

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017年8月8日 第25卷 第22期 (Volume 25 Number 22)



22 / 2017

ISSN 1009-3079



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



编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由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
王范本教授
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
陈洪刚教授
陈明镛教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授

陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授

丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
董雅菊教授
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
王颢副教授
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
张国国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师

张伟副主任医师
张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
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
朱元氏主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凜教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
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
倪俊新主任医师
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
中占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师

孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文溪教授
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
朱正钢教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

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

丁向春副教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
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
郭湘潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
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
祝晨隼教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员

胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静珠研究员
张偲主任医师
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
周建梁教授

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
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
邸卓生主任医师
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
郭黎明教授
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
林春香主任医师
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
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继宏教授
阴赅宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

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

陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇主任医师
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
俞静娟副主任护师
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
周霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

1989 功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋

1995 急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展

秧茂盛, 张红晴

2000 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点

唐外姣, 周本杰

2007 肠道梭菌的研究进展

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进

2015 中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义

严安, 高瑞珂, 李杰

基础研究

2022 “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制

吕雪幼, 郭利华

2028 自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发

临床研究

2039 SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义

谭婉燕, 熊枝繁

文献综述

2045 *KRAS/BRAF*基因与结肠癌糖代谢研究现状

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜

临床实践

2051 微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果

陶军芝

2056 辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效

王佳晓

2061 急诊腹痛患者应用分诊护理的效果

陈赛庆

2065 布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎性因子的影响

周威

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

- 1999 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2006 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2027 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2038 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2044 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2055 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2060 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2070 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 李杰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100053, 北京市西城区北线阁5号, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科. 主要从事中西医结合防治消化系统恶性肿瘤、肺癌的作用及分子机制研究. 2011年获得全国首届中西医结合优秀青年贡献奖, 2012年入选中国中医科学院“中青年名中医”. 曾先后主持和参与国家自然科学基金、国家科技攻关、国际合作课题10余项, 并荣获国家科技进步二等奖、北京市科学技术进步二等奖、中国中医科学院、中国中西医结合学会、中华中医药学会科技进步一等奖各1项. 先后发表文章80余篇, 主编丛书5部.

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 2017-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

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

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/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 22 August 8, 2017

EDITORIAL

1989 Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer

Xu J, Yu ST, Zhao G, Qiu JF

1995 Reciprocal “cause-effect” relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction

Yang MS, Zhang HQ

2000 Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment

Tang WJ, Zhou BJ

2007 Research progress of intestinal *Clostridium*

Liu YJ, He L, Guo YF, Tan ZJ

2015 Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors

Yan A, Gao RK, Li J

BASIC RESEARCH

2022 Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats

Ly XY, Guo LH

2028 Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma

Shen JM, Xiong GP, Zheng QZ, Zhang HB, Hong ZF

CLINICAL RESEARCH

2039 Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma

Tan WY, Xiong ZF

REVIEW

2045 Association between *KRAS/BRAF* gene and glucose metabolism in colon cancer

Liu L, Huang JB, Qiu DS

CLINICAL PRACTICE

2051 Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy

Tao JZ

2056 Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Wang JX

2061 Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain

Chen SQ

2065 *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors

Zhou W

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*, Jie Li, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, 5 Beixiange, Xicheng District, Beijing 100053, 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 August 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: wjgd@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.

功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科 上海市 200127

邱江锋, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床与基础研究.

作者贡献分布: 本文由徐佳、余四特、赵刚及邱江锋共同完成; 由徐佳执笔成文; 余四特检索整理文献; 赵刚与邱江锋指导修改论文.

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

qiujiangfeng@renji.com
电话: 021-68383711

收稿日期: 2017-03-24

修回日期: 2017-05-09

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-08

Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer

Jia Xu, Si-Te Yu, Gang Zhao, Jiang-Feng Qiu

Jia Xu, Si-Te Yu, Gang Zhao, Jiang-Feng Qiu, Department of Gastrointestinal Surgery, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

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

Received: 2017-03-24

Revised: 2017-05-09

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-08

Abstract

With the enhancement of people's health awareness and the improvement of medical

diagnostic technology, the number of early gastric cancer (EGC) cases keeps increasing year by year. Function-preserving gastrectomy (FPG) can achieve R0 resection and lymphadenectomy, but it limits the extent of gastrectomy and preserves the pylorus and vagal nerve, thus preserving gastric anatomy and function. The surgical type of FPG includes pylorus preserving gastrectomy (PPG), proximal gastrectomy (PG), segmental resection (SG) and local resection (LG). In addition, both endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) are also considered to belong to the scope of FPG. Since most of EGC patients will have long-term survival after operation (five-year survival rate > 90%), it is of great significance to preserve partial gastric function under the premise of radical gastrectomy so that the postoperative quality of life of EGC patients can be improved.

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

Key Words: Early gastric cancer; Function-preserving; Gastrectomy

Xu J, Yu ST, Zhao G, Qiu JF. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 1989-1994 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1989>

摘要

随着人们健康意识的增加和胃镜等医疗诊断技术的不断进步, 早期胃癌的诊断率逐年上升. 早期胃癌的功能保留胃切除术是在根

背景资料

当今, 人们的健康意识在不断提高, 高清胃镜等诊断技术越来越成熟, 早期胃癌被发现的比例也逐年增加. 功能保留手术能够尽可能多的保留胃的解剖和生理功能, 越来越多的受到外科医生和患者的青睐, 这使得功能保留手术的研究也在如火如荼地进展着.

同行评议者

王晓鹏, 副主任医师, 甘肃省人民医院普外科

■ 研究前沿

能够更好地保留早期胃癌患者胃的解剖和生理功能, 显著提高患者的生存质量, 这是今后治疗早期胃癌的趋势。目前日韩等国家已开展大量临床研究, 功能保留手术术式层出不穷, 给患者带来了便利。我国人口众多, 随着检测技术手段不断提高, 早期胃癌检出率增加, 这也将推动功能保留手术在中国的发展和运用。

治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的, 其手术方式包括: 保留幽门的胃切除术, 近端胃切除术, 胃节段切除以及局部切除。此外, 内镜下黏膜切除术和黏膜剥离也被认为属于功能保留胃切除术范畴。对于大部分早期胃癌患者, 根治性手术具有良好的治疗效果, 其5年生存率在90%以上。因此, 在达到手术根治目的的前提下, 保留部分胃的解剖和生理功能, 提高患者术后的生活质量, 对早期胃癌患者具有重要的意义。

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

关键词: 早期胃癌; 功能保留; 胃切除术

核心提要: 早期胃癌的功能保留手术术式主要包括保留幽门的胃切除术、近端胃切除术、胃节段切除以及局部切除, 能在达到手术根治目的前提下, 同时保留部分胃的解剖和生理功能, 在早期胃癌治疗中发挥着显著优势。

徐佳, 余四特, 赵刚, 邱江锋. 功能保留手术在早期胃癌治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 1989-1994 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1989.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.1989>

0 引言

胃癌是最常见的消化系肿瘤之一, 我国胃癌的年发病率和死亡率分别居各恶性肿瘤的第2位和第3位。虽然与日韩等胃癌诊治发达国家相比, 我国早期胃癌的检出率相对较低, 但由于我国的人口基数大, 因此每年的早期胃癌的新发病人数也高达5万以上^[1]。而且, 随着人们健康意识的增加和高清胃镜等诊断技术的不断进步, 早期胃癌的比例还将不断增加。对于大部分早期胃癌患者, 术后可获得长期生存, 其5年生存率在90%以上^[2]。在达到手术根治目的的前提下, 最大限度保留胃的正常解剖和生理功能, 以提高早期胃癌患者术后的生活质量, 具有重要临床意义。早在1967年, 以保留幽门的胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)为代表的功能保留胃切除术(function preserving gastrectomy, FPG)被提出并应用于胃良性溃疡的外科治疗, 目前已逐渐成为治疗早期胃癌的理想术式。早期胃癌的功

能保留胃切除术是在根治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的, 其包括的手术方式有: PPG, 近端胃切除术(proximal gastrectomy, PG), 胃节段切除(segmental gastrectomy, SG)以及局部切除(local gastrectomy, LG)。此外, 内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和黏膜剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)也被认为属于FPG范畴。随着腹腔镜技术的广泛应用, 腹腔镜下FPG手术将功能保留理念和微创操作技术完美结合, 真正达到微创治疗效果, 使患者快速康复的同时, 保留胃的正常生理功能, 显著提高手术的近期和远期疗效。

1 保留幽门的胃切除术

Maki等^[3]于1967最早提出PPG, 并应用于胃溃疡治疗。20世纪70年代, 随着早期胃癌(early gastric cancer, EGC)定义的提出及其组织病理学发展, PPG手术治疗EGC的安全性及有效性得到认可, 并逐步应用于中1/3早期胃癌的治疗, 成为经典的保留功能胃切除术式。2010年, 在第3版日本胃癌治疗指南中, PPG手术被列入EGC可选的手术方式之一^[4]。根据指南推荐, PPG适用于术前评估cT1N0且肿瘤位于胃中段1/3的早期胃癌患者, 病灶下极距幽门>4 cm。PPG手术要点包括, 保留幽门及近端3-4 cm幽门管, 并保留胃窦及幽门部血供(胃右血管及幽门下动静脉), 保留迷走神经肝支、幽门支以保证幽门部正常的神经支配。目前, 腹腔镜辅助保留幽门胃切除术(laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy, LAPPG)手术在日、韩已广泛用于EGC治疗, 但国内该术式还未得到广泛开展^[5]。

目前关于PPG手术主要的争论焦点在于根治性与功能保留之间的矛盾, 其重点在于对PPG手术淋巴结清扫彻底性的担忧。由于PPG手术需要完整保留胃窦的神经及血供, 相应区域淋巴结清扫(No.1、5、6、12)会受到影响, 尤其由于迷走神经肝支及幽门支与肝固有动脉及胃右动脉伴行, 无法对No.5及12淋巴结实施清扫, 以上原因会导致术者对根治手术的彻底性产生担忧。然而, 回顾性研究^[6,7]发现, 对于肿瘤位于胃中1/3的T1期胃癌, No.5淋巴结的转移发生率仅0%-0.5%, 而作为胃癌转移的

第二站淋巴结, No.12淋巴结转移的发生率更低。而且, Kong等^[6]通过对1802例胃癌根治标本各组淋巴结转移情况统计后发现, 当肿瘤距幽门 ≥ 6 cm时, No.5淋巴结的转移发生率为0%(T1a期)和0.9%(T1b期), No.6的转移发生率为0.0%(T1a)和1.8%(T1b期)。Suh等^[8]的研究结果还显示, LAPPG与腹腔镜辅助远端胃切除(laparoscopic assisted distal gastrectomy, LADG)相比, 前者No.1、6淋巴结的清扫数与后者差异有统计学意义。从术后的远期随访结果看, 接受LAPPG的患者, 无论是术后总体存活率还是无复发存活率, 均与LADG术后患者相似^[8,9]。Xiao等^[10]对1213例早期胃癌术后病例随访Meta分析发现, PPG在术后生存期, 术后排空障碍、吻合口瘘方面均不劣于远端胃切除, 其安全性得到认可。因此, 在肿瘤的根治性方面, LAPPG可以达到标准D2根治手术的治疗效果, 使患者得到理想的长期生存目的。

对于迷走神经属支的保留, 有文献报道^[11]需保留迷走神经腹腔支。但由于迷走神经腹腔支解剖部位与胃左动脉关系密切, 很难在手术中同时兼顾神经保留和彻底清扫第7组淋巴结, 而在胃中1/3早期胃癌中, 第7组淋巴结的转移率高达5.2%^[12], 第14版日本胃癌处理规约也已将第7组淋巴结归为D1清扫范围内。因此, 在进行LAPPG手术时, 需强调对第7组淋巴结做完整清扫而不要求一定保留迷走神经腹腔支。既往研究^[8]的术后随访结果也提示切除腹腔支并未影响胃窦的正常生理功能。

由于LAPPG手术完整保留了幽门及胃窦部的正常解剖生理功能, 因此显著减少了术后倾倒综合征及胆汁返流性疾病的发生。文献报道^[13-15]传统远端胃切除毕I式吻合术后倾倒综合征的发生率为4%-46%, 而PPG术后仅0%-13%。术后复查胃镜也发现, PPG患者术后残胃炎的严重程度也显著低于接受毕I式吻合的患者^[16,17]。而且, 随着术后随访时间的延长, LAPPG手术在改善患者营养状况方面的优势也更加明显^[15,18]。此外, LAPPG手术还可以降低胃癌手术后胆囊结石的发生率, Suh等^[8]的研究发现LAPPG及LADG患者术后胆囊结石的3年累积发生率分别为0.0%和6.5%, 两者具有显著性差异。但是, PPG术后较易发生胃排空障碍, 文献报道^[19-22]PPG术后发生胃潴留症状的比率为6.2%-10.3%。许多因素可能影响PPG

术后胃排空功能, 包括胃窦部血供^[7]、吻合口与幽门距离^[23,24]以及患者年龄^[25]等, 因此通过合理选择患者及标准化手术操作流程可以预防术后胃潴留的发生。即使术后出现胃排空功能障碍, 一般通过保守治疗都可以治愈或显著改善症状。即使症状顽固的患者, 在术后2年左右, 相关症状也都会自行缓解^[15]。在近期最大宗的关于LAPPG的临床报道^[8]中, 116例接受LAPPG手术的早期胃癌患者, 仅9例(7.8%)术后发生胃排空功能障碍, 且所有患者均通过保守治疗后痊愈, 其中大多数患者(7例)接受单次球囊扩张后, 进食状况即可获得显著改善。因此, 对于肿瘤位于胃中1/3的早期胃癌患者, LAPPG是一种安全可行的术式, 能达到与传统远端根治手术相似的肿瘤根治目的, 且不增加额外手术风险, 明显改善患者术后营养状况及生活质量。但是, 由于目前现有的关于PPG手术的临床研究多为回顾性研究, 且研究病例数相对较少, 术后的随访时间也较短, 无法客观充分获知LAPPG的远期疗效, 因此还需开展相关前瞻性对照研究, 对该术式的有效性、安全性及优势与否进行进一步验证。

2 近端胃切除术

根据日本胃癌协会第3版胃癌治疗指南^[4]推荐, 全胃和近端胃切除均可作为上1/3早期胃癌的可选择术式。虽然全胃和近端胃手术的术后远期复发和生存率相仿, 但由于全胃切除手术时间长、步骤多, 且术后常常伴随体质量下降和营养吸收障碍, 甚至出现严重低蛋白血症或贫血^[26]。因此, 对于cT1N0发生于上1/3胃的早期胃癌, 更多的学者推荐采用近端胃切除术。但传统的近端胃切除由于切除了贲门及食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES), 导致严重的食道返流症状。文献报道^[27]传统的近端胃癌术后60%-70%的患者存在返流性食管炎表现。因此, 如何在预防返流性食管炎的同时保留远端胃的解剖生理功能, 是上1/3早期胃癌功能保留手术所关注的重点。目前提出的术式主要包括: 保留贲门的胃切除术、管状胃、间置空肠、双通道等, 都力求在保留部分胃肠器功能的同时减少对患者生活质量的影响。

保留贲门及食管下段的胃切除术式, 其优点在于保留了贲门及LES的抗返流作用。但是该术式不适用于已浸润至贲门部的胃癌和皮

■创新盘点

本文系统阐述了早期胃癌功能保留手术的部分手术方式, 以及这些手术在早期胃癌治疗中发挥的优势作用。

应用要点
功能保留手术有助于提高早期患者的术后生存质量, 具有优良的应用前景。

革型胃癌, 术中需病理检查确保近端切缘无肿瘤浸润。而且对于贲门周围的局部淋巴结清扫, 尤其是第2组淋巴结的清扫也是该术式存在争议的原因之一。国内学者报道^[28], 保留贲门的胃切除术符合根治术要求, 在术后6 mo、1、2年分别作胃镜检查未见癌复发, 1年生存率100%, 2年生存率93.3%, 长时间生存率待随访。日本亦有学者报道^[27], 保留贲门的近端胃切除术术后5年生存率为100%, 而传统近端胃切除术术后5年生存率为93%。可见, 在严格遵循手术根治原则的前提下, 保留贲门的胃切除术可以获得令人满意的预后。管状胃成形术由Shiraishi等^[29]于1998年首次报道应用于治疗近端早期胃癌, 手术中切除近端2/3胃之后行20 cm×4 cm管状胃成形, 并与食管残端吻合。管状胃使食物快速通过, 避免了食物的潴留, 同时切除了大部分胃, 减少了胃酸的分泌, 客观上减少了返流的物质基础, 能有效预防食道返流的发生。不足之处在于管状胃成形术存在较长的胃壁切缘, 可能导致切缘出血及愈合不良, 并且管状胃管腔过窄易导致吻合口张力升高, 增加术后发生吻合口漏及吻合口狭窄的风险。

间置空肠术^[30]是于距离屈氏韧带下约20 cm处切取15 cm左右的空肠, 保留其系膜和血供, 间置空肠的远端与近端胃进行结肠后吻合, 距吻合口10 cm左右将间置空肠的近端与食管残端吻合, 并将空肠残端闭合。该术式能有效缓冲消化液的返流, 且增加了残胃容量, 患者术后进食量未明显减少, 营养状况和生活质量均优于行食管残胃直接吻合的患者^[31]。相关研究^[32]表明, 空肠间置组的返流性食管炎及烧心症状分别较直接吻合组减少42%和58%, 且空肠间置组在吻合口瘘(1.8%)、吻合口狭窄发生率(3.5%)、体质量增加值(3.29 kg±1.95 kg)和血红蛋白增加值(2.94 mmol/L±8.29 mmol/L)方面均明显优于直接吻合组(8.2%、14.3%、0.35 kg±1.12 kg和0.85 mmol/L±7.64 mmol/L)。Harrison等^[33]对98例近端胃癌患者行部分胃切除术和全胃切除术并进行比较, 发现两者的5年生存率相仿(分别为45%和41%), 可见近端胃切除术与全胃切除术有相同的长期疗效, 并且近端胃切除由于保留了远端胃功能, 对于改善患者术后生活质量有着重要意义。

双通道法^[34]是在间置空肠基础上的改良, 在距屈氏韧带下20-25 cm处切断空肠, 带血管

弓远端空肠段经结肠后上提, 与食管端侧吻合, 距食管空肠吻合口下方约15 cm处行空肠与残胃后壁侧侧吻合, 然后距胃空肠吻合口约20 cm处行近端空肠与远端空肠侧侧吻合。文献报道^[35]行双通道法的患者术后返流性食管炎的发生率为4.65%, 明显低于食管残胃直接吻合的患者(端端吻合为15.4%, 侧侧吻合为37.8%); 术后6 mo的体质量减轻5.9%, 相比于全胃切除术的16%有着明显地改善。但无论是间置空肠法或是双通道法, 都存在操作复杂, 吻合口过多的缺点。

