉴别诊断, 同时也可达到监测病情变化、指导临床用药、提示预后情况等作用.

Mow等^[36]的研究提示, ASCA阳性可以预测CD的发病及进展速度, 并且更易发生肠道狭窄和穿孔, 抗OmpC则与肠壁穿孔、肠道狭窄及小肠外科手术有关, 且两者同时阳性者比单项阳性者疾病进展更快; 此研究同时还发现Anti-I2阳性的CD患者发生纤维狭窄的可能性更高. 有研究^[48]认为PAB阳性的CD患者出现肠道穿透型病变的可能性大, 但另一部分学者则认为两者无关. ASCA、ALCA、ACCA、AMCA、抗OmpC、Anti-I2均与CD相关, 联合检测以上几

■创新盘点

据全球市场/产业分析预研情报公司介绍, 2017年全球IBD治疗和生物标志物检测的市场规模大约为62亿美金, 约合400多亿人民币. 中国市场的潜力很大, 但还有待开发.

■应用要点

对血清ANCA-IgG、ASCA-IgG、ASCA-IgA水平的动态定量检测, 并配合肠镜/病理组织分析及临床表现, 对IBD的诊疗具有潜在的应用前景。

种抗体, 抗体阳性数量越多, CD患者病情越重, 需要进行手术治疗的可能性也越大。

临床已知的IBD血清学标志物中, ANCA、GAB、抗OmpC-IgG与UC相关, ASCA、ALCA、ACCA、AMCA、抗OmpC-IgA、Anti-I2、Anti-CBir1与CD相关。以上血清学标志物在IBD患者中具有高特异性, 有助于IBD的诊断与鉴别诊断, 尤其适用于临床表现无特征性的IBD; 但敏感性均较低, 不适宜单独作为IBD的筛查方法用于临床。当前ANCA和ASCA的检测已纳入世界胃肠组织所制定的IBD诊断的全球指南^[49]。指南中明确指出pANCA⁺/ASCA⁺的测定结果可以提示UC; pANCA⁺/ASCA⁺的测定结果可以提示CD。美国炎症性肠病协会把IBD患者血清中ANCA和ASCA两类抗体的检测列为IBD的血清生物标志物用于IBD的诊断。美国最大的蓝盾保险公司(Blue Cross & Blue Shield)在其医疗保险指南中明确指出了血清ANCA和ASCA抗体的检测作为诊断检测不仅可以改善IBD诊断的效率和正确性, 而且能减少使用其他诊断方法的申请程序, 避免侵入性的检测风险。美国最近的一项新的大数据研究发现IBD患者在出现症状或被诊断的数年前血清标志物已经在血中存在, 这项研究证实IBD血清标志物不仅有利于预测IBD的发生和发展, 而且这些标志物的量与最初诊断时疾病的严重程度相关。IBD血清标志物还有利于对IBD患者致癌风险的评估: IBD患者由于肠道炎症反复发作使肠黏膜组织长期损伤, 导致细胞增生异常, 因此IBD患者被列为直肠癌高发人群。据统计UC出现结直肠癌变的发生率在4%左右, 他比正常人群发生大肠癌概率高48倍。特别是病程大于10年的患者^[50]。国际著名的IBD学者Soubières等^[51]在2016-02的《世界胃肠病病理和治疗学》杂志撰文详细阐述了检测ANCA和ASCA的临床意义。

4 结论

多项IBD血清学标志物联合检测可以提高对UC/CD诊断的敏感性与特异性, 在IBD的诊断及鉴别诊断、疾病的严重程度与活动度的判断、疗效及预后的评估等方面具有重要意义。尤其是通过对IBD血清ANCA-IgG、ASCA-IgG、ASCA-IgA水平的动态定量检测, 可以

配合肠镜/病理组织分析提高临床对IBD的诊断、鉴别诊断、以及对疾病活动阶段性的观察和用药疗效判断中的科学性和准确度。目前中国部分医院已开展IBD血清标志物的联合检测, 但基于临床对IBD血清学标志物在IBD诊断意义方面的不熟悉、不信任或不重视, 使其未能获得比肩国外的临床应用。今后, 应当通过对IBD血清学标志物及实验室检测技术更多的研究和推广, 从而对IBD血清标志物在临床中的应用起到推进作用、提高IBD血清学标志物在IBD诊疗中的价值。

5 参考文献

- Sartor RB. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 Suppl 1: 27-36 [PMID: 26618923 DOI: 10.1111/apt.13436]
- Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1365-1375 [PMID: 22230271]
- Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 45-52 [PMID: 24415857 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.45]
- Schreiber A, Choi M. The role of neutrophils in causing antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 60-66 [PMID: 25394311 DOI: 10.1097/MOH.0000000000000098]
- Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 881-885 [PMID: 8889455]
- Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, Freitas J, Mouzas IA, O'Morain C, Ruiz-Ochoa V, Odes S, Binder V, Munkholm P, Moun B, Stockbrügger R, Langholz E. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 24-32 [PMID: 17206636 DOI: 10.1002/ibd.20047]
- 赵玲莉. ANCA检测在非血管炎疾病诊断中的研究进展. *实用检验医师杂志* 2014; 6: 1113-1116
- Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, Pietruczuk M, Malecka-Panas E. The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 787-793 [PMID: 21033230]
- 王玉萍, 王承党. 炎症性肠病患者血清抗体检测的临床意义. *胃肠病学* 2015; 20: 687-689
- Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016; 34: 90-97 [PMID: 26982193 DOI: 10.1159/000442934]
- Ryan JD, Silverberg MS, Xu W, Graff LA, Targownik LE, Walker JR, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Predicting

- complicated Crohn's disease and surgery: phenotypes, genetics, serology and psychological characteristics of a population-based cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 274-283 [PMID: 23725363 DOI: 10.1111/apt.12368]
- 12 Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1340-1355 [PMID: 22069240 DOI: 10.1002/ibd.21903]
 - 13 杨梅, 许翠萍, 李倩. 抗中性粒细胞和酿酒酵母细胞抗体测定在炎症性肠病中的应用. *当代医学* 2014; 20: 11-12
 - 14 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G, 杨钊斌. 2010年世界胃肠病学组织关于炎症肠病诊断和治疗的实践指南. *胃肠病学* 2010; 15: 548-558
 - 15 Nishihara RM, de Carvalho WB, Utiyama SR, Amarante H, Baptista ML. Diagnostic role and clinical association of ASCA and ANCA in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2309-2315 [PMID: 19826949 DOI: 10.1007/s10620-009-0998-7]
 - 16 Seow CH, Stempak JM, Xu W, Lan H, Griffiths AM, Greenberg GR, Steinhart AH, Dotan N, Silverberg MS. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1426-1434 [PMID: 19491856 DOI: 10.1038/ajg.2009.79]
 - 17 何淳, 张署澜, 李永哲, 张海莹, 佟大伟. 炎症性肠病患者中四种自身抗体联合检测的临床意义. *标记免疫分析与临床* 2008; 15: 268-271
 - 18 Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987; 139: 41-52 [PMID: 3324299 DOI: 10.3109/00365528709089774]
 - 19 Prideaux L, Kamm MA, De Cruz P, van Langenberg DR, Ng SC, Dotan I. Inflammatory bowel disease serology in Asia and the West. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6207-6213 [PMID: 24115818 DOI: 10.3748/wjg.v19.i37.6207]
 - 20 Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, Laass MW, Conrad K. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 143-148 [PMID: 21983481 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.004]
 - 21 Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefroidis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 771-777 [PMID: 15626896 DOI: 10.1097/00054725-200411000-00012]
 - 22 Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 365-374 [PMID: 18972554 DOI: 10.1002/ibd.20778]
 - 23 Ardesjö B, Portela-Gomes GM, Rorsman F, Gerdin E, Löf L, Grimelius L, Kämpe O, Ekwall O. Immunoreactivity against Goblet cells in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 652-661 [PMID: 18213698 DOI: 10.1002/ibd.20370]
 - 24 Homsak E, Micetić-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122 Suppl 2: 19-25 [PMID: 20517666 DOI: 10.1007/s00508-010-1344-y]
 - 25 Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 224-230 [PMID: 8307474 DOI: 10.1136/gut.35.2.224]
 - 26 杨冬, 王贞. 炎症性肠病血清相关抗体检测的临床价值. *大连医科大学学报* 2010; 32: 343-347
 - 27 张玲玲, 许钟, 黄国美, 白班俊, 梁丽, 李宇. 血清抗体检测在炎症性肠病中的临床应用研究. *中国实用医药* 2016; 26: 1-3
 - 28 李慕然, 刘艳迪, 郑晓莉, 张庆瑜. 血清学抗体检测对炎症性肠病的诊断价值. *中国临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 2425-2428
 - 29 Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 28-42 [PMID: 23457764 DOI: 10.11613/BM.2013.006]
 - 30 Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, Weishauss O, Spector L, Shtevi A, Altstock RT, Dotan N, Halpern Z. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 366-378 [PMID: 16890590 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030]
 - 31 姚芳, 范一宏, 吕宾. 血清学标记物在炎症性肠病中的研究进展. *胃肠病学* 2014; 19: 245-247
 - 32 唐颢, 钱家鸣. 血清标志物对炎症性肠病诊断和预后评判应用进展. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 794-797
 - 33 Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68: 1542-1548 [PMID: 10678972 DOI: 10.1128/IAI.68.3.1542-1548.2000]
 - 34 Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, Targan SR. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002; 123: 689-699 [PMID: 12198693 DOI: 10.1053/gast.2002.35379]
 - 35 王建强, 黄缘. 炎症性肠病血清学标志物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 4110-4115
 - 36 Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, Fleshner

■名词解释

炎症性肠病 (IBD): 专指病因未明的炎症性肠病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病. 其病因和发病机制尚未完全明确, 目前认为是由多因素相互作用所致, 包括环境、遗传、感染和免疫因素.

■ 同行评价

本文对IBD相关的多种血清学标志物的分类及其临床应用前景进行了综述,旨在单项检测或多项联合检测IBD血清学标志物,从而提高对IBD诊断及鉴别诊断、判断疾病的活动度与疗效及评估预后的准确性,具有一定的临床指导意义。

- PR, Papadakis KA, Taylor KD, Landers CJ, Abreu-Martin MT, Rotter JI, Yang H, Targan SR. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 414-424 [PMID: 14762777 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.015]
- 37 Targan SR, Landers CJ, Yang H, Lodes MJ, Cong Y, Papadakis KA, Vasilias E, Elson CO, Hershberg RM. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 2020-2028 [PMID: 15940634 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.046]
- 38 Wei B, Huang T, Dalwadi H, Sutton CL, Bruckner D, Braun J. *Pseudomonas fluorescens* encodes the Crohn's disease-associated I2 sequence and T-cell superantigen. *Infect Immun* 2002; 70: 6567-6575 [PMID: 12438326 DOI: 10.1128/IAI.70.12.6567-6575.2002]
- 39 Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, Quiros A, Silber G, Wahbeh G, Katzir L, Vasilias E, Bahar R, Otley A, Mack D, Evans J, Rosh J, Hemker MO, Leleiko N, Crandall W, Langton C, Landers C, Taylor KD, Targan SR, Rotter JI, Markowitz J, Hyams J. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1105-1111 [PMID: 18619921 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.04.032]
- 40 Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, Vasilias E, Mei L, Papadakis KA, Rotter JI, Landers C, Targan S. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 561-568 [PMID: 18378498 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.002]
- 41 孙瑾, 于成功. 炎症性肠病临床表型与免疫标记物的相关性. *胃肠病学* 2013; 18: 371-373
- 42 Lakatos PL, Papp M, Rieder F. Serologic antiglycan antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 406-412 [PMID: 21245832 DOI: 10.1038/ajg.2010.505]
- 43 Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A, Mei L, Elson CO, Hershberg RM, Vasilias EA, Fleshner PR, Abreu MT, Taylor K, Landers CJ, Rotter JI, Targan SR. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 524-530 [PMID: 17260364 DOI: 10.1002/ibd.20106]
- 44 冉志华. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)克罗恩病诊断的部分解读. *胃肠病学* 2012; 17: 721-723
- 45 周峰, 夏冰, 陈志涛. 血清学标记物在炎症性肠病中的诊断价值. *中华实验外科杂志* 2009; 26: 1173-1175
- 46 何斌, 孔超美, 张振玉, 陈兴国. 抗中性粒细胞胞浆抗体对溃疡性结肠炎诊断的意义. *临床荟萃* 2008; 23: 746
- 47 Singh S, Sharma PK, Loftus EV, Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 867-875 [PMID: 23480145 DOI: 10.1111/apt.12274]
- 48 Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaiou MG, Al-Sulttan F, Liaskos C, Smyk DS, Koutsoumpas AL, Rigopoulou EI, Conrad K, Forbes A, Bogdanos DP. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 640835 [PMID: 23118780 DOI: 10.1155/2012/640835]
- 49 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, LeMair AW, Malfertheiner Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Thomsen OO, Thomson A, Watermeyer G. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124 [PMID: 19653289 DOI: 10.1002/ibd.21048]
- 50 Krzystek-Korpacka M, Diakowska D, Bania J, Gamian A. Expression stability of common housekeeping genes is differently affected by bowel inflammation and cancer: implications for finding suitable normalizers for inflammatory bowel disease studies. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1147-1156 [PMID: 24859296 DOI: 10.1097/MIB.000000000000067]
- 51 Soubières AA, Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 41-50 [PMID: 26855811 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.41]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



浅谈影响ERCP操作的制约因素

谢明征, 梁国刚

谢明征, 梁国刚, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科
辽宁省大连市 116000

梁国刚, 教授, 主要从事普外科腹部急症疾病的诊治与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81603428.

作者贡献分布: 谢明征负责资料收集、总结及撰写; 梁国刚负责校审.

通讯作者: 梁国刚, 教授, 116000, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院腹部急症外科.
liangguogang@firsthosp-dmu.com
电话: 0411-83635963-3284

收稿日期: 2017-03-29

修回日期: 2017-04-20

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography

Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang

Ming-Zheng Xie, Guo-Gang Liang, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81603428.

Correspondence to: Guo-Gang Liang, Professor, Department of Emergency Abdominal Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116000, Liaoning Province, China. liangguogang@firsthosp-dmu.com

Received: 2017-03-29

Revised: 2017-04-20

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

Due to the advantages of minimal invasion and short duration, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has an important role in the diagnosis and treatment of biliary and pancreatic diseases. Particularly, ERCP has become the first choice in the treatment of common bile duct stones after cholecystectomy and recurrent bile duct stones. However, with the increased understanding and extensive development of ERCP, a large number of studies show that local anatomical factors, especially periampullary diverticula (PAD), impacted papillary stones, and papillary stenosis, are the main factors hindering the success of ERCP. Moreover, cooperation between patients, endoscopists and nurses are also an important reason for the successful operation of ERCP. This paper reviews the relevant literature to analyze the reasons for the failure of ERCP.

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

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Operation failure; Periampullary duodenal diverticula; Incarcerated papillary calculi; Papillary stenosis

Xie MZ, Liang GG. Factors restricting success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1735-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1735>

摘要

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)

■背景资料

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已经作为治疗胆总管结石和其并发症的主要手段,但操作医师技术熟练程度、乳头周围解剖异常和患者疾病情况等多方面原因可导致操作失败,甚至发生严重并发症.因此探究制约ERCP成功的关键因素十分紧要.

■同行评议者

范跃祖, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院大外科/外科教研室; 汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

■ 研究前沿

最新研究表明, 十二指肠乳头狭窄、水肿, 局部解剖变异, 医师技术熟练水准等多种因素是干扰ERCP成功操作的核心问题。总结分析ERCP的制约因素有助于提高成功率, 避免严重并发症的发生。

由于具有创伤小、时间短的优点, 已在胆胰疾病的诊治方面具有举足轻重的作用, 尤其在胆总管结石、胆囊切除术后胆管复发性结石的治疗方面已经成为了首选。但随着ERCP的广泛开展和认识的不断提高, 大量研究显示局部解剖因素, 尤其是十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄是影响ERCP操作成功的主要解剖因素。同时医护患三者间的配合也是影响ERCP操作成功的重要原因。本文系统复习相关文献资料, 对ERCP操作失败的原因作一综述。

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

关键词: 内镜下逆行性胆胰管造影术; 操作失败; 十二指肠壶腹周围憩室; 乳头嵌顿性结石; 乳头狭窄

核心提要: 本文从十二指肠乳头和周围组织的解剖变异, 尤其是十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄, 以及医护患三者间相互配合情况等方面, 系统阐述内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)的失败原因, 旨在为ERCP医师的成功操作提供一定的理论支持。

谢明征, 梁国刚. 浅谈影响ERCP操作的制约因素. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1735-1742 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1735.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1735>

0 引言

内镜下逆行性胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是现在肝胆、胰腺等疾病重要的诊疗措施。由于创伤小、操作时间短的优点, 已经逐步取代了外科手术成为治疗胆总管结石和其并发症的首选方案^[1]。但十二指肠乳头和局部周围组织的解剖异常、炎性改变, 以及操作技术、术中配合等原因常导致ERCP操作困难, 甚至出现危及生命的并发症^[2]。因此针对此方面的研究很有必要, 这里针对ERCP操作困难的主要影响因素作一综述, 旨在帮助ERCP医师进一步提高成功率。

1 解剖因素

1.1 十二指肠乳头周围憩室 十二指肠壶腹周围憩室(peripapillary diverticula, PAD)也称十二

指肠乳头周围憩室, 是一种先天性疾病, 指十二指肠黏膜、黏膜下层和黏膜肌层共同构成的袋状结构, 经缺损或薄弱的肌层凸向肠腔外的疝形结构, 通常出现在乳头附近2-3 cm的范围内^[3,4]。既往诊断PAD主要依靠上消化道钡餐和术中发现, 诊断率<1%。近年来随着ERCP的普及和推广, PAD的诊断率明显升高^[5]。近年来PAD在ERCP患者中的发现率为9%-32%^[6,7], 且多见于老年人群, 在≤40岁以下的人群中很少见, 其发病率随年龄的增长而升高^[8]。PAD可以影响胆总管胆汁排泄, 是影响胆总管结石发生的重要因素。Kim等^[9]分析了370例ERCP患者, 发现PAD直径<15 mm患者的平均年龄和胆总管直径均小于PAD直径≤15 mm的患者, 并且胆总管直径和PAD大小有着密切关系, 而胆总管结石复发率则和PAD的类型有直接关系。

国外文献将PAD分为3型: 乳头内型(I型)、乳头边缘型(II型)和邻近乳头型(III型)^[7,10]。我国学者根据PAD的解剖部位和临床表现, 将其分为两型: 乳头旁憩室(juxtapapillary diverticula, JPD), 即I型, 憩室不涉及壶腹; 憩室内乳头(intradiverticular papilla, IDP), 即II型和III型, 乳头位于憩室之内^[11]。

目前观点认为, JPD的发生率高于IDP。Parlak等^[12]分析1205例ERCP病例, 发现222例合并JPD, 发生率为18%。Ko等^[13]报导的JPD发生率为12%-21%。Zippi等^[7]分析647例ERCP病例, 发现55例合并JPD, 发生率为8.5%(其中II型36例, 发生率5.6%; III型19例, 发生率2.9%), 22例合并IDP, 发生率为3.4%。诊断率的差异可能主要源于检查方法的不同。

JDP的胆胰疾病发病率明显高于IDP, 其原因可能和乳头炎、乳头功能障碍导致的胆汁排泄不畅关系密切。而JDP和IDP与对ERCP插管成功率的影响尚有争议。国内学者龚昭等^[2]认为IDP对ERCP插管失败影响更为显著, 由IDP导致的失败率高达15.8%。主要原因在于乳头位于憩室内, 由于黏膜皱壁覆盖, 难以找到胆管隆, 寻找乳头困难^[2]。此种情况下操作时应将镜身放平直, 反复抽气和进退镜身, 用导管将黏膜皱壁拨开, 争取将十二指肠乳头从憩室内吸出, 待乳头脱出后用镜前端将其“钩住”, 必要时丝辅引导丝, 达到造影成功^[2]。

另有学者^[14,15]认为JDP对ERCP插管成功率影响较大, 且容易并发出血、穿孔等严重并

发病。目前研究认为, 并发症的发生原因可能如下: (1)压迫、牵拉周围血管导致乳头周围血管走行变异; (2)压迫、牵拉胆总管、胰管使得胆总管、胰管走行变异; (3)憩室部位肠管壁薄弱; (4)十二指肠乳头区解剖复杂, 当合并十二指肠炎症时, 炎性黏连严重, 导致视野不清、操作空间有限等不利因素。Takano等^[16]分析导丝引导插管的ERCP病例, 发现合并JDP的穿孔发生率高达12.5%, 而没有合并憩室的穿孔发生率仅为0.6%^[16]。不过穿孔多是由导丝损伤肠壁导致的微小穿孔, 大多数可通过保守治疗治愈, 但穿孔增加了插管难度, 深插管时预防性的胰管支架植入具有一定的避免穿孔的作用^[16]。

当十二指肠存在PAD时, 尤其是JDP, 对ERCP的插管成功率有较大影响, 其原因可能如下: (1)JDP的存在使得乳头位置变异, 甚至可能完全消失, 导致胆总管末端被牵拉改变走向; (2)如果合并胆总管末端结石发生梗阻性黄疸时, 胆总管内压力升高, 造成胆总管末端扭曲变形。以上两种原因均可导致进镜后寻找乳头开口位置困难, 很难以乳头口侧隆起来判断胆总管末端的走向和确定ERCP的插管方向; (3)憩室食物残渣继发感染, 引起缩窄性乳头炎, 导致乳头挛缩; (4)憩室或其周围发生炎症导致十二指肠乳头充血、水肿, 导致胆总管下端痉挛狭窄。如果炎症反复发作则会导致瘢痕形成, 引起胆总管下端瘢痕性狭窄。

但针对PAD, 采用适合的方法仍然可以取得理想的ERCP成功率。Parlak等^[12]分析222例合并JDP病例, 采用标准ERCP技术操作成功的病例为210例, 成功率为94.5%。王庆等^[17]分析523例行ERCP诊断为JDP合并胆胰疾病的患者, ERCP造影成功率为97.5%。刘军等^[18]报导对于乳头位于憩室下缘的患者行ERCP时采用乳头外翻法是一种安全有效的插管方法, 成功率达88.9%。目前认为, 对于合并PAD的患者行ERCP时, 可采用如下方法提高成功率: (1)保持憩室内清洁。憩室内的肠液和污物在放电切开时会产生气雾造成视野不清, 同时肠腔内的气体过多会牵拉憩室, 导致乳头移位; (2)正确判断胆管壁内段的走行方向。可将导管顺乳头纵行皱襞挑起, 一般均能显露乳头的开口, 避免盲目插管, 应仔细判断胆管末端的走向, 在看准乳头开口的情况下沿着胆管走向顺势尽快完成插管, 避免反复刺激乳头。必要时可进行

浅插管预造影, 在显影的胆管影像引导下, 循导丝完成深部插管; (3)掌握好插管时机。可通过抽吸气体或利用导管头压迫JDP外的黏膜, 使乳头开口充分显露于视野中央, 在看准乳头开口的情况下沿着胆管走向顺势尽快完成插管, 避免反复刺激乳头; (4)对于插管困难的病例, 可酌情使用内镜下乳头括约肌预切术(endoscopic sphincterotomy, EST), 但因并发症的风险明显高于无十二指肠PAD的患者, 因此需慎重操作, 应由经验丰富的医师来完成^[17,19]。

1.2 乳头结石嵌顿 乳头部结石嵌顿是肝胆外科的急危重症, 可以导致胆胰管流出道的完全梗阻, 胆汁、胰液排出障碍, 胆胰管压力升高, 从而发生急性胆管炎和急性胰腺炎, 甚至发作急性化脓性梗阻性胆管炎和重症急性胰腺炎等严重并发症^[1,3]。何正在等^[20]分析42例确诊为胆总管结石乳头部嵌顿的患者, 发现并发胆管炎42例(发生率100%), 胰腺炎21例(发生率50%)。尽快解除梗阻, 降低胆管和胰管内的高压是避免这些并发症的关键^[1,3]。在治疗性内镜技术出现之前, 乳头部的结石都是采用外科手术手段取出。但对急性化脓性梗阻性胆管炎等重症患者实施手术, 手术治疗的病死率和并发症的发生率均较高^[21]。对于一般状态较差, 不能耐受长时间手术的患者需要先行T管胆道引流, 待病情稳定后再通过T管窦道行胆道镜取石, 有时需要反复取石或再次手术治疗, 甚至实施乳头成形术^[22]。而对于乳头部的嵌顿结石, 即使外科手术中采用胆道镜, 成功取出结石的难度依然很大^[21]。

目前针对胆总管结石, 采用EST取出结石的成功率可达90%以上^[21,23]。目前已成为治疗胆总管结石的标准方法^[24,25]。但是, 对于嵌顿于乳头部的结石, 采用深插管标准EST却是充满了挑战和难度^[21]。由于胆总管结石乳头部嵌顿时, 乳头往往明显肿大、水肿严重, 乳头开口被堵或移位, 视野不清或开口成角, 常规使用弓形刀很难插管成功或将乳头切开, 因此实施标准ERCP和乳头括约肌切开术成功难度极大^[22]。郭英辉等^[22]分析了182例乳头部结石嵌顿的患者, 结果显示内镜下发现所有乳头部结石嵌顿患者的乳头均有不同程度的水肿、膨大, 乳头开口明显向后移位, 突出于十二指肠腔, 使标准插管十分困难, 仅23.1%的病例完成

■ 相关报道

国内学者龚昭等研究发现因十二指肠乳头因素导致的ERCP失败率高达70%, 尤其以憩室内乳头为重, 失败率15.8%。另外, 乳头狭窄、乳头周围恶性疾病、胃肠道术后解剖重建等因素也是制约ERCP成功的要因。

■ 创新盘点

文本着重从尤其十二指肠周围憩室、乳头嵌顿结石和乳头狭窄, 以及医护患三者间相互配合等方面, 系统阐述ERCP的失败原因。

I标准ERCP(其中32例从乳头开口处行ERCP插管成功, 成功率为17.6%, 另10例经乳头表面的瘘口插管成功), 标准EST成功率更低, 仅为16.5%。

出血是导致乳头嵌顿性结石ERCP插管失败的另一个重要原因。乳头嵌顿性结石的ERCP出血并发症分为即刻性出血和迟发性出血。影响插管成功率的是即刻性出血。有研究^[20,22,26]报道, 乳头嵌顿性结石ERCP出血率为4.76%-12.50%。出血和乳头部水肿、梗阻程度有关, 与近期服用过阿司匹林等抗血小板药物、凝血功能异常、血小板严重减少等也有着密切相关^[20,21,26]。常见的出血主要是乳头切开处弥漫性渗血。这要求行乳头切开时缓慢进行, 使切口有充足的电凝时间。

对于乳头括约肌的切开范围, 汤朝晖等^[27]认为切开长度应在0.8 cm以下, 如此胆总管下端括约肌的功能才能尚可保留, 临床上一般不会发生肠液反流, 尤其适用于十二指肠乳头狭窄的患者; 若切长度开超过2.5 cm, 十二指肠瘘、出血等并发症的发生率就会明显增加。

嵌顿于乳头的结石由于堵塞了乳头的正常开口, 从而使得标准性乳头切开很困难。自从1977年针形刀乳头剖开术(needle knife papillotomy, NKP)技术被引进之后, 施行乳头预切极大地便利了实施标准化ERCP失败的患者, 提高了胆道插管成功率, 能有效地取出乳头嵌顿的结石。针对乳头嵌顿性结石如果常规插管失败, 应该立即采取NKP, 可以在插管成功的同时解除结石嵌顿^[28]。但目前对于NKP仍有争议, 有学者认为NKP会增加发生十二指肠穿孔和胰腺炎的几率, 危险性极大^[21,29,30]。

但也有学者认为NKP对乳头嵌顿性结石的治疗比乳头形态正常者更安全。这是由于胰管位于嵌顿结石的后方, 有结石作衬垫, 且由于结石嵌顿使得乳头扩张, 腔内面积增大, 针形刀剖开时损伤胆管后壁和胰腺的危险性极小, 因此发生穿孔和胰腺炎的危险性较小^[20,22]。另外, 乳头部的胰管嵌顿性结石也是造成ERCP插管困难的原因之一。此种乳头嵌顿性结石极为罕见, 至目前仅有8例报道^[28,31-35]。慢性胰腺炎患者乳头部胰管嵌顿性结石压迫胆总管, 造成梗阻性黄疸和急性胆管炎, 其机制和胆源性胰腺炎相似。另外长期的结石嵌顿压迫会造成乳头和邻近胆管、胰管的慢性炎症反应和纤维化,

导致乳头狭窄, 使得ERCP插管困难。

1.3 十二指肠乳头狭窄 导致乳头括约肌狭窄的原因分为良性病因和恶性病因, 另有少数原发性乳头狭窄原因不明。十二指肠乳头良性狭窄分为两种类型: Oddi括约肌狭窄和Oddi括约肌运动障碍。约有60%的良性狭窄是由于Oddi括约肌结构异常, 病理显示为炎症、肌肉肥大、纤维化或子宫内腺异位等, 其余40%未见任何组织结构异常, 考虑是支配Oddi括约肌的重要神经损伤所致, 但仍有多数患者的病因不明^[36-38]。目前已证实的导致十二指肠乳头狭窄的良性病因包括医源性损伤、急性慢性胰腺炎、胆总管结石、原发性硬化性胆管炎、IgG4相关的硬化性胆管炎、胆管吻合口狭窄、胆道外科手术切口疤痕狭窄、复发性化脓性胆管炎、Mirizzi综合征、获得性免疫缺陷综合征胆道疾病、Oddi括约肌功能障碍等, 导致胆管纤维组织增生、瘢痕挛缩, 从而继发形成狭窄^[39,40-42]。其中以医源性损伤最为常见^[43]。

恶性原因包括胆管癌、胰腺癌、壶腹周围癌等^[39,44,45]。另外, 胆道炎性假瘤、胆囊癌、肝细胞癌、胆管转移癌、Mirizzi综合征、寄生虫感染、血管畸形、胰腺假性囊肿、肝门部周围或胰周淋巴结病变导致的胆管外压迫引起的乳头括约肌狭窄也偶见报道^[39,46,47]。

胆管狭窄的患者大多合并胆胰疾病。胆总管结石和胆管炎的患者均有不同程度的Oddi括约肌狭窄, 主要发生机制是机械或化学性刺激使乳头发生炎症改变。传统的治疗方法为外科手术, 但胆道手术存在高难度、高风险, 同时术后狭窄复发率较高。随着内镜技术的发展, 内镜下微创手术已成为解决胆管狭窄的主要方法之一, 主要包括狭窄部扩张和支架内撑等方式。乳头狭窄使得在ERCP插管成功之前, 乳头走行方向难以明确, 且由于乳头空间狭小, 也很难在导丝引导下沿胆管方向切开乳头后再插管, 并且此时行预切存在较高的穿孔和出血等并发症的发生率。Sugawa等^[48]分析了成功插管的8例乳头I型狭窄行EST的病例, 其中有5例插管十分困难, 4例采用了锥形ERCP导管和导丝引导下的EST。

合并乳头狭窄的情况下可尝试行双导丝法、拉直镜身法等方法, 如果仍然无插管成功, 再考虑行乳头预切。但需注意, 诊断性ERCP原则上不建议行针形状刀预切。预切前,

必须十分应谨慎地考量患者的耐受情况, 评估出现穿孔、出血、胰腺炎等并发症的风险, 以及能否承受外科手术等补救措施等, 再决定是否进行预切开操作. 尤其是对胆总管扩张不明显的患者, 更应慎之又慎. 插管成功的前提条件是胆管具有连续性, 导丝能通过狭窄部, 如果导丝通过失败, 则只能通过手术行胆道重建^[43].

2 患者无法耐受或无法配合

ERCP经口腔操作时, 电子内镜与舌根接触面积大, 引发咽反射和刺激迷走神经, 导致恶心、呕吐等反应, 部分患者不适感强烈, 直接导致ERCP操作终止, 个别患者甚至反应剧烈, 诱发急性心肺功能障碍危及生命^[49]. 龚昭等^[2]发现在ERCP失败患者中, 20-40岁年龄组患者咽反射敏感, 耐受性差, 操作失败率达34%.

另外患者的术前准备充分与否也直接影响ERCP的成功率. 除了常规的内镜检查准备外, 术前用药也十分重要. 目前, 国外行ERCP得患者均需建立一条静脉通道, 术前常规用安定、度冷丁及解痉灵, 让患者完全放松、安静, 减少恶心、呕吐及胃肠道蠕动及乳头括约肌活动, 给插管提供最佳的条件. 如果胃肠蠕动及括约肌的活动仍较明显, 可加用胰高糖素.

患者的护理与监护也同样重要. ERCP操作中, 至少需要2名护士或助手及1名放射科医生或技术员参加, 其中1名护士护理患者, 辅助用药, 另1名护士选择造作配件, 消毒及协助内镜医生操作. 另要求有适当的监护仪器, 这样才能使内镜操作医生的主要精力都集中在内镜操作及观察X线透视上, 否则分心太多, 破坏操作的连贯性, 增加插管失败率.

3 医护配合

ERCP操作成功率和医护因素、病例因素都有密切关系. Peng等^[50]完成了一项多国合作的天然乳头(未经切开或支架置入)行ERCP成功率的研究, 共13018例的患者, 分别由85位医师完成, 未行预切开的常规插管和总体插管成功率分别为89.8%和95.6%. 常规插管在门诊患者中成功率较高, 但在复杂病例、有临床症状、教学病例、乳头狭窄或合并胰腺炎等特殊患者中成功率较低^[50]. 而包括预切开的总体成功率在深度镇静患者中较中度镇静患者更易成功,

且与医师操作例数、有效的造影练习数量成正比. 因此, 无需预切开的常规插管成功率与患者的自身情况关系密切, 而对于需要施行预切开等较高难度操作的病例, 手术例数的积累才是提高成功率的关键因素, 即成功率与技术熟练程度关系密切, 有经验的内镜医师ERCP的成功率可达90%以上^[50].

Ekkelenkamp等^[51]采用鹿特丹ERCP评估方式研究ERCP医师相关因素和插管成功率的关系, 结果显示未行乳头切开组的成功率为83.45%, 而行乳头切开组的插管成功率则为89.4%, 操作难度、完整的乳头解剖结构、既往行ERCP失败病史是插管失败的独立相关因素, 而每年ERCP完成数量、练习者担任操作医师则是插管成功率的独立相关因素. 我国学者龚昭等^[2]分析了303例ERCP失败病例, 发现在开展ERCP的前3年成功率分别为78%、83%、87%, 操作时间分别为64、42、30 min, 而近3年成功率已达95%以上, 操作时间已缩短至10-20 min. 提示ERCP成功率和技术熟练程度有着直接关系.

另外, 诊断性ERCP是治疗性ERCP的基础. 掌握选择性插管, 尤其是提高胆管显影率尤为重要. 随着ERCP技术的日趋成熟, EST的应用亦更加广泛. 对于EST, 术者一定要非常熟练地掌握ERCP技术, 即胆管显影率至少达到85%以上. 有文献报导在开展EST前操作医师需要有200人次以上的ERCP操作经验.

对于小儿和孕妇需要格外谨慎小心. 小儿ERCP的适应证是反复发作的胰腺炎、原因不明的黄疸、怀疑胰胆先天性异常等. 由于患者年龄小, 医从性差, 常导致ERCP操作无法进行. 因此建议5岁以下的小儿应在全麻下进行, 需要麻醉师及多名助手的配合, 且操作中应拉直镜身, 简化操作步骤, 尽量少注射造影剂^[52]. 怀孕妇女一般很少行ERCP, 但若出现胆管炎等适应证时还是可行的. 操作中宜简化步骤, 最低限度的用X线透视, 并在盆腔部用铅衣保护^[53]. 张玲等^[54]报导了28例无X线透视监测下行成功ERCP, 以拉直法找到乳头, 充分利用导丝技术, 借助亲水超滑导丝探路, 根据乳头形态和胆管、胰管的纵轴调整导管方向可提高插管成功率. 另外外术中超声检查可以帮助明确导管进入胆总管的正确性, 但由于妊娠晚期腹部膨隆明显, 仍需通过插入导管后回抽胆汁以判

应用要点

本文系统阐述了制约ERCP成功率的关键因素, 帮助ERCP医师提高对十二指肠乳头周围解剖异常和医护三者配合情况的认识, 以及正确处理该类情况, 避免ERCP操作失败甚至严重术中并发症的发生.