3 局限性胃切除术

局限性胃切除术包括胃节段切除、局部切除及内镜下ESD或EMR。胃节段切除是指小范围胃环周切除, 局部切除指胃楔形切除完整切除病灶。但以上手术方式极大限制淋巴结清扫范围, 因此为保证肿瘤的根治性, 通常需联合前哨淋巴结导航手术(sentinel node navigation surgery, SNNS), 通过术前或术中于病灶周注射染料判断对可能发生转移的淋巴区域进行预判, 以进行精准的淋巴结清扫^[36]。虽然SNNS具有广阔临床应用前景, 但由于胃淋巴回流复杂、胃癌跳跃转移等特点, 目前对淋巴转移预测的准确性尚不令人满意^[37], 因此还需严格选择治疗人群前提下, 在少数中心做试验性研究, 不推荐作为治疗早期胃癌的常规手术方式开展。内镜下病灶切除通常被认为属于内科操作范畴, 但内镜治疗也被认为是作为最佳的保留功能手术。内镜治疗目前可应用于cT1N0肿瘤, 但手术指证要求严格把握。日本指南推荐应用于分化较好、无溃疡形成、<2 cm的早期胃癌。如病理证实低分化、脉管浸润、切缘阳性、淋巴结转移或侵犯黏膜下层深部均认为切除不完全, 需行补救手术, 包括胃切除术及淋巴结清扫。临床中治疗不彻底的情况也时有发生, 因此有研究探索双镜联合治疗早期胃癌, 即在内镜下切除原发病灶, 联合腹腔镜下行针对性的前哨淋巴结清扫, 为我们提供一条治疗思路。

4 总结

在根治原发病灶的前提下, 更好的保留胃的解剖结构和生理功能, 是今后治疗早期胃癌的趋势。功能保留胃手术对于提高患者术后生存质量具有重要意义, 并且联合腹腔镜技术

可充分发挥其微创、快速康复的优势, 进一步改善患者预后。但PFG需在术前进行全面评估, 严格把握手术指征, 确保手术根治性和安全性。目前PFG在日、韩已开展大量的临床研究, LAPPG、LAPG的技术已日趋成熟, 各种改良的手术方式也层出不穷。我国胃癌患病率高, 随诊断技术的发展, 早期胃癌检出率逐步上升, 也将推动PFG在中国的发展。

5 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]
- Zhao EH, Ling TL, Cao H. Current status of surgical treatment of gastric cancer in the era of minimally invasive surgery in China: Opportunity and challenge. *Int J Surg* 2016; 28: 45-50 [PMID: 26889972 DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.02.027]
- Maki T, Shiratori T, Hatafuku T, Sugawara K. Pylorus-preserving gastrectomy as an improved operation for gastric ulcer. *Surgery* 1967; 61: 838-845 [PMID: 5338114]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123 [PMID: 21573742 DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4]
- Saito T, Kurokawa Y, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Current status of function-preserving surgery for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17297-17304 [PMID: 25516640 DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17297]
- Kong SH, Kim JW, Lee HJ, Kim WH, Lee KU, Yang HK. The safety of the dissection of lymph node stations 5 and 6 in pylorus-preserving gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3252-3258 [PMID: 19639365 DOI: 10.1245/s10434-009-0646-7]
- Nunobe S, Hiki N, Fukunaga T, Tokunaga M, Ohyama S, Seto Y, Yamaguchi T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: preservation of vagus nerve and infrapyloric blood flow induces less stasis. *World J Surg* 2007; 31: 2335-2340 [PMID: 17952497 DOI: 10.1007/s00268-007-9262-5]
- Suh YS, Han DS, Kong SH, Kwon S, Shin CI, Kim WH, Kim HH, Lee HJ, Yang HK. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy is better than laparoscopy-assisted distal gastrectomy for middle-third early gastric cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 485-493 [PMID: 23652333 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318294d142]
- Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008; 32: 1029-1036 [PMID: 18256877 DOI: 10.1007/s00268-007-9441-4]
- Xiao XM, Gao C, Yin W, Yu WH, Qi F, Liu T. Pylorus-Preserving versus Distal Subtotal Gastrectomy for Surgical Treatment of Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 870-879 [PMID: 26176089]
- 张弛, 张健, 胡祥. 腹腔镜保留幽门及迷走神经胃切除术治疗早期胃癌. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 381-385
- Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, Petrioli R, Polom K, Roviello F, Santullo F, Morino M. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2875-2893 [PMID: 26973384 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2875]
- Nishikawa K, Kawahara H, Yumiba T, Nishida T, Inoue Y, Ito T, Matsuda H. Functional characteristics of the pylorus in patients undergoing pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surgery* 2002; 131: 613-624 [PMID: 12075173 DOI: 10.1067/msy.2002.124630]
- Zhang D, Shimoyama S, Kaminishi M. Feasibility of pylorus-preserving gastrectomy with a wider scope of lymphadenectomy. *Arch Surg* 1998; 133: 993-997 [PMID: 9749854 DOI: 10.1001/archsurg.133.9.993]
- Nakane Y, Akehira K, Inoue K, Iiyama H, Sato M, Masuya Y, Okumura S, Yamamichi K, Hioki K. Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 590-595 [PMID: 10791245]
- Kubo M, Sasako M, Gotoda T, Ono H, Fujishiro M, Saito D, Sano T, Katai H. Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer* 2002; 5: 83-89 [PMID: 12111583 DOI: 10.1007/s101200200014]
- Nagano H, Ohyama S, Sakamoto Y, Ohta K, Yamaguchi T, Muto T, Yamaguchi A. The endoscopic evaluation of gastritis, gastric remnant residue, and the incidence of secondary cancer after pylorus-preserving and transverse gastrectomies. *Gastric Cancer* 2004; 7: 54-59 [PMID: 15052441 DOI: 10.1007/s10120-004-0269-4]
- Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Terashita S, Yokoyama S, Matsuyama K. Postoperative evaluation of pylorus-preserving procedures compared with conventional distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Today* 2001; 31: 774-779 [PMID: 11686554 DOI: 10.1007/s005950170046]
- Nunobe S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T. Symptom evaluation of long-term postoperative outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 167-172 [PMID: 17922094 DOI: 10.1007/s10120-007-0434-7]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Sano T, Yamaguchi T. Postoperative outcomes and complications after laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg* 2011; 253: 928-933 [PMID: 21358534 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182117b24]
- Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M, Miyake T, Matsunaga T, Fukuda K, Saito H, Tatebe S. Evaluation of a pylorus-preserving gastrectomy for patients preoperatively diagnosed with early gastric cancer located in the middle third of the stomach. *Surg Today* 2010; 40: 228-233 [PMID: 20180075 DOI: 10.1007/s00595-009-4043-4]

■名词解释

早期胃癌的功能保留胃切除术: 是指在根治原发病灶, 行标准淋巴结清扫前提下, 限制胃切除范围, 同时保留幽门及迷走神经功能, 以达到改善患者术后生活质量的目的。

同行评价

本文就功能保留胃手术在早期胃癌治疗中的作用作一述评, 作者就早期胃癌的功能保留胃切除术着重进行了阐述与分析, 对于功能保留胃手术的发展及应用前景进行了评价。为国内消化专业医生在早期胃癌的功能保留胃切除术的应用给予了有益的指导。

- 22 Tanaka N, Katai H, Saka M, Morita S, Fukagawa T. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy: a matched case-control study. *Surg Endosc* 2011; 25: 114-118 [PMID: 20526619 DOI: 10.1007/s00464-010-1142-7]
- 23 Nakane Y, Michiura T, Inoue K, Sato M, Nakai K, Yamamichi K. Length of the antral segment in pylorus-preserving gastrectomy. *Br J Surg* 2002; 89: 220-224 [PMID: 11856138 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01984.x]
- 24 Morita S, Sasako M, Saka M, Fukagawa T, Sano T, Katai H. Correlation between the length of the pyloric cuff and postoperative evaluation after pylorus-preserving gastrectomy. *Gastric Cancer* 2010; 13: 109-116 [PMID: 20602198 DOI: 10.1007/s10120-010-0549-0]
- 25 Yamaguchi T, Ichikawa D, Kurioka H, Ikoma H, Koike H, Otsuji E, Ueshima Y, Shioaki Y, Lee CJ, Hamashima T, Deguchi E, Ikeda E, Mutoh F, Yamagishi H. Postoperative clinical evaluation following pylorus-preserving gastrectomy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 883-886 [PMID: 15143939]
- 26 Masuzawa T, Takiguchi S, Hirao M, Imamura H, Kimura Y, Fujita J, Miyashiro I, Tamura S, Hiratsuka M, Kobayashi K, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Comparison of perioperative and long-term outcomes of total and proximal gastrectomy for early gastric cancer: a multi-institutional retrospective study. *World J Surg* 2014; 38: 1100-1106 [PMID: 24310733 DOI: 10.1007/s00268-013-2370-5]
- 27 Shinohara T, Ohyama S, Muto T, Kato Y, Yanaga K, Yamaguchi T. Clinical outcome of high segmental gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2006; 93: 975-980 [PMID: 16739101 DOI: 10.1002/bjs.5388]
- 28 Kim DJ, Lee JH, Kim W. Lower esophageal sphincter-preserving laparoscopy-assisted proximal gastrectomy in patients with early gastric cancer: a method for the prevention of reflux esophagitis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 440-444 [PMID: 23065041 DOI: 10.1007/s10120-012-0202-1]
- 29 Shiraishi N, Hirose R, Morimoto A, Kawano K, Adachi Y, Kitano S. Gastric tube reconstruction prevented esophageal reflux after proximal gastrectomy. *Gastric Cancer* 1998; 1: 78-79 [PMID: 11957047 DOI: 10.1007/s101209800023]
- 30 Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer in the proximal third of the stomach: a retrospective comparison with open surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 146-153 [PMID: 22736285 DOI: 10.1007/s00464-012-2401-6]
- 31 张斌, 姬社青, 花亚伟, 刘英强. 空肠间置术在近端胃癌根治术中的应用. *中华肿瘤杂志* 2013; 35: 530-533
- 32 Nakamura M, Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for gastric cancer in the upper third of the stomach: a review of the literature published from 2000 to 2014. *Surg Today* 2016; 46: 517-527 [PMID: 25987497 DOI: 10.1007/s00595-015-1185-4]
- 33 Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery* 1998; 123: 127-130 [PMID: 9481396 DOI: 10.1016/S0039-6060(98)70248-X]
- 34 Sakuramoto S, Yamashita K, Kikuchi S, Futawatari N, Katada N, Moriya H, Hirai K, Watanabe M. Clinical experience of laparoscopy-assisted proximal gastrectomy with Toupet-like partial fundoplication in early gastric cancer for preventing reflux esophagitis. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 344-351 [PMID: 19717038 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.04.011]
- 35 Ahn SH, Jung DH, Son SY, Lee CM, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic double-tract proximal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 562-570 [PMID: 24052482 DOI: 10.1007/s10120-013-0303-5]
- 36 Yano K, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. The efficiency of micrometastasis by sentinel node navigation surgery using indocyanine green and infrared ray laparoscopy system for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 287-291 [PMID: 22041868 DOI: 10.1007/s10120-011-0105-6]
- 37 Lianos GD, Hasemaki N, Vaggelis G, Karampa A, Anastasiadi Z, Lianou A, Papanikolaou S, Floras G, Bali CD, Lekkas E, Katsios C, Mitsis M. Sentinel node navigation in gastric cancer: new horizons for personalized minimally invasive surgical oncology? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 91 [PMID: 28138656 DOI: 10.21037/tgh.2016.12.02]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展

秧茂盛, 张红晴

秧茂盛, 张红晴, 吉首大学医学院转化医学研究中心 湖南省吉首市 416000

秧茂盛, 教授, 主要从事复杂性疾病的病理机制与临床治疗的研究。

作者贡献分布: 本文由秧茂盛与张红晴共同完成。

通讯作者: 秧茂盛, 教授, 416000, 湖南省吉首市大田湾武陵东路43号, 吉首大学医学院转化医学研究中心。
yms1965@jzu.edu.cn
电话: 0743-8759168

收稿日期: 2017-04-26

修回日期: 2017-05-10

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-08

Reciprocal “cause-effect” relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction

Mao-Sheng Yang, Hong-Qing Zhang

Mao-Sheng Yang, Hong-Qing Zhang, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, Jishou 416000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Mao-Sheng Yang, Professor, Research Center of Translational Medicine, Jishou University School of Medicine, 43 Wuling East Road, Datianwan, Jishou 416000, Hu'nan Province, China. yms1965@jzu.edu.cn

Received: 2017-04-26

Revised: 2017-05-10

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-08

Abstract

The relationship between acute pancreatitis (AP) and liver dysfunction is a new clinical

topic, and the existing findings suggest that AP can affect the liver, and liver dysfunction can also affect the pancreas. There may be a reciprocal “cause-effect” relationship between AP and liver dysfunction. The aim of this paper is to retrieve and analyze the literature, published in the past ten years, which studied the relationship between AP and liver dysfunction. We focus on the definitions of AP and liver dysfunction, AP induced liver dysfunction and its mechanism, liver dysfunction induced AP and its mechanism, the relationship between AP and liver dysfunction and their clinical significance. We hope to provide some new insights into the clinical prevention and treatment of “AP” or “liver dysfunction”, and into the clarification of the pathological mechanism of “AP” or “liver dysfunction”.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Liver dysfunction; “Cause-effect” relationship

Yang MS, Zhang HQ. Reciprocal “cause-effect” relationship between acute pancreatitis and liver dysfunction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 1995-1999 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1995.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1995>

摘要

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与肝功能异常之间的关系问题是一个全新的临床课题, 现有的研究结果暗示: AP易累及肝脏, 肝功能受损也可影响胰腺。AP与肝功能异常之

背景资料

虽然对急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)引起的多脏器功能受损有诸多报道, 但AP与肝功能异常之间的关系仍有很多不明之处。近10年来的研究结果暗示: AP易累及肝脏, 肝功能受损也可影响胰腺。揭示AP和肝功能异常之间的相互关系, 可为其临床防治和基础病理机制研究提供新思路。

同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■ 研究前沿

最新的临床研究
成果提示, AP常
合并肝功能异常,
且肝功能异常也
可诱发AP. 前人的
临床发现表明,
AP与肝功能异常
之间可能存在着
一定的互为“因-
果”的关系, 这是
一个新的课题, 值
得进一步探索.

间可能存在着一定的互为“因-果”的关系. 本文检索和分析了近十年来有关AP与肝功能异常之间关系的文献报道, 从AP与肝功能异常的概念、AP诱发的肝功能异常及其机制、肝功能异常诱发的胰腺炎及其机制、胰腺炎与肝功能损伤之间的相互关系及临床意义等方面进行了综述, 期望能够为对临床预防和治疗“AP”或“肝功能异常”提供新的思考, 并为探索“AP”或“肝功能异常”的病理机制提供新的研究方向.

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

关键词: 急性胰腺炎; 肝功能异常; “因-果”关系

核心提要: 评估急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)与肝功能异常之间的“因-果”关系, 对预防和治疗AP诱发的肝功能异常、或预防和治疗肝功能异常导致的AP等均具有重要临床价值.

秧茂盛, 张红晴. 急性胰腺炎与肝功能异常之间的“因-果”关系研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 1995-1999
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/1995.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.1995>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病. 胰腺有水肿、充血或出血、坏死, 临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状; 化验血和尿中淀粉酶含量升高; 是临床常见的急症之一, 具有并发症多和死亡率高的特点, 肝脏常为受累器官^[1,2].

肝功能是指肝脏的生理功能, 即解毒功能、代谢功能、分泌胆汁、免疫防御功能等. 肝功能异常是指肝脏受到某些致病因素的伤害, 引起肝脏形态结构的破坏和肝功能的失常, 诱发肝脏的代谢或解毒功能下降、诱发出血倾向、阻碍胆汁的形成和排泄等, 从而导致多种并发症的发生^[3-5].

但是, AP与肝功能异常之间是否存在“因果”关系? 国内外学术界, 对此尚未达成共识. 为此, 本文就近10年来国内外有关“AP与肝功能异常之间的相关性”研究进展作一综述, 期望可为揭示AP与肝功能异常之间的“因果”关系、预防和治疗AP诱发的肝功能异常、或

预防和治疗肝功能异常导致的AP等, 提供理论基础和研究证据.

1 AP诱发的肝功能异常及其机制

AP发病时, 肝脏是最早受累的胰外器官^[6]. 尽管目前对AP诱发肝功能损害病理机制的认识, 还十分有限. 但多种因素协同作用的假说获得了多数学者的认可^[6,7]. 例如: 胰腺静脉血首先回流至肝脏, 胰腺发生炎症时, 多种炎症因子(比如: 弹力蛋白酶、激肽、组织胺等)就可经胰腺静脉血输送到肝脏, 而对肝细胞造成损害; 此外, AP导致的胰腺组织水肿, 可以压迫胆总管而引起胆管梗阻, 增高胆管内压力、诱发细菌感染, 也可对肝脏的组织细胞造成损害; 从而诱发肝功能异常. 临床上就会出现谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素等指标升高, 还可引起肝性脑病、低蛋白血症、高脂血症、凝血功能障碍和肝功能衰竭等^[8].

AP引起肝功能异常的病理机制很复杂, 现有的研究^[9,10]结果提示可能与胰酶、微循环障碍、细胞因子等因素有关. 现分别阐述如下: (1)胰酶的作用: 发生AP时, 大量胰酶被激活, 对胰腺组织细胞直接造成损伤; 与此同时, 激活的胰酶又能诱导中性粒细胞释放大量炎症因子, 炎症因子可导致全身性的炎症反应, 从而对多个脏器造成损伤^[11]; (2)微循环障碍: 微循环障碍是AP的重要病理过程. 在AP早期阶段, 胰腺和肝脏就可发生微循环障碍^[9]. 胰腺、肝脏的微循环障碍, 不仅影响器官的血液供应, 还会导致组织细胞中炎症因子、活性多肽类物质等的浓度升高, 进一步加重了胰腺和肝脏组织细胞的缺血缺氧状态, 使胰腺和肝脏的功能损伤进一步恶化^[12,13]; (3)细胞因子的作用: AP可诱导炎症细胞释放各种细胞因子(比如: 肿瘤坏死因子、氧自由基、凋亡因子等), 通过细胞因子对肝脏组织细胞的直接毒性作用、或通过细胞因子诱发肝脏的微循环障碍等, 从而引起肝功能损害^[11-16].

2 肝功能异常诱发的AP及其机制

人体中所需的糖、蛋白质、脂肪、维生素、激素等都是通过肝脏或在肝脏的参与下完成代谢的, 肝功能异常可导致多种并发症的发生^[3-5], 而高脂血症就是肝功能异常的常见并发症之一. 现有的研究结果提示: 高血脂可能通过以下途

■ 相关报道

前人的研究结果
显示, 肝功能损
伤是AP最常见的
并发症之一; 此外,
肝功能异常也可能
会诱发或加重胰
腺损伤. 但是, 产
生上述结果的潜
在病理生理机制
仍有许多有待阐
明之处.