同行评价

本文回顾国内外文献, 从局部解剖因素、患者全身情况及医护配合三方面分析了ERCP操作的失败原因, 该主题对临床医生具有重要的实践指导意义。

断导管是否进入胆总管, 以替代X线照射的观察方式^[54,55]。

ERCP的成功操作还需要内镜护士的积极配合, 只有具备一定的专业知识和技能的护士才能胜任。另外ERCP护士需要具有良好的沟通能力, 在术前访视中对患者进行细致的宣教, 缓解患者的恐惧感或紧张感, 并完善术前准备工作。ERCP护士还需要在操作中充当一助, 因为在术中ERCP护士传递和使用器械与配合术者几乎是同时进行的。因此熟练掌握各种配件使用的方法是ERCP护士的基本功。应熟练掌握各种器械、配件的使用方法、收放时机和力度掌控, 熟悉切开刀与导丝、球囊与导丝的配合、支架的释放等^[56]。ERCP操作医师与有经验的ERCP护士配合的心理感受度明显优于与新手护士的配合, 在操作难度较大的手术和紧急情况的处理时尤为明显^[49]。另外ERCP护士还需要了解术者的习惯, 术中密切配合术者, 动作精确, 同时还要注意观察患者, 术后严密观察患者病情变化, 更应积极参与紧急情况的处理^[49]。如此才能做到节约手术时间, 及时发现并发症并及时处理, 保障手术的成功, 提高成功率。

4 结论

近年来随着ERCP的不断推广和技术的持续完善, 操作成功率也在不断提高, 但同时由于适应证的拓展和操作数量的增加, 机遇与挑战同时来临。我国学者龚昭等^[2]提出ERCP失败主要与操作技术、插管方法、患者疾病情况相关。医师完成的ERCP数量是保证操作技术数量的关键, 应避免将过多时间消耗在内镜通过胃部, 尤其是幽门, 以及寻找乳头上。插管失败主要与乳头及周围的解剖异常有关, 除文中详细阐述的PAD、十二指肠乳头狭窄、乳头嵌顿结石外, 胃肠道术后的解剖重建也是一个重要影响因素。另外, 一台成功的ERCP手术, 不仅需要操作医师的精湛技艺, 更需要专业护士、患者的协同配合。

5 参考文献

- 1 李兆申, 汪鹏. 内镜技术在胆总管结石治疗中的应用. 临床肝胆病杂志 2013; 29: 161-162
- 2 龚昭, 周程, 李兵, 周永碧. 303例ERCP失败原因分析. 全国中西医结合围手术期学术会议, 2011
- 3 Altonbary AY, Bahgat MH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in periampullary

- diverticulum: The challenge of cannulation. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 282-287 [PMID: 27014423 DOI: 10.4253/wjge.v8.i6.282]
- 4 Lee JJ, Brahm G, Bruni SG, Thippavong S, Sreeharsha B. Biliary dilatation in the presence of a periampullary duodenal diverticulum. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150149 [PMID: 26133074 DOI: 10.1259/bjr.20150149]
- 5 文明, 王建国, 贺奇斌, 张以洋, 邹晓平. 十二指肠憩室对胆管插管时间及术后并发症的影响研究. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 543-546
- 6 Panteris V, Vezakis A, Filippou G, Filippou D, Karamanolis D, Rizos S. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 903-910 [PMID: 18635174 DOI: 10.1016/j.gie.2008.03.1092]
- 7 Zippi M, Traversa G, Pica R, De Felici I, Cassieri C, Marzano C, Occhigrossi G, Paoluzi P. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed in patients with Periampullary duodenal diverticula (PAD). *Clin Ter* 2014; 165: e291-e294 [PMID: 25203345 DOI: 10.7417/CT.2014.1745]
- 8 Kim KH, Kim TN. Endoscopic papillary large balloon dilation in patients with periampullary diverticula. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7168-7176 [PMID: 24222962 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7168]
- 9 Kim CW, Chang JH, Kim JH, Kim TH, Lee IS, Han SW. Size and type of periampullary duodenal diverticula are associated with bile duct diameter and recurrence of bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 893-898 [PMID: 23432035 DOI: 10.1111/jgh.12184]
- 10 Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006; 16: 208-211 [PMID: 16921297 DOI: 10.1097/00129689-200608000-00002]
- 11 庄东海, 张铜. 合并十二指肠乳头旁憩室的胆胰疾病患者行经内镜逆行胰胆管造影的操作技巧. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1760-1762
- 12 Parlak E, Köksal AS, Dişibeyaz S, Çiçek B, Uysal S, Saşmaz N, Sahin B. Additional biliary cannulation methods in patients with juxtapapillary duodenal diverticula. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2982-2987 [PMID: 22615021 DOI: 10.1007/s10620-012-2246-9]
- 13 Ko KS, Kim SH, Kim HC, Kim IH, Lee SO. Juxtapapillary duodenal diverticula risk development and recurrence of biliary stone. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 772-776 [PMID: 22787373 DOI: 10.3346/jkms.2012.27.7.772]
- 14 Tomizawa M, Shinozaki F, Motoyoshi Y, Sugiyama T, Yamamoto S, Sueishi M. Association between juxtapapillary diverticulum and acute cholangitis determined using laboratory data. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 447-451 [PMID: 25429235 DOI: 10.2147/CEG.S71539]
- 15 夏会, 姜开通, 曾宪忠, 孔庆印, 王萃玥, 王爱华. 十二指肠乳头旁憩室对ERCP临床诊治的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25: 432-437
- 16 Takano Y, Nagahama M, Yamamura E, Maruoka

- N, Takahashi H. Perforation of the Papilla of Vater in Wire-Guided Cannulation. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5825230 [PMID: 27446851 DOI: 10.1155/2016/5825230]
- 17 王庆, 秦鸣放, 邹富胜, 王震宇, 李伟志, 张莉. 内镜诊治十二指肠乳头旁憩室合并胆胰疾病523例报告. *中国微创外科杂志* 2010; 10: 405-408
 - 18 刘军, 陈娟, 陈超伍, 陈娣, 鲁帮巧, 陆玲波, 邓登豪. 乳头外翻插管法在乳头位于憩室下缘伴乳头内陷患者中的应用. *中华消化内镜杂志* 2013; 30: 113-114
 - 19 靳明华, 梁勇, 李弘. 78例乳头旁憩室经内镜乳头括约肌小切开联合短时间气囊扩张术的疗效观察及体会. *中国内镜杂志* 2015; 21: 647-650
 - 20 何正在, 江应平, 郭良忠, 陈友平. 内镜下钎形刀在胆总管结石乳头嵌顿的临床应用. *临床消化病杂志* 2013; 25: 112-113
 - 21 Joo KR, Cha JM, Jung SW, Shin HP, Lee JI, Suh YJ, Joo S, Bang SJ. Case review of impacted bile duct stone at duodenal papilla: detection and endoscopic treatment. *Yonsei Med J* 2010; 51: 534-539 [PMID: 20499418 DOI: 10.3349/ymj.2010.51.4.534]
 - 22 郭英辉, 张啸. 胆总管结石乳头嵌顿的内镜治疗. *中国内镜杂志* 2012; 18: 1296-1299
 - 23 Stefanidis G, Christodoulou C, Manolakopoulos S, Chuttani R. Endoscopic extraction of large common bile duct stones: A review article. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4: 167-179 [PMID: 22624068 DOI: 10.4253/wjge.v4.i5.167]
 - 24 Saleem A, Gostout CJ, Petersen BT, Topazian MD, Gajic O, Baron TH. Outcome of emergency ERCP in the intensive care unit. *Endoscopy* 2011; 43: 549-551 [PMID: 21425044 DOI: 10.1055/s-0030-1256235]
 - 25 Ghazanfar S, Qureshi S, Leghari A, Taj MA, Niaz SK, Quraishy MS. Endoscopic balloon sphincteroplasty as an adjunct to endoscopic sphincterotomy in removing large and difficult bile duct stones. *J Pak Med Assoc* 2010; 60: 1039-1042 [PMID: 21381560]
 - 26 郭英辉, 张啸, 张筱风, 李国熊, 李平. 胆总管结石壶腹部嵌顿的急诊内镜治疗. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 391-392
 - 27 汤朝晖, 黑振宇, 翁明哲, 林培艺, 刘颖斌. 全志伟胆总管下段解剖生理特点与损伤分型的关系. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 357-360
 - 28 Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Togawa S, Kitajima Y, Ban T, Miyabe K, Ueno K, Yamashita H, Joh T, Sano H. A case of obstructive jaundice caused by impaction of a pancreatic stone in the papilla for which a needle knife precut papillotomy was effective. *JOP* 2008; 9: 520-525 [PMID: 18648146]
 - 29 Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40 [PMID: 19098846 DOI: 10.1038/ajg.2008.5]
 - 30 Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, Riley SA, Veitch P, Wilkinson ML, Williamson PR, Lombard M. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39: 793-801 [PMID: 17703388 DOI: 10.1055/s-2007-966723]
 - 31 Moritomo H, Nakaya S, Takeyama Y, Nakae S, Kohno N, Kaneko S, Fujiwara O. A case of obstructive jaundice caused by incarceration of pancreatic stones in the ampulla of papilla Vater. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1990; 91: 146-149 [PMID: 2314379]
 - 32 Naik A, Shah SH, Relekar RG, Bapat RD. Pancreatic calculus causing obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10: 27-28 [PMID: 2004800]
 - 33 Little TE, Kozarek RA. Pancreatic stones as a cause of bile duct and ampullary obstruction: endoscopic treatment approaches. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 709-712 [PMID: 8224700 DOI: 10.1016/S0016-5107(93)70230-8]
 - 34 Hernandez JA, Zuckerman MJ, Moldes O. Pancreatic stone presenting with biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 521-523 [PMID: 7926556 DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70234-9]
 - 35 Kinoshita H, Imayama H, Sou H, Shibata J, Ogami N, Tamae T, Nakayama T. A case of obstructive icterus caused by incarceration of a pancreatic stone in the common channel of the pancreatobiliary ducts. *Kurume Med J* 1996; 43: 79-85 [PMID: 8709563 DOI: 10.2739/kurumemedj.43.79]
 - 36 Sugawa C, Brown KL, Matsubara T, Bachusz R, Ono H, Chino A, Yamasaki T, Lucas CE. The role of endoscopic biliary sphincterotomy for the treatment of type 1 biliary dysfunction (papillary stenosis) with or without biliary stones. *Am J Surg* 2014; 207: 65-69 [PMID: 24070665 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.007]
 - 37 Allescher HD. Sphincter of Oddi dyskinesia. *Internist (Berl)* 2015; 56: 638, 640-644, 646-647 [PMID: 25995163 DOI: 10.1007/s00108-014-3605-8]
 - 38 冯明明, 孙万日, 王庆元, 郭胜利. EST治疗伴或不伴胆石症的Oddi括约肌乳头狭窄. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 250-253
 - 39 Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics* 2014; 34: 565-586 [PMID: 24819781 DOI: 10.1148/rg.343125211]
 - 40 Wilcox CM. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5755-5761 [PMID: 26019439 DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5755]
 - 41 Rehman A, Affronti J, Rao S. Sphincter of Oddi dysfunction: an evidence-based review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 713-722 [PMID: 24161134 DOI: 10.1586/17474124.2013.849197]
 - 42 Small AJ, Kozarek RA. Sphincter of Oddi Dysfunction. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 749-763 [PMID: 26431602 DOI: 10.1016/j.giec.2015.06.009]
 - 43 姚永刚, 谢明, 赵秋, 邹传鑫, 戴绍军, 马鹏, 王朝霞, 张媛. 内镜技术治疗良性胆管狭窄的应用价值. *中国内镜杂志* 2012; 18: 1083-1086
 - 44 Navaneethan U, Gutierrez NG, Venkatesh PG, Jegadeesan R, Zhang R, Jang S, Sanaka MR, Vargo JJ, Parsi MA, Feldstein AE, Stevens T. Lipidomic profiling of bile in distinguishing benign from malignant biliary strictures: a single-blinded pilot study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 895-902 [PMID: 24710507 DOI: 10.1038/ajg.2014.60]
 - 45 Testoni PA, Mangiavillano B, Mariani A, Carrara S, Notaristefano C, Arcidiacono PG. Investigation

- of Oddi sphincter structure by optical coherence tomography in patients with biliary-type 1 dysfunction: a pilot in vivo study. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 907-912 [PMID: 19403347 DOI: 10.1016/j.dld.2009.03.015]
- 46 Tan JH, Coakley FV, Wang ZJ, Poder L, Webb E, Yeh BM. Pseudotumor of the distal common bile duct at endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Imaging* 2011; 35: 279-283 [PMID: 21724120 DOI: 10.1016/j.clinimag.2010.07.004]
 - 47 Giorgio PD, Luca LD. Comparison of treatment outcomes between biliary plastic stent placements with and without endoscopic sphincterotomy for inoperable malignant common bile duct obstruction. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1212-1214 [PMID: 15069728 DOI: 10.3748/wjg.v10.i8.1212]
 - 48 Sugawa C, Park DH, Lucas CE, Higuchi D, Ukawa K. Endoscopic sphincterotomy for stenosis of the sphincter of Oddi. *Surg Endosc* 2001; 15: 1004-1007 [PMID: 11605112 DOI: 10.1007/s004640080135]
 - 49 梁辉, 张莉, 邹琴, 刘俊梅. 胃镜检查中呕吐反应与消化不良症状的关系. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2780-2785
 - 50 Peng C, Nietert PJ, Cotton PB, Lackland DT, Romagnuolo J. Predicting native papilla biliary cannulation success using a multinational Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Quality Network. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 147 [PMID: 24112846 DOI: 10.1186/1471-230X-13-147]
 - 51 Ekkelenkamp VE, de Man RA, Ter Borg F, Borg PC, Bruno MJ, Groenen MJ, Hansen BE, van Tilburg AJ, Rauws EA, Koch AD. Prospective evaluation of ERCP performance: results of a nationwide quality registry. *Endoscopy* 2015; 47: 503-507 [PMID: 25590180 DOI: 10.1055/s-0034-1391231]
 - 52 Giefer MJ, Kozarek RA. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP. *Surg Endosc* 2015; 29: 3543-3550 [PMID: 25673350 DOI: 10.1007/s00464-015-4105-1]
 - 53 Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S, Cappell MS. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 156-167 [PMID: 24891928 DOI: 10.4253/wjge.v6.i5.156]
 - 54 张玲, 张淮, 陈必良. 无X线透视监测下ERCP治疗妊娠期急性胆囊炎并发胆总管结石28例临床观察. *陕西医学杂志* 2016; 45: 183-184, 192
 - 55 沈春晓, 张筱凤, 张啸, 蒋祯, 李娟, 周益峰. ERCP处理妊娠晚期孕产妇合并急性胆管炎的回顾性分析. *浙江实用医学* 2013; 18: 47-49
 - 56 赵杨, 陈靖玲, 王丹. 浅谈ERCP治疗胆总管结石的术中配合护理. *中国实用医药* 2013; 8: 214-215

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

聚乙二醇干扰素 α -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟, 徐州医科大学附属医院感染科 江苏省徐州市 221002

程笑, 住院医师, 主要从事感染疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题设计、研究所用新试剂及分析工具由汪莉萍与韩方正完成与提供; 研究过程与数据分析由程笑、庞亚博及黄姜伟操作完成; 本论文写作由程笑与汪莉萍完成.

通讯作者: 汪莉萍, 主任医师, 221002, 江苏省徐州市泉山区淮海西路99号, 徐州医科大学附属医院感染科.
306972254@qq.com
电话: 0516-83353578

收稿日期: 2017-04-16
修回日期: 2017-05-15
接受日期: 2017-05-19
在线出版日期: 2017-07-08

Effect of treatment with pegylated interferon α -2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B

Xiao Cheng, Li-Ping Wang, Fang-Zheng Han, Ya-Bo Pang, Jiang-Wei Huang

Xiao Cheng, Li-Ping Wang, Fang-Zheng Han, Ya-Bo Pang, Jiang-Wei Huang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li-Ping Wang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, 99 Huaihai West Road, Quanshan District, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. 306972254@qq.com

Received: 2017-04-16
Revised: 2017-05-15
Accepted: 2017-05-19

Published online: 2017-07-08

Abstract

To detect serum levels of interferon- γ (IFN- γ) and expression of gamma receptor 1 (IFNGR1) on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in patients with chronic hepatitis B (CHB) after treatment with polyethylene glycol interferon α -2a (PEG-IFN α -2a).

METHODS

Serum levels of IFN- γ were determined using ELISA in patients with chronic hepatitis B and healthy controls, and the expression of IFNGR1 on PBMCs was determined using real-time fluorescent quantitative RT-PCR.

RESULTS

Serum levels of IFN- γ and expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B were higher than those in healthy controls ($P < 0.05$). IFN- γ and expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B peaked at 12 wk after treatment with PEG-IFN α -2a, and then began to decrease, which was lower than pre-treatment at 48 wk, but still higher than that of healthy controls ($P < 0.05$). The expression of IFNGR1 on PBMCs in the hepatitis B virus (HBV) DNA negative group was higher than that in the HBV DNA positive group (2.22 ± 0.65 vs 1.35 ± 0.71 , $P < 0.05$) at 12 wk after treatment with PEG-IFN α -2a.

CONCLUSION

IFN- γ may participate in the pathogenesis

背景资料

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是长期影响人类健康的一大难题. 乙型肝炎病毒感染的慢性化与机体免疫调控紊乱密切相关. 大量研究资料表明, 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 表达和分泌水平异常. IFN- γ 作为重要的细胞因子, 在抗HBV中发挥重要的生物学作用.

同行评议者

程书权, 教授, 主任医师, 研究生导师, 桂林医学院第三附属医院(桂林市传染病医院, 桂林市第三人民医院)肝病科; 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属曙光医院中医肝病

■ 研究前沿

CHB患者的免疫应答及免疫调节是HBV感染研究领域的热点,在细胞因子与疾病的发展过程中起着非常重要的作用。细胞因子IFN- γ 因其独特的生物学作用日益受到人们重视。

of chronic hepatitis B, and the expression of IFNGR1 on PBMCs in patients with chronic hepatitis B at 12 wk of treatment may be used as an early predictor of interferon efficacy.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Interferon- γ ; Interferon receptor 1

Cheng X, Wang LP, Han FZ, Pang YB, Huang JW. Effect of treatment with pegylated interferon α -2a on expression of IFNGR1 on peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1743-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1743>

摘要

目的

研究聚乙二醇干扰素 α -2a(polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者外周血中干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)及 γ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)水平的影响。

方法

应用PEG-IFN α -2a治疗的不同时间点抽取CHB患者及健康对照组静脉血,酶联免疫吸附法检测其血清IFN- γ 浓度,实时荧光定量RT-PCR技术检测其外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)表面IFNGR1的表达情况。

结果

CHB组患者IFN- γ 及IFNGR1均高于健康对照组($P<0.05$)。在使用聚乙二醇干扰素抗病毒治疗过程中,CHB患者IFN- γ 及IFNGR1在12 wk时达到高峰,此后开始下降,至48 wk时低于治疗前水平,但仍高于健康对照组($P<0.05$)。抗病毒治疗12 wk时,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA阴转组IFNGR1的表达水平高于HBV DNA未阴转组(2.22 ± 0.65 vs 1.35 ± 0.71),两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

IFN- γ 参与了CHB的发病,治疗12 wk时患者PBMCs表面IFNGR1的表达水平可能作为干扰素抗HBV治疗早期预测干扰素疗效的因子。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 干扰素- γ ; 干扰素受体1

核心提要: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的发病机制尚未完全明确。目前认为,乙型肝炎病毒感染慢性化与机体免疫调控紊乱特别是细胞免疫反应密切相关。干扰素- γ 作为重要的细胞因子,其生物学作用的发挥依赖于其受体 γ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)的结合。本文研究了聚乙二醇干扰素 α -2a对CHB患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响,为临床了解CHB患者病情发展程度及指导干扰素等药物的临床应用提供依据。

程笑, 汪莉萍, 韩方正, 庞亚博, 黄姜伟. 聚乙二醇干扰素 α -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1743-1749 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1743.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1743>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是长期影响人类健康的一大难题,全球约有2.4亿人为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者,若不防治可进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等严重疾病^[1,2]。干扰素是公认的治疗CHB的有效药物^[3]。目前认为,HBV感染慢性化与机体免疫调控紊乱特别是细胞免疫反应密切相关。干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)是人体感染HBV后细胞免疫的重要的效应分子^[4],大量研究^[5-7]资料表明,慢性HBV感染者IFN- γ 表达和分泌水平异常。IFN- γ 作为重要的细胞因子,发挥生物学作用依赖于其受体相结合^[8], γ -干扰素受体特别是 γ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)是 γ -干扰素信号通路的门户,他的表达及功能状态决定了IFN- γ 的效应^[9]。本研究旨在探讨CHB的发病过程与IFN- γ 及IFNGR1是否相关,并观察应用聚乙二醇干扰素 α -2a(polyethylene glycol interferon α -2a, PEG-IFN α -2a)治疗对IFN- γ 及IFNGR1的变化规律,为指导临床CHB的治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 纳入2014-02/2016-06于徐州医科大

表 1 病例组和健康对照组外周血IFN- γ 及IFNGR1比较

分组	<i>n</i>	IFN- γ (pg/mL)	IFNGR1
病例组	53	54.10 \pm 23.80	0.65 \pm 0.26
健康对照组	10	30.21 \pm 14.07	0.41 \pm 0.13
<i>t</i> 值		9.158	5.480
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

IFN- γ : 干扰素- γ ; IFNGR1: γ 干扰素受体1.

学附属医院感染性疾病科住院和门诊就诊的尚未接受抗HBV治疗的CHB患者53例(男33例, 女20例, 平均年龄为32.37岁 \pm 12.68岁), 其诊断标准均符合2015年中华医学会肝病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[10]. 另选择同时期体检的10例健康人(男7例, 女3例, 平均年龄为21.50岁 \pm 7.16岁)作为对照. 2组研究对象在年龄、性别分布上均无统计学差异($P>0.05$). 所有研究对象需排除甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、艾滋病病毒、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒感染; 酒精性肝病、药物性肝损害、及自身免疫性肝病; 治疗期间服用过激素类药物等. Human IFN- γ ELISA试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司, Thermo MK3型酶标仪购自美国BioTek公司, TRIzol试剂、反转录多聚酶链式反应试剂盒(M-MLV试剂盒)、SYBR Green qPCR SuperMix-UDG荧光定量PCR试剂盒购自美国Invitrogen公司. PEG-IFN α -2a(商品名: 派罗欣, 上海罗氏制药有限公司).

1.2 方法

1.2.1 治疗: 病例组所有患者应用PEG-IFN α -2a 135 μ g(体质量 \leq 65 kg)或180 μ g(体质量 $>$ 65 kg), 1次/wk皮下注射, 持续注射时间为48 wk.

1.2.2 IFN- γ 的检测: 抽取病例组基线及治疗第4、12、24、48周时的空腹肘静脉血2 mL, 30 min内常规离心, 分离血清, 血清标本冻存于-80 $^{\circ}$ C超低温冰箱待测. 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清IFN- γ , 操作步骤严格按照试剂盒规定的进行. 试剂盒灵敏度为0.3 pg/mL, 每样本均设2个复孔, 显色后在全自动酶标仪上450 nm波长处测光密度值, 根据标准曲线将光密度值换算成浓度(pg/mL).

1.2.3 IFNGR1的检测: 抽取病例组基线及治疗4、12、24、48 wk时空腹抽取肘静脉血5 mL加入试管中进行肝素抗凝, 使用密度梯度离心

法进行单一细胞核分离. 将得到的外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)加入TRIzol试剂, 严格按照TRIzol使用说明进行操作, 使用TRIzol \rightarrow 氯仿 \rightarrow 异丙醇 \rightarrow 乙醇的方法对RNA进行提取. 提取RNA后, 使用逆转录进行合成. 严格按照试剂盒使用说明进行操作.

合成方法: 使用从PBMCs中提取的RNA, 加入oligo(dT)₁₈引物及M-MLV反转录成cDNA, 加入DEPC水重悬沉淀, 55 $^{\circ}$ C-60 $^{\circ}$ C水浴10-15 min后酶标仪检测RNA浓度和纯度. 反转录条件为70 $^{\circ}$ C 5 min, 42 $^{\circ}$ C 50 min, 95 $^{\circ}$ C 5 min. 参考既往文献设计引物^[11], 应用Premier Primer5.0引物设计软件设计Human IFNGR1受体上游引物: 5'-TGGCTCTCCTCTTTCTCCTACC-3', 下游引物: 5'-ACATTAGTTGGTGTAGGCACTGA-3'; β -actin上游引物: 5'-CGAAACTACCTTCAACTCCATC-3', 下游引物: 5'-AGTGATCTCCTTCTGCATC-CT-3'. 操作按PCR试剂盒说明进行. PCR热循环参数: 95 $^{\circ}$ C 4 min, 然后3步反应: 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 40个循环, 在每个循环的最后一步收集荧光信号. 据软件所得Ct值进行统计学分析. 采用 $\Delta\Delta$ Ct代表IFNGR1 mRNA转录量的相对水平^[12], 计算IFNGR1 mRNA的相对表达值.

1.2.4 ALT检测: 采用美国Beckma全自动生化仪及其配套试剂检测, 检测标本为空腹静脉血清.

1.2.5 HBV DNA检测: 采用采用实时荧光定量PCR仪及其配套试剂检测, 检测标本为空腹静脉血清, 检测下限500 IU/mL.

统计学处理 运用SPSS19.0进行统计分析. 计量资料采用mean \pm SD表示, 采用*t*检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 病例组和健康对照组血清IFN- γ 及PBMCs表面IFNGR1比较 本研究显示病例组患者

■ 相关报道

大量研究资料表明, 慢性HBV感染者IFN- γ 表达和分泌水平异常. γ 干扰素受体1(interferon gamma receptor 1, IFNGR1)是IFN- γ 信号的主要通路, 有研究发现在IFN- γ 受体缺乏HBsAg转基因小鼠动物模型中IFN- γ 难以活化并发挥其生物学作用.

创新盘点

本文在聚乙二醇干扰素α-2a (polyethylene glycol interferon α-2a, PEG-IFNα-2a)治疗的不同时间点监测慢性乙型肝炎患者及健康对照组血清IFN-γ浓度及其外周血单个核细胞表面IFNGR1的表达, 综合分析治疗效果, 为临床了解CHB患者病情发展程度及指导干扰素等药物的临床应用提供依据。

表 2 PEG-IFNα-2a治疗CHB患者外周血IFN-γ及IFNGR1的变化

分组	IFN-γ(pg/mL)	IFNGR1
健康对照组	30.21 ± 14.07	0.41 ± 0.13
病例组		
基线组	54.10 ± 23.80	0.65 ± 0.26
4 wk	61.46 ± 26.08	1.15 ± 0.62
12 wk	78.49 ± 22.79 ^a	1.81 ± 0.32 ^a
24 wk	58.82 ± 28.93	1.35 ± 0.45
48 wk	53.82 ± 23.61 ^c	0.53 ± 0.16 ^c

^a*P*<0.05 vs 基线组; ^c*P*<0.05 vs 健康对照组. CHB: 慢性乙型肝炎; IFN-γ: 干扰素-γ; IFNGR1: γ干扰素受体1.

表 3 治疗后发生HBV DNA阴转的和未阴转的患者血清IFN-γ比较 (pg/mL)

分组	HBV DNA阴转组(<i>n</i> = 29)	HBV DNA未阴转组(<i>n</i> = 24)
基线组	28.11 ± 15.71	32.44 ± 12.46
4 wk	62.67 ± 29.87	51.62 ± 27.77
12 wk	86.51 ± 23.23	73.87 ± 21.33
24 wk	44.54 ± 23.25	53.36 ± 32.54
48 wk	51.24 ± 22.59	56.32 ± 24.67

HBV: 乙型肝炎病毒; IFN-γ: 干扰素-γ.

治疗前测定的血清IFN-γ浓度及PBMCs表面IFNGR1的表达水平均明显高于健康对照组, 差别有统计学意义(*P*< 0.05, 表1).

2.2 PEG-IFNα-2a治疗过程中血清IFN-γ及PBMCs表面IFNGR1的变化 IFN-γ和IFNGR1在治疗后4 wk开始上升, 至第12周达到高峰, 此后开始下降, 至48 wk时低于治疗前水平, 但仍高于健康组, 差异有统计学意义(*P*<0.05). 治疗12 wk较治疗前比较差异有统计学意义, 其余各治疗点较治疗前均无统计学意义(表2).

2.3 PEG-IFNα-2a治疗后发生HBV DNA阴转和未发生HBV DNA阴转患者的血清IFN-γ比较 抗病毒治疗前, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度低于未发生阴转的患者, 但两者差异无统计学意义. 随访4、12 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度均高于此时未发生阴转的患者IFN-γ浓度, 但两者差异无统计学意义. 随访24和48 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFN-γ浓度均低于此时未发生阴转的患者IFN-γ浓度, 两者差异无统计学意义(表3).

2.4 PEG-IFNα-2a治疗后发生HBV DNA阴转和未发生HBV DNA阴转患者的PBMCs表面IFNGR1比较 抗病毒治疗前, 发生HBV DNA的

患者抗病毒治疗前IFNGR1表达水平高于未发生阴转的患者, 但两者差异无统计学意义. 随访4、24、48 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前PBMCs表面IFNGR1表达水平均高于此时未发生阴转的患者, 但两者差异均无统计学意义. 随访12 wk时, 发生HBV DNA的患者抗病毒治疗前IFNGR1水平高于此时未发生阴转的患者IFNGR1水平, 两者差异有统计学意义(*P*<0.05, 表4).

3 讨论

CHB是由HBV感染引起的一种世界性疾病, HBV并不直接损害机体肝细胞, 而是改变了肝细胞的免疫原性, 导致机体对感染病毒的肝细胞产生免疫反应从而发生机体损害^[13]. 目前认为慢性乙型肝炎的发生主要与HBV感染及原发或继发免疫功能低下、免疫调节功能紊乱有关. HBV感染者如不能对病毒产生足够的细胞免疫, 容易导致疾病慢性化. 而作为免疫系统中细胞间相互作用的信号分子, 一些细胞因子在整个肝细胞损伤的免疫应答和炎症反应中发挥着重要的作用^[14].

多功能细胞因子IFN-γ是在免疫应答过程中由Th1和NK细胞产生的具有高度生物活性

表 4 发生HBV DNA阴转的和未阴转的患者PBMCs表面IFNGR1比较

分组	HBV DNA阴转组($n = 29$)	HBV DNA未阴转组($n = 24$)
基线组	0.68 ± 0.30	0.61 ± 0.17
4 wk	1.28 ± 0.57	1.09 ± 0.48
12 wk	2.22 ± 0.65^a	1.35 ± 0.71
24 wk	1.43 ± 0.51	1.29 ± 0.44
48 wk	0.55 ± 0.13	0.54 ± 0.18

^a $P < 0.05$ vs 基线组. HBV: 乙型肝炎病毒; PBMCs: 外周血单个核细胞; IFNGR1: γ 干扰素受体1.

应用要点

本文观察PEG-IFN α -2a对慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞表面IFNGR1的影响, 综合分析治疗效果, 为肝炎病毒的治疗和预后提供依据, 同时对于干扰素的使用有一定的指导意义.

的一种细胞因子, 他可作为抗原提呈细胞和淋巴细胞增殖、分化的调节剂, 参与机体的炎症反应和抗病毒免疫^[15]. 一般说来, IFN- γ 可激发免疫效应细胞成熟和效应发挥, 包括活化T细胞或NK细胞来杀伤感染细胞; 活化巨噬细胞, 提高其对病毒感染细胞的细胞毒性作用; 诱导中性粒细胞参与特异性免疫反应等^[16]. 本研究结果显示, CHB患者血清IFN- γ 含量显著升高, 与Chen等^[17]和李成德等^[6]报道一致, 提示IFN- γ 可能与CHB患者的肝脏炎症活动有关. 并且此时患者的免疫系统可能处于活动期, 机体的细胞免疫反应水平高则病毒清除有力, 病毒感染恢复快; 细胞免疫反应水平低则病毒清除无力, 病毒感染迁延不愈, 可导致乙型肝炎慢性化的进一步发展^[18]. 在应用PEG-IFN-2a治疗后患者血清IFN- γ 浓度下降, 提示其体内的炎症反应降低, 肝脏纤维化反应减轻, 延缓了疾病的进程. 但在治疗结束后患者血清IFN- γ 浓度仍明显高于健康者, 提示此时患者体内可能仍存在炎症反应, 仍需继续监测其临床指标.

HBV是一种具有泛嗜性的双链DNA嗜肝病毒, 可感染人体各种组织和细胞. PBMCs作为淋巴细胞、巨噬细胞以及NK细胞等多种免疫细胞的集合体, 是仅次于肝细胞的HBV感染重要靶细胞. 许多研究^[19]已表明乙型肝炎病毒能够感染PBMCs, 并通过影响其生长和分化代谢而造成免疫细胞功能紊乱. HBV感染形成病毒血症, 外周血也是免疫应答的重要场所, 除了巨噬细胞的直接吞噬作用, PBMCs分泌的一些细胞因子在清除体内病毒中也发挥着重要作用, IFN- γ 就是其中之一. IFN诱导的过程实际上是一个信号传递和级联放大的过程, 其效应的发挥首先取决于细胞膜IFN- γ 受体, 尤其是IFNGR1, 有研究^[20]发现在IFN- γ 受体缺乏HBsAg转基因小鼠动物模型中IFN- γ

难以活化并发挥其生物学作用. 本实验应用实时荧光相对定量RT-PCR法检测CHB患者使用PEG-IFN α -2a治疗前后其PBMCs表面IFNGR1 mRNA的表达水平, 结果显示CHB患者IFNGR1的表达也高于健康对照组, 与Volpes等^[21]报道一致. 在使用PEG-IFN α -2a治疗过程中, 发生HBV DNA阴转的患者PBMCs表面IFNGR1的表达高于HBV DNA未发生阴转患者, 在治疗12 wk时有统计学意义($P < 0.05$). 且在发生HBV DNA阴转的患者中, 其IFNGR1的表达水平在治疗后呈上升趋势, 在治疗12 wk时达到高峰, 之后开始下降. 至治疗结束, 其水平低于治疗前, 提示IFNGR1的表达水平与干扰素应答有关, 而治疗12 wk时患者PBMCs表面的IFNGR1表达水平可能作为干扰素抗乙型肝炎病毒治疗早期预测干扰素疗效的因子.

干扰素是目前公认的治疗CHB较为有效的药物, 且在CHB患者抗HBV治疗中的优势日益突出, 想要达到停药后仍能持久控制病毒复制和肝炎的复发, 干扰素治疗是首选^[22]. 但其总体抗病毒疗效并不理想, 临床治疗疗效个体差异较大, 并且目前没有较好的指标能够预测其抗病毒疗效. 本实验结果表明, 慢性乙型肝炎患者血清IFN- γ 及PBMCs表面IFNGR1表达异常, 且在使用PEG-IFN α -2a抗病毒治疗过程中, CHB患者PBMCs表面IFNGR1表达水平与其抗病毒疗效也具有一定的相关性. 总之, 在临床工作中对乙型肝炎患者血清IFN- γ 及PBMCs表面IFNGR1的表达进行监测, 可了解CHB患者的病情发展程度, 对指导干扰素等药物的临床应用, 免疫调节治疗等有重要临床价值.

4 参考文献

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg

■ 名词解释

IFNGR1: γ 干扰素受体1, 是IFN- γ 信号的主要通路, IFN- γ 生物学作用的发挥以来与IFNGR1的结合。

- 2 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwabe DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128 [PMID: 23245604 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0]
- 3 标准·方案·指南-2015亚太肝病研究学会/世界卫生组织慢性乙型肝炎防治指南速递. 中国全科医学 2015; 21: 2598
- 4 陈明发, 夏幼辰, 林永, 孙潺, 杨东亮, 吴珺. 干扰素- γ 基因敲除小鼠慢性乙型肝炎病毒复制模型的建立. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3394-3399
- 5 Paul S, Tabassum S, Islam MN. Interferon-gamma (IFN-gamma) response to different hepatitis B virus antigens in hepatitis B virus infection. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2004; 30: 71-77 [PMID: 15813485]
- 6 李成德, 蔡健梅, 吴小文, 申学基, 张琳. 乙型肝炎患者血清B7-H3和IFN- γ 的水平及临床意义. 细胞与分子免疫学杂志 2015; 31: 1533-1536
- 7 Park JJ, Wong DK, Wahed AS, Lee WM, Feld JJ, Terrault N, Khalili M, Sterling RK, Kowdley KV, Bzowej N, Lau DT, Kim WR, Smith C, Carithers RL, Torrey KW, Keith JW, Levine DL, Trautman D, Ho S, Valiga ME, Johnson GS, Doo E, Lok AS, Chang KM. Hepatitis B Virus--Specific and Global T-Cell Dysfunction in Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2016; 150: 684-695.e5 [PMID: 26684441 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.050]
- 8 Randal M, Kossiakoff AA. The structure and activity of a monomeric interferon-gamma: alpha-chain receptor signaling complex. *Structure* 2001; 9: 155-163 [PMID: 11250200 DOI: 10.1016/S0969-2126(01)00567-6]
- 9 Zhou J, Chen DQ, Poon VK, Zeng Y, Ng F, Lu L, Huang JD, Yuen KY, Zheng BJ. A regulatory polymorphism in interferon-gamma receptor 1 promoter is associated with the susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Immunogenetics* 2009; 61: 423-430 [PMID: 19488747 DOI: 10.1007/s00251-009-0377-8]
- 10 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李兰娟, 李杰, 孟庆华, 赵景民, 段钟平, 侯金林, 贾继东, 唐红, 盛吉芳, 彭劼, 鲁凤民, 谢青, 魏来. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 1-18
- 11 Koch O, Awomoyi A, Usen S, Jallow M, Richardson A, Hull J, Pinder M, Newport M, Kwiatkowski D. IFNGR1 gene promoter polymorphisms and susceptibility to cerebral malaria. *J Infect Dis* 2002; 185: 1684-1687 [PMID: 12023780 DOI: 10.1086/340516]
- 12 高西阳, 李揆, 潘修成, 李莉, 傅涓涓, 姚伟. 慢性乙型肝炎患者外周血单核细胞Tim-3表达的检测及意义. 细胞与分子免疫学杂志 2013; 29: 739-743
- 13 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010 [PMID: 16525137 DOI: 10.1056/NEJMoa051285]
- 14 Xia YJ, Zeng D, Xia LM, Yu F, Lin HH, Zhou L, Tian DA, Liu M. Role of monokine induced by interferon- γ in liver injury induced by hepatitis B virus in mice. *J Viral Hepat* 2012; 19: 509-518 [PMID: 22676364 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01581.x]
- 15 孙向茹. 干扰素- γ 基因多态性与乙型肝炎病毒感染. 生命的化学 2014; 34: 567-577
- 16 Gosselin EJ, Wardwell K, Rigby WF, Guyre PM. Induction of MHC class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, IFN-gamma, and IL-3. *J Immunol* 1993; 151: 1482-1490 [PMID: 8335942]
- 17 Chen H, Zhang D, Wang S, Wang X, Yang C. Significance of correlation between interferon- γ and soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-17 in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 608-613 [PMID: 23796976 DOI: 10.1016/

- j.clinre.2013.05.010]
- 18 辛永宁, 宣世英, 孙霞. 慢性乙型肝炎Th1/Th2细胞的免疫功能研究进展. 临床肝胆病杂志 2005; 21: 182-184
 - 19 Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993; 18: 781-789 [PMID: 8406351 DOI: 10.1002/hep.1840180406]
 - 20 Ge J, Wang K, Meng QH, Qi ZX, Meng FL, Fan YC. Implication of Th17 and Th1 cells in patients with chronic active hepatitis B. *J Clin Immunol* 2010; 30: 60-67 [PMID: 19756987 DOI: 10.1007/s10875-009-9328-2]
 - 21 Volpes R, van den Oord JJ, De Vos R, Depla E, De Ley M, Desmet VJ. Expression of interferon-gamma receptor in normal and pathological human liver tissue. *J Hepatol* 1991; 12: 195-202 [PMID: 1828821 DOI: 10.1016/0168-8278(91)90938-8]
 - 22 Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S103-S111 [PMID: 19399806 DOI: 10.1002/hep.22956]

同行评价

本文是偏于临床的基础研究, 有一定借鉴价值。

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》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出版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 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。

周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀

■背景资料

周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化。因周易与中医同源而理合, 按照天人合一的传统理论, 演绎宇宙规律的周易理论, 同样适合于对人体生理病理规律的推演, 寸口为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口。故古人今人多以寸口诊脉, 以内窥脏腑经络病变, 决人之生死。为此我们新创周易象数切脉治疗之法, 以周易先天之数, 行寸口切脉之法, 谐周身之气血, 调脏腑经络之和顺, 治病于举手之间。

谢胜, 广西中医药大学第一附属医院脾胃病科 广西壮族自治区南宁市 530023

侯秋科, 广州中医药大学第一附属医院 广东省广州市 510405

周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀, 广西中医药大学第三附属医院 广西壮族自治区柳州市 545000

谢胜, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合消化病、中医治未病研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFAA019232。

作者贡献分布: 谢胜主要负责实验指导与本文的撰写; 周晓玲主要负责指导与监督实验进行; 朱初良与张志杰主要负责胃镜下取病理组织; 赵正孝负责数据统计; 晁梁负责数据整理; 杨得志与韦金秀主要负责分子生物学检测; 蒋应玲与郭庆主要负责抽血检测; 侯秋科主要负责本课题的组织与指导及对本文负责。

通讯作者: 侯秋科, 主治医师, 510405, 广东省广州市机场路16号, 广州中医药大学第一附属医院. houchike@126.com

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-05-14

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiu-Ke Hou, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China

Xiao-Ling Zhou, Chu-Liang Zhu, Zhi-Jie Zhang, Zheng-Xiao Zhao, Liang Chao, De-Zhi Yang, Ying-Ling Jiang, Qing Guo, Jin-Xiu Wei, the Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou 545000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guangxi Natural Science Foundation, No. 2013GXNSFAA019232.

Correspondence to: Qiu-Ke Hou, Attending Physician, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 16 Jichang Road, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China. houchike@126.com

Received: 2017-04-17

Revised: 2017-05-14

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

Abstract

AIM

To observe the effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on the expression of ghrelin and growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) in the gastric mucosa of patients with functional dyspepsia (FD).

METHODS

Eighty FD patients were divided into either an observation group or a control group, with 40 patients in each group. The observation group was treated with Zhouyi Xiangshu Qiema

Effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia

Sheng Xie, Qiu-Ke Hou, Xiao-Ling Zhou, Chu-Liang Zhu, Zhi-Jie Zhang, Zheng-Xiao Zhao, Liang Chao, De-Zhi Yang, Ying-Ling Jiang, Qing Guo, Jin-Xiu Wei

Sheng Xie, Department of Spleen and Stomach Diseases,

■同行评议者

李卫强, 副教授, 副主任医师, 宁夏医科大学中医学学院; 严兴科, 教授, 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃省针灸推拿临床医学中心

therapy, and the control group was treated with mosapride citrate dispersible tablets. Serum levels of ghrelin were detected before and 7 d, 14 d and 21 d after treatment. The expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa was also detected.

RESULTS

Before treatment, serum level of ghrelin and the expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa did not differ significantly between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum levels of ghrelin and the expression of ghrelin and GHS-R in the gastric mucosa in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and serum level of ghrelin differ significantly between the two groups at the same time points ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum ghrelin was positively correlated with ghrelin and GHS-R expression in the gastric mucosa ($P = 0.002$, $P = 0.001$).

CONCLUSION

Zhouyi Xiangshu Qiema therapy exerts its therapeutic effect in patients with functional dyspepsia possibly by up-regulation of ghrelin release and ghrelin/GHS-R expression in the gastric mucosa.

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

Key Words: Zhouyi Xiangshu Qiema therapy; Functional dyspepsia; Ghrelin; GHS-R; Gastric mucosa

Xie S, Hou QK, Zhou XL, Zhu CL, Zhang ZJ, Zhao ZX, Chao L, Yang DZ, Jiang YL, Guo Q, Wei JX. Effect of Zhouyi Xiangshu Qiema therapy on expression of ghrelin and GHS-R in gastric mucosa of patients with functional dyspepsia. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1750-1756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1750>

摘要

目的

观察周易象数切脉疗法对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)患者血清胃促生长素(Ghrelin)释放及胃体黏膜Ghrelin、生长激素促分泌物受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)分子表达变化的影响。

方法

观察对象为80例FD合格受试者。治疗组40

例行周易象数切脉疗法治疗, 莫沙必利西药组40例予枸橼酸莫沙必利分散片口服治疗, 检测2组治疗前、治疗第7、14、21天血清Ghrelin的变化情况; 同时检测治疗前后胃体黏膜Ghrelin、GHS-R分子表达变化。

结果

治疗前, 血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组血清Ghrelin含量、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R与治疗前比较增高显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin与胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达呈正相关($P = 0.002$, $P = 0.001$)。

结论

周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者良好的临床疗效可能与上调胃肠激素Ghrelin释放及胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达升高相关。

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

关键词: 周易象数切脉疗法; 功能性消化不良; 胃促生长素; 生长激素促分泌物受体; 胃体黏膜

核心提要: 周易与中医源同而理合, 作者经过多年临床实践, 在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗功能性消化不良取得了良好的临床疗效, 本研究进一步探讨该疗法治疗机制。

谢胜, 侯秋科, 周晓玲, 朱初良, 张志杰, 赵正孝, 晁梁, 杨得志, 蒋应玲, 郭庆, 韦金秀. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者Ghrelin、GHS-R分子表达变化的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1750-1756 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1750.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1750>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是由非器质性疾病引起的一组胃和十二指肠功能紊乱症候群。现代医学对FD的病因和发病机制尚未完全阐明, 认为FD的发病可能与胃肠动力紊乱、内脏敏感性、胃酸分泌、幽门螺杆菌感染、精神心理等因素密切相关^[1]。围绕着该

■ 研究前沿

近年来, 中医外治法在功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点。对于针灸、穴位注射等有创性外治方法, 患者常因惧怕疼痛而依从性较差。但在FD中医外治法的研究方面还存在一些不足, 多数研究尚限于低水平、小样本的临床疗效观察。故进一步加强对本病病机本质的科学研究, 并探索FD安全、无创的中医外治法具有重要意义。

■ 相关报道

本项目采用周易象数切脉疗法治疗FD, 为本病的治疗提供新的途径, 突破了于双腕寸口部只诊不治的传统局限, 扩大了寸口部治疗的实践应用价值, 可体现该项中医技术的有效性与作用机制. 该项目的完成也有利于推动脾胃病中医外治疗法的发展.

病的治疗, 国内外学者开展了广泛而深入的促胃肠动力药物的开发与研究. 但临床应用^[2]表明, 一些促胃肠动力西药的疗效与使用范围欠理想, 并且存在对中枢神经、循环及其他系统的不良反应, 使临床使用受到限制, FD属中医的“胃痞”、“纳呆”等范畴. 其病在胃, 涉及肝脾. 病因有饮食积滞、七情失和、素体虚弱不同. 中医辨证为基础的内服中药的应用, 解决了许多促胃肠动力药物无法解决的问题, 并避免了西药的不良反应, 但因医者个人辨证水平的差异、中药煎剂的操作繁琐、药物口感的不良, 在一定程度上限制了中药的应用^[3]. 近年来, 中医外治疗法在FD的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点. 我们前期研究^[4-7]发现, 周易象数切脉疗法能够改善FD患者的临床症状, 增强FD患者胃电稳定性, 治疗有效, 且安全、无创, 依从性高. 周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化^[8]. 我们经过多年临床实践, 在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗FD取得了良好的临床疗效, 胃促生长素(Ghrelin)为重要的脑肠肽, Ghrelin主要由胃肠黏膜分泌, 对胃肠动力及胃酸分泌产生一定影响, 是胃肠的促动力激素; 生长激素分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)为Ghrelin的受体, 主要激活磷脂酶C、三磷酸肌醇、蛋白激酶C等发挥生物学效应, 与FD的发病存在密切该关系^[9], 为了进一步探讨周易象数切脉疗法的治疗机制, 我们通过检测治疗前后患者血清Ghrelin及胃体黏膜Ghrelin、GHS-R分子表达, 以深入了解该方法的治疗机制, 为周易象数切脉疗法的临床应用提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2014-08/2016-08在广州中医药大学第一附属医院就诊的FD患者80例, 用随机对照方法, 将FD患者随机分为周易象数切脉治疗组和莫沙必利西药治疗组. 周易象数切脉治疗组40例, 其中男16例, 女24例, 年龄为42.45岁±8.23岁; 西药莫沙必利西药组40例, 其中男18例, 女22例, 年龄为39.52岁±10.53岁; 2组性别构成、年龄无明显统计学差异, 具有可比性.

本研究取患者的知情同意, 通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准. 枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字H20031110).

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参照《功能性胃肠病的罗马III诊断标准》、中华中医药学会脾胃病分会《消化不良中医诊疗共识意见》^[10]相关FD餐后不适综合征内容制定. 临床具有餐后饱胀不适或早饱感, 可伴有上腹胀、嗝气、食欲不振、恶心、呕吐等, 排便后不能缓解, 用药前4 wk内胃镜检查排除胃肠道肿瘤、消化性溃疡等器质性病变, B超检查排除肝胆道等疾病, 并且没有可以解释上述症状的功能性疾病, 诊断前症状出现至少6 mo, 近3 mo满足以上标准.

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准并自愿接受检测; (2)年龄18-60岁; (3)至少2 wk内未服用影响胃肠动力的西药; (4)符合医学伦理学要求. 排除标准: (1)由各种致病因素所引起体温波动较大者; (2)行贲门切除或胃切除术后、糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、肝功能衰竭、甲状腺功能亢进症以及硬皮病等相关系统疾病的患者; (3)某些药物如非甾体抗炎药、选择性环氧合酶2抑制剂、茶碱、口服抗生素和补钾剂等引起消化不良症状者; (4)神经性、精神性疾病患者; (5)妊娠、围产、哺乳期妇女.

1.2.3 分组与治疗: 采用简单随机化(随机数字表)分组方法将80例FD合格受试者以1:1比例. 随机化方法由专人独立操作, 将结果交由研究者执行. 周易象数切脉治疗组: 每天早9-11点(巳时)行周易象数切脉疗法治疗. 受试者采取端坐位, 保持安静休息10 min后, 进行治疗, 室温一般保持在28℃±1℃. 治疗者按照周易象数与寸口部各脏腑对应规律, 制定象数处方: 380.780.10, 按照处方以传统切脉方式循按脉部, 进行切脉操作, 顺序为左寸、右关、双尺, 右关、右关、双尺, 右寸、双尺. 以指腹在每个穴位切按3次, 操作频率为60-90次/min, 力度以患者耐受为度, 控制在0.5-1.2 kg, 予推拿手法参数测定仪进行监测. 同时意念相应象数. 1次/d, 20 min/次, 3 wk为1疗程.

方法机制: 《易·系辞》载: “易有太极,

表 1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达比较 ($n = 40$)

分组	Ghrelin治疗前	Ghrelin治疗后	GHS-R治疗前	GHS-R治疗后
周易象数切脉治疗组	0.86 ± 0.26	1.10 ± 0.29 ^a	0.79 ± 0.33	1.49 ± 0.57 ^a
莫沙必利西药组	0.82 ± 0.21	1.12 ± 0.26 ^a	0.84 ± 0.41	1.43 ± 0.49 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前. GHS-R: 生长激素促分泌物受体.

表 2 2组治疗前后Ghrelin含量检测结果比较 ($n = 40$)

分组	治疗前	第7天	第14天	第21天
周易象数切脉治疗组	2.52 ± 0.56	3.05 ± 0.68 ^a	3.86 ± 0.95 ^a	4.05 ± 1.24 ^a
莫沙必利西药组	2.49 ± 0.48	2.94 ± 0.84 ^a	3.71 ± 0.85 ^a	3.94 ± 1.05 ^a

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^a $P < 0.05$ vs 莫沙必利西药组.

是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦. ”在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应. 易卦、阴阳、五行、五脏特性联系如下: 乾属阳金主大肠、元气, 通手阳明大肠经, 通阳气汇聚之督脉, 先天数为1; 兑属阴金主肺, 通手太阴经, 先天数为2; 离属火主心小肠, 通手少阴、手太阳经, 先天数为3; 震属阴木主肝, 通手足厥阴经, 先天数为4; 巽属阳木主胆, 通手足少阳经, 先天数为5; 坎属水主肾、膀胱, 通足少阴、足太阳经, 先天数为6; 艮属阳土主胃, 通足阳明经, 先天数为7; 坤属阴土主脾, 通足太阴经, 通阴经所汇聚之任脉, 先天数为8. 先天数0, 为元气之数. 故象数处方380.780.10, 便可以火生土, 健脾和胃, 通元调气. 西药治疗组: 每天早8点首次服药. 予枸橼酸莫沙必利分散片5 mg *po, tid*. 3 wk为1疗程.

1.2.4 胃促生长素检测: 采用双抗体夹心ABC-ELISA法, 治疗前及疗程第7、14、21天采用酶联免疫检测法, 测定血清中Ghrelin含量, 操作步骤按照ELISA试剂盒说明书进行.

1.2.5 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA检测: 采用Western blot及RT-PCR方法观察胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA表达变化.

统计学处理 应用SPSS21.0统计分析软件进行统计分析, 计量资料以mean ± SD表示, 采

用 t 检验. 相关性分析采用Spearman相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白及mRNA表达分析 RT-PCR的结果与Western blot结果一致. 治疗前, 血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 2组患者血清Ghrelin、胃体黏膜Ghrelin、GHS-R较治疗前均明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 但2组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1, 图1).

2.2 2组治疗前后Ghrelin含量检测结果比较 治疗后, 2组血清Ghrelin含量与治疗前比较增高显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达的相关性分析 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin mRNA的表达呈正相关($r = 0.727$, $P = 0.002$); 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织GHS-R mRNA的表达亦呈正相关($r = 0.792$, $P = 0.001$, 图2).

3 讨论

FD是由非器质性疾病引起的一组消化不良症候群, 发病率呈逐年上升趋势, FD患者的餐后饱胀不适症状与固体胃排空延迟有关. 表明

■ 创新盘点

本项目应用周易象数切脉疗法治疗FD, 为首创治疗方法. 提出于寸口部切脉治疗及意念象数可以感应相应经脉, 调节其经气, 进而改善脾胃等脏腑功能, 达到治疗目的的观点. 可能与脑肠肽激素Ghrelin及其受体GHS-R的分子表达具有相关性, 为中医临证治疗提供新的思路, 并为深层认识本病提供理论基础.

应用要点

本项目通过对FD患者治疗前后Ghrelin/GHS-R蛋白及mRNA变化的相关性分析,为周易象数切脉疗法治疗FD提供理论依据,并为该疗法在其他功能性胃肠病中的应用奠定理论基础。

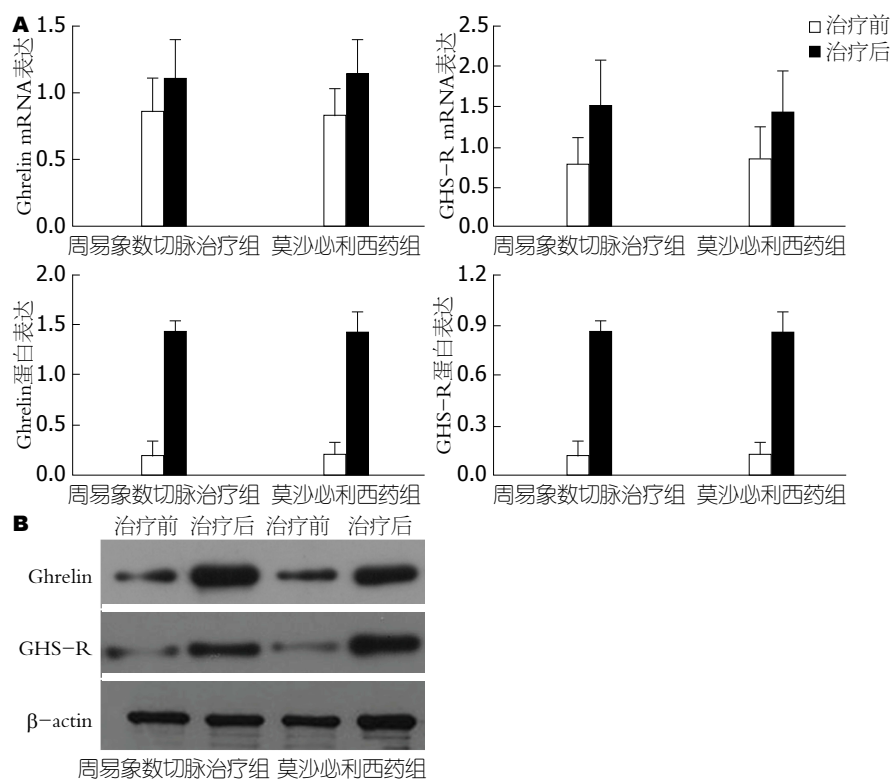


图 1 2组患者胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白、mRNA表达比较. A: 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达; B: 胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R蛋白、β-actin表达. GHS-R: 生长激素促分泌物受体。

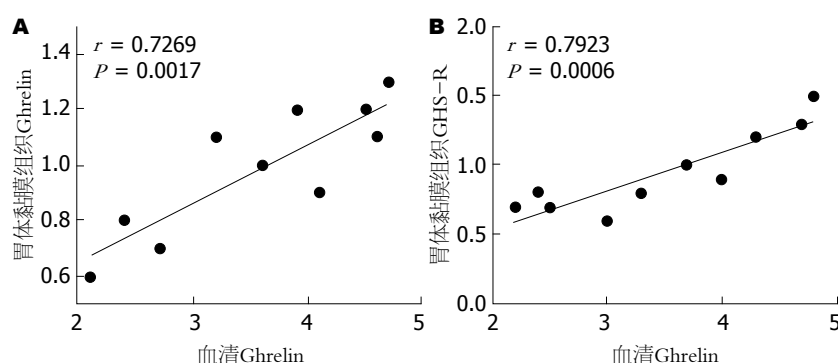


图 2 血清Ghrelin含量与胃体黏膜组织Ghrelin、GHS-R mRNA表达的相关性分析. A: 血清Ghrelin与胃体黏膜组织Ghrelin; B: 血清Ghrelin与胃体黏膜组织GHS-R. GHS-R: 生长激素促分泌物受体。

胃肠动力紊乱在FD, 特别是餐后不适综合征(postprandial discomfort syndrome, PDS)的病理生理中有重要意义, 胃动力下降被认为是PDS的主要病理生理机制. 患者出现的餐后上腹饱胀, 提示消化道动力受损, 从而予以促胃动力药物^[11]. 围绕着该病的治疗, 国内外学者开展了广泛而深入的促胃肠动力药物的开发与研究. 但临床应用^[12]表明, 一些促胃肠动力西药的疗效与使用范围欠理想, 并且存在对中枢神经、循环及其他系统的不良反应, 使临床使用受到限制。

FD属中医的“胃痞”、“纳呆”等范畴. 国内多数中医专家认为本病的发生是多种因素导致脾胃损伤, 脾气虚弱, 运化失司, 内外之邪乘而袭之, 或形成食积、湿热、痰瘀等病理产物, 阻于中焦, 胃中气机郁滞, 升降失常, 导致胃肠运动功能紊乱, 调理脾胃是治疗本病之关键^[13]. 以中医辨证为基础的内服中药的应用, 解决了许多促胃肠动力药物无法解决的问题, 并避免了西药的不良反应, 但因医者个人辨证水平的差异、中药煎剂的操作繁琐、药物口感的不良, 在一定程度上限制了中药的应用。

近年来, 中医外治疗法在FD的治疗中受到广泛关注, 已成为临床研究的热点^[14].

我们临床上应用周易象数切脉疗法, 其方法理论根源于周易、五行等传统文化. 因周易与中医源同而理合, 按照天人合一的传统理论, 演绎宇宙规律的周易理论, 同样适合于对人体生理病理规律的推演, 脏腑与易卦相配构成了人体与时空感应模型, 形成了生命内外同构, 反应了人体生命的时空属性^[15]. 《易·系辞》载: “易有太极, 是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦.” 在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应. 寸口为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口. 故古人今人多以寸口诊脉, 以内窥脏腑经络病变, 决人之生死. 寸口为五脏六腑血气之所终, 亦为五脏六腑气血之所始, 故于寸口操作, 纠急极之偏, 则可通调经络之气, 和顺脏腑之运, 可生死起厄矣. 为此我们新创周易象数切脉治疗之法, 以周易先天之数, 行寸口切脉之法, 谐周身之气血, 调脏腑经络之和顺, 治病于举手之间^[16].

胃肠激素是胃肠运动功能的重要调节因素, 目前认为FD的发病与脑肠轴具有密切的相关性, 其中Ghrelin是近年来发现的脑肠肽, 研究者^[17]认为Ghrelin主要由胃肠黏膜分泌, 是胃肠的促动力激素, 有饥饿觉醒、促进摄食、刺激胃酸分泌的作用, 是GHS-R的第1个具有生物学活性的内源性配体, Ghrelin的受体GHS-R生物学作用广泛, 两者共同存在于脑和胃肠道, 在脑肠内的变化便实现了中枢对胃肠道的调控过程, 能影响胃肠动力及胃酸分泌, 具有促进胃肠运动、改善胃肠功能障碍等作用. 本研究结果显示, 2组治疗后血清Ghrelin含量与治疗前比较增高显著; 治疗后2组同一时间点Ghrelin含量比较, 差异无统计学意义; 治疗后, 2组患者胃体黏膜Ghrelin、GHS-R较治疗前均明显升高. 采用Spearman相关性分析, 结果显示, 血清Ghrelin与胃体黏膜Ghrelin、GHS-R表达呈正相关.

总之, 我们在周易象数理、五行、中医经络及藏象学说等传统理论启发下, 创新应用周易象数切脉疗法治疗FD取得了良好的临床疗

效, 通过对周易象数切脉疗法治疗FD患者的研究结果, 我们可以初步认为周易象数切脉疗法调整脏腑功能平衡的作用与上调胃肠激素Ghrelin释放及胃体黏膜Ghrelin/GHS-R表达升高相关. 该研究结果为周易象数切脉疗法治疗FD提供理论依据, 为该疗法在其他功能性胃肠病中的应用奠定理论基础.

4 参考文献

- 1 Zeng F, Qin W, Liang F, Liu J, Tang Y, Liu X, Yuan K, Yu S, Song W, Liu M, Lan L, Gao X, Liu Y, Tian J. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity. *Gastroenterology* 2011; 141: 499-506 [PMID: 21684280 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.003]
- 2 刘晶, 李峰, 唐旭东, 马捷, 白世敬, 刘艳. 功能性消化不良中医辨证及辨证标准的现代临床文献研究. *世界中医药* 2015; 10: 56-59
- 3 马朝阳, 黄琪, 万文俊, 周利, 唐雷, 王艳富, 罗琴琴, 张婷, 王颖. 辨证针刺对功能性消化不良患者生活质量的影响. *中国针灸* 2014; 34: 125-129
- 4 谢胜. 周易象数切脉疗法治疗功能性消化不良的临床研究. *江西中医学院学报* 2009; 21: 38-40
- 5 谢胜, 张越, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者血浆胃动素的影响. *按摩与康复医学* 2011; 2: 60-61
- 6 张越, 谢胜, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者血清胃泌素的影响. *山西中医* 2012; 28: 27-28
- 7 谢胜, 张越, 周晓玲, 税典奎, 徐宏, 颜春艳, 张云波, 蒋应玲, 罗晓璐. 周易象数切脉疗法对功能性消化不良患者胃电节律的影响. *江西中医药杂志* 2011; 42: 17-18
- 8 贺娟. 从《周易》到《内经》的阴阳观念流变. *北京中医药大学学报* 2008; 31: 811-814
- 9 Kazemi M, Eshraghian A, Hamidpour L, Taghavi S. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 11-16 [PMID: 25653854 DOI: 10.1177/2050640614563373]
- 10 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见(2009). *中国中西医结合杂志* 2010; 30: 533-537
- 11 黄小娟. 莫沙必利与多潘立酮治疗功能性消化不良的临床疗效比较. *医学理论与实践* 2015; 28: 1325-1326
- 12 李德科, 唐荣伟, 赵淑芹. 半夏泻心汤加味配伍吗丁啉辅助治疗功能性消化不良. *中国实验方剂学杂志* 2014; 20: 203-206
- 13 张声生, 李晓玲. 功能性消化不良的中西医研究进展. *首都医科大学学报* 2015; 36: 649-653
- 14 谢胜, 侯秋科, 张越. 中医外治法治疗功能性消化不良研究进展. *河南中医* 2011; 9: 592-593
- 15 谢胜, 张越. 周易象数指针疗法治疗胃脘痛的临床疗效观察. *辽宁中医杂志* 2010; 37: 1797-1799
- 16 王鹏, 欧阳兵. 浅论《周易》对中医学“天人相应”理论形成的影响. *天津中医药* 2003; 20: 41-42
- 17 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato

■名词解释

胃 促 生 长 素 (Ghrelin): 是从大鼠胃中发现的生长激素分泌物质受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的第1个具有生物学活性的内源性配体, 能够促进生长激素分泌, 但又不同于生长激素释放激素/生长抑制素调节途径; 周易象数: 《易·系辞》载: “易有太极, 是生两仪, 两仪生四象, 四象生八卦.” 在这个演变过程中, 生成的乾一、兑二、离三、震四、巽五、坎六、艮七、坤八一因易医以象相系, 按照取象比类的方法, 这些先天八卦之数便与人体脏腑经络的五行属性相对应; 寸口脉: 为脉之大会, 五脏六腑之气血皆行于寸口, 又倚太阴肺脾之功, 诸气又变见于寸口.

■同行评价

本文设计较合理,
研究重点明确,
文字表达流畅,
结论推论较准确.

M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K,
Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A,
Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M,
Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa

T. Evidence-based clinical practice guidelines
for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015;
50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/
s00535-014-1022-3]

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》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <https://www.baishideng.com>

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

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

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

SIgA表达功能及其在肠道疾病的作用

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东, 首都医科大学病理生理学系 北京市 100069

韩渤, 在读本科生, 主要进行消化生理学与临床医学方面的学习与研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81274173, 81673671; 首都中医药研究专项基金资助项目, No. 16zy01; 首都医科大学基础与临床基金资助项目, No. 2015JL55; 首都医科大学创新基金资助项目, No. xsky2015011.

作者贡献分布: 本文综述由韩渤与徐敬东完成; 图片由韩渤与刘玥宏绘制; 仇志强、张子卿及王雪负责部分文献搜集与整理; 徐敬东审核.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学病理生理学系.
xu_jdd@ccmu.edu.cn
电话: 010-83911469

收稿日期: 2017-04-14
修回日期: 2017-05-19
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-07-08

Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases

Bo Han, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Jing-Dong Xu

Bo Han, Yue-Hong Liu, Zhi-Qiang Qiu, Zi-Qing Zhang, Xue Wang, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81274173 and No. 81673671; Capital Special Foundation for Research of Chinese Medicine, No.16zy01; Basic and Clinical Foundation of Capital Medical University, No. 2015JL55; Innovation Foundation of Capital Medical University, No. xsky2015011.

Correspondence to: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutiao You'anmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-19

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) plays an important role in the mucosal immune function and is an important factor to maintain intestinal mucosal homeostasis. Substances secreted by secretory IgA (SIgA) protect immunoglobulins from degradation by proteolytic enzymes. SIgA, together with various immune factors, immune cells, and other immunoglobulins in the intestine, participates in intestinal immunological surveillance, immunological homeostasis, and immune regulation. In this paper, we review the structure, synthesis, transport, and secretory regulation of SIgA as well as the relevant clinical diseases.

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

Key Words: Secretory immunoglobulin A; Gastrointestinal mucosa; Food allergy; Alimentary infection; Stress ulcer; Non-steroidal antiinflammatory drug induced enteropathy

Han B, Liu YH, Qiu ZQ, Zhang ZQ, Wang X, Xu JD. Secretory immunoglobulin A and intestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1757-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1757.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1757>

摘要

免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)在黏膜的免疫功能中起关键作用, 是维持肠道

■背景资料

分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)主要分布在唾液、泪液、肠胃液、乳汁以及呼吸道分泌液, 在肠道黏膜免疫当中起到关键作用. 作为肠黏膜上的主要免疫球蛋白, 他组成了肠道黏膜上的第一道免疫屏障, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体都有抵抗作用. 肠道内其量发生明显的变化时与肠道的某些疾病的发生息息相关.

■同行评议者

高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 唐必光, 教授, 遵义医学院附属医院消化科; 唐勇, 研究员, 成都中医药大学针灸与时间生物学四川省重点实验室

■ 研究前沿

大量研究证实 SIgA 是肠道防止肠道细菌入侵的第一道防线中主要组成成分之一。人的肠道内寄生着大量的细菌和各种病原体, 当这些抗原进入血液循环就会带来潜在危害。而 SIgA 能够与肠道黏液构成一道生物屏障来抵御这些有害物质。SIgA 可聚集潜在和入侵的病原体通过蠕动和黏液纤毛运动将其清除; SIgA 免疫复合体可与肠 Peyer's patch(PP) 中的 M 细胞结合被转运入 PP 内, 与一定数量的 PP 细胞如 DC、T 和 B 淋巴细胞选择性交联, 对局部免疫调节作用导致黏膜中抗炎细胞因子生成。SIgA 还可维持肠道屏障的完整, 目前其细节问题包括分子机制成为临床研究和治疗肠道过敏性发病机制和治疗新方法的新视觉。

黏膜稳态的重要物质。分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 的分泌组分保护免疫球蛋白不被蛋白水解酶降解, SIgA 在肠道内各种免疫因子、免疫细胞以及其他免疫球蛋白的参与下完成肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控。本文主要就肠道中 SIgA 的结构、合成转运、分泌调节、作用和其相关临床疾病的研究进展作一综述。

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

关键词: 分泌型免疫球蛋白 A; 胃肠黏膜; 食物过敏; 胃肠感染; 应激性溃疡; 非甾体类抗炎药肠病

核心提要: 分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 是肠道中重要的免疫调节蛋白, 本文基于肠道中 SIgA 的特殊的“Y”结构、合成转运、多途径分泌调节、作用的最新研究, 尤其是在胃肠感染等疾病的病理生理机制的联系作用, SIgA 成为了一个肠道“卫士”的角色, 在协调肠道固有免疫和参与机体免疫调节的研究进展进行了总结。

韩渤, 刘玥宏, 仇志强, 张子卿, 王雪, 徐敬东. SIgA 表达功能及其在肠道疾病的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1757-1763 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1757.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1757>

0 引言

肠道是机体与外界接触最密切的部位之一, 其富集大量的淋巴组织、淋巴细胞和细胞因子来抵抗侵入肠道内的细菌、病毒、寄生虫以及毒素等有害物质。肠道具有机体最为复杂免疫系统, 而免疫球蛋白发挥不可替代的作用。免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA) 在黏膜的免疫功能中起关键作用, IgA 存在于各种黏液分泌物中。肠道中有大量的蛋白水解酶, 而分泌型 IgA(secretory IgA, SIgA) 的分泌组分能够保护免疫球蛋白不被蛋白水解酶降解, 因此, SIgA 在复杂的胃肠道环境中对肠道有重要的保护作用。本文基于肠道中 SIgA 的结构、合成转运、分泌调节、作用的最新研究, 尤其是胃肠感染等疾病的病理生理机制的联系予以综述。

1 SIgA 的合成与分泌

1.1 SIgA 类型 IgA 是高度糖基化的蛋白质, 主要由 IgA1 和 IgA2 两种形式存在。超过 80% 的血

清 IgA 属于 IgA1, 外分泌液中 IgA1 占总 IgA 的 50%-74%; IgA2 在分泌性肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)的产生量大于非分泌淋巴样器官(脾和外周淋巴结)产生的量, 并可耐受部分相应蛋白酶的分解作用^[1]。由于 IgA 的产生部位和体内分布的特点, 又将 IgA 分成血清型 IgA 和 SIgA^[2]。大多数 IgA 跨膜分泌, 其血清中浓度较低, 在肠腔中的 SIgA 结合在共生菌表面, 以保持肠道环境的稳态, 其又可结合口服入体内的病原体和毒素, 抑制肠道组织非炎症反应的过程^[3,4]。因此, SIgA 在肠道免疫中发挥重要的作用, 而其有着特殊的合成、转运、调节过程。

SIgA 主要位于黏膜下相关淋巴组织, 黏膜相关淋巴组织(mucosal-associated lymphoid tissue, MALT)是由 GALT、气管相关淋巴组织(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)、Peyer's patch(PP)、肠系膜淋巴结(mesenteric lymph node, MLN)、阑尾、泪腺、腮腺、扁桃体和乳腺等相互连接形成的一个免疫应答网络, 又称共同黏膜免疫系统(common mucosal immune system, CMIS)^[5]。他主要由器官性黏膜相关淋巴组织(organized mucosal-associated lymphoid tissue, O-MALT)和弥散性黏膜相关淋巴组织(diffuse lymphoid tissue-mucosal-associated lymphoid tissue, D-MALT)组成^[6]。肠壁内有上皮内淋巴细胞(intestine intraepithelial lymphocyte, iIEL)、固有层浆细胞、淋巴细胞和集合淋巴小结等大量淋巴组织, 这些分泌性抗体是保护肠道上皮细胞防御病原微生物和毒素的第一道防线^[7]。研究^[8]证明少量 M 细胞存在于肠道的滤泡相关上皮(follicle associated epithelium, FAE), 摄取黏膜抗原后通过胞吞转运的方式将其递呈给抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC), T 细胞活化后和黏膜 B 细胞同型转换后, 产生大量的 SIgA 并释放到肠道内, 发挥相应作用^[9]。

1.2 SIgA 的合成转运 迄今为止, 发现固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocyte, LPL)主要由 SIgA 浆细胞和 CD4⁺ Th2 组成。前者能分泌大量 SIgA; 后者能促进 IgA⁺ B 细胞向 IgA 浆细胞分化和成熟。O-MALT 主要由 IgA⁺ 细胞、T 细胞、APC 组成, 当抗原刺激 MALT 或淋巴滤泡、初始 B 细胞后, 经 M 细胞触发巨噬细胞活动增强发挥作用, 其后被固定于肠集合淋巴细胞形成

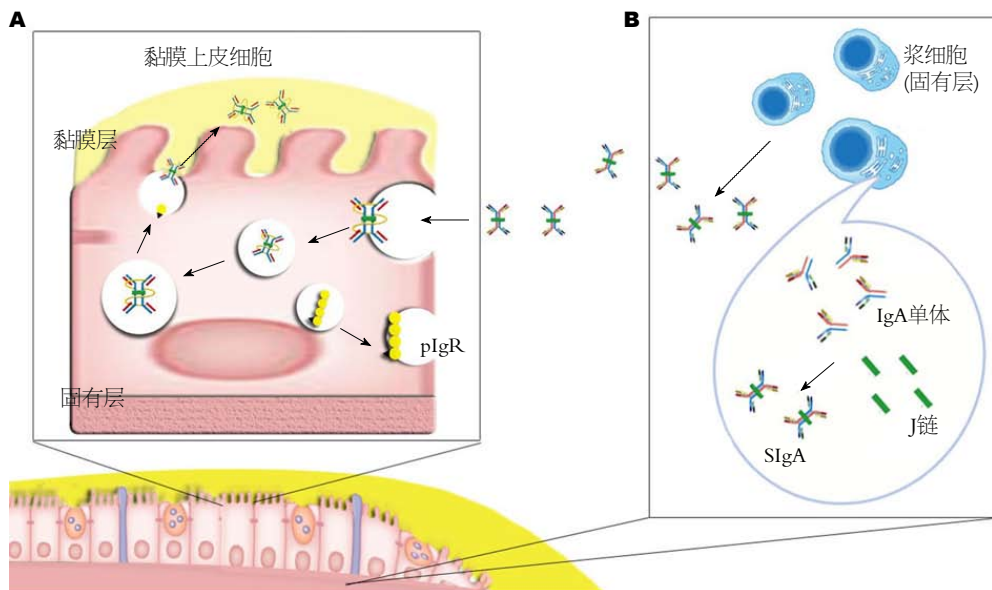


图1 SIgA合成与分泌过程示意图^[1,6,12]。A: 肠黏膜上皮细胞分泌SIgA的过程; B: 浆细胞中单体IgA聚合为二聚体的过程。SIgA: 分泌型免疫球蛋白A; IgA: 免疫球蛋白A。