径引发AP, 并获得了多数学者的认可: (1)高浓度甘油三酯, 可以产生大量的游离脂肪酸, 直接对腺泡细胞产生毒性损伤, 诱发胰腺的缺血坏死^[17]; 由于胰腺细胞的破裂, 又可释放出大量的胰酶, 进而诱发AP^[18]; (2)高脂血症使血液处于高凝状态, 血清脂质颗粒可阻塞胰腺微血管, 从而导致胰腺微循环障碍^[19], 引发胰腺缺血、缺氧^[20], 从而恶化了对胰腺组织细胞的病理损害^[21]; (3)高血脂诱发的AP, 又可通过促进脂酶、儿茶酚胺、胰高糖素及生长激素等的释放和活化, 加速器官和组织中的脂肪代谢及其释放入血, 进一步提升血脂浓度^[22], 从而形成“高血脂与AP”之间的恶性循环^[23]。

此外, 病毒性肝炎^[24-28]和肝功能衰竭^[29,30]也可引发AP. 病毒性肝炎可能通过下列机制诱发AP: (1)肝炎病毒对胰腺的直接损伤和/或肝炎病毒免疫复合物沉积在胰腺组织细胞上损害胰腺^[31-33]; (2)胆汁反流或十二指肠液反流激活胰酶^[34-37], 引发AP. 肝功能衰竭则可通过引发高脂血症、促进糖皮质激素释放、胆汁反流或十二指肠液反流等方式导致AP的发生^[17-21,30,34-37]。

3 AP与肝功能损伤之间的相互关系及临床意义

首先, 肝功能损伤是AP最常见的并发症之一^[38,39], AP主要通过活化胰酶、诱发肝脏的微循环障碍、促进细胞因子的释放等三种机制对肝脏功能造成损害^[11-16]; 而肝功能损伤后, 又可加重AP病情, 从而对AP的治疗和预后产生不良影响^[40]. 因此, 通过抑制胰酶活性、改善肝脏的微循环、抗炎治疗(抑制细胞因子的释放), 可能有助于减轻或防治各种并发症的发生^[41], 有利于治疗AP诱发的肝功能损伤^[42], 使肝功能恢复正常^[43]。

其次, 肝功能异常也可诱发AP. 主要的病因可能涉及病毒性肝炎^[24-28]、肝功能衰竭^[29,30]和高脂血症. 其中, 病毒性肝炎可能通过病毒的直接毒性、病毒介导的免疫反应、引发的胆汁反流或十二指肠液反流等途径参与AP的发作^[31-37]; 肝功能衰竭可能通过引发高脂血症、促进糖皮质激素释放、胆汁反流或十二指肠液反流等方式导致AP的发生^[17-21,30,34-37]; 高血脂则可能通过产生大量的游离脂肪酸、诱发胰腺的微循环障碍等2种途径诱发AP^[17-21];

肝功能异常导致的高脂血症越严重, 其对胰腺的损害也越严重^[44-49]. 此外, 有文献报道^[45,47]高脂血症合并AP时, 患者体内的血清淀粉酶水平可在正常范围之内, 其尿淀粉酶与肌酐清除率也可无明显变化. 因此, 临床上不能仅依据淀粉酶是否正常来诊断AP, 否则容易造成误诊和漏诊^[50,51]. 可见, 通过抗病毒、抗炎抗免疫、降脂治疗、改善胰腺的微循环、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞等, 可能有助于减轻或防治肝功能损伤诱发的AP.

再次, 前人的研究结果已经表明: AP与肝功能异常之间可能存在着一定的“因-果”关系. 在治疗AP时, 需要注意防治肝功能异常; 或在治疗肝功能异常时, 需要预防AP的发生. 值得关注的是, 抗炎抗免疫、改善血液微循环、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、抗氧化、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的共同有效途径.

4 结论

本文所论述的AP与肝功能异常之间的“因-果”关系, 可对“AP”或“肝功能异常”的病理机制研究、临床治疗及其预后研究等均具有一定的指导意义和借鉴价值^[40,52,53]. 发生AP时, 检测肝功能指标; 或肝功能异常时, 关注AP临床指征; 是及时预防和治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”^[54-60]的有力举措. 控制炎症^[24]、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞^[17-21,30,34-37]、降低血脂^[50,51]、改善血液微循环等^[61,62], 不仅有利于提高“AP”、“肝功能异常”的治疗效果、改善其预后; 还有助于控制多种并发症的发生, 提高患者的生活质量.

总之, 虽然现有的研究结果提示: “AP可诱发肝功能异常”, “肝功能异常也易诱发AP”. 但是其病理生理学机制尚不完全明了, 还有待深入研究. 此外, 本文提出的如下观点: 解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、改善血液微循环、抗炎、抗氧化、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的有效途径. 也需要获得新的、大样本的、临床随机对照试验结果来进一步验证或完善. 我们期望本文提出的假说即AP与肝功能异常之间互为“因-果”关系, 可

■创新亮点

本文系统地论述了AP与肝功能异常之间的“因-果”关系及其潜在的病理生理学机制.

■应用要点

改善血液微循环、抗炎、抗氧化、解除胆道和十二指肠痉挛或堵塞、降血脂可能是预防或治疗“AP诱发的肝功能异常”或“肝功能异常诱发的AP”的有效途径, 上述治疗措施不仅有利于提高“AP”、“肝功能异常”的治疗效果、改善其预后; 还有助于控制多种并发症的发生, 提高患者的生活质量.

■名词解释

急性胰腺炎(AP): 胰腺因胰蛋白酶的自身消化作用而引起的疾病。胰腺有水肿、充血或出血、坏死, 临床表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、发热等症状; 化验血和尿中淀粉酶含量升高; 是临床常见的急症之一, 常可并发全身多脏器功能不全, 肝脏常为受累器官; 肝功能异常: 指肝脏受到某些致病因素的损害, 引起肝脏形态结构的破坏和肝功能的失常, 诱发肝脏的代谢或解毒功能下降、诱发出血倾向、阻碍胆汁的形成和排泄等, 从而导致多种并发症的发生。

对临床预防和治疗“AP”或“肝功能异常”提供新的思考, 可为探索“AP”或“肝功能异常”的病理机制提供新的研究方向。从而为完善人类对“AP”或“肝功能异常”认识和理理解提供新的临床证据和理论基础。

5 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 解放军医学杂志 2004; 29: 646-648
- 2 陈红艳, 刘明新, 胡群帆, 李艳艳. 急性胰腺炎患者的肝功能检测结果分析. 国际检验医学杂志 2010; 31: 301, 305
- 3 陈文彬. 诊断学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 352
- 4 李飞, 陆伦根. 肝功能异常的评估及临床意义. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1543-1546
- 5 付丹. 急性胰腺炎伴肝功能异常的危险因素分析. 华西医学 2016; 31: 1329-1333
- 6 徐高峰, 刘青光. 重症急性胰腺炎合并肝脏损害机制研究进展. 陕西医学杂志 2002; 31: 1003-1006
- 7 张喜平, 王蕾. 重症急性胰腺炎并发肝损害的机制研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1335-1339
- 8 张金华. 急性胰腺炎并肝损害52例临床分析. 中国综合临床 2003; 19: 708-709
- 9 李海燕, 陈瑞芬. 急性胰腺炎肝脏损害的发生机制. 首都医科大学学报 2002; 23: 281-283
- 10 袁耀宗, 姚玮艳. 急性胰腺炎的发病机制. 中国实用内科杂志 2004; 24: 706-708
- 11 张晓华, 李兆申, 许国铭, 屠振兴. 急性胰腺炎肝脏损伤的表现及其发病机制的研究进展. 第二军医大学学报 2003; 24: 1143-1145
- 12 温冰, 孙继奎, 李洁. 急性胰腺炎肝功能损害37例. 临床消化病杂志 2006; 18: 104-105
- 13 薛惠平, 卞勇, 沈健. 急性胰腺炎肝功能损害临床分析. 诊断学理论与实践 2006; 5: 44-47
- 14 Sameshima H, Ikei S, Mori K, Yamaguchi Y, Egami H, Misumi M, Moriyasu M, Ogawa M. The role of tumor necrosis factor-alpha in the aggravation of cerulein-induced pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1993; 14: 107-115 [PMID: 8283075 DOI: 10.1007/BF02786116]
- 15 Fabris C, Basso D, Naccarato R. Urinary enzymes excretion in pancreatic diseases. Clinical role and pathophysiological considerations. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 281-284 [PMID: 1376738 DOI: 10.1097/00004836-199206000-00003]
- 16 Jurkowska G, Dlugosz J, Gabrylewicz A, Andrzejewska A. The time course of liver DNA and RNA alterations in acute experimental pancreatitis in rats—a possible mechanism of prostacyclin (PGI₂) protection. *Hepatogastroenterology* 1989; 36: 249-254 [PMID: 2478434]
- 17 杨苏宁. 高甘油三酯血症致急性胰腺炎5例临床分析. 基层医学论坛 2009; 13: 420-421
- 18 何葵, 唐志晗. 高脂血症合并急性胰腺炎26例临床分析. 中华临床外科杂志 2004; 12: 1086-1087
- 19 王园园, 杜意平. 高脂血症性急性胰腺炎的临床分析. 中外医疗 2010; 29: 56
- 20 李邦一, 张玫, 和芳, 朱鸿明, 赵丹丹. 新分级标准下血脂与急性胰腺炎病情严重程度的相关性. 实用医学杂志 2015; 31: 2704-2706
- 21 赵华清, 索恩勇. 高脂血症性急性胰腺炎的发病机制

- 与临床诊治. 社区医学杂志 2011; 9: 12-13
- 22 邵伟, 赵二鹏, 傅强, 曾宪民, 吴燕平. 血液净化对重症急性胰腺炎伴重度高脂血症的作用. 中国中西医结合外科杂志 2009; 15: 509-511
- 23 邓盛瑜, 常杏, 杨歆, 杨仕明, 凌贤龙. 血清甘油三酯水平与急性胰腺炎病情严重程度及预后相关性分析. 第三军医大学学报 2017; 39: 1031-1035
- 24 尚凯. 重型肝炎合并胰腺炎的临床探讨—附9例报告. 重庆医药 1991; 20: 346
- 25 江堤, 曾仪. 病毒性肝炎合并胰腺炎47例临床分析. 四川医学 2000; 21: 1138
- 26 石日光. 慢性重型肝炎合并急性胰腺炎的诊断和治疗体会. 中国现代医药杂志 2010; 12: 76-77
- 27 Batra Y, Chakravarty S, Bhatt G. Severe acute pancreatitis associated with acute hepatitis A: a case report. *Trop Gastroenterol* 2003; 24: 27-28 [PMID: 12974212]
- 28 Makharia GK, Garg PK, Tandon RK. Acute pancreatitis associated with acute hepatitis E infection. *Trop Gastroenterol* 2003; 24: 200-201 [PMID: 15164533]
- 29 欧阳颖, 张铮. 重症病毒性肝炎肝功能衰竭时的严重并发症. 中南大学学报(医学版) 1984; 9: 271-274
- 30 纪风兵, 邓玫, 李玉北. 肝衰竭患者发生急性胰腺炎的危险因素分析. 重庆医学 2015; 44: 2379-2380
- 31 金洲祥, 黄生福, 张威. 重症肝炎并发急性胰腺炎25例. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2000-2001
- 32 Srinivasan A, Venkataraman S, Hansdak SG, Abraham OC, Mathai D. Hyperglycaemia as an indicator of concurrent acute pancreatitis in fulminant hepatic failure associated with hepatitis B infection. *Singapore Med J* 2005; 46: 236-237 [PMID: 15858694]
- 33 Chen CH, Changchien CS, Lu SN, Wang JH, Hung CH, Lee CM. Lamivudine treatment for recurrent pancreatitis associated with reactivation of chronic B hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 564-567 [PMID: 11911343 DOI: 10.1023/A:1017916119240]
- 34 陈立宇, 王丽春, 王晓辉, 雷秉钧. 重型乙型肝炎合并急性胰腺炎13例临床分析. 华西医学 2007; 22: 596
- 35 于晓辉, 赵连三, 吴雄志, 马颖, 许倩. 乙型肝炎合并急性胰腺炎六例临床分析. 临床内科杂志 2004; 21: 714-715
- 36 罗红雨, 杨旭, 蒋永芳. 重症肝炎并发急性胰腺炎临床特点及预后的探讨(附11例报告). 中国医师杂志 2005; 7: 1659, 1662
- 37 黄顺东, 关世运, 吴国栋, 熊昌清, 朱刚剑, 秦新茂, 刘昌华. 慢性重型肝炎合并胰腺炎特殊临床表现14例分析. 临床荟萃 2003; 18: 1045
- 38 杨清峰, 张旭, 周磊, 张群超, 刘伟. 急性胰腺炎合并肝功能损害的临床意义. 淮海医药 2010; 28: 199-200
- 39 陈晓露, 宋瑛. 急性胰腺炎合并肝损害临床分析. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2014; 4: 14-17
- 40 夏正新, 任一鸣, 朱彩红, 沈叶怡. 急性胰腺炎并发肝损害的临床研究. 华夏医学 2013; 26: 21-23
- 41 魏鸿雁. 急性胰腺炎并发肝功能损害47例临床分析. 中国医学创新 2012; 9: 116-117
- 42 朱应乾, 武建林, 刘宇飞. 急性胰腺炎合并肝损害114例临床分析. 海南医学 2011; 22: 70-71
- 43 彭思兰. 重症急性胰腺炎合并肝功能损害临床分析45例. 中国社区医师 2011; 35: 88-89
- 44 吴建新, 陈源文, 罗声政, 胡颖, 董国芳, 李定国, 陆汉明. 急性胰腺炎合并高甘油三酯血症的发病类型和预后. 中国实用内科杂志 2004; 24: 667-669
- 45 Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical

- assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134-2139 [PMID: 8540502]
- 46 Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-2800 [PMID: 11051350 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03188.x]
- 47 Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-184 [PMID: 9013278 DOI: 10.1007/BF02803766]
- 48 吴建新, 袁耀宗, 徐家裕, 夏宗勤, 秦兰芬, 郑震林. 急性坏死性急性胰腺炎大鼠胰生长抑素受体的变化与奥曲肽治疗的作用机制. *中华医学杂志* 2001; 81: 740-743
- 49 Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343-356 [PMID: 10875461 DOI: 10.1097/00004836-200006000-00002]
- 50 Piolot A, Nadler F, Cavallero E, Coquard JL, Jacotot B. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis. *Pancreas* 1996; 13: 96-99 [PMID: 8783340 DOI: 10.1097/00006676-199607000-00013]
- 51 Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472-475 [PMID: 11907366 DOI: 10.1097/00004836-20020400-00020]
- 52 樊宪军. 重症急性胰腺炎合并肝损害32例临床分析. *中国煤炭工业医学杂志* 2012; 15: 1395
- 53 李琨琨, 赵雅彬. 急性胰腺炎伴肝损害78例临床分析. *中国现代医药杂志* 2011; 13: 58-59
- 54 苏阳. 急性胰腺炎合并肝损害64例临床治疗观察. *中国现代药物应用* 2015; 9: 40-41
- 55 吴春莲. 急性胰腺炎患者肝功能检测结果分析. *基层医学论坛* 2015; 19: 1214-1215
- 56 芮铭安, 马绍骏, 王曹锋, 盛净. 老年急性胰腺炎致肝脏损害的临床分析. *中国急救医学* 2003; 23: 816-817
- 57 陈佩. 急性胰腺炎并肝功能损伤的临床观察. *临床医学* 2013; 33: 42-43
- 58 李洪玉. 急性胰腺炎合并肝损伤的临床分析. *中国现代医生* 2015; 53: 37-39
- 59 张雪红. 急性胰腺炎患者合并肝功能异常检测结果的分析. *吉林医学* 2014; 35: 4704-4705
- 60 武曼群, 杨少奇, 赵进, 杨晓梅. 高甘油三酯血症, 脂肪肝与急性胰腺炎关系的探讨. *宁夏医学杂志* 2009; 31: 37-38
- 61 蒋旺林. 急性胰腺炎合并肝功能损害的临床观察. *华夏医学* 2014; 27: 82-84
- 62 王慧芬, 辛绍杰. 肝衰竭诊治进展. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 114

同行评价
 本文对AP与肝功能异常之间互为“因-果”关系进行了较为全面的阐述, 作者紧扣AP与肝功能受损之间的关系主题展开论述, 思路清晰, 书写流畅, 具有一定的临床指导意义和理论参考价值。

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》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. 文稿应具有科学性、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。

肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点

唐外姣, 周本杰

■背景资料

随着人们生活方式的改变, 非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为全球公共健康问题。但迄今为止, 其发病机制尚未明确, 也仍没有确切疗效的药物, 考虑到肝脏和肠道起源于同一胚层, 两者可相互影响, 且越来越多的文献也表明肠道菌群在NAFLD中起着举足轻重的作用, 可能会成为治疗NAFLD的重要靶点。

唐外姣, 周本杰, 南方医科大学珠江医院药学部 广东省广州市 510282

周本杰, 主任药师, 主要从事中药药理与制剂研究。

基金项目: 广州市科技计划项目产学研协同创新重大专项基金资助项目, No. 201504282109469。

作者贡献分布: 本文主要由周本杰指导; 唐外姣撰写完成。

通讯作者: 周本杰, 主任药师, 510282, 广东省广州市海珠区工业大道中253号, 南方医科大学珠江医院药学部. yjkzjb@smu.edu.cn

收稿日期: 2017-04-14

修回日期: 2017-05-12

接受日期: 2017-05-22

在线出版日期: 2017-08-08

Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment

Wai-Jiao Tang, Ben-Jie Zhou

Wai-Jiao Tang, Ben-Jie Zhou, Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Supported by: Collaborative Innovation of Industry and Research Major Special Projects of Guangzhou Science and Technology, No. 201504282109469.

Correspondence to: Ben-Jie Zhou, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, 253 Middle Gongye Avenue, Haizhu District, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China. yjkzjb@smu.edu.cn

Received: 2017-04-14

Revised: 2017-05-12

Accepted: 2017-05-22

Published online: 2017-08-08

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a

clinical pathologic syndrome characterized by steatosis and storage of hepatic parenchymal cells due to liver damage caused by factors other than alcohol. In recent years, with the change of people's lifestyle, NAFLD has become a global public health problem. The incidence of NAFLD is associated with obesity, type-2 diabetes and other metabolic syndromes. More and more studies indicate that intestinal flora is closely related with the occurrence and development of NAFLD: (1) Intestinal flora can promote the energy metabolism of the host; (2) Intestinal flora can induce the body lipid metabolism disorders and liver cell lipid accumulation; and (3) Intestinal flora can increase the intestinal mucosal permeability and activate inflammation. This article summarizes the relationship between NAFLD and intestinal flora imbalance, which may be a new target for NAFLD treatment.