免疫复合物^[10]; B细胞可在抗原的刺激下不断分裂、分化^[11], 并经淋巴液从胸导管和外周血归巢至黏膜发挥效应。其中富含IgA的浆细胞在免疫应答时可分泌大量的SIgA。肠道在各种抗原刺激和黏膜T细胞产生的细胞因子诱导下, 可加快B细胞类别转换至IgA型细胞。Th2细胞分化过程大致如下: T细胞分泌的TGF- β 、IL-4诱导IgM型B细胞类别转换重组、高频突变为SIgA型B细胞; 也可通过分泌IL-5和IL-6使SIgA型B细胞加快分化成浆细胞产生抗体^[12]。

肠道抗原识别不仅可以诱导产生抗体, 同时还能促进免疫复合物与M细胞有效结合, 其在结合抗原之后会发生空间构象改变, 可能是因为SIgA重链的互补决定区通过变构作用对不同的抗原加以识别^[13]。人体内大部分SIgA是dIgA与pIgR结合并通过pIgR转运后进行跨细胞膜转运进入肠腔; 小部分则以pIgA通过淋巴液进入血液循环^[14]。

1.3 SIgA的特殊结构 两个IgA通过J链相连形成二聚体, 而其在肠道内主要以SIgA的形式存在, SIgA是其二聚体与分泌片段(secretory component, SC)、J链相互结合形成^[15]。SC是主要分布于上皮细胞基底侧膜及游离腔面的胞浆内分子量为83000的糖蛋白, 是从细胞膜上脱落下来的多聚体免疫球蛋白受体(polymeric immunoglobulin receptor, pIgR)的一部分。J链是由淋巴细胞和浆细胞产生相对分子质量为15600的特殊结构。如图1B所示, SIgA特殊的结

构SC、J链的结构与其功能有关: J链在SIgA的合成中起聚合作用, 促使IgA形成双聚体; J链通过二硫键(Cys13:Cys101和Cys109:Cys134)增大pIgA与SC的亲合力^[16]。SC是SIgA合成、分泌和转运的特殊成分, 能防止SIgA水解并增加SIgA的稳定性。如图1A所示穿膜SC/pIgR与J链是“锁与钥匙”关系, 穿膜SC/pIgR与含J链的SIgA紧密结合。SC为细菌黏附提供了很多结合位点, SIgA通过SC的糖类残基与黏膜抗体附着, 从而清除细菌^[17]。研究证明SC在减少肠道毒素毒性上有重要作用, 其机制可能同毒素结合后降低黏附能力有关, 有实验证实^[18]SIgA的重链和SC能与蓖麻子蛋白相连, 减少十二指肠固有层上蓖麻子蛋白的黏附作用, 可以减少蓖麻子的肠道毒性作用。

1.4 SIgA分泌的调节 现在, 新近的研究^[6,11,19,20]提示SIgA的分泌受神经-体液-免疫多重调节, 以保证内环境稳态。如图2所示, 肠道固有层以及CD5⁺B细胞释放的细胞因子IL-4、IL-5、IL-6、IL-10可直接刺激SIgA分泌; 另外TGF- β 、IL-4、IL-5细胞因子通过刺激CD5⁺B细胞和IgA⁺细胞间接促进SIgA的产生; 而且Th2细胞分泌的IL-4、IL-5和IL-6对SIgA的分泌起双重调节。

2 SIgA的功能

SIgA通过物理保护和免疫反应两种方式发挥保护黏膜作用。其主要作用是通过减少肠道黏

■相关报道

IgA是机体重要的免疫物质之一, 其主要功能在于抵御外界抗原如微生物, 对人体黏膜表面的侵袭。SIgA是60年代初Chodircker和Tomasi等首先在外分泌液中发现的一种主要存在于乳汁、胃肠液、呼吸道等外分泌液中的IgA抗体, 是呼吸道、消化道、泌尿生殖道等抵御病原体及有害物质入侵的第一道免疫屏障, 是人体黏膜免疫的最重要抗体。SIgA以多聚体形式存在, 可以直接阻止相应病原黏附于上皮, 达到局部抗感染作用。同时, 最新的研究表明当机体在应急状态时SIgA显著增加, 这一重要发现发表于2017年的*Stress Health*期刊上, 这些研究揭示SIgA与机体状态的关系, 从而有望为与SIgA相关疾病的研究和治疗带来新的思路。

■创新盘点

本文从肠道中SIgA的结构、合成转运、分泌调节、功能以及对胃肠感染、应激性溃疡、非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、肠病重症急性胰腺炎、旋毛虫感染的影响等方面做出了较为完整的叙述;配图并重点阐述了SIgA作为肠道的“卫士”在消化道临床疾病重点作用,并与SIgA的研究作一综述。

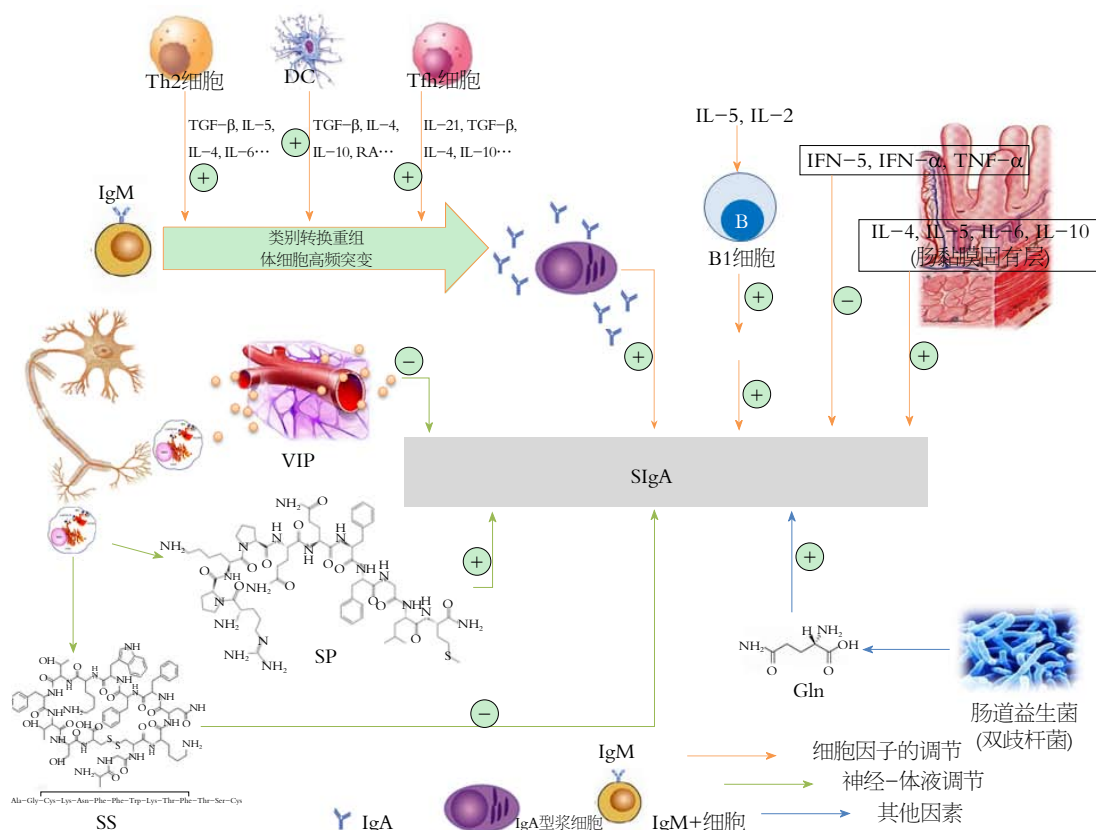


图 2 SIgA分泌的神经-体液-免疫因素调节途径示意图^[9,13]. DC: 树突细胞; TGF-β: 转化生长因子-β; IL: 白介素; IFN: 干扰素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IgM: 免疫球蛋白M; SIgA: 分泌型免疫球蛋白A; VIP: 血管活性肽; SP: P物质; SS: 生长抑素; Gln: 谷氨酰胺。

膜与病原体的直接接触^[21]. SIgA参与肠道生物屏障的构成, 其与病原体结合后通过促进肠道蠕动、绒毛运动、肠道疏松黏液层流动等物理方式抵抗病原体的侵袭; 或通过化学中和与作用与肠道内的酶、肠毒素等相互中和, 在空间时间上双重阻碍病原体与黏膜接触; 另外, SIgA激活巨噬细胞通过APC介导的抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)机制杀灭肠道病原体^[22].

SIgA保护黏膜免受病原体侵袭的另一个重要机制是保持黏膜表面内环境动态平衡^[23], 使肠道共生菌达到相对稳定的状态. 有研究^[24]表明定向敲除SIgA相关基因-J链基因、多聚免疫球蛋白受体基因和IgA重链恒定区基因的片段的动物实验, 动物肠道稳态破坏. 树突细胞(dendritic cell, DC)胞吞的肠道微生物局限于肠系膜淋巴结, 并激活局部特异性免疫应答^[25,26]. SIgA的应答可以调节肠道内环境, 这为研究SIgA与肠道共生菌的关系提供了有效的依据^[27]; 同时SIgA参与过敏反应的调控, 研究^[28]显示潘氏小结在结合过敏原后可

使SIgA产量增多, 其具有较强的中和作用, 起到抑制过敏反应的效果^[29], 降低肠道的易感性, 这或许是肠道的一个重要的自我保护机制。

3 SIgA与肠道疾患

SIgA是一种多效能的抗体, 其含量相对稳定. 当其量发生明显的变化时, 提示可能与肠道的某些疾病的发生相关。

3.1 食物过敏中肠道SIgA的变化 肠道对食物蛋白的局部黏膜免疫应与SIgA有关^[30]. 研究^[31]证实正常儿童肠道中SIgA抗体反应能力较高, 可以抵抗食物致敏原对肠黏膜的侵入, 通过SIgA减轻由病原菌引起的炎症, 激活产生SIgA的B细胞群; 通过SIgA与食物抗原结合也可以促进集合淋巴小结捕获抗原, 增强肠道的免疫屏障功能. 食物过敏儿童体内IgE升高的同时, SIgA介导的免疫级联反应降低. 当肠道双歧杆菌以及乳酸杆菌等肠道益生菌减少^[32], 致使肠道黏膜分泌SIgA的水平下降, 使肠道黏膜屏障不能有效地阻止食物性抗原的入侵, 导致患者血清中出现抗食物蛋白的IgE易诱发肠道过敏反应^[33]. 由此可见, 肠道益生菌对SIgA的作用

不可小觑。

3.2 SIgA与胃肠感染 SIgA和共生菌构成的复合物存在于肠道中^[34], 可以协助肠上皮细胞识别共生菌和病原体^[35]。与病原体相比, 包被SIgA的共生菌可识别、感测和激活不同的上皮细胞和DC, 发挥抗原呈递功能, 有助于宿主辨别有害细菌的侵袭与危害。这表明适当水平的SIgA可以抑制细菌长期刺激引发GALT中黏膜B细胞过度分化与增殖, 以确保调节的持续性, 避免不适当的过度生长^[36,37]。

3.3 SIgA与应激性溃疡的关系 应激是机体受到一定强度刺激时出现的全身性非特异性适应反应。应激性溃疡是一种典型的应激性疾病, 严重应激后往往出现胃肠黏膜糜烂、浅溃疡、渗血等病理学改变。应激反应是生存所必需的复杂网络机制, 由外来神经递质、肽类激素和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的内分泌激素介导的, ENS可直接或间接影响IL的产生, IL参与肠道免疫调节功能^[38]。从免疫学的角度来看, IL-4、IL-5、IL-6等免疫因子可以调节SIgA的分泌, 其过程包括IgM⁺到IgA⁺B细胞的激活和类别转换重组, 其中后者通过T细胞依赖性或非依赖性途径促进IgA合成^[39]。SIgA阻止肠道内的抗原与黏膜上皮黏附, 这是在应激条件下肠道的功能保持完整的重要因素。相反, 如果机体无法抵抗这些抗原, 其能够引起细胞源性的炎症因子的释放, 可以增强黏膜细胞通透性并破坏肠的功能完整性^[9]。此外, 研究^[40]表明直肠切除术后的应激状态, 肠道存在严重的菌群失调, 各种肠道菌群均减少, 同时, 细菌易位可用于评估肠道抵抗微生物的能力, 细菌易位率在切除术后也出现下降, 进一步影响肠道稳态^[41,42]。

3.4 SIgA与非甾体类抗炎药肠病 非甾体类抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)肠病由于NSAIDs的广泛使用, 使得肠道的通透性改变、蛋白丢失、黏膜炎症及出血^[43]。黏膜通透性增加是NSAIDs造成肠道黏膜损害的重要因素, 肠道的黏膜免疫更进一步促进了病情发展^[44]。研究^[45]显示, SIgA在NSAIDs肠病时肠黏膜中的含量降低, 而且其合成、分泌减少, 获得性体液免疫受到损害^[46], 抵御肠腔内病毒、细菌及中和肠道毒素的功能减弱, 肠腔内抗原物质与效应细胞接触引起局部炎症细胞分泌多种细胞因子如IL-1、IL-8,

进一步加重了肠道炎症^[47]。

3.5 SIgA与其他消化疾病 曹新鲜等^[48]发现胃黏膜损害较轻时, 由于在胃黏膜组织中有乙型肝炎抗原物质的靶抗原存在, SIgA分泌增加来清除病原体;

当胃黏膜炎症损害加重, SIgA因黏膜上皮细胞、黏膜下层浆细胞受损而分泌减少。

重症急性胰腺炎时肠黏膜的CD4⁺T细胞数量减少, 导致免疫调节作用及细胞毒作用减弱, 大量血小板和白细胞附着在肠黏膜微血管内皮而减少黏膜血液灌注, 造成肠道淋巴细胞和肠上皮细胞代谢障碍, 导致SIgA分泌减少^[49]。

小鼠感染旋毛虫后肠道内的双歧杆菌的数量明显减少, 但旋毛虫感染造成的细胞因子的大量分泌进一步使得SIgA分泌增加^[50]。

4 结论

SIgA在肠道病原体感染时调节应答的细胞和分子机制成为研究肠道免疫和肠道健康的热点。肠道的SIgA与肠道内其他免疫因子通过多途径参与肠道内的免疫监视、免疫自稳、免疫调控, 从而保证肠道正常生理功能; SIgA在新生儿胃肠病、应激性溃疡等发生、发展和转归过程中是重要的抗体蛋白。由此可见, SIgA为人体肠道名副其实的有力“保护者”, 然而, SIgA的合成、分泌及免疫调节功能当中的更多细节问题还有待发现、研究和探讨。

5 参考文献

- Salerno-Goncalves R, Safavie F, Fasano A, Sztein MB. Free and complexed-secretory immunoglobulin A triggers distinct intestinal epithelial cell responses. *Clin Exp Immunol* 2016; 185: 338-347 [PMID: 27084834 DOI: 10.1111/cei.12801]
- 刘冬妍, 刘沛. 肠道分泌型IgA的成分及功能. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 79-82
- Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol* 2007; 178: 27-32 [PMID: 17182536 DOI: 10.4049/jimmunol.178.1.27]
- Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 603-611 [PMID: 21975936 DOI: 10.1038/mi.2011.41]
- Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 164-170 [PMID: 24500441 DOI: 10.1097/MCO.000000000000033]
- 罗治彬. 肠道黏膜SIgA免疫系统的研究进展. *细胞*

应用要点

胃肠感染、应激性溃疡、NSAIDs肠病重症急性胰腺炎、旋毛虫感染、慢性乙型肝炎病毒感染合并胃黏膜病变是临床常见病、多发病, 在其检查与诊治过程中, 可以考虑SIgA的重要提示作用, 帮助诊断和判断转归。

■名词解释

SIgA: 分泌型免疫球蛋白A, 在肠道黏膜免疫当中起到关键作用, 作为肠黏膜上的主要免疫球蛋白, 他是肠道黏膜上的第一道防线, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体都有抵抗作用. SIgA主要分布在唾液、泪液、肠胃液、乳汁以及呼吸道分泌液.

- 与分子免疫学杂志 2001; 13: 40-43
- 1 湛先保, 洪南. 肠道微生态系统与肠黏膜免疫关系研究进展. 医学研究生学报 2014; 27: 444-446
- 2 赵雪, 张辉, 刘禹, 李维, 郭风, 付志玲, 杨艳红, 吴天成, 郑鑫. 分泌型IgA对肠道黏膜免疫的研究进展. 中国畜牧兽医 2013; 40: 96-99
- 3 Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009; 70: 505-515 [PMID: 19906191 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02319.x]
- 4 Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity* 2008; 28: 740-750 [PMID: 18549797 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.05.001]
- 5 王晓东, 黄志华. SIgA在肠道免疫中的作用. 国际消化病杂志 2006; 26: 339-341
- 6 Boullier S, Tanguy M, Kadaoui KA, Caubet C, Sansonetti P, Corthésy B, Phalipon A. Secretory IgA-mediated neutralization of *Shigella flexneri* prevents intestinal tissue destruction by down-regulating inflammatory circuits. *J Immunol* 2009; 183: 5879-5885 [PMID: 19828639 DOI: 10.4049/jimmunol.0901838]
- 7 Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, Edelman L, Sansonetti PJ, Corthésy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 2002; 17: 107-115 [PMID: 12150896 DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00341-2]
- 8 Macpherson AJ, Köller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol* 2015; 36: 460-470 [PMID: 26169256 DOI: 10.1016/j.it.2015.06.006]
- 9 Xiong N, Hu S. Regulation of intestinal IgA responses. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 2645-2655 [PMID: 25837997 DOI: 10.1007/s00018-015-1892-4]
- 10 Johansen FE, Braathen R, Brandtzaeg P. Role of J chain in secretory immunoglobulin formation. *Scand J Immunol* 2000; 52: 240-248 [PMID: 10972899 DOI: 10.1046/j.1365-3083.2000.00790.x]
- 11 Royle L, Roos A, Harvey DJ, Wormald MR, van Gijlswijk-Janssen D, Redwan el-RM, Wilson IA, Daha MR, Dwek RA, Rudd PM. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems. *J Biol Chem* 2003; 278: 20140-20153 [PMID: 12637583 DOI: 10.1074/jbc.M301436200]
- 12 Mantis NJ, Farrant SA, Mehta S. Oligosaccharide side chains on human secretory IgA serve as receptors for ricin. *J Immunol* 2004; 172: 6838-6845 [PMID: 15153502 DOI: 10.4049/jimmunol.172.11.6838]
- 13 Suzuki K, Nakajima A. New aspects of IgA synthesis in the gut. *Int Immunol* 2014; 26: 489-494 [PMID: 24872116 DOI: 10.1093/intimm/idx059]
- 14 Cao AT, Yao S, Gong B, Elson CO, Cong Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis. *J Immunol* 2012; 189: 4666-4673 [PMID: 22993206 DOI: 10.4049/jimmunol.1200955]
- 15 Diehl GE, Longman RS, Zhang JX, Breart B, Galan C, Cuesta A, Schwab SR, Littman DR. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494: 116-120 [PMID: 23334413 DOI: 10.1038/nature11809]
- 16 Macpherson AJ, Hunziker L, McCoy K, Lamarre A. IgA responses in the intestinal mucosa against pathogenic and non-pathogenic microorganisms. *Microbes Infect* 2001; 3: 1021-1035 [PMID: 11580989 DOI: 10.1016/S1286-4579(01)01460-5]
- 17 Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. Gut TFH and IgA: key players for regulation of bacterial communities and immune homeostasis. *Immunol Cell Biol* 2014; 92: 49-56 [PMID: 24100385 DOI: 10.1038/icb.2013.54]
- 18 Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904 [PMID: 20664075 DOI: 10.1152/physrev.00045.2009]
- 19 Alarcón P, González M, Castro É. [The role of gut microbiota in the regulation of the immune response]. *Rev Med Chil* 2016; 144: 910-916 [PMID: 27661555 DOI: 10.4067/S0034-98872016000700013]
- 20 Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, Kirundi JK, Stoel M, Heikenwalder M, Cahenzli J, Velykoredko Y, Balmer ML, Endt K, Geuking MB, Curtiss R, McCoy KD, Macpherson AJ. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science* 2010; 328: 1705-1709 [PMID: 20576892 DOI: 10.1126/science.1188454]
- 21 雷秋成, 王新颖. 胰高血糖素样肽-2与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3736-3741
- 22 Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008; 63: 882-890 [PMID: 18588554 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01673.x]
- 23 Smits HH, Gloudemans AK, van Nimwegen M, Willart MA, Soullie T, Muskens F, de Jong EC, Boon L, Pilette C, Johansen FE, Hoogsteden HC, Hammad H, Lambrecht BN. Cholera toxin B suppresses allergic inflammation through induction of secretory IgA. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 331-339 [PMID: 19404246 DOI: 10.1038/mi.2009.16]
- 24 李斐, 黎海芪. 卵清蛋白致敏小鼠肠道黏膜sIgA抗体反应的实验研究. 中华儿科杂志 2006; 44: 294-298
- 25 Yang X, Twitchell E, Li G, Wen K, Weiss M, Kocher J, Lei S, Ramesh A, Ryan EP, Yuan L. High protective efficacy of rice bran against human rotavirus diarrhea via enhancing probiotic growth, gut barrier function, and innate immunity. *Sci Rep* 2015; 5: 15004 [PMID: 26459937 DOI: 10.1038/srep15004]
- 26 Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014; 112: 30-40 [PMID: 24774670 DOI: 10.1017/S0007114514000609]
- 27 王挺. 食物过敏患儿肠道菌群及sIgA含量的研究. 中国微生态学杂志 2009; 21: 561-564
- 28 Lindner C, Wahl B, Föhse L, Suerbaum S, Macpherson AJ, Prinz I, Pabst O. Age, microbiota, and T cells shape diverse individual IgA repertoires in the intestine. *J Exp Med* 2012;

- 209: 365-377 [PMID: 22249449 DOI: 10.1084/jem.20111980]
- 35 Sansonetti PJ. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 8-14 [PMID: 21150896 DOI: 10.1038/mi.2010.77]
- 36 Sun Q, Shang Y, She R, Jiang T, Wang D, Ding Y, Yin J. Detection of intestinal intraepithelial lymphocytes, goblet cells and secretory IgA in the intestinal mucosa during Newcastle disease virus infection. *Avian Pathol* 2013; 42: 541-545 [PMID: 24087844 DOI: 10.1080/03079457.2013.845292]
- 37 Corthésy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 661-665 [PMID: 23201924 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.012]
- 38 de Jonge WJ. The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 630159 [PMID: 23691339 DOI: 10.1155/2013/630159]
- 39 Cerutti A. The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 421-434 [PMID: 18483500 DOI: 10.1038/nri2322]
- 40 楼翔. 直肠癌切除术后肠道菌群及SIgA含量的变化研究. *中国中西医结合消化杂志* 2015; 23: 40-43
- 41 Liu D, Jiang XY, Zhou LS, Song JH, Zhang X. Effects of Probiotics on Intestinal Mucosa Barrier in Patients With Colorectal Cancer after Operation: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3342 [PMID: 27082589 DOI: 10.1097/MD.0000000000003342]
- 42 李海波. 双歧杆菌三联活菌胶囊对结直肠癌术后患者血浆D-乳酸和粪便S-IgA含量的影响. *中国药师* 2015; 18: 787-789
- 43 Xun W, Shi L, Zhou H, Hou G, Cao T, Zhao C. Effects of curcumin on growth performance, jejunal mucosal membrane integrity, morphology and immune status in weaned piglets challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 46-52 [PMID: 25937483 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.038]
- 44 Dai YC, Zheng L, Zhang YL, Chen X, Chen DL, Tang ZP. Effects of Jianpi Qingchang decoction on the quality of life of patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96: e6651 [PMID: 28422869 DOI: 10.1097/MD.0000000000006651]
- 45 肖源, 车筑平, 程华, 杨红静, 谭庆华. NSAIDs肠病大鼠回肠SIgA、IL-1 β 、IL-8、IL-10水平及树突状细胞数的变化. *贵州医科大学学报* 2016; 41: 1064-1067
- 46 王旭霞, 王景杰, 朱少君, 赵曙光, 秦明. 肠道SIgA含量的变化与溃疡性结肠炎相关性的分析研究. *西南国防医药* 2007; 17: 698-700
- 47 史婧奕, 吕志宝. 肠屏障功能障碍与新生儿坏死性小肠结肠炎. *国际儿科学杂志* 2015; 42: 427-430
- 48 曹新鲜, 李佳, 罗亚文, 陈应华, 冉燕. 慢性HBV感染合并胃黏膜病变时胃黏液sIgA的变化及其意义. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 256-260
- 49 郑晓博, 邹洪, 伍松, 唐均成, 文艺, 冯梨, 陈振宇, 张少华, 汤礼军. 重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障功能损伤及早期腹腔引流对其影响的实验研究. *世界科技研究与发展* 2013; 35: 739-744
- 50 Wang L, Wang X, Bi K, Sun X, Yang J, Gu Y, Huang J, Zhan B, Zhu X. Oral Vaccination with Attenuated *Salmonella typhimurium*-Delivered TsPmy DNA Vaccine Elicits Protective Immunity against *Trichinella spiralis* in BALB/c Mice. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004952 [PMID: 27589591 DOI: 10.1371/journal.pntd.0004952]

同符评价

本文从不同的角度叙述了肠道中SIgA的结构、合成转运、分泌调节、作用; 描述了SIgA与肠道疾患的关系. 从新的角度阐明SIgA分泌的调节特性, 特别提出SIgA和共生菌构成的复合物在肠道免疫中相关性以及与临床相关疾病的联系是肠道健康的作用不容小觑, 值得广大临床医师及基础研究者阅读.

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.

肠黏液屏障在肠道中的作用

李冰, 于岩波

■背景资料

肠道微生物从小肠上端呈阶梯型增长, 至远端结肠每克粪便有 10^{12} 细菌, 但其很少有病原微生物的入侵, 这得益于肠道存在有效的防御系统。肠黏液屏障是这个防御系统的“前线”, 它能够阻止细菌或毒素到达上皮, 同时他还辅助肠黏膜发挥免疫功能, 这些发现或许能为多种肠道疾病的发生发展带来突破性认识。

李冰, 于岩波, 山东大学齐鲁医院消化内科 山东省济南市 250012

李冰, 在读硕士, 主要从事功能性胃肠病及炎症性肠病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. NSFC81670486。

作者贡献分布: 本文综述由李冰完成; 于岩波审校。

通讯作者: 于岩波, 副主任医师, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院消化内科。

yuyanbo2000@126.com

电话: 0531-82166095

收稿日期: 2017-04-17

修回日期: 2017-05-19

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-07-08

Role of mucus barrier in the gut

Bing Li, Yan-Bo Yu

Bing Li, Yan-Bo Yu, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. NSFC81670486.

Correspondence to: Yan-Bo Yu, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. yuyanbo2000@126.com

Received: 2017-04-17

Revised: 2017-05-19

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-07-08

Abstract

The intestinal epithelium is coated by gel-like network mucus layers composed of mucins.

MUC2 is the main component of mucins, and it can maintain the structural stability and resistance of the mucus barrier. Mucins are continuously produced by Goblet cells through basic and regulated secretion. In this way, the mucus layers are replenished and the defense function is maintained. It has been reported that the properties of the mucus layers depend on the gut microbiota. The mucus layers are impervious to bacteria to protect the intestinal epithelium from unwanted substances and organisms. Recent studies suggest that the malfunction of the mucus barrier may play an important role in the development of many gastrointestinal diseases, such as infectious colitis, inflammatory bowel disease, cystic fibrosis, and colorectal tumors. Therefore, mucins might become a new target for the therapy of gastrointestinal diseases.

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

Key Words: Intestinal mucus barrier; Mucin; Goblet cells; Intestinal microbiota

Li B, Yu YB. Role of mucus barrier in the gut. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1764-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1764>

摘要

肠黏液屏障是覆盖在肠上皮表面的由黏蛋白构成的凝胶型网状结构。MUC2是黏蛋白的主要成分, 其特殊结构能保障黏液屏障的结构稳定性和抗性。杯状细胞能通过基础及调节分泌途径生成黏蛋白来维持和更新肠

■同行评议者

刘鹏飞, 主任医师, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科; 迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科

黏液层, 肠道菌群也是黏液的组成、厚度及黏液屏障通透性功能形成的关键因素。肠黏液屏障能防止腔内细菌接触上皮, 发挥抗感染作用, 调节肠道免疫与外来刺激之间的平衡。而黏液屏障的结构和功能受损在感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化、肿瘤等多种肠道疾病的发生发展中也起重要作用, 或许会成为疾病治疗的新靶点。

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

关键词: 肠黏液屏障; 黏蛋白; 杯状细胞; 肠道菌群

核心提要: 肠道表面覆盖了一层由黏蛋白构成的保护性黏液层, 其生成、调节、破坏等很大程度上与杯状细胞的功能状态有关。黏液层发挥重要的防御作用, 其结构及功能的完整性受损, 或许成为多种肠道疾病的发病机制之一。

李冰, 于岩波. 肠黏液屏障在肠道中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1764-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1764.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1764>

0 引言

肠道黏膜是将机体内部环境和肠腔内环境分开的复杂结构, 包括机械屏障、化学屏障、生物屏障及免疫屏障。一旦这个屏障的完整性被破坏, 外源性有害物质(细菌、毒素等)可侵犯宿主肠道组织, 造成炎症和组织损伤。表层的机械屏障包括从血管内皮到上皮细胞内衬的细胞和基质组分, 以及凝胶状的黏液层。肠上皮细胞是机械屏障功能的主要执行者, 能阻止绝大多数亲水溶质的吸收。黏液屏障则覆盖在上皮细胞表面, 作为固有防御系统的“前线”, 防止病原微生物和毒素到达上皮表面^[1]。本文将对肠黏液屏障的组成、调节、功能及其在疾病中的作用作一综述, 以求对肠黏液屏障有更深入的认识。

1 肠黏液屏障的组成

1.1 肠黏液屏障的分布 肠黏液屏障是覆盖在黏膜内侧的凝胶型网状结构, 隔离上皮与肠腔内容物以起到保护作用。黏液层在小肠和大肠中的分布是有差别的。小肠黏液仅有一层, 不易黏附, 其孔径较大可允许细菌样大小的物质透过^[2]。大肠黏液有两层, 外层又被称为“疏松黏

液层”, 可为共生菌的新陈代谢提供能量, 是细菌定植的部位; 而内层由复层黏液组成, 附在上皮细胞表面, 其孔径很小能以“过滤器”形式阻止微生物的渗入^[3]。小肠和大肠黏液层的分布可归因于其微生物定植的变化, 而小肠黏液层及大肠外部黏液层特性可以为不同结构微生物提供优选的定植部位, 这种复杂的组织特异性黏液系统, 可以满足食物消化吸收同时免受微生物侵袭的多种需求。

1.2 肠黏液屏障的成分 肠黏液屏障主要由黏蛋白(主要是MUC2)、水、无机盐、免疫分子和促进致病菌清除的抗菌肽等组成。黏蛋白是其重要组成部分, 主要由杯状细胞分泌, 是一种高度糖基化的大分子蛋白。他可分为两类: 一类是分泌型黏蛋白(包括MUC2、MUC5AC、MUC5B和MUC6-7等), 形成巨大聚合物网, 表达于整个消化道; 另一类是膜结合型黏蛋白(包括MUC1、MUC3-4、MUC13和MUC17等), 覆盖于肠上皮细胞表面, 是分泌型黏蛋白(主要是MUC2)网络的锚^[4], 在上皮修复和黏膜愈合中也起到一定作用^[5]。而这些作用也需在患者中进一步证实, 以评估其在减弱上皮侵蚀及溃疡治疗的潜力。

MUC2是分泌型黏蛋白的主要成分, 具有网状结构外观, 并可通过非共价和共价机制进一步交联。因此, 由MUC2组成的黏液凝胶具有良好的结构稳定性^[6]。黏蛋白单体在杯状细胞内质网经二硫键连接成二聚体并被移送至高尔基体发生氧化糖基化, 形成分泌颗粒储存于杯状细胞。释放后的黏蛋白通过C-端二聚化或N-端三聚化形成聚合物网构成黏液层的骨架。MUC2的半胱氨酸残基高度糖基化, 可提高亲水性, 对肠黏膜起到润滑作用, 减少肠上皮细胞所受的机械应力。MUC2的寡聚糖链结构为肠内正常菌群提供黏附结合位点, 协助益生菌在肠内定植, 同时益生菌能通过增加黏蛋白的分泌量来增强肠黏液屏障功能, 减少致病菌黏附。该结构还能为分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, SIgA)及抗菌肽提供结合位点, 辅助肠黏膜免疫屏障发挥作用^[7]。这也表明MUC2是黏液层的核心结构, 不仅形成其网状、黏性、凝胶状的特殊结构, 也赋予他重要的宿主防御功能。

2 肠黏液屏障的调节

2.1 肠黏液层的维持 填充于杯状细胞的黏液颗

■ 研究前沿

研究表明肠道菌群与肠黏液屏障之间存在复杂的互动机制。肠黏液屏障是防止细菌侵入的第一道防线, 发挥抗感染作用; 同时肠道菌群是黏液的组成、厚度以及黏液屏障通透性形成的关键因素。肠黏液屏障组成及功能的变化也成为感染性疾病、炎症性肠病、囊性纤维化及肠道肿瘤的发病机制之一, 但这种复杂的分子机制及基于这种机制的治疗新思路还有待研究。

■ 相关报道

由MUC2黏蛋白构成的内黏液层能有效防止细菌及毒素到达上皮表面,其结构和功能的完整性是黏膜屏障发挥防御作用的重要因素。自发性结肠炎的小鼠模型和溃疡性结肠炎患者的黏液层均受到不同程度的破坏,而黏膜上皮也表现出不同程度的炎症。*Gut*上发表的这篇文章揭示了结肠黏液屏障破坏后细菌长期积聚在黏膜上皮从而激发了强烈的炎症反应,这有望为疾病的研究和治疗带来新的思路。

粒通过两种方式进行分泌,即基础分泌和调节分泌。基础分泌是低水平的持续性分泌。肠黏液屏障的维持主要是由杯状细胞定期进行基础分泌完成的,通过黏蛋白颗粒的连续融合和释放实时修复由于侵蚀、消化和食糜流动而损伤的黏液层。小肠绒毛和结肠上皮杯状细胞黏蛋白合成后不经储存而释放较快,而肠道隐窝的黏液由于黏蛋白颗粒积聚而释放较慢^[8]。

调节分泌是在外源性刺激下,构成杯状细胞的大多数囊泡膜融合,黏蛋白颗粒快速、大量释放。药物、机械性刺激、次级胆汁酸及长链脂肪酸等均会影响黏液的分泌。次级胆汁酸可通过多条信号通路上调HM3肿瘤细胞MUC2的表达^[9]。饱和长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFA)可增强杯状细胞分化和MUC2合成,而不饱和LCFA会减少分泌黏蛋白合成,且饱和LCFA比饱和LCFA更易诱导黏液层改变和促炎反应^[10]。

细胞因子如血管活性肠肽、前列腺素和脂多糖等能诱导MUC2基因转录,使其分泌增加。 Ca^{2+} 调节剂如乙酰胆碱和组胺是黏液分泌的有效诱导剂。乙酰胆碱主要作用于小肠隐窝中的杯状细胞,促进存储的黏蛋白颗粒库排空;组胺能诱导结肠黏液分泌^[11]。前列腺素 E_2 在大鼠结肠、小鼠小肠以及人结肠中均可诱导黏液分泌^[11],机制可能与cAMP和 Ca^{2+} 依赖性信号通路有关。

2.2 肠道菌群 肠道菌群对黏液的组成和厚度有很大影响,也是黏液屏障通透性功能形成的关键因素。研究^[12]表明相比于传统喂养的小鼠,无菌小鼠的杯状细胞数目减少且体积缩小,黏液层变薄。当无菌小鼠被脂多糖和肽聚糖刺激时,黏液层的性质会有明显改善^[13]。某些菌群可以诱发低通透性的内部黏液层的形成,而其他菌群可能具有相反的效果,如产芽胞菌更易诱发低通透性的黏液层,而变形杆菌、脱硫弧菌、含硫还原菌等更易诱发高通透性的黏液层^[12]。部分细菌还可妨碍黏液发育,影响黏液层形成;促进黏液的降解,增加黏液屏障通透性^[14]。这种复杂的宿主-细菌相互作用机制可能是细菌产物通过黏液层扩散而影响黏液分泌^[15]。宿主对细菌的反应也较持久,小鼠的大多数细菌被抗生素消除3 wk后,其内部黏液层依然维持低通透性^[16]。这也暗示了宿主和微生物之间的肠道作用是个复杂、程序化的系统。

3 肠黏液屏障的功能

3.1 抗感染作用 肠黏液屏障隔离细菌与上皮接触,在抗感染中具有重要的作用。内黏液层通透性增高的动物自发性结肠炎易感性增加,活动性溃疡性结肠炎患者也具有高通透性的黏液层^[17]。病原体被黏液截留才能起到隔离作用,黏液可以通过几种方式与细菌结合:(1)细菌可被捕获在MUC2网络的筛孔中,限制其扩散;(2)黏蛋白可能具有CysD结构域形成的疏水性能;(3)黏蛋白的聚糖可结合具有聚糖结构特异性黏附素的细菌。此外,黏液可以减慢细菌的穿入并且通过持续更新把细菌推向肠腔。潘氏细胞和肠上皮细胞分泌到黏液层的抗菌肽有助于其隔离作用^[18]。黏液可以将抗菌肽集中在上皮表面,这也与前述肠道黏液层分布相符合,小肠黏液未黏附到上皮,而黏液分泌后与抗菌肽、溶菌酶结合可以进一步增强细菌与宿主的分离。没有黏液,抗菌肽会很快被稀释并释放入肠腔,因此抗菌作用从上皮细胞到肠腔呈梯度下降。

肠道炎症时,黏液分泌增加以防止病原体入侵并恢复肠黏液屏障功能。此时杯状细胞通过复合胞吐作用加速释放黏蛋白颗粒,而胞吐作用的失调也会造成杯状细胞的耗竭^[19]。此外,细菌能增加TLR配体浓度并激活结肠隐窝开口的“前哨”杯状细胞,通过TLR和myD88信号通路介导的NLRP6炎症小体等募集邻近的杯状细胞并诱发MUC2的共分泌,将入侵的细菌冲回到肠腔^[20]。至此,杯状细胞可为肠道黏膜上皮细胞“站岗放哨”,通过黏液增强其抗菌作用。

3.2 免疫作用 肠黏液层为SIgA提供结合位点,维持能发挥抗菌效应的SIgA浓度。黏液屏障受损时,细菌可直接进入上皮,活化细胞内外先天免疫传感器(如NLRP6、TLR、NOD等),触发促炎白细胞亚群的募集和活化,特别是中性粒细胞、巨噬细胞及CD4 T细胞亚群,甚至可能移位至肠黏膜导致局部或全身性炎症应答^[8]。白介素-10(interleukin-10, IL-10)可调节黏蛋白合成和折叠,直接影响黏液性质^[21],IL-10缺陷小鼠结肠黏液层MUC2合成减少,屏障通透性明显增加^[17]。

当抗原入侵导致肠黏液屏障受损时,快速重建机制涉及其免疫功能。MUC2包裹接触肠上皮的细菌或内毒素后可被树突状细胞摄取,

减少促炎因子产生; MUC2也可通过树突状细胞诱导IL-10和其他免疫抑制因子的表达^[22]. 这种重建先于完整的组织病理学恢复, 如糖基化的MUC2在肠道炎症期间已开始修复过程.