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

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease; Intestinal flora; Energy metabolism; Lipid accumulation; Inflammation

Tang WJ, Zhou BJ. Imbalance of intestinal flora: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2000-2006 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2000.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2000>

摘要

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种除饮酒以及其他肝损害因素外所致的以肝实质细胞脂肪变性

■同行评议者

辛永宁, 副教授, 青岛市市立医院肝病科; 展玉涛, 主任医师, 首都医科大学附属北京同仁医院消化科

及贮积为特征的临床病理综合征。近年来, 随着人们生活方式的改变, NAFLD已成为全球公共健康问题, 其发生率与肥胖、2型糖尿病等代谢综合征相关。越来越多文献表明肠道菌群与NAFLD的发生发展关系密切: (1)肠道菌群失调可促进宿主吸收更多的能量; (2)肠道菌群失调可诱导机体脂质代谢紊乱, 肝细胞脂质蓄积; (3)肠道菌群失调可增加肠黏膜通透性、促发炎症。因此, 本文就肠道菌群与NAFLD关系进行整理, 为寻找治疗NAFLD的药物提供新靶点进行简要综述。

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

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 肠道菌群; 能量代谢; 脂质蓄积; 炎症反应

核心提要: 越来越多文献表明肠道菌群失调在促进宿主能量吸收、脂质代谢、炎症反应中发生中起着举足轻重的作用, 而这些过程恰好是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生发展中的重要环节, 本文参考大量文献来阐述肠道菌群失调在NAFLD中起着举足轻重的作用, 并通过调节肠道菌群的治疗表现, 如使用抗生素、益生元、益生菌等药物为大家打开NAFLD治疗的另一扇窗户, 并为研发治疗NAFLD药物寻找新靶点。

唐外姝, 周本杰. 肠道菌群失调——非酒精性脂肪肝病治疗新靶点. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2000-2006 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2000.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2000>

0 引言

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种除饮酒以及其他肝损害因素外所致的以肝实质细胞脂肪变性及贮积为特征的临床病理综合征, NAFLD控制不佳可由单纯性脂肪肝进展为非酒精脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化和脂肪性肝硬化, 甚至肝衰竭^[1]。研究^[2]显示在西方国家有大约20%-30%的NAFLD患者, 其中2%-5%为NASH患者, 1%-2%NASH患者则有肝硬化的趋势。因其高发病率, 各个国家投入治疗的经费高昂, 据悉美国为治疗NAFLD投入的经费大约为103千亿美元, 而英国、德国、法国以及意大利总共大约为35千亿欧元^[3]。西方国家NAFLD高发率与其富含

碳水化合物和脂肪的饮食有很大的关系。越来越多的证据^[4]也表明高脂饮食可诱导肠道菌群结构发生改变, 从而促进宿主能量吸收, 诱导患者出现肥胖、2型糖尿病等代谢综合征。另一层面, 肝脏和肠道起源于同一胚层, 通常认为这两者可相互影响。肝脏通过门静脉血液循环, 是肠道吸收营养物的首道防线, 反过来, 肝脏也是肠道菌群代谢产物的首次过滤器^[5]。有研究^[6,7]指出慢性肝病常伴随着肠道菌群失调, 肝病越严重其肠道菌群失调程度越明显, 两者有一定的相关性。在本文中, 我们将从能量吸收、脂质代谢、炎症反应以及通过调节肠道菌群的治疗表现, 如使用抗生素、益生元、益生菌等几个方面阐述已知的NAFLD发病机制中肠道菌群的作用。

1 肠道菌群可促进宿主能量吸收

肠道菌群与其人类宿主在几千年内发展出共生关系, 并在机体能量代谢方面发挥非常重要的作用。一方面, 肠道菌群可将不被消化的植物多糖发酵为短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)如丙酸、丁酸等。SCFAs如丁酸盐可通过门静脉循环进入到肝脏, 并产生乙酰辅酶A进入柠檬酸循环, 加强糖原合成, 减少葡萄糖氧化和增加肝糖原储存, 从而建立膳食纤维消耗和葡萄糖耐量改善之间的联系^[8]。另一方面, SCFAs还可刺激肠激素的分泌, 如影响饱腹感的调节剂胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1, GLP1)和肽YY(peptide YY, PYY)。GLP1和PYY的升高可改善宿主口服葡萄糖耐量, 胰岛素敏感性和瘦素水平^[9]。Gordon小组^[10]通过对无菌小鼠和肠道内定植正常菌群的普通小鼠进行对比, 发现在给予同样食物(57%碳水化合物, 5%脂肪)的情况下, 普通小鼠相较于无菌小鼠自身脂肪总量增加了42%, 而每天食物消耗却减少29%。Turnbaugh等^[11]的研究表明, 将肥胖小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠体内, 2 wk后无菌小鼠就和肥胖小鼠一样, 体质量增加明显, 且排泄物中的能量更低, 具有更高的能量吸收效率。与非肥胖患者相比, 肥胖患者体内的肠道菌群结构发生了失调, 进一步研究表明, 通过移植肥胖患者肠道菌群至健康志愿者, 可引起健康志愿者明显肥胖, 促进能量吸收^[11-13]。在测序研究中显示, NAFLD患者体内的肠道菌群结构发生了根本性改变。与空

■ 研发前沿
肠道菌群失衡所导致的能量吸收差异及脂质代谢紊乱、内毒素等代谢产物的增多、肠黏膜通透性的增加及其分子机制在NAFLD发生发展的作用是目前该领域亟待研究的热点、重点。

■ 相关报道

比较新的观点是肠道菌群可将不被消化的植物多糖发酵为短链脂肪酸如丙酸、丁酸等, 而短链脂肪酸在NAFLD中起着举足轻重的作用。

白组相比, NAFLD患者具有较少比例的拟杆菌, 瘤胃菌科的比例也相对较低^[14]。另外, 有报道^[15]称产甲烷古菌可通过对肠道代谢产物氢气的消耗加速细菌发酵膳食纤维。Basseri等^[16]采用问卷形式对患者肠道症状严重程度进行评分和检测患者呼吸气体中的甲烷含量, 结果发现呼出气甲烷检测阳性的患者体质量指数明显大于甲烷检测阴性的患者, 且甲烷检测阳性患者的便秘症状相较于阴性患者更严重, 该试验表明越肥胖的人群, 其体内肠道菌群中所含的产甲烷古菌可能更多。进一步研究发现, 肥胖(ob/ob)小鼠肠道菌群基因组携带KEGG酶促反应路径中催化淀粉/蔗糖、半乳糖和丁酸盐代谢的酶等, 这些酶可催化人类自身无法利用的多糖裂解。除此之外, 肠道菌群结构的改变如某种细菌的增多, 可能会导致机体在能量吸收方面产生差异, 如人们发现多形拟杆菌基因组就包含大量糖苷裂解酶和多糖裂解酶的编码基因, 这也使得多形杆菌可充分利用各种多糖进而促进机体能量吸收^[17]。这也提示我们, 饮食习惯的不同可以导致宿主肠道菌群结构的差异, 而产能多、效率高的菌群结构可使宿主得到更多的能量, 长期积累就可能进一步导致肥胖及相关代谢性疾病的产生。

2 肠道菌群可促进脂质代谢

Bäckhed等^[10]的研究认为肠道菌群可促进机体对多糖的吸收并上调碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)/固醇反应元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)的表达, 有文献证实ChREBP作用的靶基因主要是控制脂质合成及糖酵解等, Iizuka等^[18]敲除ob/ob小鼠体内的*ChREBP*基因后, 发现小鼠体质量明显下降且脂肪肝有明显改善。SREBP主要是在肝脏和脂肪细胞中表达, SREBP表达过度可引起机体糖脂代谢紊乱^[19]。而这两者同时过表达可促进机体脂质代谢紊乱^[20], 导致甘油三酯在肝细胞中蓄积, 从而增加宿主肝脏脂肪合成; 同时, 肠杆菌的增加可抑制禁食诱导脂肪因子的表达, 进一步减少脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)抑制物生成, 从而使LPL生成过多, 促进脂质在细胞中沉积, 诱发机体的脂质代谢紊乱^[21-23]。另外, Spencer等^[24]发现在胆碱缺乏时, 人体肠道菌群和肝脂

肪水平直接相关。众所周知, 胆碱是一种重要的细胞膜的磷脂组成成分, 也是肝脏脂肪代谢中的关键成分, 由极低量的脂蛋白装配而成。肠道菌群能通过将膳食性胆碱转化为肝毒性的三甲胺N-氧化物, 降低宿主自身对胆碱的利用, 以致极低密度脂蛋白分泌减少、肝脏甘油三酯蓄积, 促进NAFLD的发生^[10]。同时, 最近有研究^[25]发现富含脂肪的饮食可使宿主胆汁酸的成分改变, 同时伴随着宿主肠道菌群组成改变。而胆汁酸主要由胆固醇转变过来, 他可促进机体对脂肪和脂溶性维生素的吸收、转运和分配等, 并可作为一种信号分子激活法尼酯衍生物X受体(farnesoid X receptor, FXR)继而调节脂质代谢^[26,27]。肠道菌群还可上调胆汁酸膜受体(G protein coupled bile acid receptor 5, TGR5)活性进而刺激胆汁酸, 降低肝脏脂质水平^[28,29]。以上文献结果表明肠道菌群可通过调节胆汁酸代谢和FXR/TGR5信号传导, 进一步促进NAFLD的进程^[30]。

3 调节肠黏膜通透性、促发炎症

非酒精性脂肪肝患者往往伴随着小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)^[31]。Shanab等^[32]报道了80例NASH和32例健康志愿者乳果糖呼气试验的结果, 发现NASH患者组SIBO的患病率明显高于健康志愿者(77.8% vs 31.3%)。Fan等^[33]及Wu等^[34]发现给高脂饮食诱导的NASH大鼠口服乳果糖或庆大霉素, 大鼠体内血清转氨酶和肝组织炎症的坏死程度可显著减轻。上述研究提示SIBO可能是NAFLD“二次打击”的重要因素。另外, Cani等^[35]和Muccioli等^[36]发现高脂饮食会增加革兰阴性菌的比例, 并因此增加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的释放, 使其血浆内毒素浓度增加2-3倍, 到达代谢性内毒素血症的阈值。而机体内毒素的增加可激活肠道黏膜细胞中的腺苷环酶, 进而导致肠黏膜上皮细胞水肿、坏死、脱落等, 继而损伤肠黏膜层, 造成肠黏膜通透性升高^[37]。Miele等^[38]的实验显示在NAFLD患者中, 肠道通透性明显与肝脏脂肪变的严重情况成正相关, 同时伴随着血清炎症因子显著上升。

研究进一步发现高脂饮食可上调CD14受体并促进LPS的分泌, 从而产生全身性胰岛素抵抗, 这与单独给予小鼠注射LPS只产生肝脏

胰岛素抵抗不同, 高脂饮食改变小鼠肠道菌群结构可能是这其中的关键因素^[39]. 益生元可促进肠道有益细菌生长, 增进宿主健康. 有文献指出益生元能够促进革兰阳性菌的生长, 抑制高脂饮食导致的革兰氏阴性杆菌的生长, 从而缓解肝脏炎症及胰岛素抵抗产生^[35].

4 肠道菌群可代谢产生肝毒性物质-乙醇

NAFLD与酒精性脂肪性肝病在病理上非常相似, 而乙醇已被充分证明其对肠道菌群失调以及炎症反应有影响. 乙醇暴露的环境可从根本上改变了机体肠道菌群结构, 如肠杆菌科和变形菌门数量增多, 而拟杆菌的水平下降^[40,41]. Zhu等^[42]发现, NASH患者肠道菌群所含大肠埃希菌数量及血乙醇浓度均显著高于与单纯肥胖及健康志愿者($P<0.01$). 另有研究^[43]指出大肠埃希菌可刺激机体产生更多的内源性乙醇. 内源性乙醇在机体内代谢为乙醛, 而一旦机体内乙醛脱氢酶活性降低, 就会导致肠源性乙醇/乙醛在机体内蓄积^[44]. 肠源性乙醇/乙醛可通过门静脉血流进入肝脏, 继而诱发肝细胞脂肪变性; Le Poul等^[45]研究还发现乙醛能改变小肠上皮细胞之间的紧密连接, 从而增加肠黏膜通透性. 且乙醛进入肝细胞内能够破坏线粒体功能, 使肝细胞易出现氧化损伤^[46]. 由此可见, NAFLD患者体内可因肠道菌群结构改变而导致内源性乙醇产生过多, 诱导及加重NAFLD的发生发展.

5 肠道菌群可作为新靶点寻找防治NAFLD的药物

如前所述, 肠道菌群能从多个方面参与宿主能量代谢的调控, 是一种可诱发宿主发生代谢性疾病的具有遗传特性的环境因子. 因此, 以肠道菌群为靶点寻找防治NAFLD的药物具有重要意义, 可调控宿主肠道菌群的抗生素、益生菌及中药等药物, 成为防治NAFLD的研究热点. Carvalho等^[47]发现给予高脂喂养小鼠抗生素后, 体质量下降, 肠道菌群也发生了改变, 伴随着小鼠体内血液内毒素水平减少, 肝脏组织的炎症水平降低, 同时长期高脂饮食所致的机体胰岛素抵抗也得到了改善.

各种研究^[48,49]已经证明乳杆菌可减轻机体炎症反应, 并且对内毒素血症是有益的. 益生菌同样证实可通过调节细胞炎症从而改善肝细胞脂肪变性和葡萄糖耐量. Fan等^[33]在高脂饲料诱发的NASH大鼠模型中发现乳果糖

可以降低大鼠肝脏炎症和门静脉LPS水平. 其他的NAFLD模型也证实低聚果糖具有阻止肝脏脂肪变性的有益作用^[50]. Xu等^[51]发现在动物饲料中添加益生菌可以降低NAFLD动物肝脏内的脂肪含量. 同时, Vajro等^[52]发现, 给予20例NAFLD患儿服用乳杆菌, 8 wk后患者的AST、ALT改善. Aller等^[53]也发现联合使用乳杆菌和链球菌, 可观察到NAFLD患者AST、ALT下降. 临床试验也表明双歧杆菌联合果寡聚糖可改善NAFLD患者内毒素血症和肝细胞脂肪变性^[54]. 在试验中给予NASH患者服用益生菌及益生元、维生素B及叶酸组成的混合物2 mo后, NASH患者体内相应的肝损伤指标水平平均比治疗前明显降低^[55].

传统中药因其成分多, 在治疗NAFLD时具有不良反应小、作用靶点多的特点. 中药通常以汤剂形式口服给药, 经过机体消化道在局部或全身起作用, 而消化道(尤其是肠道)是机体微生物寄生的最主要场所, 与肠道菌群的关系十分密切^[56]. 目前已知的可通过调控肠道菌群而防治NAFLD的中药成分主要有: 生物碱、黄酮类、皂苷、多糖等^[57]. 研究^[58]发现含有异喹啉生物碱的盐酸小檗碱可通过调控机体肠道菌群从而起到防治NAFLD的作用. 绿茶中含有茶多酚及皂苷类成分从而具有抗氧化作用, Liu等^[59]发现绿茶茶汤可调节肠道菌群结构及改变其多样性从而起到减脂效果.

6 结论

肠道细菌种类结构的变化可影响机体能量的生成及吸收, 这种微小的能量差长期累积可诱导肥胖等代谢性疾病的产生, 同时, 肠道菌群代谢产物如肠源性内毒素LPS、内源性乙醇的合成, 使得机体肠黏膜通透性增高和肠道菌群移位, 继而诱发肝细胞脂肪蓄积及促进肝脏炎症发生. 另外, 文献也证实一些抗生素、益生菌、益生元及中药可通过调控肠道菌群起到延缓NAFLD进展的作用, 因此, 肠道菌群可作为寻找防治NAFLD药物的新靶点.

7 参考文献

- Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev* 2010; 11: 430-445 [PMID: 19845871 DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x]
- Goh GB, McCullough AJ. Natural History of

创新盘点

本文系统阐述了肠道菌群失衡所导致的宿主能量吸收差异、脂质代谢紊乱和炎症反应在NAFLD进展中的作用.

■应用要点

本文探讨肠道菌群失调是否可作为NAFLD治疗的新靶点, 并寻找与此相关的治疗药物。

- 3 Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology* 2016; 64: 1577-1586 [PMID: 27543837 DOI: 10.1002/hep.28785]
- 4 Do TT, Hindlet P, Waligora-Dupriet AJ, Kapel N, Neveux N, Mignon V, Deloménie C, Farinotti R, Fève B, Buyse M. Disturbed intestinal nitrogen homeostasis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E668-E680 [PMID: 24425764 DOI: 10.1152/ajpendo.00437.2013]
- 5 Haque TR, Barritt AS. Intestinal microbiota in liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30: 133-142 [PMID: 27048904 DOI: 10.1016/j.bpg.2016.02.004]
- 6 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; 48: 206-211 [PMID: 11156641 DOI: 10.1136/gut.48.2.206]
- 7 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 869-872 [PMID: 11780370]
- 8 Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 366-384 [PMID: 20937167 DOI: 10.1017/S0954422410000247]
- 9 Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 935-940 [PMID: 24075718 DOI: 10.1016/j.coph.2013.09.008]
- 10 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- 11 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 12 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
- 13 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- 14 Raman M, Ahmed I, Gillevet PM, Probert CS, Ratcliffe NM, Smith S, Greenwood R, Sikaroodi M, Lam V, Crotty P, Bailey J, Myers RP, Rioux KP. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 868-875.e1-e3 [PMID: 23454028 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.015]
- 15 Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 10011-10016 [PMID: 16782812 DOI: 10.1073/pnas.0602187103]
- 16 Basserri RJ, Basserri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K, Hwang L, Soffer E, Chang C, Mathur R. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012; 8: 22-28 [PMID: 22347829]
- 17 Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis. *Science* 2003; 299: 2074-2076 [PMID: 12663928 DOI: 10.1126/science.1080029]
- 18 Iizuka K, Miller B, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate-activated transcription factor ChREBP prevents obesity and improves plasma glucose control in leptin-deficient (ob/ob) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E358-E364 [PMID: 16705063 DOI: 10.1152/ajpendo.00027.2006]
- 19 童国玉. 固醇调节元件结合蛋白1c的研究进展. 国外医学·内分泌学分册 2002; 22: 328-331
- 20 Dentin R, Pégorier JP, Benhamed F, Foufelle F, Ferré P, Fauveau V, Magnuson MA, Girard J, Postic C. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 20314-20326 [PMID: 14985368 DOI: 10.1074/jbc.M312475200]
- 21 Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000; 275: 28488-28493 [PMID: 10862772 DOI: 10.1074/jbc.M004029200]
- 22 Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A, Friedman JM, Holmes WE, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5343-5349 [PMID: 10866690 DOI: 10.1128/MC.B.20.14.5343-5349.2000]
- 23 Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2002; 43: 1770-1772 [PMID: 12401877 DOI: 10.1194/jlr.C200010-JLR200]
- 24 Spencer MD, Hamp TJ, Reid RW, Fischer LM, Zeisel SH, Fodor AA. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterology* 2011;