肠道黏液层的动态性质及其与肠道微生物群和局部免疫系统的调节作用十分复杂. 肠腔黏液层的不同分布、炎症期间黏蛋白的多效性都说明肠黏液屏障不仅仅是个独立的组件, 且与肠黏膜物理及免疫屏障密切相关. 而细菌滞留在黏液的时间和空间分布, 及其与局部免疫系统的相互作用是仍是未来研究的挑战.

4 肠黏液屏障与疾病

4.1 肠道感染

大多数肠道感染的急性期会诱导黏蛋白的合成与分泌, 大量快速的黏液分泌不仅促进病原体的排出, 且能保持黏液层的完整性. 而慢性感染会造成杯状细胞的损耗^[23].

肠道寄生虫也可破坏黏液防御屏障, 如溶组织内阿米巴分泌的半胱氨酸蛋白酶可以破坏黏蛋白聚合物网络^[24], 鞭虫分泌的丝氨酸蛋白酶作用于MUC2的N-末端聚合结构域, 导致其解聚破坏黏液网络^[25]. 为了应对感染, 杯状细胞和黏蛋白发生改变, 包括杯状细胞增生、黏蛋白分泌增加以及黏蛋白性质改变(如中性变为酸性, 末端糖基改变等)^[23]. 增加的黏液可能会捕获寄生虫, 防止其附着于上皮表面, 抑制其运动及生存能力. 如鼠鞭虫促使黏蛋白发生糖基化和硫酸化改变以抵抗其排泄产物对黏蛋白的降解作用^[26]. 实验性蠕虫感染表现出由Th2免疫应答介导黏液分泌增加和黏液屏障物理性状改变, 有助于蠕虫排出和保护肠黏膜^[27]. 这表明免疫系统在调节肠道杯状细胞增生和黏蛋白产生中起重要作用, 而且这种免疫介导的变化可以增强宿主防御作用.

沙门氏菌触发干扰素- γ 受体信号释放黏液到肠腔影响黏液填充的囊泡的产生^[19]. 艰难梭状芽胞杆菌感染患者肠道MUC2产生减少及黏液寡糖组成改变可引发细菌定植^[28]. 福氏志贺菌可影响MUC的基因转录、蛋白糖基化及其分泌^[29]. 细菌产物也可以直接破坏肠黏液屏障, 如硫化物可以有效地减少黏液中的二硫键, 从而裂解MUC2网络^[30]. 轮状病毒感染的鼠模型也有MUC2表达的上调和黏蛋白结构的改变^[31]. 网络结构破坏后黏液层表现出更低的黏度和

更高的通透性, 使得肠腔中的毒素和细菌与上皮接触, 诱导损伤和免疫应答.

4.2 炎症性肠病

黏液屏障功能受损可能是炎症性肠病的发生发展中的重要因素. 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者杯状细胞数目减少和体积缩小, MUC2分泌减少, 黏液层变薄且不连续^[32]. 杯状细胞过快损耗, 电镜可以观察到部分合成或折叠错误的黏蛋白在内质网内堆积, 这会引起细胞内质网应激, 导致成熟黏蛋白分泌减少^[26]. 此外, UC患者黏液层不仅聚合式黏蛋白比例显著降低, 黏蛋白结构也发生变化, 表现为糖基化减少、寡糖侧链缩短^[33]以及硫酸化程度降低^[34], 以致黏液黏度降低、黏液屏障受损以及炎症易感性增加^[35,36]. 由于黏液屏障受损, 结肠黏膜可检测到更多细菌. 当细菌数量超过稳态阈值, 强烈的免疫反应被激活, 黏液分泌增加便作为清除细菌以恢复稳态的方式. 这种黏液层形成以及性质改变或许能成为新的UC的病理生理模型, 为该病的发病机制提出新的见解.

克罗恩病患者由于细胞因子的刺激作用, 黏液层的厚度增加, MUC2分泌增加, 但其糖链缩短及唾液酸化增加^[37,38]. 总的效果是黏液屏障的黏弹性下降、功能减弱.

4.3 囊性纤维化

囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的基因突变引起的遗传性疾病. CFTR是跨上皮转运氯离子和碳酸氢盐的阴离子通道. 氯化物能保护小肠免受细菌侵袭. 碳酸氢盐通过螯合游离钙及与黏液网状结构结合的钙, 分散与钙离子交联的黏液凝胶, 加速黏蛋白矩阵的扩张, 增强黏蛋白扩散能力, 对黏蛋白的成熟起重要作用. 高浓度的碳酸氢盐促进MUC2的解折叠, 暴露金属内肽酶蛋白 β 切割位点, 使黏蛋白从杯状细胞黏附中释放^[39]. 这种黏液释放机制受细菌暴露调控, 在小肠对细菌处理上有重要作用. CF患者小肠中功能性氯化物和碳酸氢盐通道缺失, 黏蛋白释放受限, 不能通过蠕动运动向前移动发生阻塞, 便引起细菌过度生长. 这也表明小肠黏液系统对捕获并转移细菌使其离开宿主表面的重要性.

CFTR能保障有序的杯状细胞胞吐作用. CF患者杯状细胞颗粒解聚和胞吐之间存在明显的不协调, 且黏蛋白颗粒呈碱性, 这既不利

■ 创新盘点

本文从肠道黏液屏障的组成、性质、调节、作用及与疾病的关系方面做出层次上及逻辑上较清晰、完整的叙述, 尤其对肠黏液屏障形成与肠道菌群的关联进行创新性总结, 以及对肠黏液屏障与疾病的关系做出较系统完整的阐述.

应用要点

研究表明在多种肠道疾病中,黏液层的黏蛋白均发生数量、结构及功能的变化,而这种变化既可以作为疾病诊断及预后的重要指标,其调节机制对疾病新型治疗方法的发展也有重要意义。这也需要科研工作者进一步探讨黏液层成分的意义,以及黏液层、肠道菌群、上皮细胞及免疫系统之间复杂的相互作用。

于黏蛋白聚合,也会减慢胞吐速率^[40]。CF患者杯状细胞腔内还会形成黏液泡和异位颗粒,黏液泡的形成导致黏液滞留,异位颗粒则影响腔内抗原提呈至树突状细胞从而诱发肠道炎症^[41]。

4.4 结直肠癌 黏液屏障受损能够活化菌群调节的caspase-1依赖的炎症小体,促进炎症相关的结肠癌的发生^[35]。黏蛋白表达异常与结直肠癌相关。结直肠癌组织中MUC2和MUC3的表达水平明显下降,且与癌灶的淋巴转移、血管浸润和肿瘤分化呈负相关^[42],MUC2表达缺失也是不良结局的预测因子^[42,43]。癌组织中MUC5AC、MUC6高表达的患者有更长的无进展生存期和癌症特异性存活期^[42,44]。虽然MUC5AC和MUC6预示着更加有利的结局,但其具体预测因素仍需进一步探讨。

癌细胞中黏蛋白基因表达和糖基化的改变可影响其生物学性质^[45]。首先,高表达MUC2的癌细胞系具有较强的转移能力,发生肝脏定植和转移几率增加^[46]。其次,抑制黏蛋白糖基化可降低癌细胞与内皮细胞表达的钙黏蛋白E的结合和肝脏定植。再次,在鼠模型下调MUC2表达能降低癌细胞的转移活性。

当黏液成分超过肿瘤体积的50%时,被称为黏液癌。黏液癌具有与非黏液癌不同的临床病理特性和分子变化,如分化程度更高、更易发生邻近器官、淋巴结转移和腹膜播散。与非黏液癌相比,黏液癌可出现MUC2高表达和异常糖基化、MUC5AC异位表达等^[47]。

4.5 腹膜假性黏液瘤 腹膜假性黏液瘤(pseudomyxomaperitonei, PMP)是由卵巢黏液瘤或阑尾黏液瘤种植于腹腔、盆腔、腹膜及内脏浆膜导致腹腔内大量黏液瘤和胶冻样腹水生长。阑尾杯状细胞发生肿瘤转化,形成原发黏液性肿瘤。产生黏液的肿瘤细胞通过黏膜破裂部位进入腹腔向周围表面扩散。PMP患者黏蛋白分泌显著增加,被异位分泌并且逐渐沉积在其不能被降解或排出的腹膜腔中,导致黏蛋白的积聚^[48]。大多数肿瘤细胞被黏蛋白外被包围,这种包被能允许肿瘤细胞在腹膜腔内转移,传播和“重新分布”,也能作为肿瘤细胞免疫识别和化学治疗的保护屏障。因此,黏蛋白在PMP生物学行为中起关键作用^[49],被称为PMP特异性黏蛋白。

4.6 先天性巨结肠 先天性巨结肠(hirschsprung

disease, HSCR)最严重的并发症是先天性巨结肠相关小肠结肠炎。HSCR患者远端结肠杯状细胞数量增加,但黏液分泌减少,黏液屏障通透性增加,HSCR模型小鼠亦有相似表现^[50]。目前认为,HSCR的发生发展与黏蛋白浓度降低、黏液层更新减慢、黏液构成比率异常以及杯状细胞增殖异常等有关^[51]。黏液屏障的性质改变导致肠腔内病原微生物移位并诱发小肠结肠炎。

4.7 急性胰腺炎 急性胰腺炎会导致肠黏液层缺失,诱发肠屏障功能衰竭。其机制可能与活性氧和活性氮中间体介导的肠黏液屏障结构改变相关,黏液层缺失发生在肠黏膜的形态学损伤之前,且与胰蛋白酶无关^[52]。

5 结论

肠黏液屏障是肠黏膜机械屏障的“前站”,黏蛋白作为黏液层主要组成成分,其网状凝胶结构保障黏液层的稳定性和抗性。肠道菌群参与黏液层形成,黏蛋白的基础及调节分泌不断维持和更新肠黏液层。肠黏液层除了形成保护性屏障在抗感染、免疫应答方面发挥作用外,在炎症性肠病、囊性纤维化、结肠肿瘤、先天性巨结肠等多种疾病的发生发展中也起重要作用。然而,肠黏液屏障较为复杂,具体调控和分子机制需要今后开展更深入的研究以阐明。

6 参考文献

- 1 Sperandio B, Fischer N, Sansonetti PJ. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies. *Semin Immunol* 2015; 27: 111-118 [PMID: 25936225 DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.011]
- 2 Ermund A, Schütte A, Johansson ME, Gustafsson JK, Hansson GC. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. I. Gastrointestinal mucus layers have different properties depending on location as well as over the Peyer's patches. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G341-G347 [PMID: 23832518 DOI: 10.1152/ajpgi.00046.2013]
- 3 Gustafsson JK, Ermund A, Johansson ME, Schütte A, Hansson GC, Sjövall H. An ex vivo method for studying mucus formation, properties, and thickness in human colonic biopsies and mouse small and large intestinal explants. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G430-G438 [PMID: 22159279 DOI: 10.1152/ajpgi.00405.2011]
- 4 Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñero AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells

- and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014; 260: 8-20 [PMID: 24942678 DOI: 10.1111/imr.12182]
- 5 Luu Y, Junker W, Rachagani S, Das S, Batra SK, Heinrichson RL, Shekels LL, Ho SB. Human intestinal MUC17 mucin augments intestinal cell restitution and enhances healing of experimental colitis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 996-1006 [PMID: 20211273 DOI: 10.1016/j.biocel.2010.03.001]
 - 6 Johansson ME, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 352-361 [PMID: 23478383 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35]
 - 7 Larsson JM, Karlsson H, Crespo JG, Johansson ME, Eklund L, Sjövall H, Hansson GC. Altered O-glycosylation profile of MUC2 mucin occurs in active ulcerative colitis and is associated with increased inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2299-2307 [PMID: 21290483 DOI: 10.1002/ibd.21625]
 - 8 Faderl M, Noti M, Corazza N, Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life* 2015; 67: 275-285 [PMID: 25914114 DOI: 10.1002/iub.1374]
 - 9 Lee HY, Crawley S, Hokari R, Kwon S, Kim YS. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway. *Int J Oncol* 2010; 36: 941-953 [PMID: 20198339]
 - 10 Benoit B, Bruno J, Kayal F, Estienne M, Debard C, Ducroc R, Plaisancié P. Saturated and Unsaturated Fatty Acids Differently Modulate Colonic Goblet Cells In Vitro and in Rat Pups. *J Nutr* 2015; 145: 1754-1762 [PMID: 26108543 DOI: 10.3945/jn.115.211441]
 - 11 Birchenough GM, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 712-719 [PMID: 25872481 DOI: 10.1038/mi.2015.32]
 - 12 Jakobsson HE, Rodríguez-Piñero AM, Schütte A, Ermund A, Boysen P, Bemark M, Sommer F, Bäckhed F, Hansson GC, Johansson ME. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16: 164-177 [PMID: 25525071 DOI: 10.15252/embr.201439263]
 - 13 Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G327-G333 [PMID: 21109593 DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010]
 - 14 Rodríguez-Piñero AM, Johansson ME. The colonic mucus protection depends on the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6: 326-330 [PMID: 26305453 DOI: 10.1080/19490976.2015.1086057]
 - 15 Donia MS, Fischbach MA. HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. *Science* 2015; 349: 1254766 [PMID: 26206939 DOI: 10.1126/science.1254766]
 - 16 Johansson ME, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñero AM, Arike L, Wising C, Svensson F, Bäckhed F, Hansson GC. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe* 2015; 18: 582-592 [PMID: 26526499 DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007]
 - 17 Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, Ghishan FK, Carvalho FA, Gewirtz AT, Sjövall H, Hansson GC. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63: 281-291 [PMID: 23426893 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207]
 - 18 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 289-311 [PMID: 23398152 DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183744]
 - 19 Songhet P, Barthel M, Stecher B, Müller AJ, Kremer M, Hansson GC, Hardt WD. Stromal IFN-γR-signaling modulates goblet cell function during Salmonella Typhimurium infection. *PLoS One* 2011; 6: e22459 [PMID: 21829463 DOI: 10.1371/journal.pone.0022459]
 - 20 Birchenough GM, Nyström EE, Johansson ME, Hansson GC. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science* 2016; 352: 1535-1542 [PMID: 27339979 DOI: 10.1126/science.aaf7419]
 - 21 Hasnain SZ, Tauro S, Das I, Tong H, Chen AC, Jeffery PL, McDonald V, Florin TH, McGuckin MA. IL-10 promotes production of intestinal mucus by suppressing protein misfolding and endoplasmic reticulum stress in goblet cells. *Gastroenterology* 2013; 144: 357-368.e9 [PMID: 23123183 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.043]
 - 22 Shan M, Gentile M, Yeiser JR, Walland AC, Bornstein VU, Chen K, He B, Cassis L, Bigas A, Cols M, Comerma L, Huang B, Blander JM, Xiong H, Mayer L, Berin C, Augenlicht LH, Velcich A, Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science* 2013; 342: 447-453 [PMID: 24072822 DOI: 10.1126/science.1237910]
 - 23 Kim JJ, Khan WI. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. *Pathogens* 2013; 2: 55-70 [PMID: 25436881 DOI: 10.3390/pathogens2010055]
 - 24 Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers* 2015; 3: e982426 [PMID: 25838985 DOI: 10.4161/21688370.2014.982426]
 - 25 Hasnain SZ, McGuckin MA, Grecis RK, Thornton DJ. Serine protease(s) secreted by the nematode *Trichuris muris* degrade the mucus barrier. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1856 [PMID: 23071854 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001856]
 - 26 Hasnain SZ, Dawson PA, Lourie R, Hutson P, Tong H, Grecis RK, McGuckin MA, Thornton DJ. Immune-driven alterations in mucin sulphation is an important mediator of *Trichuris muris* helminth expulsion. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006218 [PMID: 28192541 DOI: 10.1371/journal.

■名词解释

囊性纤维化(CF): 由编码囊性纤维化跨膜传导调节蛋白的基因突变, 导致外分泌腺功能紊乱, 累及肺脏、胰腺、肝脏及生殖系统等多脏器, 而以呼吸系统损害最为突出, 其典型特征为慢性化脓性肺部疾病伴支气管扩张和假单胞菌或其他细菌感染、胰腺功能不全、汗液高氯高钠等; 内质网应激(ERS): 指由于某种原因使得细胞内质网生理功能发生紊乱的一种亚细胞器病理过程, 如未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚以及钙平衡失调等。内质网应激激活信号通路主要有: (1)未折叠或者错误折叠蛋白质在内质网腔内蓄积引发的未折叠蛋白质反应; (2)正确折叠的蛋白质在内质网腔内过度蓄积激活细胞核因子κB引发的内质网过度负荷反应; (3)胆固醇缺乏引发的固醇调节元件结合蛋白质通路调节的反应。

同行评价

本文语言精练、层次分明、有逻辑性, 内容全面、新颖、深入, 充实完整且轻重有序地叙述前人研究结果, 具有较大临床实用性, 为进一步进行相关疾病发病机制的研究开拓了思路。

- 27 ppat.1006218]
- 27 Hasnain SZ, Wang H, Ghia JE, Haq N, Deng Y, Velcich A, Grecis RK, Thornton DJ, Khan WI. Mucin gene deficiency in mice impairs host resistance to an enteric parasitic infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 1763-1771 [PMID: 20138044 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.045]
- 28 Engevik MA, Yacyshyn MB, Engevik KA, Wang J, Darien B, Hassett DJ, Yacyshyn BR, Worrell RT. Human *Clostridium difficile* infection: altered mucus production and composition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308: G510-G524 [PMID: 25552581 DOI: 10.1152/ajpgi.00091.2014]
- 29 Sperandio B, Fischer N, Joncquel Chevalier-Curt M, Rossez Y, Roux P, Robbe Masselot C, Sansonetti PJ. Virulent *Shigella flexneri* affects secretion, expression, and glycosylation of gel-forming mucins in mucus-producing cells. *Infect Immun* 2013; 81: 3632-3643 [PMID: 23876800 DOI: 10.1128/IAI.00551-13]
- 30 Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, Dekker J, van Mil SW, Müller M, Kleerebezem M, van der Meer R. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 10038-10043 [PMID: 26216954 DOI: 10.1073/pnas.1507645112]
- 31 Xu R, Lei YH, Shi J, Zhou YJ, Chen YW, He ZJ. Effects of lactadherin on plasma D-lactic acid and small intestinal MUC2 and claudin-1 expression levels in rats with rotavirus-induced diarrhea. *Exp Ther Med* 2016; 11: 943-950 [PMID: 26998017 DOI: 10.3892/etm.2016.3015]
- 32 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]
- 33 Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, Andersson AF, Lucio M, Zheng Z, Järnerot G, Tysk C, Jansson JK, Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139: 1844-1854.e1 [PMID: 20816835 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.049]
- 34 Sheng YH, Hasnain SZ, Florin TH, McGuckin MA. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 28-38 [PMID: 21913981 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x]
- 35 Bergstrom K, Liu X, Zhao Y, Gao N, Wu Q, Song K, Cui Y, Li Y, McDaniel JM, McGee S, Chen W, Huycke MM, Houchen CW, Zenewicz LA, West CM, Chen H, Braun J, Fu J, Xia L. Defective Intestinal Mucin-Type O-Glycosylation Causes Spontaneous Colitis-Associated Cancer in Mice. *Gastroenterology* 2016; 151: 152-164.e11 [PMID: 27059389 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.039]
- 36 Dawson PA, Huxley S, Gardiner B, Tran T, McAuley JL, Grimmond S, McGuckin MA, Markovich D. Reduced mucin sulfonation and impaired intestinal barrier function in the hyposulfataemic NaS1 null mouse. *Gut* 2009; 58: 910-919 [PMID: 19201772 DOI: 10.1136/gut.2007.147595]
- 37 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
- 38 Sun J, Shen X, Li Y, Guo Z, Zhu W, Zuo L, Zhao J, Gu L, Gong J, Li J. Therapeutic Potential to Modify the Mucus Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients* 2016; 8: pii E44 [PMID: 26784223 DOI: 10.3390/nu8010044]
- 39 Schütte A, Ermund A, Becker-Pauly C, Johansson ME, Rodriguez-Pineiro AM, Bäckhed F, Müller S, Lottaz D, Bond JS, Hansson GC. Microbial-induced meprin β cleavage in MUC2 mucin and a functional CFTR channel are required to release anchored small intestinal mucus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 12396-12401 [PMID: 25114233 DOI: 10.1073/pnas.1407597111]
- 40 Camacho M, Machado JD, Montesinos MS, Criado M, Borges R. Intragranular pH rapidly modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells. *J Neurochem* 2006; 96: 324-334 [PMID: 16336635 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03526.x]
- 41 Liu J, Walker NM, Ootani A, Strubberg AM, Clarke LL. Defective goblet cell exocytosis contributes to murine cystic fibrosis-associated intestinal disease. *J Clin Invest* 2015; 125: 1056-1068 [PMID: 25642775 DOI: 10.1172/JCI73193]
- 42 Betge J, Schneider NI, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP, Langner C. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch* 2016; 469: 255-265 [PMID: 27298226 DOI: 10.1007/s00428-016-1970-5]
- 43 Elzagheid A, Emaetig F, Buhmeida A, Laato M, El-Faitori O, Syrjänen K, Collan Y, Pyrhönen S. Loss of MUC2 expression predicts disease recurrence and poor outcome in colorectal carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 621-628 [PMID: 23179399 DOI: 10.1007/s13277-012-0588-8]
- 44 Imai Y, Yamagishi H, Fukuda K, Ono Y, Inoue T, Ueda Y. Differential mucin phenotypes and their significance in a variation of colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3957-3968 [PMID: 23840140 DOI: 10.3748/wjg.v19.i25.3957]
- 45 Zeng Y, Zhang Q, Zhang Y, Lu M, Liu Y, Zheng T, Feng S, Hao M, Shi H. MUC1 Predicts Colorectal Cancer Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *PLoS One* 2015; 10: e0138049 [PMID: 26367866 DOI: 10.1371/journal.pone.0138049]
- 46 Fernández-Aceñero MJ, Cortés-Guiral D, Muñoz LE, Martínez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 665-670 [PMID: 26163186 DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.007]
- 47 Debunne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg* 2013; 113: 385-390 [PMID: 24494463]
- 48 Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Secreted mucins in pseudomyxoma peritonei: pathophysiological significance and potential therapeutic prospects. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 71 [PMID: 24886459 DOI: 10.1186/1750-1172-9-71]

- 49 Behera SK, Praharaj AB, Dehury B, Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases. *Glycoconj J* 2015; 32: 575-613 [PMID: 26239922 DOI: 10.1007/s10719-015-9606-6]
- 50 Thiagarajah JR, Yildiz H, Carlson T, Thomas AR, Steiger C, Pieretti A, Zukerberg LR, Carrier RL, Goldstein AM. Altered goblet cell differentiation and surface mucus properties in Hirschsprung disease. *PLoS One* 2014; 9: e99944 [PMID: 24945437 DOI: 10.1371/journal.pone.0099944]
- 51 Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM, Carrier RL. Mucus Barriers to Microparticles and Microbes are Altered in Hirschsprung's Disease. *Macromol Biosci* 2015; 15: 712-718 [PMID: 25644515 DOI: 10.1002/mabi.201400473]
- 52 Fishman JE, Levy G, Alli V, Zheng X, Mole DJ, Deitch EA. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock* 2014; 42: 264-270 [PMID: 24978882 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000209]

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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性

周菁, 钱玲华, 胡碧群

背景资料

肠道屏障功能失调在非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 发病中的重要作用已成为近年学者的关注点之一, claudin-1和claudin-4参与维持肠管黏膜上皮细胞极性和调节肠屏障的通透性。临床上关于这两种claudin与NAFLD的关系还鲜有报道。

周菁, 钱玲华, 胡碧群, 杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

周菁, 住院医师, 主要从事消化内科疾病的诊疗研究。

作者贡献分布: 课题设计与文撰写由周菁与钱玲华完成; 标本收集与管理由周菁、钱玲华及胡碧群共同完成; 数据管理与统计由钱玲华完成。

通讯作者: 周菁, 住院医师, 311121, 浙江省杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 杭州市余杭区第二人民医院。
zhoujin@yuhangerhospital.com.cn

收稿日期: 2017-04-21

修回日期: 2017-05-08

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-07-08

Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity

Jing Zhou, Ling-Hua Qian, Bi-Qun Hu

Jing Zhou, Ling-Hua Qian, Bi-Qun Hu, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jing Zhou, Resident Physician, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou City, 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. zhoujin@yuhangerhospital.com.cn

Received: 2017-04-21

Revised: 2017-05-08

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-07-08

Abstract

AIM

To investigate the changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to analyze their relationship with disease severity and intestinal barrier function.

METHODS

Seventy-nine patients with NAFLD were divided into a mild group ($n = 23$), a moderate group ($n = 27$), and a severe group ($n = 29$) according to disease severity. The levels of serum claudin-1, claudin-4, diamine oxidase (DAO) and endotoxin (ET) were detected by ELISA. Forty healthy people were included as a health control group.

RESULTS

The levels of serum claudin-4, DAO and ET increased significantly, but the level of serum claudin-1 decreased significantly in patients with NAFLD than in the control group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The levels of serum claudin-4, DAO and ET showed a rising trend and the levels of serum claudin-1 showed a downward trend with the aggravation of disease. The levels of serum claudin-4, DAO and ET increased significantly, but the level of serum claudin-1 decreased significantly in the severe group than in the mild group and moderate group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). There was a significant negative correlation between serum claudin-1 and serum DAO, ET and disease severity ($r = -0.695$, -0.738 , -0.741 , $P < 0.01$), but there was a significant positive

同行评议者

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; 张锦生, 教授, 复旦大学上海医学院病理学系

correlation between serum claudin-4, DAO and ET and disease severity ($r = 0.779, 0.755, 0.875, P < 0.01$).

CONCLUSION

Patients with NAFLD have intestinal mucosal barrier dysfunction, which is closely related with disease severity. Abnormal expression of the claudin-1 and claudin-4 proteins may be molecular mechanisms of intestinal mucosal barrier dysfunction.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Intestinal mucosal barrier function; claudin-1; claudin-4

Zhou J, Qian LH, Hu BQ. Changes in serum levels of claudin-1 and claudin-4 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with disease severity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1772-1776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1772>

摘要

目的

观察非酒精性脂肪性肝病患者血清闭锁蛋白1(claudin-1)和闭锁蛋白4(claudin-4)的变化, 分析其与肠道黏膜屏障功能及病情程度的关系。

方法

选取79例非酒精性脂肪性肝病患者, 按病情程度分为轻度($n = 23$)、中度($n = 27$)、重度($n = 29$), 采用ELISA法测定其血清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)及血清claudin-1及claudin-4含量, 并选取同期健康体检者40例作为对照。

结果

与对照组比较, 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量均明显升高($P < 0.01, P < 0.05$), 而血清claudin-1含量则显著上升($P < 0.01$)。患者组血清DAO、ET及claudin-4含量随着病情程度的加重呈上升趋势, 而血清claudin-1含量出现下降趋势。重度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升($P < 0.01, P < 0.05$); 血清claudin-1含量则较轻中度患者明显下降($P < 0.01, P < 0.05$)。相关性分析表明, 血清claudin-1含量与血清

DAO、ET含量、病情程度呈明显负相关($r = -0.695, -0.738, -0.741, P < 0.01$); claudin-4含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显正相关($r = 0.779, 0.755, 0.875, P < 0.01$)。

结论

非酒精性脂肪性肝病患者存在明显的肠黏膜功能障碍, 且与其病情程度密切相关; 肠黏膜紧密连接蛋白claudin-1、claudin-4表达异常可能是发生肠黏膜功能障碍的重要机制。

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 肠黏膜屏障功能; 闭锁蛋白1; 闭锁蛋白4

核心提要: 本文通过检测非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者血清二胺氧化酶、内毒素及血清闭锁蛋白1(claudin-1)及闭锁蛋白4(claudin-4)水平, 发现NAFLD患者存在明显的肠黏膜功能障碍, 且与其病情程度密切相关; 肠黏膜紧密连接蛋白claudin-1、claudin-4表达异常可能是发生肠黏膜功能障碍的重要机制。

周菁, 钱玲华, 胡碧群. 非酒精性脂肪性肝病患者血清claudin-1、claudin-4的变化及其与病情程度的相关性. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1772-1776 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1772.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1772>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)作为一种代谢应激损伤性肝病, 被认为是代谢综合征在肝脏的主要表现形式, 其主要包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、以及进展导致的脂肪性肝纤维化和肝硬化4个病理阶段。NAFLD虽然进展缓慢, 但并不是一个静止不变的疾病, 而是具有向肝硬化甚至肝肿瘤演变的潜在风险。NAFLD的发病机制较为复杂, 经典的“二次打击”学说^[1]认为, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是其发病的核心环节, 近年来, 在此基础上发展而来的“多重打击”学说^[2]认为, 在“二次打击”外很多来源于肠道的肝外因素, 如脂源性因素、肠道屏障功能等作为平行因素都参与了

■ 研究前沿

近年来, 肠道屏障功能在NAFLD发病机制中的作用亦受到了广泛关注, 改善肠道黏膜屏障功能对于NAFLD的防治具有重要意义。

■ 相关报道

肠道屏障功能包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面, 其在NAFLD中的作用多集中在基础研究, 临床研究鲜有报道。

■ 创新盘点

通过观察NAFLD患者血清claudin-1、claudin-4的变化, 分析其与NAFLD病情严重程度的相关性。

NAFLD肝脏炎症的发生形成了多重打击。肠道屏障功能与NAFLD的关系已成为近年来学者研究的重要方向^[3]。闭锁蛋白1(claudin-1)和闭锁蛋白4(claudin-4)是反应肠道黏膜紧密连接的重要指标, 在维持上皮细胞极性和调节肠屏障的通透性等方面起重要作用^[4]。目前, 有关肠道屏障功能在NAFLD中的作用多集中在基础研究, 临床研究鲜有报道, 本研究通过观察NAFLD患者血清claudin-1、claudin-4的变化, 分析其与NAFLD病情严重程度的相关性, 以期为NAFLD的防治提供新思路和新途径。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2016-03/2017-02杭州市余杭区第二人民医院消化内科或肝病科住院或门诊的79例NAFLD患者, 其中男性45例, 女性34例, 平均年龄为52.41岁±9.85岁。所有入组患者均行腹部增强CT扫描, 并依据《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》^[5]中病情程度判断标准进行分级: 肝/脾CT值0.7-1.0为轻度, ≤0.7但>0.5者为中度, ≤0.5者为重度脂肪肝。其中轻度患者23例, 男13例, 女10例, 年龄50.28岁±7.43岁; 中度患者27例, 男14例, 女13例, 年龄54.55岁±9.16岁; 重度患者29例, 男18例, 女11例, 年龄53.24岁±8.09岁。对照组选自杭州市余杭区第二人民医院40名健康体检者, 其中男22例, 女18例, 年龄51.48岁±7.96岁, 肝脏B超均未提示脂肪肝, 其余排除标准同患者组。经 χ^2 检验及 t 检验, 2组受试者性别构成比及年龄均无显著性意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 患者组纳入标准: (1)符合中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)》中NAFLD的诊断标准^[5]; (2)年龄20-80岁; (3)患者或家属签署知情同意书。排除标准: (1)合并有酒精性肝病、病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎及肝脏肿瘤患者; (2)原有肠道疾病患者; (3)严重心、肝、肾疾病患者; (4)患有精神疾病、妊娠或哺乳期妇女; (5)2 wk内使用过抗生素、肠道动力性药物、肠道微生态调节药物、酸奶等患者。所有受试者于入组当日空腹采取肘静脉血5 mL置于室温下放置0.5 h后, 4℃ 3000 r/min离心5 min, 取上清液放置-70℃冰箱保存用于测定血

清二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、内毒素(endotoxin, ET)、claudin-1及claudin-4含量。

1.2.2 观察指标: (1)血清DAO、ET含量测定: 采用酶联免疫吸附试验法(enzyme linked immuno-sorbent assay, ELISA)测定。DAO ELISA试剂盒由上海信裕生物科技有限功能提供(批号XY-E10955), ET ELISA试剂盒由上海丰寿实业有限公司提供(批号fs-(a)-1686)。使用美国biotek宝特ELX50型酶标仪进行检测。(1)血清claudin-1及claudin-4含量测定: 采用ELISA法测定。claudin-1(批号187362)及claudin-4(批号187341) ELISA试剂盒均由ZYMED公司提供。使用美国biotek宝特ELX50型酶标仪进行检测。

统计学处理 采用SPSS11.5软件, 计量资料以mean±SD表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的 t 检验; 相关性分析采用Spearman检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者组与对照组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 与对照组比较, 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量均明显升高($P<0.01$, $P<0.05$), 而血清claudin-1含量则显著上升($P<0.01$, 表1)。

2.2 不同程度的患者组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 患者组血清DAO、ET及claudin-4含量随着病情程度的加重呈上升趋势, 而血清claudin-1含量出现下降趋势。重度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升($P<0.01$, $P<0.05$); 血清claudin-1含量则较轻度患者明显下降($P<0.01$, $P<0.05$), 中度患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻度患者明显上升($P<0.01$, $P<0.05$); 血清claudin-1含量则较轻度患者明显下降($P<0.05$, 表2)。

2.3 相关性分析 血清claudin-1含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显负相关($r = -0.695$ 、 -0.738 、 -0.741 , $P<0.01$); claudin-4含量与血清DAO、ET含量、病情程度呈明显正相关($r = 0.779$ 、 0.755 、 0.875 , $P<0.01$)。

3 讨论

近年来, 随着肠道微生物生态学的深入研究, “肝-肠”轴的概念已被广泛认知, 肠道屏障功能在

■ 应用要点

本研究显示NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退, 其可能与病情程度有一定关联, 这与claudin-1及claudin-4的表达异常有关。早期维护NAFLD患者受损的肠道黏膜屏障可能是防治NAFLD的新途径。

表 1 患者组与对照组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 (mean ± SD)

分组	n	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)	claudin-1(pg/mL)	claudin-4(pg/mL)
对照组	40	1.39 ± 0.27	0.10 ± 0.01	109.26 ± 7.32	76.77 ± 8.26
患者组	79	4.60 ± 0.81 ^b	0.63 ± 0.12 ^a	71.30 ± 9.56 ^b	112.66 ± 9.15 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 对照组. DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; claudin-1: 闭锁蛋白1; claudin-4: 闭锁蛋白4.