- 140: 976-986 [PMID: 21129376 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049]
- 25 Turnbaugh PJ. Microbiology: fat, bile and gut microbes. *Nature* 2012; 487: 47-48 [PMID: 22763552 DOI: 10.1038/487047a]
- 26 李烁, 张志文, 管又飞. 胆汁酸受体FXR的研究进展. *生理科学进展* 2003; 34: 314-318
- 27 Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis* 2010; 28: 220-224 [PMID: 20460915 DOI: 10.1159/000282091]
- 28 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakı C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10: 167-177 [PMID: 19723493 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001]
- 29 Keitel V, Häussinger D. Perspective: TGR5 (Gpbar-1) in liver physiology and disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 412-419 [PMID: 22521118 DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.008]
- 30 Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-249 [PMID: 22972297 DOI: 10.1038/nature11552]
- 31 Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 291-299 [PMID: 16097995 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x]
- 32 Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O' Mahony L, Shanahan F, Gazareen S, Murphy E, Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1524-1534 [PMID: 21046243 DOI: 10.1007/s10620-010-1447-3]
- 33 Fan JG, Xu ZJ, Wang GL. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5053-5056 [PMID: 16124065 DOI: 10.3748/wjg.v11.i32.5053]
- 34 Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 313-317 [PMID: 18186574 DOI: 10.3748/wjg.14.313]
- 35 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383 [PMID: 17823788 DOI: 10.1007/s00125-007-0791-0]
- 36 Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392 [PMID: 20664638 DOI: 10.1038/msb.2010.46]
- 37 曹毅, 沈峰, 徐雷鸣, 范建高. 肠道菌群和内毒素血症与非酒精性脂肪性肝病. *实用肝脏病杂志* 2012; 15: 163-165
- 38 Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Mascianà R, Forgione A, Gabrieli ML, Perotti G, Vecchio FM, Rapaccini G, Gasbarrini G, Day CP, Grieco A. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 49: 1877-1887 [PMID: 19291785 DOI: 10.1002/hep.22848]
- 39 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 40 Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, Sikaroodi M, Naqvi A, Engen PA, Kwasny M, Lau CK, Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G966-G978 [PMID: 22241860 DOI: 10.1152/ajpgi.00380.2011]
- 41 Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, Heuman DM, Daita K, White MB, Monteith P, Noble NA, Sikaroodi M, Gillevet PM. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685 [PMID: 22821944 DOI: 10.1152/ajpgi.00152.2012]
- 42 Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57: 601-609 [PMID: 23055155 DOI: 10.1002/hep.26093]
- 43 Baker SS, Baker RD, Liu W, Nowak NJ, Zhu L. Role of alcohol metabolism in non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2010; 5: e9570 [PMID: 20221393 DOI: 10.1371/journal.pone.0009570]
- 44 周达, 范建高. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病研究进展. *传染病信息* 2015; 28: 200-202
- 45 Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J, Parmentier M, Detheux M. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 25481-25489 [PMID: 12711604 DOI: 10.1074/jbc.M301403200]
- 46 Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16767-16772 [PMID: 18931303 DOI: 10.1073/pnas.0808567105]
- 47 Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML, Schenka AA, Latuf-Filho P, Vassallo J, Dias JC, Kubota LT, Carvalheira JBC, Saad MJA. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia* 2012; 55: 2823-2834 [PMID: 22828956 DOI: 10.1007/s00125-012-2648-4]
- 48 Wagnerberger S, Spruss A, Kanuri G, Stahl C, Schröder M, Vetter W, Bischoff SC, Bergheim I.

■名词解释

胰高血糖素样肽1(GLP1): 回肠内分泌细胞分泌的一种脑肠肽, 目前主要作为2型糖尿病药物作用的靶点。由于GLP-1可抑制胃排空, 减少肠蠕动, 故有助于控制摄食, 减轻体重;

肽YY(PYY): 近年新发现的一种胃肠道肽类激素, 他主要由结肠、回肠黏膜的内分泌细胞分泌。其生物学作用包括: 收缩血管、减少胰腺外分泌、抑制胃肠运动和胃酸分泌等。

同行评价

本文具有一定的先进性和可读性,较好地反映了当前国内外对肠道菌群与NAFLD相关研究的重要进展。

Lactobacillus casei Shirota protects from fructose-induced liver steatosis: a mouse model. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 531-538 [PMID: 22749137 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.01.014]

49 Nanji AA, Khettry U, Sadrzadeh SM. Lactobacillus feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 243-247 [PMID: 8171045 DOI: 10.3181/00379727-205-43703]

50 Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr* 2007; 137: 2547S-2551S [PMID: 17951500]

51 Xu RY, Wan YP, Fang QY, Lu W, Cai W. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 72-77 [PMID: 22247604 DOI: 10.3164/jcfn.11-38]

52 Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso M, Vallone G, Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 740-743 [PMID: 21505361 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85]

53 Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1090-1095 [PMID: 22013734]

54 Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, Mastrojeni S, Malaguarnera G, Mistretta A, Li Volti G, Galvano F. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545-553 [PMID: 21901256 DOI: 10.1007/s10620-011-1887-4]

55 Loguercio C, De Simone T, Federico A, Terracciano F, Tuccillo C, Di Chicco M, Carteni M. Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2144-2146 [PMID: 12190198 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05942.x]

56 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生物生态的调节作用研究现状. *中国中药杂志* 2015; 40: 3534-3537

57 Al-Tamimi MA, Palframan RJ, Cooper JM, Gibson GR, Rastall RA. In vitro fermentation of sugar beet arabinan and arabino-oligosaccharides by the human gut microflora. *J Appl Microbiol* 2006; 100: 407-414 [PMID: 16430518 DOI: 10.1111/j.1365-2672.2005.02780.x]

58 Resende PE, Verza SG, Kaiser S, Gomes LF, Kucharski LC, Ortega GG. The activity of mate saponins (Ilex paraguariensis) in intra-abdominal and epididymal fat, and glucose oxidation in male Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 144: 735-740 [PMID: 23088849 DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.023]

59 Liu Z, Chen Z, Guo H, He D, Zhao H, Wang Z, Zhang W, Liao L, Zhang C, Ni L. The modulatory effect of infusions of green tea, oolong tea, and black tea on gut microbiota in high-fat-induced obese mice. *Food Funct* 2016; 7: 4869-4879 [PMID: 27812583 DOI: 10.1039/c6fo01439a]

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)

肠道梭菌的研究进展

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进

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

郭艳芳, 湖南中医药大学第一附属医院儿科 湖南省长沙市
410007

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81573951.

作者贡献分布: 本文述评由刘又嘉、贺璐及郭艳芳完成; 谭周进审校.

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

收稿日期: 2017-05-02

修回日期: 2017-05-29

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Research progress of intestinal *Clostridium*

You-Jia Liu, Lu He, Yan-Fang Guo, Zhou-Jin Tan

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

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

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

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

Received: 2017-05-02

Revised: 2017-05-29

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

Clostridium spp. belongs to firmicutes, which is a large class of normal facultative anaerobic bacteria in intestine and can produce spores. Dozens of *Clostridium* strains have been reported in previous studies. Some of them were used to prevent, diagnose and treat relative human diseases, and others were demonstrated to be related to diseases including antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis and so on. *Clostridium* mainly derives from the intestinal tract and fecal matter and consists of two types: harmful and beneficial. This paper summarizes the *Clostridium* strains that have been found in former studies, the pathogenic mechanisms of harmful *Clostridium* and the therapeutic mechanisms of drugs for them, and the application of products and gene of beneficial *Clostridium*, with an aim to provide some clues to the prevention and treatment of diseases related to intestinal *Clostridium*.

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

Key Words: Intestinal *Clostridium*; Pathogenic mechanism; Probiotics; Application

Liu YJ, He L, Guo YF, Tan ZJ. Research progress of intestinal *Clostridium*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2007-2014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2007.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2007>

背景资料

梭菌是肠道内一类正常的兼性厌氧细菌,属于厚壁菌门。目前已经发现的梭菌有十几种,其中有一些被用于疾病的预防、诊断或治疗,还有部分被证明与人类某些疾病的发生、发展密切相关。目前,国内外已报道许多关于梭菌种类、有害梭菌的致病机制与药物疗效机制、益生菌产物及基因的研究等方面的研究,但某些致病机制尚不明确或缺乏深度和广度,有待进一步探索。

同行评议者

王富春, 教授, 吉林省长春中医药大学; 魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所

■ 研究前沿

目前已经发现的梭菌中, 几乎每一种都与疾病发生、发展、预后相关, 或能用于缓解、治疗相关疾病, 或具有致病性。艰难梭菌的致病机制主要是毒素, 其分泌产生的致病毒素主要有毒素A、毒素B和二元毒素。其疫苗目前主要有毒素A和毒素B、细胞壁蛋白Cwp66、蛋白酶蛋白Cwp84等, 但均未投入临床使用。基因工程亚单位疫苗是以保护性抗原基因在真核或原核细胞中表达后的蛋白质、基因产物或多肽制成的; 核酸疫苗有RNA疫苗和DNA疫苗两种, 是通过免疫学方法和现代生物技术研制成的, 以上是当前最新正在研发的产品, 或许能在此基础上研制出适用于人体的艰难梭菌疫苗。

摘要

梭菌(*Clostridium*)是肠道内一大类正常的兼性厌氧细菌, 属于厚壁菌门, 能产生芽孢。目前已经报道的梭菌有十几种, 其中有一些主要用于疾病的预防、诊断或治疗, 还有部分被证实与人类某些疾病的发生、发展、预后转归息息相关, 比如抗生素相关性腹泻、伪膜性结肠炎等疾病。其主要包括有益的梭菌和有害的梭菌两大类, 主要来源于肠道和粪便。本文总结了目前已报道的肠道梭菌种类、有害梭菌的致病机制及与药物疗效相关作用机制、益生梭菌的主要产物及基因的应用、微生态制剂研制等方面研究进展, 为肠道梭菌在疾病预防和治疗方面的进一步研究提供思路与依据。

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

关键词: 肠道梭菌; 致病机制; 微生态制剂; 应用

核心提要: 梭菌(*Clostridium*)属于厚壁菌门, 是肠道菌群中一类正常的兼性厌氧细菌, 主要包含有益的梭菌和有害的梭菌两类, 对机体生理、病理发生发展非常重要。肠道梭菌在疾病防治、药理药效研究、新微生态制剂研发及临床应用方面有重要作用。

刘又嘉, 贺璐, 郭艳芳, 谭周进. 肠道梭菌的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2007-2014 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2007.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2007>

0 引言

肠道菌群是人体最重要的“微生物器官”, 总数达 10^{14} 个, 共约1000多种, 总重约为1.0-1.5 kg。肠道微生物是哺乳动物胃肠道反应的主要作用者, 参与机体多种生理、病理、毒理过程^[1,2]。梭菌作为肠道菌群中一类正常的优势细菌, 对人体非常重要, 主要包括有益的梭菌和有害的梭菌两类。有益的梭菌主要有拟球梭菌亚群(*Clostridium coccooides* group)和柔嫩梭菌亚群(*Clostridium leptum* group)两大亚群^[3], 参与代谢、免疫以及调节微生态平衡等诸多生理功能, 与人体健康息息相关; 有害的梭菌以艰难梭菌(*Clostridium difficile*)为代表, 能引起多种肠道疾病及其他相关疾病, 如骨髓炎、菌血症等。前期国内主要研究了艰难梭菌的致病性以及酪酸梭菌的益生作用, 国外研究报道的梭菌

表 1 有益的梭菌及其来源

菌种名	来源
酪酸梭菌(<i>Clostridium butyricum</i>)	粪便 ^[4]
普拉梭菌(<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)	粪便 ^[5]
巨蜗形梭菌(<i>Clostridium cocleatum</i>)	肠道 ^[6]
<i>Clostridium nexile</i>	粪便 ^[7]
<i>Clostridium saccharogumia</i>	粪便 ^[8]

种类较多。现将已发现的肠道梭菌的种类及其应用作如下述评。

1 肠道中的梭菌

肠道正常梭菌通常分离自肠道和粪便, 主要可分为有益的梭菌和有害的梭菌两大类, 另还有少数梭菌因其对机体多方面的作用或者研究不够深入而不能明确地被归为有益或者有害的梭菌。

1.1 有益的梭菌 迄今为止, 国内外已经发现的肠道益生梭菌主要有酪酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、普拉梭菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)等, 具体有益梭菌种类及其来源如表1所示^[4-8]。

酪酸梭菌, 又名丁酸梭状芽孢杆菌、丁酸梭菌、丁酸菌。因早期报道显示酪酸梭菌最早是由日本的宫入近治博士从粪便中分离得到, 因此也有人将其称为宫入菌^[4]。酪酸梭菌是拟球梭菌亚群和柔嫩梭菌亚群两个类群中的代表性菌株, 可以发酵产生丁酸, 使肠道的酸碱度显著降低^[9], 有效地促进肠道内正常菌群(双歧杆菌等)生长, 抑制金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、大肠杆菌等肠道致病菌的生长繁殖, 维持肠道内菌群的平衡。同时, 丁酸作为一种营养性物质, 可促进肠上皮细胞的再生修复, 迅速恢复受损肠黏膜, 起到抗溃疡、消炎的作用^[10,11]。酪酸梭菌的代谢产物维生素B和维生素K还可以促进机体生长^[12,13]。

普拉梭菌是健康成年人肠道微生物群中最丰富的细菌, 占总细菌群体的5%以上, 是柔嫩梭菌亚群的主要成员之一^[14]。已有的研究^[15]证明在进行手术的克罗恩患者回肠中低的普拉梭菌水平与术后复发的较高风险相关, 普拉梭菌在体内和体外均表现出消炎效果, 普拉梭菌及其培养物上清液可以减少小鼠中2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗

表 2 有害的梭菌及其来源

菌种名	来源
艰难梭菌(<i>Clostridium difficile</i>)	粪便 ^[20]
产气荚膜梭菌(<i>Clostridium perfringens</i>)	肠道 ^[21]
梭状梭菌(<i>Clostridium clostridioforme</i>)	肠道 ^[22]
类腐败梭状芽孢杆菌(<i>Clostridium paraputrificum</i>)	粪便 ^[23]
肉毒梭菌(<i>Clostridium botulinum</i>)	粪便 ^[24]
螺旋梭菌(<i>Clostridium spiroforme</i>)	肠道 ^[25]
第三梭菌(<i>Clostridium tertium</i>)	粪便 ^[26]
<i>Clostridium hathewayi</i>	粪便 ^[27]
<i>Clostridium bolteae</i>	粪便 ^[28]

中, 普拉梭菌活菌不但可以纠正模型动物的肠道菌群失调、调控肿瘤坏死因子- α 、白介素(interleukin, IL)-12、1L-10等细胞因子的分泌, 还可以产生丁酸为肠黏膜提供能量, 并通过非消化道的方式发挥作用. 普拉梭菌可能是有助于肠道微生态平衡的关键成员, 然而其在微生物群中的有益机制和作用仍不清楚, 需进一步探究.

除了研究最多的酪酸梭菌和普拉梭菌之外, 还有其他一些有益的梭菌——耳蜗形梭菌(*Clostridium cocleatum*)、*Clostridium nexile*、*Clostridium saccharogumia*. 一些研究证明他们对机体有一定的有益作用, 比如, 耳蜗形梭菌是革兰氏阳性环状细菌, 在小鼠肠道中表现出对艰难梭菌定殖的抗性^[16]; 其数量在肝脏疾病进展中发生显著变化^[17], 还可能对纹股蓝假单胞菌的抗癌作用有一定贡献^[18]. *Clostridium nexile*能改善婴儿营养不良状况^[7]. *Clostridium saccharogumia*能将植物木脂素secoisoleiciresinol二葡萄糖通过secoisolariciresinol转化为生物活性肠降血糖素和肠内酯^[19].

随着人们生活水平的提高与医疗技术的进步, 虽然对慢性病诊疗、防治手段有了突飞猛进发展. 但是肠道疾病的发生越来越频繁, 高血糖、高脂血、癌症等患者也越来越多. 同时, 在一些地方的许多孩子依然饱受营养不良的折磨. 综上文献发现: 有益肠道梭菌能改善机体生理功能, 在慢性疾病防治特别是胃肠道方面尤其有一定的益生作用. 因此, 肠道有益梭菌的发现与研究有望改善或解决这些问题, 值得我们进行更深层次的探究.

1.2 有害的梭菌 目前国内外已经发现报道的有

害肠道梭菌有将近10种, 具体菌种名及其来源如表2所示^[20-28].

艰难梭菌是人体正常菌群的重要组成部分, 约占3%以下, 是一种革兰氏阳性菌, 属于条件致病菌, 正常情况下肠道益生菌能抑制其过度生长并杀死降解其产生的毒素, 从而致病性不会表现出来^[29]. 但是, 当出现菌群平衡失调, 艰难梭菌感染能引起多种疾病, 比如抗生素相关性腹泻、伪膜性结肠炎, 后者严重可危及生命^[30]. 自2003年以来, 由于“高毒素”菌株——027/BI/NAP1的出现及迅速蔓延, 许多国家报告艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的发病率和CDI严重病例的发病率增加^[31].

产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*), 又称魏氏梭菌(*Clostridium welchii*), 也属于条件性致病菌, 可引起抗生素相关性腹泻和食物中毒等. 根据其主要致死性毒素及其抗毒素中和试验, 产气荚膜梭菌被分为A、B、C、D、E 5种毒素型, 每种毒素型的菌均可产生 α 毒素(被发现的第1个既有毒素特性又有酶活性的细菌蛋白), 是产气荚膜梭菌最重要的毒素之一.

肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)在厌氧环境下能产生强烈的外毒素——肉毒毒素, 肉毒毒素是已知生物毒素和化学毒物中毒性最强的, 能引起特殊的神经中毒症状, 对人的最小致死量约为0.1 μg . 每一个肉毒梭菌菌株可产生一种毒素, 肉毒梭菌可根据其产生毒素的不同抗原性被分为8个类型, 即A、B、C α 、C β 、D、E、F、G型, A、B、E、F 4种类型主要对人致病^[32].

此外, 还有一些有害的梭菌被研究证明与多种疾病相关, 比如梭状梭菌(*Clostridium clostridioforme*)能引起骨髓炎、后直肠椎旁脓肿和脑膜炎^[33,34]; 类腐败梭状芽孢杆菌(*Clostridium paraputrificum*)可引起人类广泛的侵袭性感染, 包括骨髓坏死和菌血症^[35,36]; 螺旋梭菌(*Clostridium spiroforme*)能产生毒素, 引起细胞感染^[37]; 第三梭菌(*Clostridium tertium*)被认为是人类不常见的病原体, 但是在潜在的血液恶性肿瘤和中性粒细胞减少症患者中是菌血症的原因, 还能引起败血性休克^[38,39]; *Clostridium hathewayi*可引起胆囊炎, 肝脓肿和菌血症^[40]; *Clostridium bolteae*与儿童自闭症相关^[41]等.