表 2 不同程度的患者组血清DAO、ET、claudin-1及claudin-4含量比较 (mean ± SD)

病情程度	n	DAO(U/mL)	ET(EU/mL)	claudin-1(pg/mL)	claudin-4(pg/mL)
轻度	23	3.41 ± 0.16	0.43 ± 0.08	85.44 ± 8.56	97.46 ± 7.49
中度	27	4.78 ± 0.05 ^a	0.74 ± 0.06 ^a	70.28 ± 7.13 ^a	117.23 ± 10.21 ^b
重度	29	5.96 ± 0.10 ^{bc}	0.95 ± 0.11 ^{bc}	54.33 ± 4.77 ^{bd}	135.41 ± 16.14 ^{bc}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 轻度组; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 中度组. DAO: 二胺氧化酶; ET: 内毒素; claudin-1: 闭锁蛋白1; claudin-4: 闭锁蛋白4.

名词解释

肠道屏障功能: 指肠黏膜能阻止肠腔内有害物质(细菌和病毒等)穿透肠道黏膜进入机体或其他组织、血液循环的结构和功能总和, 其主要包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面.

NAFLD发病机制中的作用亦受到了广泛关注. 肠道屏障功能是指肠黏膜能阻止肠腔内有害物质(细菌和病毒等)穿透肠道黏膜进入机体或其他组织、血液循环的结构和功能总和^[3], 其主要包括生物屏障、免疫屏障、化学屏障及机械屏障4个方面. 已被证实, 肠道黏膜上述的4个屏障功能改变均与NAFLD的发病密切相关^[6]. 肠道黏膜屏障受损, 黏膜通透性增加, 促炎因子肝内聚集, 导致肝内微环境改变, 继而诱发或加剧肝脏炎症反应及氧化应激损伤, 触发或加剧NAFLD发生发展, 因此肠道黏膜屏障是NAFLD形成时“第二次打击”的重要门户之一^[7], 而NAFLD发展到一定阶段亦会反向影响肠道黏膜屏障功能, 造成恶性循环. 因此, 改善肠道黏膜屏障功能对于NAFLD的防治具有重要意义.

目前, 有关肠道屏障功能在NAFLD中的作用多集中在基础研究^[8-10], 临床研究仍鲜有报道. 已被证实, 外周血清ET及DAO水平反应肠道黏膜屏障功能指标^[11]. ET是G-细菌细胞壁的脂多糖成分, 细菌死亡溶解时释放入血, 肠道黏膜屏障受损时会向肠腔外迁移, 引起发热、微循环障碍等内毒素休克症状, 监测外周血中的ET水平, 是了解肠通透性的重要手段. DAO存在于小肠黏膜绒毛上层内的高度活性的细胞内酶, 当肠道黏膜细胞受损时释放入血, 或随坏死脱落的肠黏膜细胞进入肠腔. 由于DAO在外周血中活性稳定, 因此测定外周血DAO水平能较早体现肠黏膜的完整性和损伤

程度^[12]. 本研究通过测定NAFLD患者外周血清ET及DAO水平, 发现患者组血清DAO、ET含量均较对照组明显升高, 这提示NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退.

大量研究^[4]显示, 肠道黏膜上皮细胞紧密连接对维持肠上皮机械结构完整和正常功能有重要作用. 紧密连接由claudins、咬合蛋白(occludin)和连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAMs)3种膜蛋白及闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2和ZO-3)组成. 其中claudins功能最为重要, 是构成紧密连接的主要骨架蛋白. claudin-1和claudin-4是claudins家族的主要成员之一, 分子量在22-27 kDa之间, 有4个疏水跨膜区、两个细胞外环形结构和位于胞质中的羧基端、氨基端. claudin-1、claudin-4的异常表达可引起肠道屏障功能障碍, 导致紧密连接功能失调和组织渗透性的增加, 是包括肠易激综合征、炎症性肠病等多种疾病的共同病理学基础^[13-15]. Claudin-1表达升高使肠黏膜紧密连接通透性下降, 水和电解质渗出困难, 形成便秘; 而claudin-4表达降低则使其通透性增强, 水和电解质渗出增多, 形成腹泻^[4]. 本研究发现, 患者组血清claudin-1含量较对照组明显下降, 而血清claudin-4含量则明显上升, 相关性分析表明, claudin-1含量与DAO、ET含量呈明显负相关, claudin-4含量与DAO、ET含量呈明显正相关, 这提示NAFLD患者肠黏膜通透性增加, 这可能是造成肠黏膜屏障功能损伤的重要原因. 此外本研究还发现, 重度NAFLD

■同行评价

本文有一定的创新性
和临床应用价值。

患者血清DAO、ET及claudin-4含量较轻中度患者明显上升, 而血清claudin-1含量则较轻中度患者明显下降, 这表明肠黏膜屏障功能可能与NAFLD的病情程度有一定的关联, 但是否具有临床实用价值仍需进一步证。推测随着NAFLD病情的加重, 体循环过多的内毒素激发机体的炎症反应, 对紧密连接的结构和功能产生损伤, 影响肠上皮屏障功能, 肠黏膜通透性增加^[3], 从而出现claudin-1、claudin-4的改变含量。

总之, NAFLD患者存在肠道黏膜屏障功能减退, 其可能与病情程度有一定关联, 这与claudin-1及claudin-4的表达异常有关。因此, 早期维护NAFLD患者受损的肠道黏膜屏障可能是防治NAFLD的新途径。本研究的不足之处在于, 受限于试验条件, 未对NAFLD患者进行肝穿活检组织学观察claudin-1及claudin-4的表达变化, 仅为初步探讨, 且研究的样本量偏少, 仍需扩大样本量进行深入研究。

4 参考文献

- 1 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 2 Veena J, Muragundla A, Sidgiddi S, Subramaniam S. Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source. *Br J Nutr* 2014; 112: 1858-1872 [PMID: 25274101 DOI: 10.1017/S0007114514002591]
- 3 戴鑫, 吕宗舜. 肠道屏障功能在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 656-661
- 4 马军宏, 于向阳, 张楠, 周正理. 紧密连接蛋白与肠黏膜屏障损伤研究进展. *中国中西医结合外科杂志* 2015; 21: 104-105
- 5 中华医学会肝病分会脂肪肝酒精肝学组. 非酒精性

- 脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 483-487
- 6 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 苏琳, 刘玉兰. 肠道黏膜屏障在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 2391-2394
- 7 刘玉兰, 李晶. 肠道在非酒精性脂肪性肝病发病中的病理生理作用. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 651-652
- 8 任卫英, 沈继平, 潘刚, 罗蔓, 胡予. 非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜上皮屏障及紧密连接蛋白表达的变化. *中华临床医师杂志* 2013; 7: 5975-5979
- 9 Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, Guy CD, Seed PC, Rawls JF, David LA, Hunault G, Oberti F, Calès P, Diehl AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-775 [PMID: 26600078 DOI: 10.1002/hep.28356 DOI: 10.1002/hep.28356]
- 10 Rahimi AR, Daryani NE, Ghofrani H, Taher M, Pashaei MR, Abdollahzade S, Kalani M, Ajdarkosh H. The prevalence of celiac disease among patients with non-alcoholic fatty liver disease in Iran. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 300-304 [PMID: 21805421 DOI: 10.4318/tjg.2011.0216]
- 11 戴梅, 蒙烨, 黄永坤, 鲁萍, 刘梅, 姚勤, 熊晶晶. 支气管肺炎患儿的肠黏膜屏障测定及临床意义. *昆明医科大学学报* 2013; 34: 71-74
- 12 Wang HL, Yu KJ. Sequential blood purification therapy for critical patients with hyperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6304-6309 [PMID: 26034366 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6304]
- 13 Li X, Wang Q, Xu H, Tao L, Lu J, Cai L, Wang C. Somatostatin regulates tight junction proteins expression in colitis mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2153-2162 [PMID: 24966923]
- 14 Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T. Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One* 2013; 8: e63388 [PMID: 23696823 DOI: 10.1371/journal.pone.0063388]
- 15 张树君, 李国珍, 汪照函, 付金龙, 刘沛. 暴发性肝衰竭时肠上皮细胞间紧密连接蛋白claudin-1表达下降. *中国医师杂志* 2013; 15: 1008-1013

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢

戴源泉, 永嘉县中医医院急诊内科 浙江省温州市 325102

叶正登, 永嘉县中医医院肝病科 浙江省温州市 325102

黄欢欢, 温州市中西医结合医院新生儿科 浙江省温州市 325100

戴源泉, 主治医师, 主要从事消化道出血方面的研究。

作者贡献分布: 戴源泉与叶正登对此文所作贡献均等; 课题设计、研究过程及数据分析由戴源泉与叶正登负责; 本论文写作由戴源泉、叶正登及黄欢欢完成。

通讯作者: 戴源泉, 主治医师, 325102, 浙江省温州市永嘉县瓯北镇楠江中路118号, 永嘉县中医医院急诊内科。
dcmdingcunmei@126.com
电话: 0577-67320625

收稿日期: 2017-05-03

修回日期: 2017-05-27

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-07-08

Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis

Yuan-Quan Dai, Zheng-Deng Ye, Huan-Huan Huang

Yuan-Quan Dai, Department of Emergency Medicine, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China

Zheng-Deng Ye, Department of Liver Diseases, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China

Huan-Huan Huang, Department of Neonatology, Wenzhou Combined Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Wenzhou 325100, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yuan-Quan Dai, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Yongjia Hospital of Traditional Chinese Medicine, 118 Nanjiang Middle Road, Oubei Town, Yongjia County, Wenzhou 325102, Zhejiang Province, China. dcmdingcunmei@126.com

Received: 2017-05-03

Revised: 2017-05-27

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-08

Abstract

To investigate the long-term effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis (CAG).

METHODS

One hundred and twenty-three patients who underwent *H. pylori* eradication from July 2013 to June 2014 at our hospital were enrolled and divided into a combination group ($n = 71$) and a single eradication group ($n = 52$). Patients in the single eradication group were given standard triple *H. pylori* eradication therapy, and cases in the combination group were given folate for 3 mo after *H. pylori* eradication. All cases were followed at 2 years after treatment. The stages of operative link for gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) and operative link for gastritis assessment (OLGA) were compared between the two groups before and after treatment. Patients in the combination group were further divided into an *H. pylori* successful eradication group ($n = 49$) and an *H. pylori* reinfection group ($n = 22$).

背景资料

目前认为慢性萎缩性胃炎是肠型胃癌的癌前病变, 其病因尚未完全清楚, 其中超过一半的患者有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染。叶酸与胃癌的发生有关, 其能通过影响基因甲基化的水平来影响胃癌的发生发展, 补充叶酸可改善慢性萎缩性胃炎患者的症状, 降低黏膜的炎性水平, 但国内尚缺乏叶酸联合*H. pylori*根除治疗对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果。

同行评议者

牛春燕, 教授, 主任医师, 西安医学院第一附属医院消化内科; 张海蓉, 教授, 主任医师, 昆明医科大学第一附属医院消化内科

■ 研究背景

本文主要探讨H. pylori根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果评估。

according to the result of ^{13}C urea breath test, and CAG lesion score was compared among the three groups before and after treatment.

RESULTS

The stages of OLGIM and OLGA in the combination group were significantly better than those in the single eradication group at 2 years after treatment ($P < 0.05$). CAG lesion scores in the H. pylori successful eradication group and single eradication group at 2 years after treatment were significantly lower than those before treatment in the same group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in CAG lesion score between before and after treatment in the H. pylori reinfection group ($P > 0.05$). After treatment, CAG lesion score in the H. pylori successful eradication group was significantly lower than those in the H. pylori reinfection group and single eradication group ($P < 0.05$), although there was no significant difference in CAG lesion score between the H. pylori reinfection group and single eradication group after treatment ($P > 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori eradication combined with folate treatment could significantly improve gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia in patients with CAG, and promote disease recovery, with satisfactory long-term effect, especially for patients with successful H. pylori eradication.

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

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Folate; *Helicobacter pylori*; Long-term effect

Dai YQ, Ye ZD, Huang HH. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication combined with folate in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1777-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1777.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1777>

摘要

目的

探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H. pylori)根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者的远期效果。

方法

选取2013-07/2014-06于永嘉县中医医院门

诊的123例行H. pylori根除治疗的CAG患者为研究对象, 根据治疗方案分为联合组($n = 71$)和单纯根除组($n = 52$), 单纯根除组患者给予标准三联H. pylori根除治疗, 联合组患者在根除H. pylori成功后口服叶酸片3 mo. 在治疗后2年进行胃镜随访, 比较2组患者治疗前后可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment, OLGIM)和萎缩评估(operative link for gastritis assessment, OLGA)分期, 根据治疗后2年的 ^{13}C 尿素呼气试验结果将联合组患者分为H. pylori根除成功组($n = 49$)和H. pylori再感染组($n = 22$), 比较3组治疗前后的CAG病变评分。

结果

治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后2年, H. pylori根除成功组和单纯根除组患者的CAG病变评分显著低于同组治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而H. pylori再感染组治疗前后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间比较, H. pylori根除成功组的CAG病变评分显著低于H. pylori再感染组和单纯根除组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), H. pylori再感染组与单纯根除组治疗后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

H. pylori根除治疗联合叶酸能显著改善CAG患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且H. pylori成功根除者的效果更好。

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

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 叶酸; 幽门螺杆菌; 远期疗效

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H. pylori)根除治疗联合叶酸能显著改善慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且H. pylori成功根除者的效果更好。

戴源泉, 叶正登, 黄欢欢. 幽门螺杆菌根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的远期效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1777-1782 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1777.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1777>

■ 相关报道

众多报道关于H. pylori根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的近期疗效评估确切, 但对远期效果的评估甚少涉及, 本研究重点研究了随访2年后的治疗效果。

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床上常见的慢性消化系统疾病^[1,2],胃黏膜上皮与腺体的萎缩是其病理学特征,常表现为腺体数目减少、黏膜变薄、基层增厚,可伴有幽门腺和/或肠腺化生、不典型增生。目前认为CAG是肠型胃癌的癌前病变^[3],其病因尚未完全清楚,其中超过一半的患者有幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的感染。*H. pylori*与消化道溃疡、胃癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等均有关,故世界卫生组织将其视为I类的致癌因子,故目前推荐对CAG患者进行*H. pylori*的根除治疗,其能减轻患者的胃萎缩与肠化生的严重程度,有利于降低胃癌的发生率。叶酸,即维生素B9,由蝶啶、对氨基苯甲酸和L-谷氨酸组成,以往有研究^[3]表明叶酸与胃癌的发生有关,其能通过影响基因甲基化的水平来影响胃癌的发生发展,补充叶酸可改善CAG患者的症状,降低黏膜的炎症水平,但国内尚缺乏叶酸联合*H. pylori*根除治疗对CAG患者的远期效果。本研究选取123例行*H. pylori*根除治疗的CAG患者为研究对象,对其进行为期2年的随访,重点分析是否联合叶酸治疗对其内镜下CAG病变评分的影响,为临床提供依据,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-07/2014-06于永嘉县中医医院门诊的123例行*H. pylori*根除治疗的CAG患者为研究对象。纳入标准:(1)根据症状体征、胃镜下表现病理结果诊断为CAG,符合新悉尼系统^[4]的相关诊断标准;(2)¹³C尿素呼气试验结果证实为*H. pylori*感染,均进行标准三联治疗;(3)年龄18-65岁;(4)临床资料和随访结果完整可靠。排除标准:(1)合并消化道溃疡、淋巴瘤、胃息肉、消化系肿瘤等其他消化系统疾病或其他系统的肿瘤;(2)近半年内有服用质子泵抑制剂(PPI)、胃黏膜保护药、抗生素等药物或既往补充过叶酸;(3)有胃切除史;(4)孕妇或哺乳期妇女;(5)对所用药过敏者。所有患者均自愿参加本研究,已签署知情同意书,本研究符合医学伦理学原则,已通过医院伦理委员会的批准。埃索美拉唑(国药准字J20080032,阿斯利康制药有限公司),左氧氟沙星片(北京第一三共制药有限公司,国药准字

H20000655),阿莫西林胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司,国药准字H53021880),叶酸片(常州制药厂有限公司,国药准字H32023302)。

1.2 方法

1.2.1 治疗:所有患者均给予标准三联*H. pylori*根除治疗,疗程7 d,具体方案为给予埃索美拉唑,2次/d,20 mg/次;左氧氟沙星片,1次/d,500 mg/次;阿莫西林胶囊,1次/d,1 g/次。全部患者中71例在根除治疗成功后口服叶酸片,3次/d,10 mg/次,疗程3 mo,归为联合组,其余52例患者未口服叶酸,归为单纯根除组。

1.2.2 资料收集和胃镜随访:统计所有患者的性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、有无胃癌家族史、合并肠化生、病程等基线资料。所有患者均在治疗前、治疗2年后进行胃镜复查,在胃底、胃体小弯、距离幽门2 cm处的胃窦大弯与小弯各取一块黏膜进行组织学检查,根据新悉尼系统来进行病变分期和评分,首先采用可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估(operative link for gastric intestinal metaplasia assessment, OLGIM)和萎缩评估(operative link for gastritis assessment, OLGA)进行分期,两个评估标准分别根据样本里的肠化生和腺体萎缩的比例分为0、I-IV期^[5]。然后进行CAG病变评分,根据胃体萎缩、胃窦萎缩、肠化生、淋巴细胞/浆细胞数目、中性粒细胞数目、*H. pylori*感染浓度等6个项目分别进行评分^[6],0分代表“正常”,1分代表“轻度”,2分代表“中度”,3分代表“重度”,计算6个项目总分的平均值作为最终评分,若最终评分较治疗前下降 ≥ 1 分,则定义为病变减轻,降至0分则视为胃炎消失。并对所有患者行¹³C尿素呼气试验,来判断有无*H. pylori*再感染。

统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行数据的统计和分析,定量资料以mean \pm SD表示,2组比较用*t*检验,定性资料采用 χ^2 检验。等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的基线资料比较 2组患者的术前资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 2组治疗前和治疗后2年的胃镜结果比较 结

■ 创新盘点

国内已有多篇关于*H. pylori*根除疗法结合叶酸对慢性萎缩性胃炎患者的近期疗效(3 mo)确切的研究报道,但对远期效果的评估在国内尚属首次。

应用要点

*H. pylori*根除治疗联合叶酸远期疗效(2年)能显著改善慢性萎缩性胃炎患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 远期应用效果令人满意.

表 1 2组患者的术前资料比较 *n*(%)

分组	性别(男)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	胃癌家族史	合并肠化生	病程(年)
联合组(<i>n</i> = 71)	34(47.9)	55.2 ± 11.1	22.5 ± 2.0	16(22.5)	12(16.9)	15(21.1)	57(80.3)	5.1 ± 1.5
单纯根除组(<i>n</i> = 52)	29(55.8)	57.2 ± 9.5	23.0 ± 1.8	17(32.7)	12(23.1)	8(15.4)	38(73.1)	4.7 ± 1.2
χ^2/t 值	0.746	1.048	1.428	1.577	0.729	0.651	0.886	1.586
<i>P</i> 值	0.388	0.297	0.156	0.209	0.393	0.420	0.347	0.115

表 2 2组治疗前和治疗后2年的胃镜结果比较 *n*(%)

分组	OLGIM					OLGA				
	0期	I 期	II 期	III 期	IV 期	0期	I 期	II 期	III 期	IV 期
治疗前										
联合组(<i>n</i> = 71)	6(8.5)	43(60.6)	18(25.4)	4(5.6)	0(0)	10(14.1)	29(40.8)	26(36.6)	5(7.0)	1(1.4)
单纯根除组(<i>n</i> = 52)	3(5.8)	29(55.8)	15(28.8)	4(7.7)	1(1.9)	5(9.6)	18(34.6)	20(38.5)	7(13.5)	2(3.8)
<i>Z</i> 值			1.318					1.485		
<i>P</i> 值			0.188					0.138		
治疗后2年										
联合组(<i>n</i> = 71)	14(19.7)	33(46.5)	23(32.4)	1(1.4)	0(0)	29(40.8)	34(47.9)	6(8.5)	2(2.8)	0(0)
单纯根除组(<i>n</i> = 52)	6(11.5)	20(38.5)	23(44.2)	2(3.8)	1(1.9)	15(28.8)	24(46.2)	7(13.5)	4(7.7)	2(3.8)
<i>Z</i> 值			2.003					1.999		
<i>P</i> 值			0.045					0.046		

OLGIM: 可操作的与胃癌风险联系的肠化生评估; OLGA: 可操作的与胃癌风险联系的萎缩评估.

果表明, 治疗前2组的OLGIM和OLGA分期比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 差异均有统计学意义($P<0.05$, 表2).

2.3 3组治疗前和治疗后2年的CAG病变评分比较 根据治疗后2年的¹³C尿素呼气试验结果, 联合组患者共有22例患者仍有*H. pylori*感染, 49例患者*H. pylori*根除成功. 结果表明, 治疗前3组的CAG病变评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 治疗后2年, *H. pylori*根除成功组和单纯根除组患者的CAG病变评分显著低于同组治疗前, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 而*H. pylori*再感染组治疗前后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$). 组间比较, *H. pylori*根除成功组的CAG病变评分显著低于*H. pylori*再感染组和单纯根除组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), *H. pylori*再感染组与单纯根除组治疗后的CAG病变评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表3).

3 讨论

目前认为, 肠型胃癌是由CAG、肠化生、不典

型增生、原位癌逐步发展而来, 故控制CAG的病变进展是预防肠型胃癌的关键所在^[7]. 大部分CAG患者存在*H. pylori*感染, 根除*H. pylori*能降低患者的胃黏膜萎缩和肠化生的严重程度, 从而在一定程度上延缓肠型胃癌的进展. Lee等^[8]调查研究表明根除*H. pylori*后77.2%的CAG患者的胃萎缩程度有不同程度的下降. 本研究同样表明与治疗前相比, 2组患者治疗后两年的OLGA分期有所改善, 联合组中OLGA分期为0期、I 期的患者分别由治疗前的10例、29例增加至29例、34例, II 期、III 期、IV 期患者分别由治疗前的26例、5例、1例减少至6例、2例、0例; 单纯根除组中OLGA分期为0期、I 期的患者分别由治疗前的5例、18例增加至15例、24例, II 期、III 期患者分别由治疗前的20例、7例减少至7例、4例, 降低胃黏膜萎缩程度的效果令人满意. 在改善肠化生的程度上, *H. pylori*根除治疗同样具有一定效果, 联合组中OLGIM分期为0期的患者分别由治疗前的6例增加至14例, III 期患者分别由治疗前的4例减少至1例; 单纯根除组中OLGIM分期为0期的患者分别由治疗前的3例增加至6例, III 期患者分别由治疗前的4例减少至2例.

表 3 3组治疗前和治疗后2年的慢性萎缩性胃炎病变评分比较

分组	<i>n</i>	治疗前	治疗后2年	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组					
<i>H. pylori</i> 根除成功	49	2.36 ± 0.77	1.62 ± 1.33 ^{ac}	3.371	0.001
<i>H. pylori</i> 再感染	22	2.73 ± 0.89	2.63 ± 1.18	0.317	0.753
单纯根除组	52	2.67 ± 1.01	2.19 ± 1.22	2.185	0.031
<i>F</i> 值		2.010	5.110		
<i>P</i> 值		0.138	0.007		

^a*P*<0.05 vs 单纯根除组; ^c*P*<0.05 vs *H. pylori*再感染. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

并且, 本研究发现*H. pylori*再感染者治疗后的CAG病变评分显著高于根除成功者, *H. pylori*再感染者治疗前后的评分无显著改善, 提示*H. pylori*根除有助于改善CAG的病情, 这可能是由于*H. pylori*感染能激活环氧合酶-前列腺素E₂的通路, 从而加重患者的黏膜萎缩和肠化生程度^[9].

为了更好地改善病变程度, 国内早有学者开始*H. pylori*根除联合叶酸补充疗法来治疗CAG患者, 通常是在*H. pylori*根除后再口服3 mo的叶酸片, 其应用效果已得到广泛认可. 韦曙霞^[10]研究表明叶酸联合*H. pylori*根除治疗CAG的总有效率高达92%, 显著高于单用*H. pylori*根除治疗的72%. 蒋晓忠等^[11]研究表明*H. pylori*根除治疗基础上加用叶酸能明显缩短胃炎症状彻底消失时间和用药治疗总时间, 降低停药后胃炎病情的复发率, 提高临床疗效. 唐春丽等^[12]研究表明与单用*H. pylori*根除疗法相比, *H. pylori*根除疗法联合叶酸能更好地改善患者腹痛、腹胀、反酸等临床症状, 且治疗后3 mo能显著降低胃镜下评分, 升高胃蛋白酶原和胃泌素17的水平, 短期应用效果令人满意. 本研究对所有患者进行了为期2年的随访, 结果表明治疗后2年, 联合组的OLGIM和OLGA分期明显优于单纯根除组, 且联合组中*H. pylori*根除成功患者的CAG病变评分显著低于单纯根除组, 提示*H. pylori*根除治疗联合叶酸. 其具体机制尚未完全清楚, 可能是由于叶酸能影响胃黏膜的基因调控, 当体内叶酸充足时, 亚甲基四氢叶酸还原酶的基因型变异较少, 体内有充足的甲基供体SAM来保证其正常的甲基化, 抑制了5-甲基四氢叶酸通路, 从而有利于保证DNA的正常合成和修复, 抑制其增殖和损伤, 从而改善其胃黏膜萎缩、肠化生与不典型增生, 阻碍CAG的病情进展, 相反, 当体内

叶酸缺乏时, 其体内SAM的量明显减少, 影响了胞嘧啶的甲基水平, 降低了原癌基因的甲基化水平, 增强其表达, 从而促进肿瘤发展. 值得注意的是, 体内的叶酸主要来源于食物, 体内叶酸的水平随着食物中叶酸摄入量的不同而变化, 故在补充等量的叶酸后, 患者体内的叶酸水平不一定与补充量有显著的相关性^[13]. 并且, 本研究还发现在联合组患者中, *H. pylori*再感染者治疗后2年的CAG病变评分显著高于*H. pylori*根除者, 提示*H. pylori*根除失败可能影响了叶酸的吸收, 从而影响了胃黏膜萎缩和肠化生的改善. 国外有学者^[14]发现合并*H. pylori*感染的CAG患者的叶酸吸收率显著低于*H. pylori*阴性者, 这可能是由于*H. pylori*感染能降低壁细胞的数目, 抑制盐酸的分泌, 提高了胃内的pH值, 从而影响了叶酸的吸收, 从而不利于病情恢复, 因此, 根除*H. pylori*后补充叶酸的同时也要防止*H. pylori*的再感染, 这样才能更好地促进病情的恢复, 其中饮酒被认为是*H. pylori*感染的重要危险因素. 2015年的一个Meta分析^[15]表明饮酒在一定程度上能增加*H. pylori*感染的概率. 有学者^[16]认为饮酒人群感染*H. pylori*的概率是未饮酒者的3.48倍.

总之, *H. pylori*根除治疗联合叶酸能显著改善CAG患者的胃黏膜萎缩和肠化生程度, 促进其病情恢复, 远期应用效果令人满意, 且*H. pylori*成功根除者的效果更好.

4 参考文献

- 王仲征, 应武江, 孟祥娣. 雷贝拉唑对老年慢性萎缩性胃炎患者的血清胃泌素和内皮素影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 2547-2551
- 廖伟琳, 陈国忠, 胡辉, 夏李明. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2014; 22: 233-238
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus

■名词解释

慢性萎缩性胃炎: 临床上常见的慢性消化系统疾病, 胃黏膜上皮与腺体的萎缩是其病理学特征, 常表现为腺体数目减少、黏膜变薄、基层增厚, 可伴有幽门腺和/或肠腺化生、不典型增生, 其中超过一半的患者有*H. pylori*的感染.

同行评价

文章设计较好, 选题新颖, 具有一定的学术价值.

- 4 report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 5 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259 [PMID: 12144574 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x]
- 6 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimäki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94 [PMID: 22198778 DOI: 10.1055/s-0031-1291491]
- 7 Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Jackson P, Moayyedi P, Dixon MF, Quirke P, Axon AT. Correlation between epithelial cell proliferation and histological grading in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1999; 52: 367-371 [PMID: 10560358 DOI: 10.1136/jcp.52.5.367]
- 8 Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015; 351: h3867 [PMID: 26215280 DOI: 10.1136/bmj.h3867]
- 9 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]
- 10 Zhang Y, Pan KF, Zhang L, Ma JL, Zhou T, Li JY, Shen L, You WC. *Helicobacter pylori*, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions: results from an intervention trial in China. *Carcinogenesis* 2015; 36: 1572-1579 [PMID: 26449252 DOI: 10.1093/carcin/bgv147]
- 11 韦曙霞. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的临床分析. *数理医药学杂志* 2016; 29: 689-690
- 12 蒋晓忠, 姚淑文, 张艳敏, 张杰, 段和力. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察. *中国社区医师* 2014; 30: 29-30
- 13 唐春丽, 赵冰, 田学英, 钱娟, 赵靖, 施维佳, 张国新. 叶酸联合幽门螺杆菌根除治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察. *中华消化杂志* 2012; 32: 437-440
- 14 Marchetta CM, Devine OJ, Crider KS, Tsang BL, Cordero AM, Qi YP, Guo J, Berry RJ, Rosenthal J, Mulinare J, Mersereau P, Hamner HC. Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies. *Nutrients* 2015; 7: 2663-2686 [PMID: 25867949 DOI: 10.3390/nu7042663]
- 15 Matsui T. *Helicobacter pylori* and Arteriosclerosis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 365-369 [PMID: 21403439]
- 16 Liu SY, Han XC, Sun J, Chen GX, Zhou XY, Zhang GX. Alcohol intake and *Helicobacter pylori* infection: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48: 303-309 [PMID: 26585858 DOI: 10.3109/23744235.2015.1113556]
- 17 Ma SH, Jung W, Weiderpass E, Jang J, Hwang Y, Ahn C, Ko KP, Chang SH, Shin HR, Yoo KY, Park SK. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer* 2015; 113: 1381-1388 [PMID: 26379079 DOI: 10.1038/bjc.2015.333]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

侯宇格, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 此课题由徐芸、保洁及侯宇格设计; 研究过程由侯宇格、华静及康改玲操作完成; 研究所用试剂与分析工具由徐芸提供; 数据分析由侯宇格与李巧利完成; 本论文写作由侯宇格完成; 徐芸审核.

通讯作者: 徐芸, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
xuyun@medmail.com.cn
电话: 0371-66862052

收稿日期: 2017-04-10

修回日期: 2017-05-06

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis

Yu-Ge Hou, Yun Xu, Jie Bao, Jing Hua, Gai-Ling Kang, Qiao-Li Li

Yu-Ge Hou, Yun Xu, Jie Bao, Jing Hua, Gai-Ling Kang, Qiao-Li Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Yun Xu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. xuyun@medmail.com.cn

Received: 2017-04-10

Revised: 2017-05-06

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

Abstract AIM

To explore the factors influencing controlled attenuation parameter (CAP) obtained by Fibrotouch in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS

Patients with NAFLD diagnosed by liver biopsy in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2015 to December 2016 were collected. CAP was detected and recorded by Fibrotouch before liver biopsy. Clinical data were collected, including gender, age, body mass index (BMI), alanine transaminase, triacylglycerol (TG), fasting insulin, steatosis, lobular inflammation, ballooning, and fibrosis stage. Multiple linear regression analysis was used for identifying the factors influencing CAP.

RESULTS

Multiple linear regression analysis showed that CAP value was positively correlated with BMI ($\beta = 0.216$, $P = 0.024$), TG ($\beta = 0.269$, $P = 0.022$), steatosis ($\beta = 0.448$, $P = 0.000$), and ballooning ($\beta = 0.200$, $P = 0.039$) ($F = 18.202$, $P < 0.001$). The regression equation was $CAP = 183.574 + 1.866 \times BMI + 4.527 \times TG + 15.602 \times steatosis + 10.503 \times ballooning$. Single factor variance analysis of insulin level was performed in different degrees of hepatic steatosis, which suggested that insulin level had no significance to distinguish different degrees of steatosis ($F = 2.664$, $P > 0.05$).

背景资料

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除酒精和其他明确的肝损伤因素所致外, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯肝细胞脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎至最终发展为肝硬化、肝癌。NAFLD 的发病率与患病率在世界各国均有增加趋势, 所以从健康人群中筛查出 NAFLD 患者并及时采取规范治疗迫在眉睫。

同行评议者

郝丽萍, 副教授, 华中科技大学同济医学院公共卫生学院营养与食品卫生学系

■ 研究前沿

目前国内对NAFLD患者的受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)相关影响因素研究大多与彩超诊断的肝脏脂肪变程度作分析, 较少与肝脏病理作分析. CAP的相关影响因素, 仍需要扩大样本量作进一步研究.

CONCLUSION

The value of CAP is affected by BMI, TG, steatosis, and ballooning.

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

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Controlled attenuation parameter; Hepatic steatosis; Ballooning; Hyperinsulinemia

Hou YG, Xu Y, Bao J, Hua J, Kang GL, Li QL. Factors affecting accuracy of controlled attenuation parameter by Fibrotouch in assessing hepatic steatosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1783-1787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1783>

摘要

目的

探索非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者肝脏的受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)的相关影响因素.

方法

收集2015-12/2016-12就诊于郑州大学第一附属医院经肝穿病理确诊的NAFLD的患者, 肝穿前行Fibrotouch检测并记录受控衰减参数检测值, 另收集临床资料[性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、谷丙转氨酶、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹胰岛素、脂肪变程度、小叶内炎症、气球样变、纤维化分期], 通过多重线性回归分析CAP的影响因素.

结果

多重线性回归分析示CAP值与BMI、TG、脂肪变程度、气球样变呈正相关($F = 18.202, P < 0.001$), 标准回归系数分别为: BMI: $\beta = 0.216, P = 0.024$; TG: $\beta = 0.269, P = 0.022$; 脂肪变程度: $\beta = 0.448, P = 0.000$; 气球样变: $\beta = 0.200, P = 0.039$. 模型为: $CAP = 183.574 + 1.866 \times BMI + 4.527 \times TG + 15.602 \times \text{脂肪变程度} + 10.503 \times \text{气球样变}$. 此外, 本文还对不同程度肝细胞脂肪变的胰岛素水平进行单因素方差分析: $F = 2.664, P > 0.05$, 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义.

结论

CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、气球样变的影响.

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

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 受控衰减参数; 肝细胞脂肪变; 气球样变; 高胰岛素血症

核心提要: 本文研究Fibrotouch受控衰减参数(controlled attenuation parameters, CAP)的相关影响因素, 通过多重线性回归分析, 得出CAP与患者体质量指数、甘油三酯、脂肪变程度、气球样变呈正相关.

侯宇格, 徐芸, 保洁, 华静, 康改玲, 李巧利. Fibrotouch受控衰减参数评价肝细胞脂肪变的相关影响因素. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1783-1787 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1783.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1783>

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征, 包括单纯肝细胞脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)至最终发展为肝硬化、肝癌^[1]. 且扩大了肝移植的患者群, 加剧了供体的短缺^[2]. NAFLD的发病率与患病率在世界各国均有增加趋势, 所以从健康人群中筛查出NAFLD患者并及时采取规范治疗迫在眉睫. 肝穿刺活检为诊断NAFLD的金标准, 但有创、疼痛、出血风险等并发症、花费多、抽样误差等, 不为患者普遍接受^[3,4]. Fibrotouch可无创评估肝脏脂肪变程度, 可筛选出脂肪肝患者及判断严重程度^[5-14], 以便及时接受治疗. 本文讨论了经肝穿确诊的NAFLD与Fibrotouch的对比分析, 探究了受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)对NAFLD肝细胞脂肪变诊断的准确性及其受影响因素.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 2015-12/2016-12就诊于郑州大学第一附属医院经肝穿病理确诊的NAFLD的患者, 诊断符合NAFLD诊疗指南(2010年)^[1]. 排除标准: (1)饮酒史或饮酒折合乙醇量男性>140 g/wk(女性>70 g/wk); (2)合并有其他肝脏疾病: 乙型、丙型、EB病毒、巨细胞等病毒

■ 相关报道

Shen等的研究发现CAP与肝脂肪变程度、体质量指数(body mass index, BMI)、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白呈显著正相关, 而与谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、直接胆红素呈负相关.