有害的梭菌虽然在一定条件下危害机体

■ 相关报道

梭菌病是由梭菌属中致病性菌种引起的疾病的总称, 发病急、病程短、死亡率高, 多因其产生的毒素而导致, 大多是人畜共患疾病类. 家畜中多见于牛、羊等. 土壤则是主要的传播媒介, 故也称土壤病. 多数菌种能产生剧烈的外毒素, 他既是致病的主要因子, 又是主要抗原, 转变成类毒素后能刺激动物产生抗毒素, 可用于预防相应的梭菌病.

■ 创新盘点

本文通过阐述梭菌与疾病多方面的关系、总结微生物制剂现状, 并进行科学客观分析, 预测未来研究方向, 对促进肠道梭菌进一步向高、精、尖、实用方向研究具有积极意义。

健康, 但同时在维持机体菌群平衡方面也起了不可缺少的作用。目前其致病性相关作用机制研究尚浅, 如何避免其致病性或转化为益生作用, 有待我们进一步探索。

1.3 其他梭菌 肠道中的梭菌除了有益和有害的梭菌外, 还有少数梭菌因其对机体多方面的作用或者研究不够深入而不能明确地被归为有益的梭菌或者有害的梭菌, 比如分离自粪便的共生梭菌(*Clostridium symbiosum*)^[7]、*Clostridium glycyrrhizinilyticum*^[42]和分离自肠道的*Clostridium herbivorans*^[43]。*Clostridium symbiosum*能改善婴幼儿营养不良状况^[7], 同时又有研究^[44]表明其是某些潜在疾病患者菌血症发生的罕见原因。目前对*Clostridium glycyrrhizinilyticum*和*Clostridium herbivorans*的研究较少, 尚不清楚其对人和动物的相关作用。

2 肠道梭菌的应用

2.1 有益梭菌的应用

2.1.1 微生态制剂: 微生态制剂, 也叫活菌制剂或生菌剂, 是指运用微生物学原理, 利用对宿主有益无害的益生菌或益生菌的促生长物质, 经特殊工艺制成的制剂。现在已经上市投入使用的微生态制剂主要由酪酸梭菌、双歧杆菌、乳酸菌等益生菌制成。酪酸梭菌活菌散在儿童腹泻的治疗中, 与肠道内益生菌共存, 将氧气耗尽后形成一个无氧环境, 促进双歧杆菌的生长, 抑制有害菌的生长; 同时产生丁酸, 使受损的肠黏膜得以修复, 从而达到治疗腹泻的效果^[45]; 以酪酸梭菌为主要成分的米雅BM片可使血浆内毒素的水平显著降低, 抑制机体释放血浆炎症因子, 起到辅助治疗肝硬化的作用^[46]。除了单独应用于疾病治疗, 酪酸梭菌制剂还可与其他药物联用, 从而增强疗效。比如酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林治疗普通型儿童手足口病, 能缩短退热、疱疹结痂和口腔溃疡愈合的时间^[47]; 酪酸梭菌CGMCC0313.1散剂联合四磨汤治疗早产儿喂养不耐受可降低坏死性小肠结肠炎、出血、胆汁淤积等并发症的发生率, 提高早产儿喂养耐受^[48]。此外, 酪酸梭菌还可与其他益生菌一起制成联合制剂用于临床, 酪酸梭菌二联活菌胶囊(常乐康)包含酪酸梭菌和婴儿型双歧杆菌两种成分, 可有效预防重症监护室肠内营养相关性腹泻的发生^[49], 也可防治婴幼儿肺炎继发性腹泻, 降低腹泻发生率^[50]; 酪酸梭菌、糖化菌和肠球菌三种活菌组

成的酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合灌肠疗法可减轻小儿机体炎症反应, 并有效缩短发热时间^[51]。酪酸梭菌制剂具有安全性高、效果好且成本低的特点, 在正常人肠道内也能有效维护肠道微生态平衡, 起到“治未病”的作用。微生态制剂的研发与使用是肠道疾病预防和治疗的一个重要进步。

目前还很少将普拉梭菌制成微生态制剂而直接应用于临床, 但有研究表明口服普拉梭菌可达到增强肠道健康、预防或缓解某些肠道疾病的目的。Foditsch等^[52]等的研究显示, 口服普拉梭菌可改善犊牛的肠胃健康并加快犊牛体质量的生长。通过安全性、治疗效果等的试验研究发现, 普拉梭菌有望成为一种新的微生态制剂用于相关疾病的预防与治疗。

2.1.2 产物: 大多数益生菌主要是通过产生乙酸、丁酸等有机酸, 或者一些生物活性物质, 从而抑制有害菌的生长, 达到抗溃疡、抗炎的作用, 提高机体免疫力^[9,10]。Zhou等^[53]的研究表明酪酸梭菌可通过丁酸盐诱导的肠肝免疫调节小鼠中高脂肪饮食引起的脂肪性肝炎。普拉梭菌可通过分泌一些微生物抗炎因子来达到缓解症状的目的。在Breyner等^[54]的研究中, 普拉梭菌产生的微生物抗炎因子可通过抑制核因子- κ B通路, 在小鼠二硝基硫酸锌和葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎模型中表现出抗炎特性。Gilbert^[55]的研究也表明普拉梭菌产生的某些因子可以缓解由5-氟尿嘧啶诱导的肠黏膜炎。

2.1.3 其他应用: 除了微生态制剂与产物方面的应用之外, 有研究^[56]显示普拉梭菌的丰度可作为区分肠道疾病的一种生物标志物, 单独的普拉梭菌可很好地鉴别肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS), IBD和结直肠癌(colorectal cancer, CRC); 而普拉梭菌结合大肠杆菌丰度(F-E指数)作为补充指标可以很好的区分CRC和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 同时F-E指数也是将UC、IBS与克罗恩病区分开来的良好标志物。然而, 由于对这一领域的研究不够深入并且尚未达成共识, 今后还需在更多的不同种族的患者中进行研究, 以确定普拉梭菌的丰度可作为生物标志物协助治疗肠道疾病的具体条件。

目前, 大多数微生物制剂加工程序复杂、不易保存而使成本加大, 且利用度不高, 特别口服制剂吸收受限, 从而影响微生物制剂疗效而

限制其很好的推广应用. 如何更安全、高效、便捷用于预防和治疗疾病将成为突破口, 或研发一款与不同药物、不同种属协同作用的新型微生物制剂可能成为未来研发的重点和方向.

2.2 有害梭菌的应用

2.2.1 发病机制的研究: 艰难梭菌对克林霉素、头孢菌素和四环素等抗生素的耐药性较高, 长期使用这些抗生素可降低机体免疫力并导致菌体移位寄生, 破坏肠道微生态平衡, 乳酸菌、双歧杆菌等益生菌对艰难梭菌的拮抗作用受到抑制, 艰难梭菌大量生长繁殖, 引起艰难梭菌感染, 导致相关疾病的发生^[57]. 艰难梭菌有蛋白酶、胶原酶和透明质酸酶等多种侵袭性酶类和菌毛, 菌毛与宿主细胞相应受体结合以及侵袭性酶类增加机体的通透性可促进艰难梭菌在肠道内定殖^[57]. 艰难梭菌的致病机制主要是毒素, 其分泌产生的致病毒素主要有毒素A、毒素B和二元毒素. 毒素A通过结合肠黏膜刷状缘细胞上的毒素受体, 改变细胞肌动蛋白骨架, 介导黏膜上皮细胞的环磷酸腺苷系统, 增加水和盐的分泌导致分泌性腹泻; 毒素B的细胞毒性比A强很多, 可直接破坏肠壁细胞, 使黏蛋白、纤维素渗出形成伪膜, 导致渗出性腹泻; 二元毒素可破坏细胞骨架, 增强毒素A和毒素B的作用.

与艰难梭菌致病机制相似, 产气荚膜梭菌的致病机制也主要是毒素. 五种生物型的产气荚膜梭菌分泌的毒素主要有 α 、 β 、 ϵ 和 ι 4种, 其中 α 毒素可以由五种产气荚膜梭菌分泌产生, 又称为称为磷脂酶C, 能水解白细胞、红细胞等细胞的膜磷脂, 促进膜的解体; 同时具有出血、坏死和显著致死型等细胞毒性^[58]. β 毒素是B型和C型产气荚膜梭菌产生的一种致病因子, 可引起人体胃肠炎、食物中毒, 坏死性肠炎和肠黏膜出血性坏死, 最有可能是一种膜破坏毒素, 然而其具体的作用机制尚不明确^[58]. ϵ 毒素是仅由B型和D型产气荚膜梭菌产生的一种致死性毒素, 是牛羊产气荚膜梭菌疾病的主要致病因子, 可引起致死性肠毒血症, ϵ 毒素是一种通透酶, 能增加动物内皮细胞核上皮细胞的通透性从而使毒素渗入机体器官, 导致细胞死亡^[58]. ι 毒素是只有E型产气荚膜梭菌能产生的一种皮肤坏死性和致命性二元毒素, 是公认的引起动物肠毒血症的主要毒素, 其结构由两条链组成, 分别为轻链Ia和重链Ib, 每条链都

不能单独发挥作用. ι 毒素发挥作用的致病机制为: Ib首先与细胞表面受体形成一个七聚体, 而后Ia与Ib的对接形成复合物诱导细胞内吞作用, Ia快速解聚肌动蛋白丝, 从而改变细胞包括吞噬作用、囊泡运输、信号传导等诸多重要的过程, 这些功能的积累促使细胞凋亡, 最终导致肠毒血症的发生^[58].

肉毒梭菌产生的肉毒梭菌毒素可引起人类肉毒中毒, 临床上肉毒中毒可分为肉毒食物中毒、婴儿肉毒中毒和伤口肉毒中毒三种形式. 肉毒食物中毒主要是食入了被肉毒梭菌污染的食物引起, 是最普遍最常见的一种机体肉毒中毒形式; 婴儿肉毒中毒主要发生在1-9 mo的婴儿, 由于新生儿肠道内缺乏正常菌群, 接触肉毒梭菌后, 芽孢在肠道内定植、萌发、繁衍, 产生毒素从而引起中毒; 伤口肉毒中毒类似于破伤风, 由伤口处感染的肉毒梭菌进入人体后繁殖, 并产生肉毒毒素所致^[59].

目前, 对有害梭菌的研究尚处于初步阶段. 其发病机制主要以艰难梭菌、产气荚膜梭菌、肉毒梭菌这三种有害梭菌研究为主, 其他种类有害梭菌发病机制研究较少, 但均缺乏深度与系统性, 有待进一步深入研究为防治提供思路.

2.2.2 药物疗效机制的研究: 艰难梭菌相关疾病可以通过新型窄谱抗生素、中药复方、微生物制剂和艰难梭菌疫苗等来治疗^[57]. 艰难梭菌感染主要由抗生素使用不当引起, 使用适当的抗菌药物可有效防止艰难梭菌感染的发生; 艰难梭菌相关性疾病的发生是由于肠道内菌群失衡, 乳酸菌、双歧杆菌等有益菌的生长受到抑制, 某些中药汤剂可调节肠道微生态平衡, 恢复有益菌的生长, 比如参苓白术散^[60]、七味白术散^[1]; 除了通过中药复方调节肠道微生态治疗艰难梭菌感染外, 近些年来兴起的微生态制剂也不失为一种良方, 目前应用较多的是乳酸杆菌和双歧杆菌, 通过抑制艰难梭菌的生长, 促进肠道内有益菌代谢而达到治疗目的^[57]; 艰难梭菌疫苗的研究已开展近20年, 目前主要有毒素A和毒素B、细胞壁蛋白Cwp66、蛋白酶蛋白Cwp84、S-层蛋白、鞭毛帽蛋白FliD、鞭毛蛋白FliC和细胞壁磷脂多糖PS-I和PS-II相关疫苗^[57].

产气荚膜梭菌产生的大多为致死性毒素, 诱发的疾病发病急、死亡率高, 用普通的疗法

应用要点

本文主要探讨有益梭菌和有害梭菌在疾病防治、菌苗及微生物制剂研发等方面的应用, 科学分析药理药效作用机制, 总结并预测梭菌属当前研究现状、未来发展方向, 促进梭菌属向临床实用型发展, 进一步推动研究的深度和广度.

■名词解释

梭菌属(*Clostridium* Prazmowski): 能形成芽孢、厌氧生长的革兰氏染色阳性大杆菌。因芽孢常比菌体大, 致使菌体呈梭状而得名, 又称厌氧芽孢杆菌属。形似细胞杆状, $0.3\text{-}2.0\ \mu\text{m}\times 1.5\text{-}2.0\ \mu\text{m}$, 常排列成对或短链, 圆的或渐尖的末端。通常多形态, 幼龄时革兰氏常呈阳性, 以周生鞭毛运动。芽孢椭圆形或球形孢囊膨大; 艰难梭菌: 又称难辨梭状芽孢杆菌(*C-diff*), 属厌氧性细菌, 一般寄生在人的肠道内。如果过度服用某些抗生素, 艰难梭菌的菌群生长速度加快, 影响肠道中其他细菌, 引发感染。广泛分布于自然生境中, 如土壤、干草、沙、一些大型动物(牛、驴和马)的粪便, 及狗、猫、啮齿动物和人的粪便, 除此之外还大量存在于水和动物的肠道中、婴儿的粪便中。

往往效果不佳, 因此快速控制疾病、有效的检测毒素类型并进行针对性的预防和治疗非常重要, 产气荚膜梭菌疫苗和抗毒素血清可预防和快速控制疾病, 单克隆抗体可有效检测并治疗疾病^[61,62]。产气荚膜梭菌疫苗主要有三大类: 传统疫苗、基因工程亚单位疫苗和核酸疫苗^[63]。传统疫苗在相关疾病的预防治疗方面虽取得了一定的成果, 但存在难以抑制多种菌的混合感染或易引起不良反应等不足; 基因工程亚单位疫苗是以保护性抗原基因在真核或原核细胞中表达后的蛋白质、基因产物或多肽制成的, 具有安全性好、稳定性高的特点; 核酸疫苗有RNA疫苗和DNA疫苗2种, 是通过免疫学方法和现代生物技术研制成的, 能增强免疫保护力, 但其本身的安全性有待进一步研究。

对于肉毒中毒重要的是预防, 人们要加强健康意识, 改变不良的饮食习惯, 避免接触肉毒梭菌感染的食物, 以降低肉毒中毒的发生率, 通过接种肉毒类毒素疫苗和基因工程疫苗也可以有效地预防肉毒中毒。目前还没有能有效治疗肉毒中毒的药物, 一般采用特异性肉毒抗毒素被动免疫治疗, 小分子肉毒毒素抑制剂与抗毒素联用是一种较好的治疗肉毒中毒的方法, 主要通过阻断肉毒毒素轻链进入神经细胞而发挥作用^[64]。

关于有害梭菌相关疾病防治尚缺乏安全高效、无不良反应、公认稳定的靶向药物。目前研究较多或临床常用的主要有中药汤剂、微生态制剂、疫苗, 但是中药汤剂主体体质差异较大、疗效可重复性差、快速控制疾病欠佳; 微生态制剂口服吸收药物利用率低, 疗效难以保证; 疫苗是防治有害梭菌感染大规模流行的有效途径, 可预防和快速控制疫情蔓延, 但其本身的安全性有待进一步研究, 极少正式上市用于临床, 后期还需要相关研究人员不断深入进行试验, 以期能研制出适用于人体的高效安全防治有害梭菌的疫苗。

3 展望

目前已经发现的梭菌中, 几乎每一种都与疾病息息相关, 或能用于缓解、治疗相关疾病影响其发生发展、预后转归, 或者具有致病性可导致疾病、加重病情。随着科学技术的进步, 将可能会有更多新的梭菌被发现, 更多作用机制被深入探索或完善进而形成体系, 更加深入对肠道梭菌认识、运用。综上所述, 在后续的工作

中研究者们需要从更深入的层面来探究梭菌的治病或致病机制, 比如加强梭菌某些相关功能基因、毒素分子结构、细胞信号通路等方面的研究; 从广度和深度拓宽益生梭菌作用机制、制剂研发应用, 探索调控有害益生梭菌的新方法以达到维持肠道梭菌平衡, 充分利用益生梭菌防治疾病, 大大提高其利用率, 以期肠道疾病及其他相关疾病开辟一些新的安全有效的预防和治疗方案。

4 参考文献

- 谭周进, 吴海, 刘富林, 蔡莹, 蔡光先, 张华玲, 曾奥. 超微七味白术散对肠道微生物及酶活性的影响. 生态学报 2012; 32: 6856-6863
- O'Hara AM, Shanahan F. Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 274-284 [PMID: 17368226 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.009]
- Maukonen J, Mättö J, Satokari R, Söderlund H, Mattila-Sandholm T, Saarela M. PCR DGGE and RT-PCR DGGE show diversity and short-term temporal stability in the *Clostridium* coccoides-Eubacterium rectale group in the human intestinal microbiota. *FEMS Microbiol Ecol* 2006; 58: 517-528 [PMID: 17117993 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2006.00179.x]
- 李雄彪, 马庆英, 崔云龙. 酪酸梭菌: 肠道健康的卫士. 上海: 复旦大学出版社, 2008: 34-42
- Suau A, Rochet V, Sghir A, Gramet G, Brewaeys S, Sutren M, Rigottier-Gois L, Doré J. *Fusobacterium prausnitzii* and related species represent a dominant group within the human fecal flora. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24: 139-145 [PMID: 11403393 DOI: 10.1078/0723-2020-00015]
- Boureau H, Decré D, Carlier JP, Guichet C, Bourlioux P. Identification of a *Clostridium cocleatum* strain involved in an anti-*Clostridium difficile* barrier effect and determination of its mucin-degrading enzymes. *Res Microbiol* 1993; 144: 405-410 [PMID: 7504316 DOI: 10.1016/0923-2508(93)90198-B]
- 营养不良的魔爪, 肠道菌帮忙挣脱. Available from: URL: <http://www.guokr.com/article/441212/>
- Clavel T, Lippman R, Gavini F, Doré J, Blaut M. *Clostridium saccharogumia* sp. nov. and *Lactonifactor longoviformis* gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30: 16-26 [PMID: 17196483 DOI: 10.1016/j.syapm.2006.02.003]
- 王艺宙, 方凯, 王慧, 窦洁, 周长林. 嗜酸乳杆菌和酪酸梭菌协同抑制痢疾杆菌的活性研究. 中国药科大学学报 2015; 46: 117-122
- 王月娥. 酪酸梭菌活菌胶囊治疗小儿腹泻52例疗效观察. 山西医药杂志 2013; 42: 678-679
- 张玲, 周琳, 杨彩梅, 曾新福. 丁酸梭菌与鼠李糖乳杆菌体外混合培养对肠道致病菌的影响. 中国饲料 2013; (21): 9-12
- 张娟. 丁酸梭菌对肉鸡生长性能、肠道生理及盲肠菌群的影响. 杭州: 浙江大学, 2015
- 万盛华, 罗红, 李香莲. 培菲康联合活维乐治疗小儿

- 迁延性和慢性腹泻. 中国微生物学杂志 2007; 19: 88
- 14 Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, Thomas M, Wells JM, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013; 16: 255-261 [PMID: 23831042 DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003]
 - 15 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
 - 16 Su WJ, Bourlioux P, Bournaud M, Besnier MO, Fourniat J. Evaluation of an experimental animal model allowing the study of the cecal microflora in the hamster, antagonistic to clostridium difficile. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1986; 137A: 89-96 [PMID: 3674782]
 - 17 Xie G, Wang X, Liu P, Wei R, Chen W, Rajani C, Hernandez BY, Alegado R, Dong B, Li D, Jia W. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget* 2016; 7: 19355-19366 [PMID: 27036035 DOI: 10.18632/oncotarget.8466]
 - 18 Chen L, Tai WC, Brar MS, Leung FC, Hsiao WL. Tumor grafting induces changes of gut microbiota in athymic nude mice in the presence and absence of medicinal Gynostemma saponins. *PLoS One* 2015; 10: e0126807 [PMID: 25992551 DOI: 10.1371/journal.pone.0126807]
 - 19 Woting A, Clavel T, Loh G, Blaut M. Bacterial transformation of dietary lignans in gnotobiotic rats. *FEMS Microbiol Ecol* 2010; 72: 507-514 [PMID: 20370826 DOI: 10.1111/j.1574-6941.2010.00863.x]
 - 20 Ghavidel M, Salari Sedigh H, Razmyar J. Isolation of Clostridium difficile and molecular detection of binary and A/B toxins in faeces of dogs. *Iran J Vet Res* 2016; 17: 273-276 [PMID: 28224013]
 - 21 Jost BH, Trinh HT, Songer JG. Clonal relationships among Clostridium perfringens of porcine origin as determined by multilocus sequence typing. *Vet Microbiol* 2006; 116: 158-165 [PMID: 16650661 DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.03.025]
 - 22 Wang RF, Kim SJ, Robertson LH, Cerniglia CE. Development of a membrane-array method for the detection of human intestinal bacteria in fecal samples. *Mol Cell Probes* 2002; 16: 341-350 [PMID: 12477438 DOI: 10.1006/mcpr.2002.0432]
 - 23 Simůnek J, Koppová I, Tiščenko G, Dohnálek J, Dušková J. Excretome of the chitinolytic bacterium Clostridium paraputrificum J4. *Folia Microbiol (Praha)* 2012; 57: 335-339 [PMID: 22528309 DOI: 10.1007/s12223-012-0137-2]
 - 24 Dezfulian M, McCroskey LM, Hatheway CL, Dowell VR Jr. Selective medium for isolation of Clostridium botulinum from human feces. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 526-531 [PMID: 7016901]
 - 25 Pathogenesis of bacterial infections in animals. John Wiley Sons, 2008
 - 26 Mevissen-Verhage EA, Marcelis JH, de Vos MN, Harmsen-van Amerongen WC, Verhoef J. Bifidobacterium, Bacteroides, and Clostridium spp. in fecal samples from breast-fed and bottle-fed infants with and without iron supplement. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 285-289 [PMID: 3818925]
 - 27 Steer T, Collins MD, Gibson GR, Hippe H, Lawson PA. Clostridium hathewayi sp. nov., from human faeces. *Syst Appl Microbiol* 2001; 24: 353-357 [PMID: 11822669 DOI: 10.1078/0723-2020-00044]
 - 28 Song Y, Liu C, Molitoris DR, Tomzynski TJ, Lawson PA, Collins MD, Finegold SM. Clostridium bolteae sp. nov., isolated from human sources. *Syst Appl Microbiol* 2003; 26: 84-89 [PMID: 12747414 DOI: 10.1078/072320203322337353]
 - 29 陈榕, 吕晓菊. 艰难梭菌毒素的研究进展. 中国抗生素杂志 2016; 41: 316-320
 - 30 Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A. New trends in Clostridium difficile virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 Suppl 1: S24-S28 [PMID: 19303565 DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70012-3]
 - 31 Barbut F, Jones G, Eckert C. Epidemiology and control of Clostridium difficile infections in healthcare settings: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 370-376 [PMID: 21505332 DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834748e5]
 - 32 林修光, 寇运同. 肉毒梭菌与食物中毒. 食品科学 2003; 24: 194-196
 - 33 Spitzer RD, Ratzan KR. Chronic osteomyelitis due to Clostridium clostridiiforme. *South Med J* 1991; 84: 671-672 [PMID: 2035101]
 - 34 Borrega-García P, Jiménez-Mejías ME, Chinchón I, Cuello-Contreras JA. A retrorectal paravertebral abscess and meningitis due to Clostridium clostridioforme. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 279 [PMID: 8170223]
 - 35 Shinha T, Hadi C. Clostridium paraputrificum Bacteremia Associated with Colonic Necrosis in a Patient with AIDS. *Case Rep Infect Dis* 2015; 2015: 312919 [PMID: 25692054 DOI: 10.1155/2015/312919]
 - 36 Guerrero-Araya E, Plaza-Garrido A, Díaz-Yañez F, Pizarro-Guajardo M, Valenzuela SL, Meneses C, Gil F, Castro-Nallar E, Paredes-Sabja D. Genome Sequence of Clostridium paraputrificum 373-A1 Isolated in Chile from a Patient Infected with Clostridium difficile. *Genome Announc* 2016; 4: pii e01178-16 [PMID: 27811092 DOI: 10.1128/genomeA.01178-16]
 - 37 Pathogenesis of bacterial infections in animals. John Wiley Sons, 2008
 - 38 Shah S, Hankenson J, Pabbathi S, Greene J, Nanjappa S. Clostridium tertium in neutropenic patients: case series at a cancer institute. *Int J Infect Dis* 2016; 51: 44-46 [PMID: 27575937 DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.013]
 - 39 Chalhoub V, Kallab R, El Hajj A, Hachem K, Yazbeck P. Septic shock due to Clostridium tertium in an immunocompetent patient following colitis without inflammatory bowel disease. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35: 167-168 [PMID: 26862069 DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.007]
 - 40 Elsayed S, Zhang K. Human infection caused by Clostridium hathewayi. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1950-1952 [PMID: 15550205 DOI: 10.3201/eid1011.040006]
 - 41 Pequegnat B, Sagermann M, Valliani M, Toh M, Chow H, Allen-Vercoe E, Monteiro MA. A

同行评价

本文总结了目前已报道的肠道梭菌种类、有害梭菌的致病机制与药物疗效机制、益生菌产物及基因的应用以及微生物制剂, 为肠道梭菌在疾病治疗方面的进一步研究提供依据。

- vaccine and diagnostic target for *Clostridium botteae*, an autism-associated bacterium. *Vaccine* 2013; 31: 2787-2790 [PMID: 23602537 DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.04.018]
- 42 Sakuma K, Kitahara M, Kibe R, Sakamoto M, Benno Y. *Clostridium glycyrrhizinilyticum* sp. nov., a glycyrrhizin-hydrolysing bacterium isolated from human faeces. *Microbiol Immunol* 2006; 50: 481-485 [PMID: 16858139 DOI: 10.1111/j.1348-0421.2006.tb03818.x]
- 43 Varel VH, Tanner RS, Woese CR. *Clostridium herbivorans* sp. nov., a cellulolytic anaerobe from the pig intestine. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 490-494 [PMID: 8590675 DOI: 10.1099/00207713-45-3-490]
- 44 Toprak NU, Özcan ET, Pekin T, Yumuk PF, Soyletir G. Bacteraemia caused by *Clostridium symbiosum*: case report and review of the literature. *Indian J Med Microbiol* 2014; 32: 92-94 [PMID: 24399403 DOI: 10.4103/0255-0857.124343]
- 45 夏丽红. 酪酸梭菌活菌散治疗儿童腹泻的疗效及机制. *中国生化药物杂志* 2012; 33: 184-186
- 46 谢凯元, 吕小萍. 口服酪酸梭菌活菌片对肝硬化患者肠道通透性的影响. *中国药物与临床* 2011; 11: 1314-1315
- 47 孙颖慧, 奚旭阳. 酪酸梭菌活菌散联合利巴韦林对儿童手足口病血清炎症因子的影响. *中国妇幼健康研究* 2017; 28: 171-172, 175
- 48 史长宏, 刘忠平, 崔云龙. 酪酸梭菌CGMCC0313.1散剂联合四磨汤口服液治疗早产儿喂养不耐受. *实用儿科临床杂志* 2008; 23: 1617-1619
- 49 凌莉, 宋宁, 钟先进. 酪酸梭菌二联活菌胶囊预防重症监护病房肠内营养相关性腹泻的护理观察. *安徽医药* 2016; 20: 2187-2189
- 50 娄玉霞. 酪酸梭菌二联活菌散防治婴幼儿肺炎继发腹泻疗效观察. *儿科药学杂志* 2013; 19: 25-27
- 51 马艳玲, 刘文. 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合灌肠疗法治疗小儿腹泻的疗效观察及对机体炎性因子的影响. *临床和实验医学杂志* 2015; 14: 1711-1713
- 52 Foditsch C, Pereira RV, Ganda EK, Gomez MS, Marques EC, Santin T, Bicalho RC. Oral Administration of *Faecalibacterium prausnitzii* Decreased the Incidence of Severe Diarrhea and Related Mortality Rate and Increased Weight Gain in Prewaned Dairy Heifers. *PLoS One* 2015; 10: e0145485 [PMID: 26710101 DOI: 10.1371/journal.pone.0145485]
- 53 Zhou D, Pan Q, Liu XL, Yang RX, Chen YW, Liu C, Fan JG. *Clostridium butyricum* B1 alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via enterohepatic immunoregulation. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Jan 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28109017 DOI: 10.1111/jgh.13742]
- 54 Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, Langella P, Chatel JM. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* Shows a Protective Effect on DNBS and DSS-Induced Colitis Model in Mice through Inhibition of NF- κ B Pathway. *Front Microbiol* 2017; 8: 114 [PMID: 28203226 DOI: 10.3389/fmicb.2017.00114]
- 55 Gilbert RM. Dietary caffeine and alcohol consumption by rats. *J Stud Alcohol* 1976; 37: 11-18 [PMID: 2809 DOI: 10.1080/01635581.2017.1263747]
- 56 Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, Martinez-Medina M. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J* 2017; 11: 841-852 [PMID: 28045459 DOI: 10.1038/ismej.2016.176]
- 57 肖新云, 赵先平, 谭周进. 艰难梭菌相关肠道疾病的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 1539-1545
- 58 乔艺然. A型产气荚膜梭菌感染雏鸡病理形态学研究. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015
- 59 朱力, 王恒樑, 黄留玉. 肉毒毒素研究进展. *生物技术通讯* 2005; 16: 186-190
- 60 舒青龙, 徐刚, 叶荷平, 章喜林, 封勇, 魏娜. 参苓白术散对体外艰难梭菌生长的影响. *中国实验方剂学杂志* 2013; 19: 258-262
- 61 刘雪慧. C、D型产气荚膜梭菌二价类毒素疫苗及抗毒素血清的研制. 泰安: 山东农业大学, 2015
- 62 刘萌萌. 产气荚膜梭菌 β 毒素单克隆抗体的制备及鉴定. 泰安: 山东农业大学, 2015
- 63 孙雨, 王晓英, 董浩, 曲萍, 胡冬梅, 赵柏林, 石慧, 宋晓晖. 产气荚膜梭菌外毒素基因与相关疫苗的研究进展. *中国草食动物科学* 2016; 36: 58-62
- 64 陈晓香, 邱泽武. 肉毒中毒的诊断与治疗. *中国全科医学* 2008; 11: 1854-1855

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义

严安, 高瑞珂, 李杰

严安, 高瑞珂, 李杰, 中国中医科学院广安门医院肿瘤科
北京市 100053

李杰, 主任医师, 主要从事中医药防治肿瘤转移及免疫调节的
机制研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81273946,
81473463; 北京市科技专项新星交叉合作项目, No.
Z171100001117128; 北京市科技计划重大基金资助项目,
No. D161100005116004.

作者贡献分布: 本文由严安与高瑞珂完成; 李杰审核.

通讯作者: 李杰, 主任医师, 100053, 北京市西城区北线阁5号,
中国中医科学院广安门医院肿瘤科. drjeli2007@126.com
电话: 010-88001246

收稿日期: 2017-03-24

修回日期: 2017-05-02

接受日期: 2017-05-17

在线出版日期: 2017-08-08

Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors

An Yan, Rui-Ke Gao, Jie Li

An Yan, Rui-Ke Gao, Jie Li, Department of Oncology,
Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese
Medical Sciences, Beijing 100053, China

Supported by: National Natural Science Foundation
of China, No. 81273946 and No. 81473463; New Star
Collaboration Project of Beijing Science and Technology
Program, No. Z171100001117128; Key Project of Beijing
Science and Technology Program, No. D161100005116004.

Correspondence to: Jie Li, Chief Physician, Department
of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of
Chinese Medical Sciences, 5 Beixiang, Xicheng District,

Beijing 100053, China. drjeli2007@126.com

Received: 2017-03-24

Revised: 2017-05-02

Accepted: 2017-05-17

Published online: 2017-08-08

Abstract

Chinese medicine (CM) preventive theory, a preventive theory of traditional Chinese medicine, has attracted more and more attention from experts in both China and other countries. Since malignant gastrointestinal tumors are always found at late stages and are therefore insensitive to treatment, the application of CM preventive theory to guide integrated prevention and treatment can improve the preventive and therapeutic effects. Based on previous studies and our clinical experience over the past 10 years, we summarize the role and significance of CM preventive theory in guiding the prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors, which will lead to new treatment strategies for preventing disease occurrence and development, improving life quality and prolonging survival time in the future.

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

Key Words: Chinese medicine preventive theory; Malignant gastrointestinal tumors; Traditional Chinese medicine; Expert review

Yan A, Gao RK, Li J. Role of Chinese medicine preventive theory in guiding prevention and treatment of malignant gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren*

背景资料

消化系恶性肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病居我国各系统肿瘤发病之首, 对人民健康存在很大威胁性. 中医“治未病”思想在降低消化系肿瘤的发病率, 提高临床治疗疗效, 预防复发和转移等方面具有重要的指导意义.

同行评议者

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; 魏睦新, 教授, 博士生导师, 南京医科大学第一附属医院, 南京医科大学中西医结合研究所

■ 研究前沿

“治未病”理论是中医预防医学思想的高度概括, 是中医药文化的核心价值, 对社会、临床、养生等方面都有着重要的意义。但“治未病”理论体系尚未真正形成, 亟待中医工作者去深入挖掘。

Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2015-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2015>

摘要

“治未病”理论是我国预防医学思想的高度概括, 日益受到国内外专家的关注。消化系恶性肿瘤具有发现晚, 治疗不敏感等特点, 充分发挥治未病理念对于建立具有我国特色的中西医结合防治方案, 进一步提高防治水平具有重要意义。本文结合近10年来的文献资料及中国中医科学院广安门医院肿瘤科的临床实践经验, 总结了中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中新的科学内涵, 阐述了中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义, 为今后防治消化系肿瘤发生、发展及提高生活质量、延长生存期提供了新的治疗策略。

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

关键词: 中医“治未病”; 消化系恶性肿瘤; 中医药; 专家述评

核心提要: 中医“治未病”的科学内涵及该理论指导下的消化系肿瘤防治策略。

严安, 高瑞珂, 李杰. 中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2015-2021 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2015.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2015>

0 引言

“治未病”的理念最早发源于殷商时期, 其中《黄帝内经》首先明确提出这一理论。《素问·四气调神大论》中提出: “圣人不治已病治未病, 不治已乱治未乱”。《内经》之后的各代医家则把“治未病”思想作为一个重要指导理论和理想境界用于临床实践^[1]。近年来, 基于多年的临床实践, 中医肿瘤工作者逐渐将“治未病”思想与肿瘤的防治相结合, 提出了“治未病”思想在治疗恶性肿瘤方面的指导作用及意义^[2,3]。

消化系恶性肿瘤是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病居我国各系统肿瘤发病之首, 对人民健康存在很大威胁性。其病因目前尚未完全明了, 多数患者发现疾病时已属中晚期, 错

过了有效的治疗机会, 其5年生存率较低, 病死率高于全球平均水平, 尤其食管癌、胃癌和结肠直肠癌死亡率均在恶性肿瘤前10位^[4]。中医“治未病”思想在降低消化系肿瘤的发病率, 提高临床治疗疗效, 预防复发和转移等方面具有重要的指导意义, 因而日益受到关注。本文通过总结中医“治未病”理论及其在中医肿瘤治疗中的内涵, 结合近10年“治未病”理论在消化系恶性肿瘤方面的基础及临床研究, 阐述中医治未病理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用及指导意义, 以供同道学习探讨。

1 中医“治未病”理论溯源

中医“治未病”思想最早可见于殷商时期, 《黄帝内经》则首次明确提出了“治未病”的思想, 其核心思想主要包含了4个层次^[5]: (1) 顺应自然, 强调天人相应、天人合一观; (2) 未病先防, 强调在疾病尚未形成阶段的防治作用; (3) 既病防变, 强调疾病早期的诊断和治疗及防止病情传变、进一步恶化加重; (4) 瘥后防复, 强调疾病康复后的调理防治复发。

《内经》之后的历代医家对“治未病”思想认识得到了不断地发展。《金匱要略》中有“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的论述, 阐述了五脏之间生克关系与疾病发展的联系, 也强调了脾胃在疾病防治方面的作用^[6]。清代叶天士则提出了“先安未受邪之地”的理论, 以防止疾病的传变, 达到未病先防的目的。此理论在防治消化系恶性肿瘤转移时具有重要意义, 在肿瘤尚未发生远端转移时, 先顾护远端易发生转移部位的正气, 抗击癌毒, 以降低转移率、延长生存时间。

2 “治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵

“治未病”理论源远流长, 是超前的防治疾病的理念。21世纪医学正在向预防医学的方向发展, 国内外的学者对“治未病”理论在恶性肿瘤防治方面的讨论很多, 但“治未病”理论体系尚未真正形成^[7]。目前尚未有人提出“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵, 结合中国中医科学院广安门医院肿瘤科多年的临床实践我们认为“未病”在肿瘤疾病发生、发展的各个阶段有着不同的含义, 主要包括: (1) 癌前病变: 肿瘤尚未发病的阶段, 但已有

某些临床症状或病理改变; (2)肿瘤形成后: 在肿瘤治疗过程中可能出现的某些并发症及放化疗的不良反应; (3)术后: 原发瘤已去除, 可能出现的复发转移. 结合肿瘤未病的内涵, 我们在治未病理论中的未病防变、已病防传和瘥后防复3个方面赋予了新的含义.