表 1 63例受试者的一般资料

指标	结果(mean ± SD)
年龄(岁)	40.94 ± 14.64
BMI(kg/m ²)	27.92 ± 3.37
受控衰减参数(dm/m)	290.44 ± 29.09
脂肪变程度(级)	1.70 ± 0.84
炎症(级)	1.43 ± 0.62
气球样变(级)	1.60 ± 0.56
纤维化(级)	1.24 ± 0.96
ALT(IU/L)	63.97 ± 45.73
AST(IU/L)	39.57 ± 23.24
TBIL(μmol/L)	13.97 ± 16.52
甘油三酯(mmol/L)	2.53 ± 1.73
空腹胰岛素(IU/mL)	13.34 ± 6.43

BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素。

性肝炎、肠外营养、药物性肝损伤, 自身免疫性肝病, 肝豆状核变性, 血色病等; (3)既往肝移植; (4)其他终末期疾病或恶性肿瘤; (5)肝硬化失代偿期; (6)Fibrotouch检查禁忌: 腹水、植入心脏起搏器、怀孕等; (7)血清总胆红素 > 34.2 μmol/L^[5]。所有入组患者均签署知情同意书。最后入组63例NAFLD患者, 其中男30例, 女33例。描述分析如表1。

1.1.2 收集临床数据: 性别、年龄、身高、体重、体质指数(body mass index, BMI)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹胰岛素、Fibrotouch检测值、病理分期。病理分期参考NAFLD诊疗指南积分^[1]: (1)脂肪变: 0分(<5%), 1分(5%-33%), 2分(34%-66%), 3分(>66%); (2)小叶内炎症(以20倍镜计数坏死灶计数): 0分(无), 1分(<2个), 2分(2-4个), 3分(>4个); (3)肝细胞气球样变: 0分(无), 1分(少见), 2分(多见)。

1.2 方法

1.2.1 CAP检测: 由无锡海斯凯尔公司生产的Fibrotouch无创检测仪检测, 所有入组患者由同一名操作熟练的医师完成, 测量时患者取仰卧位, 充分暴露腹部, 右手置脑后以扩展肋间隙, 右侧第7.8.9肋间腋前线至腋中线为检测区域, 首先使用B超探头定位, 保证探头中心线下8.5 cm范围内为均匀的肝实质, 无囊肿、大血管、结节、肋骨, 定位后使用标配动态宽频探头, 探头与皮肤表面垂直, 压力指示器

显示为绿色, 显示屏上M波形强度一致且分布均匀、A波形呈线形时即开始检测, 进行至少10次有效测量, 要求成功率≥60%, 相对偏差<33%, 得到脂肪衰减值(db/m), 同时得到肝脏硬度值(Kpa)^[5]。

1.2.2 肝穿刺及病理分期: 排除肝穿禁忌后行彩超引导下肝穿刺, 使用法国Supersonic Imagine公司生产AixPlore全数字化彩色多普勒超声波诊断仪, 嘱患者左侧卧位进行定位, 使用巴德一次性全自动活检针行穿刺, 肝活检2条标本, 每条长度1.5-2.0 cm, 每条至少包括10个以上汇管区。肝活检标本用40 g/L中性甲醛固定后行石蜡包埋, 进行HE、网状纤维、Masson、Fe、Cu、普鲁士蓝染色, 肝细胞脂肪变程度、小叶内炎症、肝细胞气球样变、纤维化分期由2名病理医师完成^[6]。

统计学处理 应用SPSS21.0软件进行数据分析, 先行描述性分析, 再行统计推断, 影响因素用多重线性回归分析, 以CAP为因变量, 以BMI、脂肪变程度、小叶内炎症、气球样变、纤维化程度、TG、ALT、空腹胰岛素为自变量, 应用逐步法建立回归模型, 并对回归方程进行假设检验。另以脂肪变程度分组, 对胰岛素行单因素方差分析, 先行正态性、方差齐性检验($\alpha = 0.1$), 符合条件后行方差分析。

2 结果

多重线性回归模型为: $CAP = 183.574 + 4.527 \times TG + 15.602 \times \text{脂肪变程度} + 10.503 \times \text{气球样变} + 1.866 \times \text{BMI}$ 。对模型进行方差分析, $F = 18.202$, $P < 0.001$, 认为回归模型有统计学意义。各变量相关系数均在0.8以下、方差膨胀因子均在2以下, 认为自变量之间无多重共线性。CAP值受BMI、脂肪变程度、气球样变、甘油三酯影响, 与炎症、纤维化、ALT、空腹胰岛素水平无关。从标准化偏回归系数的估计值中发现, 脂肪变程度对CAP值影响最大(为0.448)(表2)。

单因素方差分析示: $F = 2.664$, $P > 0.05$, 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义(表3)。

3 讨论

诊断NAFLD方法多种多样, 超声诊断脂肪肝的敏感性低, 且依赖操作者的医学水平。CT可

■创新点

本次研究发现CAP与肝细胞严重水变性(气球样变)相关, 新指南将肝细胞气球样变列入诊断标准, 关于气球样变对CAP的影响, 国内外暂无相关报道。此外, 本文还发现, 高胰岛素血症对诊断脂肪肝有一定提示作用, 但不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义。

■应用要点

Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 确定需做肝穿刺活检的人群, 以便及时治疗, 减少肝硬化、肝癌的发生率, 还可随访患者, 观察非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的进展情况。但CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、肝细胞严重水变性(气球样变)的影响, 所以NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊。

■名词解释

脂肪衰减参数是利用超声波衰减原理,使用Fibrotouch对脂肪肝进行评价.超声衰减是指超声波在媒介组织中传播的总能量损失.超声在人体中传播时因吸收、散射、反射等原因发生衰减.脂肪肝内聚集2-4 μm脂肪微滴,入射超声大量散射,使脂肪肝超声衰减比明显增大,脂肪肝程度越重,超声衰减越严重,因此脂肪衰减参数是衡量脂肪含量的重要指标.

表 2 以CAP为因变量的多重线性回归分析

变量	参数估计值	t值	P值	标准化回归系数
截距	183.574	7.846	0.000	0.000
脂肪变程度	15.602	3.966	0.000	0.448
BMI	1.866	2.315	0.024	0.216
气球样变	10.503	2.116	0.039	0.200
甘油三酯	4.527	2.350	0.022	0.269

CAP: 受控衰减参数; BMI: 体质质量指数.

表 3 不同程度肝细胞脂肪变的胰岛素水平比较

	平方和	df	均方	F值	显著性
组间	306.045	3	102.015	2.664	0.56
组内	2259.684	59	38.300	—	—
总数	2565.729	62	—	—	—

以客观测量内脏脂肪含量,但射线暴露、花费大、且敏感性差.单纯性脂肪变性可能进展到NASH和显著的纤维化,肝活检可鉴别NAFLD和NASH,是评估脂肪变分级及纤维化的金标准.然而,他的局限性,并发症和成本,鉴于人口大约有三分之一有非酒精性脂肪肝,不可在人群中普遍实施^[3,4].Fibrotouch为无创诊断仪,Kim等^[7]认为Fibrotouch可检测大于10%的脂肪变,通过对健康体检者研究表示CAP可检测出健康体检者非常低的肝细胞脂肪变性.脂肪衰减参数是利用超声波衰减原理,使用Fibrotouch对脂肪肝进行评价.超声衰减是指超声波在媒介组织中传播的总能量损失.引起超声衰减的主要原因是媒介组织对超声波的吸收和散射.由于正常和病变组织超声衰减系数不同,所以超声衰减系数可作为一种特征参量用于组织定性.超声在人体中传播时因吸收、散射、反射等原因发生衰减.脂肪肝内聚集2-4 μm脂肪微滴,入射超声大量散射,使脂肪肝超声衰减比明显增大,脂肪肝程度越重,超声衰减越严重,因此脂肪衰减参数是衡量脂肪含量的重要指标.但体外检测的脂肪衰减参数受多种因素的影响,Chan等^[8]研究认为CAP可用于显著肝脂肪变性的检测.然而,他的准确性受BMI增加的影响,不能准确的区分不同级别的肝脂肪变性.Jung等^[9]在与肝组织病理多变量分析中发现,患者高级别的肝细胞脂肪变性与CAP之间有不一致性的风险.Shen等^[10]

认为较大的皮肤包膜距离会影响Fibrotouch的测量精度.Yilmaz等^[11]认为CAP与BMI独立相关,与肝纤维化、病因学无关.Shen等^[5]研究表示:脂肪衰减参数与BMI独立相关,受血脂影响,不受炎症、纤维化、病因学影响.Chon等^[12]在多变量分析中发现,脂肪肝分级和体质质量指数与CAP独立相关,而纤维化分期和活动分级则无统计学意义.Kumar等^[13]研究CAP与BMI相关,与病因无关.Myers等^[14]研究表示CAP与脂肪百分比和肝脂肪变程度显著相关.此次研究评估CAP评价脂肪变程度的准确性并研究CAP测量值的影响因素,数据分析结果:CAP = 183.574+4.527×TG+15.602×脂肪变程度+10.503×气球样变+1.866×BMI.CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度的影响,这与之前的文献报道相一致,此外,本次研究发现CAP与肝细胞严重水变性(气球样变)相关,新指南将肝细胞气球样变列入诊断标准,关于气球样变对CAP的影响,国内外暂无相关报道,本次研究有4例CAP轻度升高患者,肝脂肪变<5%(0级),但镜下广泛肝细胞水变性,气球样变,通过对63例患者进一步分析,发现CAP受肝细胞气球样变的影响.此外,就发病机制来说,高胰岛素血症与NAFLD息息相关,并且持续的高胰岛素血症促进NAFLD的发展.纠正高胰岛素血症,可以逆转高胰岛素血症对脂肪肝发生的促进作用^[15],此次所入组63例患者,胰岛素值普遍升高,本次研究依据脂肪变程度将患者

分为4组, 对组间胰岛素水平进行分析, 提示不同胰岛素的值对区分不同程度脂肪变无意义. 说明胰岛素值的高低对判断脂肪肝的严重程度无预测作用. 总之, Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 确定需做肝穿刺活检的人群, 以便及时治疗, 减少肝硬化、肝癌的发生率, 还可随访患者, 观察NASH的进展情况. 但CAP的值受BMI、TG、脂肪变程度、肝细胞严重水变性(气球样变)的影响, 所以NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊.

4 参考文献

- 1 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 483-487
- 2 Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5320-5330 [PMID: 24833862 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5320]
- 3 Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15539-15548 [PMID: 25400438 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15539]
- 4 Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7236-7251 [PMID: 27621571 DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236]
- 5 Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Cao HX, Chen ML, Xu L, Chen JN, Cao Y, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4702-4711 [PMID: 24782622 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4702]
- 6 彭向欣, 王泰龄. 肝脏疾病临床病理学. 北京: 北京化学工业出版社, 2010: 58-63
- 7 Kim JK, Lee KS, Choi JR, Chung HJ, Jung DH, Lee KA, Lee JI. Usefulness of the controlled attenuation parameter for detecting liver steatosis in health checkup examinees. *Gut Liver* 2015; 9: 405-410 [PMID: 25717046 DOI: 10.5009/gnl14202]
- 8 Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1470-1476 [PMID: 24548002 DOI: 10.1111/jgh.12557]
- 9 Jung KS, Kim BK, Kim SU, Chon YE, Chun KH, Kim SB, Lee SH, Ahn SS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Park YN, Han KH. Factors affecting the accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) in assessing hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e98689 [PMID: 24901649 DOI: 10.1371/journal.pone.0098689]
- 10 Shen F, Zheng RD, Shi JP, Mi YQ, Chen GF, Hu X, Liu YG, Wang XY, Pan Q, Chen GY, Chen JN, Xu L, Zhang RN, Xu LM, Fan JG. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 2392-2400 [PMID: 25689614 DOI: 10.1111/liv.12809]
- 11 Yilmaz Y, Yesil A, Gerin F, Ergelen R, Akin H, Celikel CA, Imeryuz N. Detection of hepatic steatosis using the controlled attenuation parameter: a comparative study with liver biopsy. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 611-616 [PMID: 24611771 DOI: 10.3109/00365521.2014.881548]
- 12 Chon YE, Jung KS, Kim SU, Park JY, Park YN, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, Lee HW, Park Y, Han KH. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014; 34: 102-109 [PMID: 24028214 DOI: 10.1111/liv.12282]
- 13 Kumar M, Rastogi A, Singh T, Behari C, Gupta E, Garg H, Kumar R, Bhatia V, Sarin SK. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1194-1201 [PMID: 23425053 DOI: 10.1111/jgh.12134]
- 14 Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int* 2012; 32: 902-910 [PMID: 22435761 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x]
- 15 Filik L. Hyperinsulinemia in nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am J Med* 2011; 124: e13; author reply e15 [PMID: 21640324 DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.02.016]

同行评价

本文研究NAFLD患者的Fibrotouch受控衰减参数的影响因素, 结果显示CAP与患者BMI、TG、脂肪变程度、气球样变呈正相关. 此结果表明Fibrotouch可作为NAFLD的筛查, 但NASH的诊断及治疗前仍需要做肝穿刺活检做最终确诊. 该研究为临床上正确运用Fibrotouch和解读Fibrotouch结果提供了科学依据, 具有一定的临床实践意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响

王 昊, 黄建伟, 靳永强

背景资料

非胆源性重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)不仅可引起急性自身消化性炎症, 还可因炎症介质的释放增加血管的通透性, 引起微循环障碍, 继而导致全身炎症反应和多脏器功能衰竭, 引起C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素(interleukin, IL)-6及降钙素原等炎症指标明显升高, 且患者病死率超过50%。此外炎症反应还可损伤肠黏膜使其屏障功能受损, 造成肠道菌群异位。

王昊, 黄建伟, 靳永强, 广州医科大学附属第五医院消化内科 广东省广州市 510700

王昊, 主治医师, 主要从事消化内科方面的研究。

作者贡献分布: 课题设计、数据分析及论文写作由王昊完成; 研究过程由王昊与靳永强操作完成; 黄建伟负责审校。

通讯作者: 黄建伟, 主任医师, 510700, 广东省广州市黄埔区港湾路621号, 广州医科大学附属第五医院消化内科。
dthjw2007@aliyun.com
电话: 020-2118930

收稿日期: 2017-03-23
修回日期: 2017-05-12
接受日期: 2017-05-22
在线出版日期: 2017-07-08

Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin

Hao Wang, Jian-Wei Huang, Yong-Qiang Jin, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jian-Wei Huang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 621 Gangwan Road, Huangpu District, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China. dthjw2007@aliyun.com

Received: 2017-03-23
Revised: 2017-05-12
Accepted: 2017-05-22
Published online: 2017-07-08

Abstract

AIM

To investigate the clinical effects of gentamicin combined with probiotics in the treatment of patients with severe acute pancreatitis.

METHODS

Seventy-one patients with severe acute pancreatitis were randomly divided into an experimental group ($n = 35$) and a control group ($n = 36$). Both groups were given routine treatments, and the experimental group was additionally given gentamicin combined with probiotics. Improvement of symptoms was compared between the two groups. Serum procalcitonin (PCT), interleukin (IL)-6 and C-reaction protein (CRP) levels were also compared.

RESULTS

Times to pain relief and recovery of blood amylase were similar between the two groups ($P > 0.05$). Times to anal exhaust and return of white blood cell count to normal were significantly shorter in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). No obvious adverse reactions occurred in either group. After treatment, serum PCT, IL-6 and CRP were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Gentamicin combined with probiotics can control infection and protect intestinal mucosal barrier function in patients with severe acute pancreatitis.

同行评议者

黄坚, 副主任医师, 苏州大学附属第一医院急诊科; 王蓉, 主任医师, 上海市浦东新区光明中医医院消化内科; 王雪峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科

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

Key Words: Severe acute pancreatitis; Gentamicin; Probiotics; PCT; IL-6; CRP

Wang H, Huang JW, Jin YQ. Gentamicin combined with probiotics for treatment of patients with severe acute pancreatitis: Efficacy and impact on inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

摘要

目的

探讨庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎患者的疗效及对相关炎症因子的影响。

方法

选取非胆源性重症胰腺炎患者71例随机分为实验组35例和对照组36例, 对照组给予常规治疗, 实验组在常规治疗的基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 观察治疗前后2组患者相应症状缓解情况及血清降钙素原(procalcitonin, PCT), 白介素(interleukin, IL)-6及C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平变化。

结果

治疗前后2组腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近($P>0.05$)。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组($P<0.05$)。无明显不良反应。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论

庆大霉素和益生菌对控制感染, 保护肠黏膜屏障功能具有重要意义。

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

关键词: 非胆源性重症胰腺炎; 庆大霉素; 益生菌; 降钙素原; 白介素-6; C-反应蛋白

核心提要: 非胆源性重症急性胰腺炎常通过继发全身炎症反应综合征引起C反应蛋白、白介素-6及降钙素原显著升高, 治疗过程中联合庆大霉素和益生菌对控制感染, 减少肠道菌群异位等并发症具有一定临床意义。

王昊, 黄建伟, 靳永强. 庆大霉素联合益生菌对非胆源性重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1788-1792 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1788.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1788>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)属于急性胰腺炎的特殊类型, 常通过激活体内各种炎性细胞, 不仅引起胰腺自身组织感染, 还可导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 累及多个器官受损。因此是临床上常见起病急, 并发症多及病死率高的危重症疾病。胆石症相关者称胆源性, 非相关者称非胆源性SAP, 即大量饮酒、高脂血症、药物、妊娠、免疫及侵入性手术(诸如内镜逆行胰胆管造影)^[1]。近年来, 非胆源性重症胰腺炎的发病率有增加趋势, 相应的治疗方案由原来的早期手术演变为以非手术为主的个体化治疗。本研究通过对非胆源性重症胰腺炎患者应用庆大霉素联合益生菌观察对SAP继发感染及肠道功能紊乱的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 材料 选取广州医科大学附属第五医院收治明确诊断为SAP患者71例作为研究对象, 为经检查排除胆源性因素的非胆源性重症胰腺炎患者。其中实验组35例(男/女, 22/13), 平均年龄为54.3岁±15.9岁; 对照组36例(男/女, 20/16), 平均年龄为55.7岁±18.6岁。2组患者年龄、性别等资料经统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 病例选取标准: 入选患者存在上腹痛、恶心、呕吐、发热、肠鸣音减弱, 伴不同程度的腹膜刺激征等, 肠周或胸、腹腔存在积液, 血尿淀粉酶均高于正常值3倍以上, 同时伴有白细胞的升高, 符合SAP诊治指南草案的相关诊断标准^[2], 并具有下列情况之一者: (1)局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); (2)多器官功能衰竭; (3)Ranson评分≥3分; APACHE II评分≥8分; CT分级D/E。排除情况: 细菌、病毒等微生物所致的肠道感染者; C3、C4等补体指标降低及长期使用免疫抑制剂所致的免疫功能低下者; 机械性肠梗阻者; 肿瘤患者。

■ 研究前沿

针对非胆源性SAP的感染控制常采用三代头孢及喹诺酮类等广谱抗感染药物治疗, 但长期应用可能加重肠道菌群失调发生。本文在此基础上加用庆大霉素联合益生菌治疗, 既能控制炎性介质对消化道侵袭和损害, 还能调节肠道菌群平衡, 尽早恢复肠道屏障功能提供一定理论支持。

■ 相关报道

Karpavicius等国内外学者指出CRP、IL-6及PCT可作为SAP胰腺损伤相关重要的炎性介质指标, 且提出对应的临界值。刘军庆等研究指出口服庆大霉素对快速作用于肠黏膜及控制肠道感染起到一定抗菌作用。崔玉军等国内外研究指出在SAP治疗过程中使用益生菌可有效改善肠道菌群失衡状态, 减少细菌入血。

应用要点

本文主要在针对非胆源性SAP患者存在感染及肠道菌群失调情况下使用庆大霉素联合益生菌治疗,不仅可以控制患者消化道感染进一步加重,还能调节肠道菌群失调,对减少全身多脏器功能衰竭的发生具有一定临床意义。

表 1 2组治疗后病情变化比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛缓解时间(d)	肛门恢复排气时间(d)	白细胞降至正常时间(d)	血淀粉酶降至正常时间(d)	不良反应
实验组	35	7.2 ± 0.5	3.9 ± 1.7 ^a	5.8 ± 2.0 ^a	5.5 ± 0.9	0
对照组	36	7.1 ± 0.9	8.2 ± 0.5	7.0 ± 1.5	5.7 ± 1.3	0
P值		0.558	0.000	0.010	0.465	

^aP<0.05 vs 对照组。

表 2 2组患者治疗前后IL-6, CRP, PCT水平比较 (mean ± SD)

分组	n	IL-6(pg/mL)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	35	382.06 ± 18.37	24.85 ± 10.70 ^{ac}	192.34 ± 5.25	19.78 ± 4.20 ^{ac}	2.53 ± 0.38	1.08 ± 0.76 ^{ac}
对照组	36	375.95 ± 13.09	36.39 ± 11.61 ^c	189.72 ± 8.14	22.04 ± 2.62 ^c	2.49 ± 0.17	1.30 ± 0.41 ^c
P值		0.201	0.002	0.310	0.014	0.913	0.012

^aP<0.05 vs 对照组治疗后; ^cP<0.05 vs 治疗前。IL: 白介素; CRP: C-反应蛋白; PCT: 降钙素原。

1.2.2 治疗: 所有患者入院后均给予心电监护、禁食、吸氧、持续胃肠减压, 抑制胰腺活性及分泌, 纠正酸碱平衡紊乱等常规治疗。针对抗生素治疗2组早期均给予头孢曲松1.0 g q12h+奥硝唑100 mL q12h静脉滴注7 d, 实验组于上述抗生素停用后加用庆大霉素联合益生菌进行治疗。庆大霉素的用法: 每次经胃管注入16 u的庆大霉素注射液每12 h口服1次。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h。根据患者腹泻的次数及总量为其调整庆大霉素的用量及给药次数, 即当腹泻>10次, 总量>200 g以上, 将庆大霉素注射液调整为8 u每12 h口服1次, 直至患者腹痛的不适症状缓解及恢复排气, 疗程共7 d。益生菌的用法: 庆大霉素口服间隔2 h后给予双歧杆菌四联活菌片, 1片1次, 4次/d。给药结束后夹住患者的胃管, 时间为1 h, 疗程共7 d。

1.2.3 观察或对比的项目: 2组患者治疗前后腹痛缓解、肛门恢复排气时间, 血淀粉酶、白细胞降至正常的时间, APACHE II 评分及不良反应情况比较。2组患者治疗前后血浆炎症因子水平变化[即白介素(interleukin, IL)-6, C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP), 降钙素原(procalcitonin, PCT)水平]比较(血浆PCT, IL-6采用电化学发光法检测, CRP采用免疫层析法检测)。

统计学处理 采用SPSS16.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean ± SD表示, 2组之间

符合正态分布的采用t检验, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗前后实验组与对照组的腹痛缓解时间、血淀粉酶降至正常时间相近(P>0.05)。实验组肛门恢复排气时间、白细胞降至正常时间明显短于对照组(P<0.05), 无明显不良反应(表1)。2组治疗后血清PCT、IL-6及CRP较治疗前均下降, 实验组相对对照组疗效更显著, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2)。

3 讨论

非胆源性SAP特征是不仅造成胰腺自身消化, 还引起胰腺外持续性一个或多个器官功能障碍, 且超过48 h未能明显改善^[3]。相关研究^[4,5]表明SAP致病菌过度繁殖引起肠道菌群易位, 肠道通透性增加, 肠道屏障功能受损导致全身内毒素血症及内脏血流灌注不足, 从而继发SIRS和多脏器功能衰竭是SAP常见死亡因素。此外, SAP患者长期禁食, 胃肠蠕动减慢也会加重肠道细菌移位和感染的发生。

由此可知, 各种炎症介质、细胞因子及肠道菌群失调等因素在SAP病程进展过程中起到至关重要的作用, 张海洋等^[6]研究发现90%的SAP患者CRP、IL-6等炎症因子较正常人明显升高。IL-6作为SAP急性反应期重要的炎

症介质, 不仅可以诱导急性时相蛋白CRP的合成, 还能加重血管内皮细胞损伤, 促进级联炎症反应, 造成组织损伤^[7]. Karpavicius等^[8]在对急性胰腺炎严重程度及预后研究指出IL-6临界值为157 pg/mL可作为对坏死的预测, 而高于473.4 pg/mL则作为评定SAP的早期标志物。

PCT是一种含有116个氨基酸的无激活性蛋白质, 生理情况下由甲状腺C细胞产生, 在健康人群血清PCT浓度很低, 当存在严重细菌感染、脓毒症和多器官功能衰竭时, PCT作为次级炎症因子水平明显升高, 因此可作为反映机体的炎症反应及疾病的严重程度的特异性较高的指标^[9], 且对病程进展及死亡率的发生有较高的预测价值^[10]. CRP是机体炎症反应较为敏感的指标, 虽特异性不高, 但其升高往往与机体的炎症反应强度呈正相关^[11]. 研究^[12]表明PCT>2 ng/mL对诊断SAP的敏感性和特异性高达100%, CRP>190 mg/L则敏感性达70%, 特异性达65%。

因此, 以上三种指标可作为评估急性胰腺炎炎症程度的重要依据. 治疗方面非胆源性SAP急性反应期以全身支持治疗为主, 预防继发单一或混合细菌感染及可能的真菌感染, 对维护肠道屏障功能可降低死亡率具有重要意义^[13]. 本研究发现, 非胆源性SAP患者治疗前2组IL-6、CRP、PCT水平均显著高于正常值, 且炎症反应类似, 具有可比性. 对照组(即予以头孢曲松联合奥硝唑)治疗后IL-6、CRP、PCT水平显著降低, 提示该方案可以控制疾病炎症反应及预防感染, 而在此基础上加用庆大霉素联合益生菌口服作为实验组治疗后IL-6、CRP、PCT水平降低程度较对照组明显改善, 且实验组白细胞降至正常时间明显短于对照组, 提示该方案不仅控制SAP患者炎症程度, 减少致病菌对肠道菌群易位, 改善肠道屏障功能较对照组疗效更为显著. 且实验组肛门恢复排气时间较对照组明显缩短, 提示其对肠道功能早期恢复, 为尽早行肠内营养支持治疗提供有力依据。

庆大霉素是以抗革兰阴性菌和耐药金葡菌所致的严重感染治疗为主的抗生素, 主要是通过抑制细菌蛋白质合成, 破坏细菌胞浆膜的完整性而达到抗菌目的^[14]. 消化道中的胰液、胆汁、肠液以碱性为主, 在碱性环境中庆大霉素抗菌活性增强, 庆大霉素注射液口服后, 能迅速作用于肠黏膜表面, 较片剂疗效更快杀菌

速率高, 且能避免对耳、肾功能的损害^[15], 因其过量可引起血尿、排尿次数显著减少、极度口渴等肾毒性反应. 此外, 因其抗菌谱广, 针对合并消化道感染的疾病选用庆大霉素可以达到减少炎症介质对消化道侵袭, 可有效预防腹膜炎发生^[16]. 但是, 抗生素在肠道内作用可能会引发肠道菌群的失调, 因此应严格控制庆大霉素的使用时间, 在患者腹痛的症状有所缓解及恢复排气后应停药, 并及时补充益生菌, 以避免其肠道发生二次感染^[17].

近来大量的国内外研究^[18,19]显示在SAP患者治疗过程中使用益生菌可以调节肠内菌群平衡, 激活肠黏膜中的派尔集合淋巴结, 减少细菌和毒素入血, 最终使得SAP患者从中获益. 徐进等^[20]研究发现, 我国国内益生菌中的部分乳杆菌和双歧杆菌对庆大霉素等抗生素尚敏感. 因此, 对于非胆源性SAP治疗过程中, 联合庆大霉素和益生菌对控制感染预防SIRS, 减少肠道菌群异位及全身多脏器衰竭的发生具有一定临床意义。

■名词解释

全身炎症反应综合征(SIRS): 是由感染或非感染因素刺激宿主免疫系统, 释放体液和细胞介质, 发生炎症反应的结果, 继续发展对血管张力和渗透性产生影响, 导致循环障碍, 发生休克和多器官功能衰竭。

4 参考文献

- 1 张秋芹, 张巍巍, 耿长新, 王青. 急性非胆源性胰腺炎病因研究BISAP预后评估. 现代生物医学进展 2011; 14: 2709-2712
- 2 中华医学会消化病分会胰腺疾病学组, 中华胰腺病杂志编辑委员会, 中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 中华消化杂志 2013; 33: 217-222
- 3 林旭红, 李永渝. 急性胰腺炎发病机制及相关治疗的研究进展. 中国病理生理杂志 2010; 26: 1029-1031
- 4 Wang J, Li C, Jiang Y, Zheng H, Li D, Liang Y, Deng W, Zhang D. Effect of ceramide-1-phosphate transfer protein on intestinal bacterial translocation in severe acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 86-92 [PMID: 27637474 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.08.003]
- 5 Sun X, Shao Y, Jin Y, Huai J, Zhou Q, Huang Z, Wu J. Melatonin reduces bacterial translocation by preventing damage to the intestinal mucosa in an experimental severe acute pancreatitis rat model. *Exp Ther Med* 2013; 6: 1343-1349 [PMID: 24255660 DOI: 10.3892/etm.2013.1338]
- 6 张海洋, 宋展, 李博, 王新伟, 吕柯. 配对血浆滤过吸附联合高容量血液滤过治疗老年重症胰腺炎的疗效及对炎症因子的影响. 中国老年学杂志 2015; 35: 4589-4590
- 7 Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159 [PMID: 21775915 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221c4a8]
- 8 Karpavicius A, Dambrauskas Z, Gradauskas A, Samuilis A, Zvinienė K, Kupcinskas J, Brimas G,

■ 同行评价

本文具有一定的
临床指导意义.

- 9 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, Marjanovic I, Mickovic S, Karanikolas M. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12: 337-343 [PMID: 22898635 DOI: 10.1016/j.pan.2012.05.007]
- 10 张景华, 郭磊. 降钙素原对预测重症急性胰腺炎患者预后的应用价值. *国际检验医学杂志* 2015; 7: 887-888
- 11 刘瑾, 刘吉剪. 肠道微生态系统与抗生素相关性腹泻. *山东医药* 2011; 51: 102-103
- 12 Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis. *Indian J Surg* 2015; 77: 1012-1017 [PMID: 27011501 DOI: 10.1007/s12262-014-1112-8]
- 13 Meckovski A, Sileikis A, Strupas K. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 99 [PMID: 27549125 DOI: 10.1186/s12876-016-0514-4]
- 14 王官庭. 不同抗生素在不干扰胰腺手术治疗早期重症胰腺炎中的应用研究. *临床合理用药* 2009; 2: 23-24
- 15 魏爱红, 何大虎. 临床庆大霉素使用的不良反应和合理用药分析. *中国保健营养* 2016; (2): 272
- 16 刘军庆, 陈海燕. 口服庆大霉素注射液治疗急性肠炎 59例. *人民军医* 2007; 50: 299-299
- 17 王丽敏. 早期应用抗生素预防肝硬化消化道出血患者自发性细菌性腹膜炎的观察. *现代中西医结合杂志* 2015; 14: 1321-1322
- 18 向威, 苏波, 徐长青, 汪树利. 联合使用大黄和庆大霉素对急性重症胰腺炎患者进行导泻治疗的效果观察. *当代医药论丛* 2014; 12: 145
- 19 崔玉军. 早期肠内营养用于重症急性胰腺炎效果观察. *山东医药* 2010; 50: 83-84
- 20 Lu Y, Yu Y, Yang M, Liu H, Li B, Xu H. Protective effects of saizen in combination with stilamin on intestinal mucosa of a rabbit model of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42: 102-107 [PMID: 22722262 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182554d8e]
- 21 徐进, 刘秀梅, 杨宝兰, 李志刚, 姚景会, 余冬敏. 中国常用益生菌菌种的耐药性研究. *卫生研究* 2008; 37: 354-356

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)

肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响

谢海芳, 詹雅珍

谢海芳, 绍兴市中心医院中医科 浙江省绍兴市 312000

詹雅珍, 绍兴市中心医院消化内科 浙江省绍兴市 312000

谢海芳, 副主任中医师, 主要从事中医内科的研究.

作者贡献分布: 谢海芳负责论文立题、查阅文献及撰写; 詹雅珍负责数据分析与审核.

通讯作者: 谢海芳, 副主任中医师, 312000, 浙江省绍兴市柯桥区华宇路1号, 绍兴市中心医院中医科. cdd0318@163.com
电话: 0575-85580888

收稿日期: 2017-04-21

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis

Hai-Fang Xie, Ya-Zhen Zhan

Hai-Fang Xie, Department of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Ya-Zhen Zhan, Department of Gastroenterology, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Fang Xie, Associate Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, Shaoxing Central Hospital, 1 Huayu Road, Keqiao District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. cdd0318@163.com

Received: 2017-04-21

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of Changningfang enema combined with mesalazine on clinical efficacy, inflammatory factors, and coagulation function in patients with ulcerative proctitis.

METHODS

Seventy-seven patients with ulcerative proctitis were randomly divided into an observation group (38 cases) and a control group (39 cases). The control group was treated with mesalazine alone, and the observation group was treated with Changningfang enema combined with mesalazine. After one month of treatment, the clinical efficacy, inflammatory factors, and coagulation function of the two groups were compared.

RESULTS

The total effective rate was 86.8% in the observation group and 60.0% in the control group, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After one month of treatment, the levels of serum tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-8, IL-6 and IL-1 β were significantly lower than those before treatment in both groups ($P < 0.05$), and the observation group had a more significant decrease ($P < 0.05$). Prothrombin time and mean platelet volume in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), but fibrinogen and platelet levels

背景资料

溃疡性直肠炎属于消化内科常见疾病, 临床常表现为直肠功能紊乱, 美沙拉嗪是治疗溃疡性直肠炎的一线药物. 但单独使用美沙拉嗪疗效一般且不良反应大, 近年来随着中医药技术的不断发展, 临床更倾向于中西医结合治疗疾病. 因此, 中西医结合治疗疾病成为研究热点.

同行评议者

黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院中医科; 孙学刚, 教授, 南方医科大学中医药学院

■ 研发前沿

肠宁方联合美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效仍需进一步探索, 是否优于单独应用美沙拉嗪, 如何测定、评估治疗后炎症因子以及凝血功能的变化显得尤为重要。

were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); these parameters were improved more significantly in the observation group ($P < 0.05$). No serious adverse reactions occurred in either group. The relapse rate in the observation group was significantly lower than that in the control group (13.2% vs 35.9%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

The clinical efficacy of mesalazine combined with Changningfang enema in the treatment of ulcerative proctitis is superior to that of mesalazine alone, and it can significantly improve the coagulation function, reduce the degree of inflammatory response, and decrease the recurrence rate, without serious adverse reactions.

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

Key Words: Ulcerative proctitis; Changningfang; Enema; Mesalazine

Xie HF, Zhan YZ. Effect of Changningfang enema combined with mesalazine on inflammatory factors and coagulation function in patients with ulcerative proctitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1793-1797 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1793.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1793>

摘要

目的

探讨肠宁方灌肠联合美沙拉嗪治疗对溃疡性患者临床疗效、炎症因子、凝血功能的影响。

方法

入选77例溃疡性直肠炎患者, 按照随机数字表法分为观察组(38例)和对照组(39例)。对照组给予美沙拉嗪治疗, 观察组在对照组的基础上加用肠宁方灌肠, 治疗1 mo后, 比较2组患者的临床疗效、炎症因子以及凝血功能的变化情况。

结果

观察组总有效率86.8%, 对照组总有效率60.0%, 观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗1 mo后, 2组血清肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-8、IL-6、IL-1 β 指标与治疗前相比都有明显的降低(均 $P < 0.05$), 且观察组降低程度更佳(均 $P < 0.05$)。2组凝血酶原时间、平均血小板体积与治疗前相比均有所提高(均 $P < 0.05$), 纤维蛋白

原、血小板水平与治疗前相比有所降低(均 $P < 0.05$), 且观察组改善效果更佳(均 $P < 0.05$)。2组患者治疗期间均未出现严重不良反应, 且在治疗后, 观察组复发率明显低于对照组(13.2% vs 35.9%, 均 $P < 0.05$)。

结论

美沙拉嗪联合肠宁方灌肠治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效优于单独应用美沙拉嗪, 且能够显著改善患者凝血功能、减轻炎症反应程度, 并降低复发率, 且无严重不良反应发生。

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

关键词: 溃疡性直肠炎; 肠宁方; 灌肠; 美沙拉嗪

核心提要: 美沙拉嗪联合肠宁方灌肠治疗溃疡性直肠炎患者的临床疗效优于单独应用美沙拉嗪, 且能够显著改善患者凝血功能、减轻炎症反应程度, 并降低复发率, 且无严重不良反应发生。

谢海芳, 詹雅珍. 肠宁方灌肠联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者炎症因子及凝血功能的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(19): 1793-1797 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1793.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i19.1793>

0 引言

溃疡性直肠炎属于消化内科常见疾病, 发病率极高^[1], 其临床表现为直肠功能紊乱, 病情较轻的患者会发生直肠间断性小量出血。溃疡性直肠炎患者病程间断发生, 不易治愈^[2], 无大出血情况发生, 癌变发生几率为零。氨基水杨酸类药物^[3]是治疗溃疡性直肠炎的一线药物, 该类物质主要有美沙拉嗪^[4]、柳氮磺胺吡啶等。美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成和白三烯的形成, 从而对炎症起抑制作用, 但是单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎时疗效一般且不良反应大。随着中医药技术的不断发展, 治疗疾病也越倾向于中西医结合治疗^[5]。本研究运用中西医结合的方法, 探讨肠宁方联合美沙拉嗪对溃疡性直肠炎患者的临床疗效以及对患者炎症因子、凝血功能的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 从绍兴市中心医院中医科挑选

■ 相关报道

王相东等观察肠宁灌肠液联合针灸治疗溃疡性结肠炎有清利湿热、温阳健脾的疗效。Stobaugh等发现美沙拉嗪在直肠中能够达到较高浓度。

表 1 2组临床疗效比较

分组	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	38	19	14	5	86.8(33/38) ^a
对照组	39	14	9	16	60.0(23/39)

^a $P<0.05$ vs 对照组.

2014-09/2016-10符合入组条件的溃疡性直肠炎患者共79例, 79例患者全部经过电子肠镜检查 and 病理组织学检查, 且患者在入组前1 mo内没有服用头孢他啶、阿莫西林、左氧氟沙星等导致凝血功能异常的药物. 采用随机数字表将77例患者分为观察组38例, 对照组39例. 观察组男17例, 女21例, 年龄26-57岁, 平均年龄为41.5岁 \pm 15.5岁. 对照组39例. 观察组男19例, 女20例, 年龄23-52岁, 平均年龄为37.5岁 \pm 14.5岁. 对照组与观察组在年龄水平、性别方面等比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组和观察组入院后均给予常规治疗, 对照组使用美沙拉嗪治疗, 3次/d, 1 g/次. 观察组在对照组的基础上加用肠宁方灌肠治疗, 肠宁方的药物组成是白头翁20 g, 皂角刺10 g, 败酱草25 g, 木香10 g, 芦根^[6]30 g, 桔梗10 g, 血竭10 g, 白及10 g, 黄芪30 g, 黄柏10 g, 薏苡仁10 g, 当归10 g, 太子参10 g. 每天灌肠一次, 每次大概半个小时. 对照组和观察组均治疗1 mo时间.