2.1 未病先防 在消化系恶性肿瘤临床实践中, 未病先防主要是防治癌前病变. 由于消化系恶性肿瘤的发病原因目前尚不十分明确, 对于消化系肿瘤癌前病变的治疗可以有效提高对疾病防治效果. 目前, 公认的常见消化系肿瘤癌前病变(按病理类型分类)有: (胃)异型增生(也称上皮内瘤变)、肠上皮化生、腺瘤、炎症性肠病相关的异型增生等. 关于消化系肿瘤的癌前病变, 中医认为“正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚”, 所以癌病的形成与人体正气亏虚有着必然的联系. 体内正气不足, 内外病因相互交杂, 客于正气薄弱的脏腑, 久聚形成癌毒. 韩尽斌等^[8]提出“癌气”这一概念, 认为癌气是人体固有的一种杂气^[9]. 在健康人中, 癌气受正气的制约, 属正中邪. 当人体正气虚弱, 癌气受到的制约削弱, 癌气则可逆变成癌毒导致肿瘤发病, 所以提高和顾护正气, 预防机体内存在的“癌气”恶变, 对于预防恶性肿瘤疾病十分重要.

2.2 已病防传 在这一时期, 对消化系肿瘤的防治核心在于对已知的术后及放化疗期间可能出现的并发症、不良反应提早防治, 尽可能减少患者由于常规治疗所带来的症状, 提高生活质量. 另一方面, 对于消化系恶性肿瘤的患者最重要的防治重点就是防治或延缓恶性肿瘤的复发及转移, 这也是在“已病防传”这一时期的最重要的治疗目的. 当恶性肿瘤已经发生之时, 尤其是在发病的早期, 邪气尚浅、正气尚足时, 要扶正以驱邪, 邪祛则病安. 祖国医学认为: 消化系恶性肿瘤治疗后的主要影响是导致脾胃虚弱, 中焦失调, 故在治疗消化系肿瘤时强调顾护脾胃的作用对疾病防治有重要的指导意义. 高振华教授和花宝金教授均重视脾胃的调理, 认为“四季脾旺不受邪”、“得脾胃者得中央, 得中央者得天下”^[10,11]. 脾胃者, 属土, 居中央, 是气机升降出入的枢纽, 其化生气血, 输送精微, 煦养五脏的作用对于各个脏腑都是非常重要的, 为提高肿瘤治疗效果创造了条件.

2.3 瘥后防复 肿瘤具有易复发、转移的特点, 因此, 在中医治疗中更应关注“瘥后防复”. 在此阶段, “治未病”思想的指导意义除了在调养精神、合理饮食、适度锻炼、规律起居外, 更要合理运用中医药进行调理, “先安未受邪之地”, 可以有效促进患者体质恢复, 增强自身免疫力, 防治复发转移. 孙桂芝教授认为肿瘤复发转移病因病机的关键在于正气不足、瘀血内结^[12]. 刘沈林^[13]认为, 癌栓作祟是导致胃癌复发和转移的关键因素, 气虚血瘀是导致癌栓形成的主要原因. 在张仲景“见肝之病, 知肝传脾”的思想影响下, 魏冬梅等^[14]总结出恶性肿瘤的防治原则: 扶正祛邪, 化痰消癥. 吴存恩等^[15]认为, 根据中医理论, 肠癌的转移病机可概括为虚、痰、瘀、毒. 整体正气内虚, 局部瘀血、痰浊、癌毒稽留为肿瘤传变埋下了伏笔.

3 “治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的作用

3.1 未病先防——防治癌前病变 现代中医对癌前病变病因病机的认识各有侧重. 矫健鹏^[16]在魏品康教授提出的胃癌痰浊污染学说的基础上针对胃癌癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)的病机进行分析, 认为PLGC的临床表现多由痰所致, 病势多由痰所致. 平素嗜食肥甘厚味, 导致脾胃运化不利, 水液代谢异常, 痰湿内生; 痰浊内阻, 阻滞气机, 脾失健运, 土壅木郁; 痰邪黏滞, 胶结难去, 痰易合邪, 形成痰气交阻、痰热内蕴、痰瘀互结等复杂病机, 故而造成疾病及病理状态难以消除的病势特点. 宋静从痛论治, 认为PLGC由内外毒所致, 湿热毒瘀壅滞于胃, 血败肉腐, 而发为胃痛, 故在治疗PLGC上从痛论治, 取得了一定的疗效^[17]. 姜树民教授则将PLGC病因归纳为“湿热、气滞、血瘀”, 认为此病多由湿热而来, 日久气滞血瘀, 脾胃虚弱, 而多呈现虚实夹杂、寒热错杂之证候, 病位在胃, 与肝脾密切相关^[18], 此外, 情志改变常为本病的重要诱因. 临床常采用调气活血、祛腐生新之法治疗非典型增生的慢性萎缩性胃炎, 选取黄芪、白及、白芍、苦参、蒲公英、连翘、延胡索、川楝子、石斛、知母等, 以补气托毒、调节中焦气机升降^[19]. 慢性萎缩性胃炎为胃常见的癌前病变, 杨晋翔等^[20]Meta分析显示: 半夏泻心

■ 相关报道

本文参考借鉴了多位专家以中医“治未病”理论治疗糖尿病、高血压、恶性肿瘤等方面的治疗思路及临床应用, 并结合了消化系肿瘤各个时期的特点及治疗重点, 为“治未病”思想在临床中的推广和应用提供了基本依据.

创新盘点

目前尚未有人提出“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵, 结合中国中医科学院广安门医院肿瘤科多年的临床实践经验和疗效, 本文较全面阐释了“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的内涵, 为指导消化系肿瘤的防治提供了新的治疗策略。

汤加减方在治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效和胃镜检查评价上优于对照组。郑逢民等^[21]应用消痞愈萎汤(主要包括党参、白花蛇舌草、丹参、薏苡仁、炒谷芽、炒麦芽、姜半夏、莪术、鸡内金、厚朴、黄连、黄芩、砂仁等)联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生或异型增生, 随机分为治疗组与对照组, 连续3个疗程后观察临床疗效。结果治疗组、对照组的总有效率分别为92.2%、72.0%, 治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。2组治疗后胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生积分与本组治疗前比较均明显降低, 治疗组Hp转阴率为46.9%明显高于对照组的16.7%($P<0.05$)。

结/直肠息肉、炎症性肠病是常见的肠道癌前病变。于春月^[22]的研究结果显示大肠息肉的体质类型痰湿质和湿热质为主, 说明了湿邪与大肠息肉的发病有密切的联系。现代生活方式及饮食习惯的改变使脾胃易受损, 而内生湿邪, 湿邪久蕴肠腑, 故而发为肠道息肉。严小军等^[23]根据现代研究总结了结肠癌癌前病变的病因病机, 认为素体禀赋不足、饮食劳倦、肝气郁结等病因, 损伤脾胃而导致的脾胃虚弱、大肠阴津耗伤, 引起大肠黏膜损伤; 在此基础上, 患者更易感受毒邪, 津伤则更甚, 气机升降失常从而发生本病。根据以上理论他们运用养阴化痰解毒方(炒白芍、当归、党参、炒白术、茯苓、木香、黄连、败酱草等)治疗结肠炎性相关癌前病变, 其实验结果表明养阴化痰解毒方可用于预防和治疗结肠炎相关性结肠癌前病变^[24]。张凤敏等^[25]以培土生金法, 方用参苓白术散加减预防大肠息肉的复发, 其临床研究表明经结肠镜息肉摘除术后患者经中药治疗后复发率明显低于对照组($P<0.01$)。赵喜颖^[26]的调查发现腺瘤性大肠息肉常见体质类型为痰湿质、湿热质、血瘀质, 占发病人数的74.0%。根据不同证型分别采用不同的中药辨证治疗后疗效明显优于单纯的镜下摘除组; 服用中药的三个亚组相对于同型中未服中药组在腺瘤的复发率方面明显降低。

3.2 已病防传——减少术后并发症及放化疗的不良反应 目前临床上普遍采用以手术切除联合术后化疗的综合治疗, 术后往往会并发消化功能受损、胃肠动力不足等并发症, 因此在此阶段提前预防减轻术后患者并发症, 促进快速康复是术后患者治疗的重点。我国约有70%的

肿瘤患者在接受手术、放化疗之后或同时使用中医药治疗, 以减少手术及放化疗带来的不良反应, 提高生活质量^[27]。杨爱娣等^[28]将90例气血亏虚证食管癌术后患者随机分为治疗组和对照组, 对照组予肠内营养支持疗法, 治疗组在对照组的基础上予十全大补汤合五味消毒饮加减治疗, 治疗10 d后对比观察2组变化。结果显示: 治疗组术后10 d的中医症状各指标评分均显著低于对照组($P<0.01$), EORTC QLQ-OES18各项评分均显著低于对照组($P<0.01$)。其结果说明了在常规肠内营养治疗基础上予以十全大补汤合五味消毒饮加减治疗可显著改善患者中医症状, 提高生活质量。陈洁生^[29]通过临床实践发现, 肠内营养基础上辅以四君子汤可使胃癌术后患者更快恢复肠蠕动, 提高免疫功能, 其研究表明四君子汤组恢复排气时间及住院日均明显短于对照组($P<0.05$)。张建军等^[30]观察发现八珍汤加味对大肠癌术后癌因性疲乏患者有改善症状、提高生活质量的作用。其研究将160例气血两虚证患者随机平均分为对照组和观察组, 2组患者均给综合对症处理, 在此基础上对照组加服补中益气合剂, 观察组服八珍汤加味, 治疗3 mo后2组进行对比。结果显示: 治疗后观察组疲乏程度轻于对照组($P<0.01$); 观察组治疗后QLQ-BR30量疲劳、恶心呕吐、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻等症状评分均低于对照组($P<0.01$)。

放化疗在杀死肿瘤细胞的同时也对正常细胞也会造成巨大的损害, 因此放化疗后患者会出现一系列的不良反应, 其治疗效果也受到一定限制。据相关统计表明, 肿瘤患者在接受放化疗的过程中有80%会出现骨髓抑制, 因其白细胞下降较为显著, 影响患者免疫功能, 故而成为肿瘤治疗过程中的主要阻碍之一。林洪生教授认为化疗药物损害机体脏腑气血阴阳, 治疗时应在扶正培本的基础上辨别气血阴阳的盛衰, 结合各脏腑的特性来调整其阴阳气血, 促进机体保持阴阳平衡, 从而进行合理的有序治疗和整体治疗^[31]。贾英杰教授认为虚、毒、瘀贯穿癌瘤病程的始终, 三者相互影响、互为因果, 而化疗则是一种“药毒”催化着虚、毒、瘀这一恶性循环^[32]。该阶段中医药治疗的特点主要是减轻不良反应及提高患者的生活质量, 中医药运用辨证施治, 针对不同患者的体质及症状, 在提高机体免疫功能、减毒

增效等方面发挥着重要作用, 从而使化疗得以顺利进行, 提高了患者的生活质量^[33]. 史国军等^[34]为评价中医药联合化疗治疗胃癌术后的疗效, 纳入21个RCT研究进行Meta分析. 其Meta分析结果显示, 中医药联合化疗治疗胃癌术后可以改善KPS评分, 提高免疫功能和生存率, 减轻胃肠道反应和血细胞毒性. 张远兰等^[35]评价了27项中西医结合组与单纯化疗组的直肠癌术后随机对照试验, 包括中西医结合组1057例, 西药组969例. Meta分析显示, 中西医结合组不良反应包括骨髓毒性、胃肠道毒性、周围神经毒性均低于西药组($P<0.05$). 周仲瑛教授认为癌毒是食管癌发病的根本原因, 癌毒聚集形成原发灶, 癌毒流窜则形成转移灶, 后期耗气伤津. 郭海等^[36]基于周仲瑛教授“癌毒”的理论指导, 应用消癌解毒方(半夏、蜂蜜、白花蛇舌草、八月札、太子参、麦冬、炙甘草)治疗接受放疗治疗的食管癌患者, 研究选取60例食管癌患者随机分为对照组和观察组, 对照组进行常规放疗, 观察组在常规放疗期间服用消癌解毒方. 结果表明: 消癌解毒方可以减轻放疗造成的骨髓抑制, 并减轻胸骨后不适感、吞咽困难、声音嘶哑等近期症状($P<0.01$). 张书俊等^[37]将84例胃癌术后患者随机分为观察组和对照组, 在术后3-4 wk后予NP方案化疗, 观察组在此基础上加服附子理中汤(制附子、干姜、人参、白术、炙甘草). 结果显示: 观察组近期总有效率显著高于对照组(85.71% vs 59.52%); 观察组不良反应发生率较对照组显著降低(23.81% vs 52.38%); 此外, 观察组CD4+Th17细胞比例及Pentraxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4水平平均显著低于对照组($P<0.05$), 说明附子理中汤能够提高免疫功能, 减轻化疗不良反应, 具有增效减毒的作用.

对于晚期消化系肿瘤面临的主要问题是肿瘤的进一步转移, 伴随生活质量的下降, 生存期的缩短, 因此, 该阶段治疗目的多为改善症状, 提高生存质量, 防止新的转移, 带瘤生存. 近年来, 中医药在延长晚期消化系肿瘤患者生存期及减缓远端转移时间等方面显现出了一定优势, 通过对中国中医科学院广安门医院肿瘤科88例接受中西医结合治疗的III/IV期胃癌患者的回顾分析, 发现中西医结合治疗能够延长III/IV期胃癌患者的生存期, 且中医药序贯治疗与中医药巩固治疗相比, 在延长患者生存期

方面更具优势^[38].

3.3 瘥后防复——防治术后复发转移、延长远期生存 恶性肿瘤发生转移的本质在于“正气内虚”, 正虚则人体对抗恶性肿瘤的能力降低, 导致肿瘤的转移和扩散, 多脏器衰竭, 最终导致人体正气耗散, 阴阳离决. 李佃贵等^[39]认为胃癌患者尽管接受了根治手术、放疗、化疗, 但体内仍然存在微小肿瘤病灶, 此为胃癌复发转移的根源所在. 杨金坤等^[40]自拟胃肠安方(太子参、白术、茯苓、红藤、夏枯草、菝葜、绿萼梅)治疗胃癌术后患者, 将患者随机分为中药组、化疗组、中西医结合组分别进行治疗, 结果显示, 胃肠安组的术后1、2、3年生存期分别为93.23%、79.34%、71.78%, 明显高于化疗组的83.86%、59.33%、49.43%($P<0.05$). 薛骞等^[41]观察了51例进展期胃癌术后患者应用温中化瘀汤(淡附片、干姜、黄芪、茯苓、白术、莪术、八月札、狭叶香茶菜、藤梨根、薏苡仁、甘草)治疗后的复发转移情况, 化疗组单纯接受FORFOX₄化疗方案, 中药组在化疗基础上加服温中化瘀汤, 结果: 中药组的术后复发转移率为6.67%, 明显低于化疗组的23.8%($P<0.05$); 中药组中位TTP为11 mo, 化疗组为8 mo, 也有具有显著差异($P<0.05$). 吴存恩等^[42]认为结肠癌最易转移至肝、肺两脏, 故应在辨证基础上结合辨病, 力求“先安未受邪之地”, 在转移发生之前先顾护肝肺两脏, 以养血柔肝、培土生金为主要治则. 田立峰^[42]观察了中西医结合治疗II、III期大肠癌术后的远期疗效, 将744例患者分为中西医组(220例)和西药组(524例)进行长期随访, 中药治疗以辨证论治为原则, 结果显示化疗+中药组的1-5年生存率均高于单纯西医治疗组, 具有显著性差异($P<0.05$); 平均生存时间化疗+中药组明显比单纯化疗组延长5.6 mo, 中位平均生存时间延长6 mo, 表明中西医结合治疗可能提高生存率, 延长生存时间.

4 “治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的分子机制研究

伴随近年中医药防治消化系恶性肿瘤临床研究的不断开展, 中药复方对消化系恶性肿瘤的防治作用机制也在逐渐被揭示, 可能通过多环节、多靶点发挥作用, 尤其通过调控细胞增殖和凋亡、抑制血管生成等方面, 以逆转癌前病

应用要点

本文指出“治未病”理论在消化系恶性肿瘤防治中的科学内涵, 为指导消化系肿瘤的防治提供新的治疗策略.

■ 名词解释

治未病: 对没有发生的疾病或即将发生的疾病提前采取措施, 防止疾病的发生与传变的中医思想。

变、延缓复发转移时间。

4.1 控制细胞增殖和凋亡 肿瘤的发生、发展与肿瘤细胞的增殖、凋亡有着密切的关系。现代研究证实, 中药对肿瘤细胞的增殖、凋亡等有调控作用。潘华峰等^[43]观察健脾化痰解毒中药胃痞消(黄芪、太子参、白术、丹参、白花蛇舌草等)对脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜上皮细胞的增殖周期分布及凋亡基因表达的影响, 其研究表明: 胃痞消可显著增加胃黏膜上皮细胞凋亡率, 增加G₀/G₁期、减少S期细胞分布, 促进p53表达, 抑制Bcl-2表达。郭亚云等^[44]采用化痰消瘀方观察大鼠胃癌前病变模型Notch1、β-catenin及PTEN蛋白表达的影响。实验结果表明: 化痰消瘀方可逆转大鼠胃黏膜组织胃癌前病变, 其机制可能是通过上调PTEN表达、下调Notch1、β-catenin表达, 从而促使细胞增殖与凋亡的状态达到平衡。董立等^[45]利用黄连、吴茱萸水提取物观察其对大鼠结肠上皮的增殖和凋亡的影响, 结果表明黄连、吴茱萸能够显著抑制结肠异变肠腺病灶的形成, 其中吴茱萸的部分作用是通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡实现的, 而黄连对肠腺细胞的增殖具有抑制作用, 但对肠腺细胞的凋亡无促进作用。

4.2 抑制血管生成 肿瘤血管的生成一方面为肿瘤的增殖、分化提供了营养, 另一方面也为远端转移提供了有利条件。因此, 许多肿瘤工作者将中药抑制血管生成作为研究方向, 以探讨中药在预防肿瘤转移的作用机制。高绍芳等^[46]探讨研究化痰解毒和胃方治疗PLGC在血管生成方面可能的机制, 将66只大鼠随机分为6组: 即正常对照组, 模型组, 维甲酸治疗组, 化痰解毒和胃方高、中、低剂量治疗组, 给药12 wk后观察各组大鼠胃黏膜组织缺氧诱导因子-1α(hypoxia induced factor-1α, HIF-1α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化。结果显示, 化痰解毒和胃方高剂量组与中剂量组降低VEGF、HIF-1α的表达优于维甲酸组及化痰解毒和胃方低剂量组(P<0.05)。因此化痰解毒和胃方可能是通过降低PLGC大鼠胃黏膜HIF-1α、VEGF的表达, 从而抗血管生成达到防治慢性萎缩性胃炎的作用。丁涛^[47]在研究中发现, 应用益气健脾抗癌法的移植瘤胃癌模型中试验组血管内