1.2.2 临床疗效评价标准: 使用《对炎症性肠病诊断治疗规范的意见》中的标准进行评价. 显效: 临床症状消失, 每天排便次数不超过2次, 粪便没有红、白细胞. 有效: 临床症状基本上消失, 每天2到4次排便次数, 大便成型且大便有红、白细胞(≤ 9 个). 无效: 经治疗后临床症状、大便常规检查没有改变. 总有效率 = (显效+有效)/例数.

1.2.3 观察: 在治疗前后通过使用双抗体夹心酶联免疫吸附法来测定肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-8、IL-6和IL-1 β 的水平. 并测定纤维蛋白原(plasma fibrinogen, FIB)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 以及平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)和血小板(blood platelet, PLT). 并观察2组患者在治疗期间机体

出现的不良反应, 尤其是灌肠局部症状以及对肝肾功能的影响.

统计学处理 所有数据统计采用软件SPSS17.0进行分析. 计算资料使用mean \pm SD表示, 对照组和观察组的临床疗效以及复发率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 比较2组临床疗效 观察组总有效率与对照组相比明显占有优势($P<0.05$, 表1).

2.2 治疗前后2组炎症因子指标比较 治疗1 mo后, 对照组和观察组的血清水平TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8与治疗前相比均显著降低(均 $P<0.05$), 且观察组与对照组相比降低程度明显占优势(均 $P<0.05$, 表2).

2.3 治疗前后2组凝血水平比较 治疗1 mo后, 对照组和观察组的PT、MPV水平与治疗前相比均有所提高(均 $P<0.05$), FIB、PLT与治疗前相比均明显降低(均 $P<0.05$). 且观察组与对照组相比改善效果更佳(均 $P<0.05$, 表3).

2.4 不良反应对比 在治疗期间对照组和观察组都没有出现严重不良反应, 只有少数溃疡性直肠炎患者出现呕吐腹泻等反应, 但对治疗影响不大.

2.5 复发率对比 随访半年后, 发现观察组中有5位患者复发, 复发率是13.2%. 对照组中有14位患者复发, 复发率是35.9%. 观察组与对照组相比复发率明显较低($P<0.05$).

3 讨论

溃疡性直肠炎是局限于直肠时的慢性非特异性溃疡性病变, 早期症状是血性腹泻, 偶尔也会伴有腹痛、便血、呕吐等情况发生^[7]. 治疗溃疡性直肠炎通常使用氨基水杨酸类药物, 而美沙拉嗪是其中代表之一, 美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成、白三烯的形成以及一些炎症因子的分泌与释放, 从而对炎症起着抑制作

■创新亮点

本文主要通过对比研究得出肠宁方灌肠联合美沙拉嗪治疗溃疡性直肠炎患者的治疗效果明显优于单独使用美沙拉嗪, 并对治疗后患者的炎症因子和凝血功能水平变化进行分析研究.

■应用要点

肠宁方灌肠联合美沙拉嗪可以有效改善患者凝血功能, 减轻炎症反应, 对临床具有指导意义.

■ 名词解释

炎症因子: 是指参与炎症反应的各种细胞因子。在众多炎症细胞因子中, 起主要作用的是肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8等。

表 2 2组治疗前后炎症因子比较 (mean \pm SD)

分组	时间	n	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(ng/mL)	IL-8(ng/mL)
观察组	治疗前	38	63.6 \pm 12.3	11.12 \pm 5.4	34.63 \pm 15.45	345.2 \pm 155.4
	治疗后		49.5 \pm 7.3 ^{ac}	2.5 \pm 0.63 ^{ac}	6.25 \pm 4.77 ^{ac}	62.86 \pm 22.34 ^{ac}
对照组	治疗前	39	62.2 \pm 11.8	11.33 \pm 6.13	33.65 \pm 14.1	369.8 \pm 186.2
	治疗后		39.2 \pm 7.6 ^a	3.14 \pm 1.06 ^a	12.9 \pm 3.89 ^a	111.07 \pm 50.5 ^a

^a P <0.05 vs 治疗前; ^c P <0.05 vs 对照组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL: 白介素.

表 3 2组治疗前后凝血功能指标比较 (mean \pm SD)

分组	时间	n	PT(s)	MPV(fL)	FIB(g/L)	PLT(10 ⁹ /L)
观察组	治疗前	38	9.45 \pm 0.61	6.96 \pm 0.55	3.45 \pm 1.12	203.32 \pm 63.24
	治疗后		13.86 \pm 1.36 ^{ac}	9.57 \pm 0.89 ^{ac}	2.42 \pm 0.54 ^{ac}	152.41 \pm 49.18 ^{ac}
对照组	治疗前	39	9.34 \pm 0.56	6.84 \pm 0.38	3.42 \pm 1.08	209.23 \pm 61.35
	治疗后		11.28 \pm 1.13 ^a	7.8 \pm 0.64 ^a	3.04 \pm 0.77 ^a	198.04 \pm 55.72 ^a

^a P <0.05 vs 治疗前; ^c P <0.05 vs 对照组. PT: 凝血酶原时间; MPV: 平均血小板体积; FIB: 纤维蛋白原; PLT: 血小板.

用, 但临床试验证明, 如若单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎, 虽然可以使肠道黏膜病变^[8]得到改善, 但是往往疗效一般且不良反应大. 王相东等^[9]认为肠宁方具有有清利湿热, 温阳健脾的疗效, 若用美沙拉嗪联合肠宁方灌肠, 内服美沙拉嗪来治整体, 灌肠以疗局部, 可以使药物直接到达病灶位置, 一方面提高了机体对药物的吸收程度, 此外作用时间也会延长, 整体与局部共同用药, 达到的效果会更好.

治疗溃疡性结肠炎通常使用氨基水杨酸类药物, 而美沙拉嗪是其中代表之一, 美沙拉嗪可以抑制前列腺素的合成、白三烯的形成以及一些炎症因子的分泌与释放, 从而对炎症起着抑制作用, 国外一项研究^[10]表明, 如若单独使用美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎, 虽然可以使肠道黏膜病变得到改善, 但是往往疗效一般且不良反应大.

肠宁方强调内痈瘀滞、蕴毒化脓, 主张治溃先治瘀, 祛瘀先排脓, 脓尽气血复的治疗观点. 肠宁方中白头翁和薏苡仁清热解毒, 败酱草和血竭祛瘀为臣. 芦根和皂角刺^[11]消肿排脓. 黄芪、太子参、木香、当归和白及益气和血, 去除毒疮, 修复受损肌肤. 桔梗开提肺气, 载药上行. 本方可以排脓化瘀、益气和血. 灌肠之前, 患者应该尽量排空大便, 朝左侧躺, 垫高臀部. 灌肠过程中, 药液的温度比人体正常体温高1-1.5度即可, 这样可以促进肠道吸收, 另外,

药液要摇匀, 防止出现沉淀药物. 灌肠结束后, 卧床休息^[12].

溃疡性结肠炎存在的最主要原因是促炎与抗炎因子^[13]的失衡. 其中, TNF- α 、IL等起着促进作用. 炎症反应往往会导致炎症因子大量分泌与释放, 并且IL也对TNF- α 的产生起着促进作用, 进而成为溃疡性结肠炎的导火索. 本次临床实验表明, 在一个疗程结束之后, 对照组与观察组的血清水平与治疗前相比都有很明显的降低, 且将观察组与对照组相比, 发现前者的降低程度比后者的降低程度更要大些. 这足以表明, 在单单使用美沙拉嗪的基础之上, 加用肠宁方灌肠, 可以很大程度上降低炎症反应程度, 有利于提高临床疗效, 这与Watanabe等^[14]研究结果相似. 同时, 在6 mo的随访过程中也发现了观察组的复发率明显低于对照组的复发率, 说明肠宁方联合美沙拉嗪能够有效降低溃疡性结肠炎患者的复发率, 不过仍需延长随访期探讨其远期效果.

此外, 溃疡性结肠炎存在的另一个重要原因是炎症反应刺激下纤维蛋白原增多, 血浆黏度高^[15], 引发肠黏膜微循环障碍. 在本研究中, 在治疗1 mo后, 2组患者的凝血酶原时间、平均血小板体积^[16]水平平均明显高于治疗前, 纤维蛋白原、血小板^[17]指标与治疗前相比都有很明显的降低, 但是观察组与对照组相比得之前者的改善效果更佳. 结果显示用肠宁方灌

肠与美沙拉嗪联合使用能够明显改善患者凝血^[18]功能。同时, 2组患者在接受治疗时均无严重不良反应。

总之, 用肠宁方灌肠和美沙拉嗪联合使用能够有效改善溃疡性直肠炎患者的情况, 提高临床疗效, 还可以降低炎症反应, 患者的凝血功能也会得到改善, 同时, 没有严重的不良反应产生, 降低病情复发风险。

4 参考文献

- 1 宁晓梅, 马俊, 王丽萍, 路海云, 王鲁霞, 蔡春媚. 双料喉风散溶液灌肠治疗溃疡性直肠炎灌肠护理参数的优选研究. 护理学报 2013; 20: 5-7
- 2 刘佃温, 张宇翔. 复方黄柏液保留灌肠治疗溃疡性直肠炎临床研究. 中医学报 2012; 27: 1659-1660
- 3 邹琳, 苑军伟, 白蔷薇, 金吉, 毛庆琳, 董宇翔. 肠炎康联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 323-325
- 4 庄宁. 美沙拉嗪联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效探讨. 当代医学 2013; 19: 109-110
- 5 董庆志, 张书信. 愈溃消息方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎相关性息肉的析因分析研究. 北京中医药 2013; 32: 925-928
- 6 王中华, 郭庆梅, 周凤琴. 芦根化学成分、药理作用及开发利用研究进展. 辽宁中医药大学学报 2014; 16: 81-83
- 7 唐勤富, 曾伟. 康复新液联合美沙拉嗪对老年溃疡性结肠炎患者炎症因子、凝血功能的影响. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 2011-2913
- 8 张丽. 康复新液灌肠与美沙拉嗪联合治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析. 临床合理用药杂志 2014; 7: 27-28
- 9 王相东, 邓轩峰, 宴伟利. 肠宁灌肠液联合督灸治疗溃疡性结肠炎40例. 陕西中医 2012; 33: 1127-1128
- 10 Stobaugh DJ, Deepak P, Thorpe M, Hannon B, Ehrenpreis ED. Simulated comparison of topical and oral formulations of 5-aminosalicylate for the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 301-308 [PMID: 22644716 DOI: 10.1002/

- ibd.23003]
- 11 杨晓峪, 李振麟, 濮社班, 钱士辉. 皂角刺化学成分及药理作用研究进展. 中国野生植物资源杂志 2015; 34: 38-41
- 12 党中勤, 党志博, 王宇亮, 李严生, 席玉红, 汪方园. 健脾清肠汤内服联合愈疡灌肠方保留灌肠治疗慢性持续型溃疡性结肠炎活动期患者31例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 1487-1490
- 13 Purdy M, Kokki M, Anttila M, Aspinen S, Juvonen P, Korhonen R, Selander T, Kokki H, Eskelinen M. Does the Rectus Sheath Block Analgesia Reduce the Inflammatory Response Biomarkers' IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-1 β Concentrations Following Surgery? A Randomized Clinical Trial of Patients with Cancer and Benign Disease. *Anticancer Res* 2016; 36: 3005-3011 [PMID: 27272818]
- 14 Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 264-273 [PMID: 23734840 DOI: 10.1111/apt.12362]
- 15 熊德山, 王用兵. 美沙拉嗪联合丹参酮对溃疡性结肠炎患者炎症因子及高凝状态的影响. 海南医学院学报 2016; 22: 2718-2720
- 16 Kebapcilar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapcilar L, Akyurek F, Taner CE, Gonen MS. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 207-212 [PMID: 23377179 DOI: 10.1007/s00404-013-2735-x]
- 17 Watanabe Y, Kawahara Y, Hanada D, Nozawa K, Tomoda Y, Kino S. Examination of the sample centrifugation time for emergency coagulation test. *Rinsho Byori* 2012; 60: 1035-1039 [PMID: 23383570]
- 18 崔朝阳. 健脾汤对溃疡性结肠炎患者CRP、ESR及凝血功能的影响. 陕西中医 2015; 36: 1354-1355

同行评价

本文结构完善, 研究方法科学、规范, 对临床具有一定指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



以单发食管溃疡为首发表现白塞病1例

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅, 北京大学第九临床学院北京世纪坛医院消化内科 北京市 100038

王芸, 在读硕士, 主要从事结肠直肠癌的研究。

作者贡献分布: 王芸、吴静、刘揆亮及宿慧负责收集病例资料与查阅文献; 孟明明与郭春梅负责收集病例随访资料; 王芸、吴静及刘揆亮负责本文写作。

通讯作者: 吴静, 教授, 100038, 北京市海淀区铁医路10号, 北京大学第九临床学院北京世纪坛医院消化内科。
wujing36@163.com
电话: 010-63926370

收稿日期: 2017-04-04

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-07-08

Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report

Yun Wang, Jing Wu, Kui-Liang Liu, Hui Su, Ming-Ming Meng, Chun-Mei Guo

Yun Wang, Jing Wu, Kui-Liang Liu, Hui Su, Ming-Ming Meng, Chun-Mei Guo, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Peking University Ninth Hospital, Beijing 100038, China

Correspondence to: Jing Wu, Professor, Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Peking University Ninth Hospital, 10 Tieyi Road, Haidian District, Beijing 100038, China. wujing36@163.com

Received: 2017-04-04

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-07-08

Abstract

Behcet's disease with single esophageal ulcer is rare and difficult to diagnose due to

untypical manifestations. Here we report such a case in a patient who was diagnosed with "esophageal cancer" at admission. Repeated endoscopy and endoscopic ultrasonography, combined with the patient's history and related test results, resulted in a final diagnosis of Behcet's disease. Our case suggests that the diagnosis of Behcet's disease with untypical manifestations depends on the comprehensive analysis of clinical manifestations, the patient's history, and imaging findings. Endoscopic ultrasonography has its unique advantages in evaluating the depth of esophageal lesion infiltration and the therapeutic effect during follow-up.

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

Key Words: Esophageal ulcer; Behcet's disease; Endoscopic ultrasonography

Wang Y, Wu J, Liu KL, Su H, Meng MM, Guo CM. Single esophageal ulcer as first manifestation of Behcet's disease: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1798-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1798.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1798>

摘要

白塞病单一食管受累临床少见, 表现不典型, 诊断困难。本例患者入院曾拟诊为“食管癌?”, 经治疗前后多次复查胃镜、超声内镜, 并结合患者病史及相关检查结果, 最终诊断为单发食管白塞病。白塞病尤其是单发食管白塞病诊断有赖于典型的临床特征和对各种临床表现的综合分析。纤维超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过

背景资料

白塞病是一种原因不明的慢性复发性多系统损害性疾病, 主要的病理基础为血管炎, 可以累及全身大、中、小各级血管, 约10%-50%白塞病可累及消化道, 以末端回肠及回盲部多见, 单一食管受累少见。

同行评议者

郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 宁守斌, 主任医师, 空军总医院消化内科; 王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

■ 研究前沿

食管白塞病的形态学改变呈多样化表现, 溃疡仍为食管白塞病的内镜下主要表现, 现已有多篇报告对食管白塞病在普通内镜下的表现进行了详尽的描述。目前还没有对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳的报告出现。

程中对治疗效果的评价有其独特优势。

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

关键词: 食管溃疡; 白塞病; 超声内镜

核心提要: 白塞病尤其是单发食管白塞病诊断有赖于典型的临床特征和对各种临床表现的综合分析。纤维超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过程中对治疗效果的评价有其独特优势。

王芸, 吴静, 刘揆亮, 宿慧, 孟明明, 郭春梅. 以单发食管溃疡为首表现白塞病1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1798-1802 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1798.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1798>

0 引言

白塞病是一种慢性血管炎症性疾病, 临床主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害, 也可累及神经血管系统、消化道、关节、肺、肾、附睾等器官, 为系统性疾病^[1]。食管白塞病的临床及内镜报道较少, 本文介绍了一例单发食管白塞病的诊治经过, 现报道如下。

1 病例报告

1.1 病史摘要 患者男性, 38岁, 主因“进行性吞咽异常2年余, 加重2 mo, 呕血1 d”于2016-05-23入院。患者2年余前无明显诱因出现进食滞留感, 伴胸骨后针刺感, 2 mo前患者自觉滞留感加重伴进行性咽下困难, 开始为进食固体食物后咽下困难, 后发展为饮水后滞留感及咽下困难。1 d前患者自觉咽部异物及反流感遂呕出暗红色血性液体约15 mL, 伴咽痛, 伴剑突下及左上腹隐痛。9 h后, 患者卧床休息时再次出现咽部反流感并呕血, 呕血共3次, 呕出暗红色血性液体共约30 mL, 其内可见陈旧性血块, 伴咽痛、恶心, 伴剑突下及左上腹隐痛, 遂就诊于北京大学第九临床学院北京世纪坛医院, 行电子胃镜示(图1): 食管下段齿状线上方可见1处1.5 cm×2.0 cm大小隆起性病变, 表面可见溃疡, 溃疡大小约1.0 cm×1.5 cm, 周边黏膜呈环堤状, 考虑为“食管癌?”。

1.2 既往史 2007年确诊为IgA肾病; 有过敏性

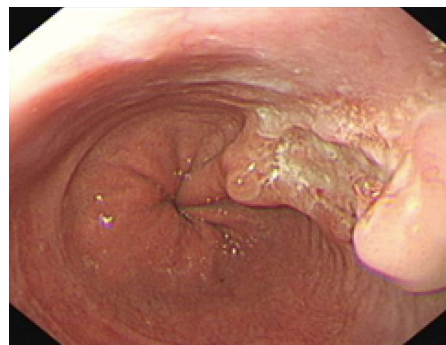


图1 入院治疗前胃镜。

鼻炎病史; 有反复发作性口腔溃疡病史。否认白塞病及家族性遗传性疾病等疾病家族史。

1.3 体格检查 T 36.5 °C, P 94次/min, R 16次/min, BP 122/78 mmHg。舌底可见多个大小约1-3 mm溃疡, 全身浅表淋巴结未触及, 心肺腹未及明显异常。

1.4 辅助检查 实验室检查: 血常规: 白细胞 $13.37 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比81.9%; 动态红细胞沉降率29 mm/h; C反应蛋白16.81 mg/L; 生化全项: 尿酸460 $\mu\text{mol/L}$, 血清铁6.3 $\mu\text{mol/L}$; 凝血酶原时间14 s, 凝血酶原活动度59%, 国际标准化比值1.26; 尿常规: 尿潜血: 3+, 尿蛋白: +; 24 h尿蛋白总量0.6854 g/24 h; 肿瘤标志物: 糖类抗原72-4 10.55 U/mL, 鳞状上皮细胞癌相关抗原4.8 ng/mL; 结核杆菌抗体阳性(+); TB-SPOT阴性; 粪便常规、甲状腺功能、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体、可提取性核抗原均未见异常。胸部增强CT示: 右肺中叶肺大泡; 肝胃间隙多个淋巴结; 右肾囊肿。上腹部增强CT示: 食管下段略增厚; 双肾囊肿。全消化道造影示: 胃-食道返流, 小肠功能过快。电子肠镜示: 全结肠无明显异常。超声内镜示(图2): 病变起源于黏膜层, 回声不均匀, 中低回声为主, 混杂有高回声, 部分病变侵犯固有肌层及外膜层。考虑: 食管病变性质待定, 起源于黏膜层, 侵犯外膜。予以患者PPI治疗1 wk后复查电子胃镜示(图3): 下段右侧壁见一大小约2.0 cm×1.0 cm的溃疡, 边缘见小结节样增生, 蠕动良。病理检查结果示: (食管)食道及胃黏膜组织显急性及慢性炎, 部分上皮修复性增生, 局部可见炎性肉芽组织形成。抗酸染色(-)。

1.5 诊断及治疗 根据患者入院前胃镜表现, 入院拟诊考虑为“食管癌?”, 但患者胃镜病理检查未见肿瘤细胞、抗酸染色阴性, 全消化道

■ 相关报道

白塞病食管病变首次报告于1971年, 迄今全球仅有数十例报告, 以单发食管溃疡为首表现的病例报告罕见。

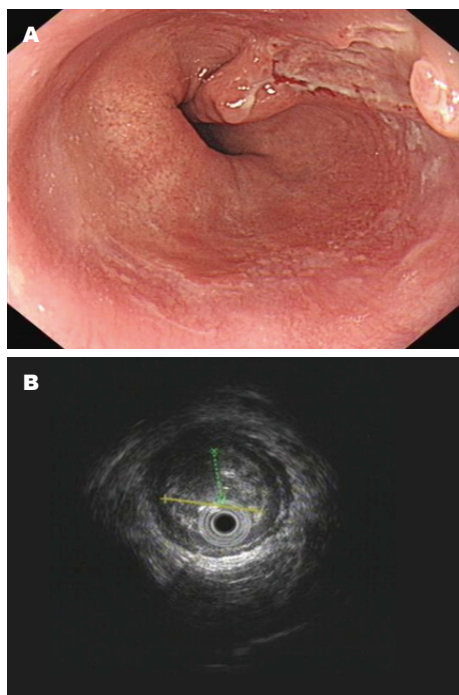


图 2 治疗前内镜表现. A: 白光内镜下表现; B: 超声内镜下表现.

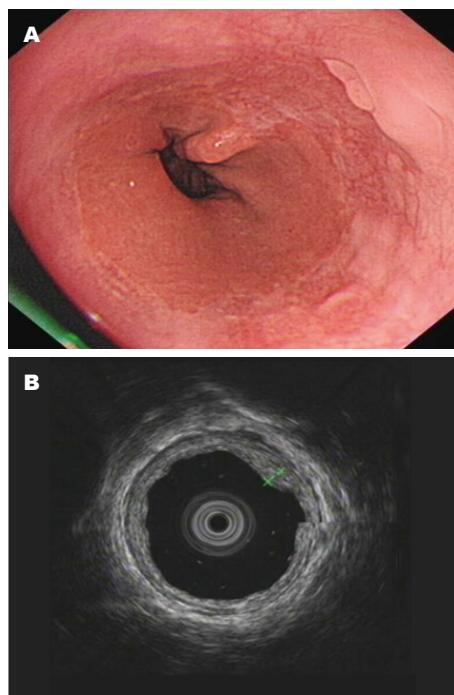


图 4 沙利度胺联合PPI治疗1 mo后内镜表现. A: 白光内镜下表现; B: 超声内镜下表现. PPI: 质子泵抑制剂.

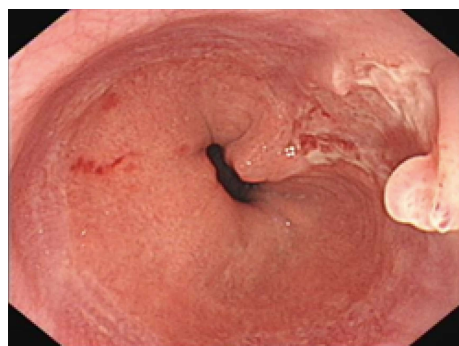


图 3 PPI治疗1 wk后复查胃镜. PPI: 质子泵抑制剂.

造影、电子肠镜全结肠未见明显异常, 故患者食管单发溃疡性病变不考虑为食管癌、克罗恩病、食管结核. 依据白塞病诊断标准^[2]及食管白塞病的诊断要点: (1)临床表现各异: 吞咽梗阻、胸骨后疼痛不适感等, 严重可导致溃疡穿孔, 甚至大出血等并发症; (2)伴随食管外表现: 复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和眼葡萄膜炎(口-眼-生殖器三联征)等; 累及回盲部和结肠的患者可出现腹痛便血; (3)内镜下表现: 溃疡单发或多发, 或深或浅, 大小不等, 边缘充血, 边界多较清楚, 多呈圆形或椭圆形. 溃疡过深和反复发作可并发消化道出血、穿孔或瘘管^[3]; (4)病理: 小血管炎, 但黏膜活检很难取到典型改变; (5)其他辅助检查: X线表现与非特

创新盘点

超声内镜对消化道黏膜下隆起病变在诊断及鉴别诊断中具有重要价值, 目前仅有使用超声内镜观察食管白塞病的报道, 但并未对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳. 该患者在接受治疗前及治疗1 mo后, 均接受了超声内镜检查, 该患者食管白塞病病变处在治疗前后, 其超声内镜下表现具有显著差异.

异性溃疡相同. CT可见食管壁增厚, 管腔狭窄. 血沉增快、C反应蛋白增高, 部分患者冷球蛋白阳性, 血小板凝集功能增强, HLA-B51阳性率57%-88%^[4]. 该患者进行性吞咽异常2年余, 加重2 mo, 呕血1 d, 伴复发性口腔溃疡, 内镜下表现为一大小约1.0 cm×1.5 cm, 周边黏膜呈环堤状溃疡, 上腹部增强CT示: 食管下段略增厚, 血沉及C反应蛋白均升高, 风湿免疫科会诊后考虑患者反复发作性口腔及食管溃疡病变为白塞病可能性大, 建议可加用沙利度胺治疗. 予以沙利度胺(25 mg, 3/d)联合PPI治疗1 mo后复查超声内镜示(图4): 食管下段齿状线上方原病变处溃疡消失, 原病变口侧见一炎性息肉形成, 约0.3 cm大小, 可摆动, 原病变贲门侧稍充血, 余未见异常. 黏膜层轻度增厚, 管壁五层结构清晰. 考虑: 食管白塞病治疗后状态. 患者于出院随访第4周出现眼部病变(青光眼), 结合患者消化道症状, 反复发作口腔溃疡病史, 内镜下溃疡表现, 腹部CT提示食管下段略增厚, 血沉、C反应蛋白均升高及对沙利度胺治疗反应, 患者单发食管白塞病诊断明确.

2 讨论

白塞病是一种原因不明的慢性复发性多系统损害性疾病, 青壮年女性多见, 主要的病理基

应用要点

本文着重给广大临床医师介绍了1例单发食管白塞病的诊治过程, 及其病变在超声内镜下的表现. 同时希望该报告能为食管白塞病超声内镜下特点的归纳总结提供参考.

基础为血管炎, 可以累及全身大、中、小各级血管. 约10%-50%白塞病可累及消化道, 以末端回场及回盲部多见^[2], 食管少见. 白塞病可表现为消化道单一部位受累, 或消化道多部位受累, 单一部位受累主要集中在回盲部和胃部, 单一食管受累少见^[5]. 白塞病食管病变首次报道于1971年, 临床表现为上腹饱胀、嗝气、反酸、烧心、纳差、吞咽困难、胸骨后痛、黑便等, 严重者可有穿孔、出血等并发症, 溃疡为内镜下主要表现. 近来的研究^[6]结果显示白塞病患者伴食管溃疡报道的病例数增加, 甚至可发生于无症状的患者者. 但目前对食管白塞病的临床和内镜特点尤其是超声内镜特点的病例报告较少^[7].

本例患者首次诊断时不完全符合白塞病诊断标准, 仅表现为反复口腔溃疡及一单发食管溃疡. 且经完善电子胃肠镜及全消化道造影, 该患者全消化道(除口腔外)仅有食管受累, 余消化道均未见溃疡. 但在随访过程中患者出现眼部病变(青光眼), 结合患者病史、各项排他性检查结果、血沉、C反应蛋白均升高及以及对沙利度胺治疗反应最终明确诊断为食管白塞病. 提示临床医师在诊断白塞病, 尤其是对单发食管白塞病诊断有赖于患者典型的临床特征、对患者的长期随访以及对各种临床表现的综合分析以做出正确诊断.

白塞病目前尚无公认的特效根治方法, 沙利度胺为临床治疗白塞病的有效药物, 自1982年以来有超过100篇论文报道其能有效治疗白塞病黏膜病变. 沙利度胺的作用机制包括免疫调节和抗炎: 抑制白细胞在炎症部位的趋化反应, 可抑制TNF- α , 改变TNF- α 介导的白细胞黏附分子密度, 抑制分叶核的中性粒细胞吞噬能力, 抑制IL-6、IL-10及IL-12产生, 调节INF- γ 和增加免疫细胞分泌IL-2、IL-4及IL-5. 沙利度胺可刺激机体淋巴细胞增加, 并调节自然杀伤细胞的细胞毒性. 沙利度胺还抑制INF-KB及环氧合酶2活性^[8].

本例患者在拟诊白塞病前仅使用抑酸、保护胃黏膜等对症治疗, 并未使用激素及免疫抑制剂, 治疗1 wk后患者食管病变处无明显变化(图1, 图3). 拟诊白塞病后, 因患者除口腔溃疡外, 全消化道仅有食管受累, 病变处出血在入院治疗第2天已停止, 且无穿孔等并发症, 故予以患者沙利度胺(25 mg, 3/d)联合PPI治疗,

治疗1 mo后复查超声胃镜, 患者食管病变处已基本愈合. 故在本例患者中, 沙利度胺治疗有效, 且该患者在治疗期间耐受良好无不良反应发生.

超声内镜检查(endoscopic ultrasonography, EUS)将直视内窥镜和高清晰度超声两种检查手段结合, 即可通过内镜直接观察消化道腔内形态, 又可同时进行实时超声扫描, 获得消化道壁层次的组织学结构特征及周围邻近脏器的超声图像, 还能分辨出病变位于消化管壁的准确位置、大小、边缘、回声和起源层次^[9]. EUS对消化道黏膜下隆起病变在诊断及鉴别诊断中具有重要价值, 目前仅有使用超声内镜观察食管白塞病的报道^[10], 但并未对食管白塞病的超声内镜下特点进行总结归纳.

本例患者接受沙利度胺治疗前食管病变处在超声内镜下表现为: 病变起源于黏膜层, 回声不均匀, 中低回声为主, 混杂有高回声, 部分病变侵犯固有肌层及外膜层, 与食管癌的超声内镜下表现相比, 病灶中高回声成分较为明显, 与食管结核病灶的超声改变更为类似. 治疗后患者食管病变处在超声内镜下表现为: 黏膜层轻度增厚, 管壁五层结构清晰, 在治疗前后患者食管白塞病病变处在超声内镜下的表现有显著差异. 这一差异提示临床医师, 超声内镜在评价食管白塞病病变浸润深度及随访过程中对治疗效果的评价有其独特优势.

参考文献

- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 125-132 [PMID: 21358436 DOI: 10.1097/MD.0b013e318211bf28]
- Chinese Medical College of Rheumatology. Behcet's disease treatment guidelines(draft). *Chin J Rheumatol* 2003; 7: 762-764
- Fujiwara S, Shimizu I, Ishikawa M, Uehara K, Yamamoto H, Okazaki M, Horie T, Iuchi A, Ito S. Intestinal Behcet's disease with esophageal ulcers and colonic longitudinal ulcers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2622-2624 [PMID: 16688814]
- 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊治指南(草案). *中华风湿病学杂志* 2003; 7: 762-764
- 李文文. 肠白塞病36例临床特点分析. 上海: 复旦大学, 2014
- Mori S, Yoshihira A, Kawamura H, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G. Esophageal involvement in Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 548-553 [PMID: 6613966]
- 周丽雅, 闫秀娥. 少见食管疾病的诊治. *中国实用内科杂志* 2010; 30: 691-693

- 8 陈永, 管剑龙. 沙利度胺在临床风湿性疾病中的应用. 复旦学报(医学版) 2016; 43: 620-624
- 9 De Lisi S, Giovannini M. Endoscopic ultrasonography: Transition towards the future of gastro-intestinal diseases. *World J Gastroenterol*

- 2016; 22: 1779-1786 [PMID: 26855537 DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1779]
- 10 王青缸, 李巍, 冀明, 张澍田. 食管白塞病22例临床和内镜特点分析. 中国实用内科杂志 2012; 32: 142-143

同行评价

本文报道了1例以食管溃疡为表现的白塞病, 具有一定的临床价值.

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》正文要求

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

给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议

郝微微

郝微微, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科 上海市 200437

郝微微, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的中西医结合诊断和治疗。

作者贡献分布: 本文由郝微微独立完成。

通讯作者: 郝微微, 教授, 主任医师, 200437, 上海市甘河路110号, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科。
hwwwork@163.com

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

郝微微. 给《世界华人消化杂志》编辑部的几点建议. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1803-1804 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1803.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1803>

尊敬的编辑部老师:

《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*)》是一本高质量的学术期刊, 其内容涵盖了消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学等。杂志发表了很多高质量的胃肠病学和肝病学等领域多学科的前沿进展和原创性文章, 为相关专业的临床医师和科研人员提供了很好的学习交流平台, 对其个人及团队的学术能力提升有很大的帮助。本人身为《世界华人消化杂志》杂志的编委, 深感荣幸, 也深深为之骄傲!

作为编委, 受编辑部的邀请, 基于对杂志的喜爱和了解, 本人对杂志的进一步发展提出以下几点建议:

1 杂志的栏目有述评、临床研究、基础研究、文献综述、临床经验、研究快报、病例报告等, 栏目类型相当丰富。但仔细阅读之后发现, 临床研究栏目的文章相对较少。这可能与现阶段临床研究开展情况有关, 因为一般临床研究的周期比较长。但我们可以通过一定范围内专家约稿, 有意识地组织高质量的临床研究稿源, 不断发表好的临床研究成果, 形成良好氛围, 从而吸引更多的高质量临床研究成果投稿。

2 杂志内容涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学等。发表的论文中肝胆疾病的文章较多, 而胃肠病的内科临床及基础研究、胃肠病肿瘤相关的文章相对较少。我们可以通过约稿或征稿等方式来组织相关学科的稿件。杂志中关于影像、内镜、超声、介入等诊疗胃肠病的文章可圈可点, 我们今后还要更多关注高科技对胃肠病诊疗的影响, 如AI技术等。

3 杂志的每篇论文都附有通俗易懂的大纲, 如背景资料、研发前沿、创新盘点、相关报道、应用要点、同行评价等, 能帮助医学生和非专业人士在研读论文时学习和提高。目前新的F6 Publishing系统的同行评议界面比之前更简洁, 也更方便填写。如果能在界面给予相关的填写项作简单提示, 则可以方便同行专家在评议论文时能够有针对性地、保质保量地完成大纲相关评述内容。评述的内容虽然不是论文原文, 但对于读者而言也十分重要, 更

是杂志出版质量和内涵的体现.

4 建议编辑部挑选某些投稿量比较多的文章, 在半年或一定时间周期内, 探索每一期按照不同的主题进行组稿. 主题可以依据学科来确定, 也可以依据需解决的疾病问题来确定(比如, 不同学科用不同的治疗方法和手段来解决同一类疾病问题). 这样就可以让有心通

过我们的杂志来学习和了解相关专业前沿动态的读者能有更多、更集中的收获.

以上是本人对《世界华人消化杂志》进一步发展的粗浅见解, 仅代表个人观点, 盼编辑部老师们指正!

最后, 衷心祝愿《世界华人消化杂志》越办越好! 百世登出版集团(BPG)越办越强!

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 $37.6\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.2\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45.6岁 ± 24 岁, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, 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 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、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 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 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: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。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: wjcd@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/>

2017-07-08/07-01

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/>

蔡建春 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

陈洪 副教授
东南大学附属中大医院消化科

鞠少卿 教授
南通大学附属医院检验科

陈晓鹏 教授
皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院护理部

崔清波 副教授
哈尔滨医科大学附属第二医院儿外科

李宗芳 教授
西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

卢宁 主任医师
新疆军区总医院肿瘤科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

陆伦根 主任医师
上海交通大学附属第一人民医院消化内科

宫轲 教授
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

孟庆成 副教授
航天中心医院普通外科

关晓辉 主任医师
吉林北华大学附属医院消化内科

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院消化内科

郝微微 教授
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院消化内科

潘光栋 主任医师
柳州市人民医院肝胆外科

何清 主任医师
第三人民医院肝病Ⅱ科

施诚仁 教授
上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

胡兵 教授
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科

施宏 主任医师
福建省肿瘤医院内镜中心

江丽萍 副主任护师
浙江省中医院护理部

石毓君 副研究员
四川大学华西医院再生医学研究中心

蒋波涛 副主任医师
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

宋江美 副主任护师
新疆医科大学第一附属医院感染病中心

金黑鹰 教授
南京中医药大学第三附属医院肛肠科

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

靳雁 副主任护师
第四军医大学西京医院

孙维会 主任医师
青岛市城阳人民医院感染科

志谢

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

王富春 教授
长春中医药大学针灸推拿学院

王来友 副教授
广东药学院中医药研究院

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区

王琇 副主任护师
吉林大学第一医院内镜中心

邬林泉 教授
南昌大学第二附属医院肝胆胰外科

邢卉春 教授
首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

薛海燕 副主任护师
上海中医药大学附属龙华医院护理

颜兵 主治医师
解放军总医院海南分院中西医结合临床

张明鑫 副教授
第四军医大学唐都医院消化内科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张咏梅 教授
遵义医学院附属医院护理部

郑民华 教授
上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科

郑培永 研究员
上海中医药大学附属龙华医院中医内科学

郑盛 副教授
云南省第三人民医院消化内科

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院护理

周福有 教授
安阳市肿瘤医院胸外科

周彤 教授
川北医学院附属医院普通外科

周谊霞 教授
贵州医科大学护理学

朱继业 教授
北京大学人民医院肝胆外科



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

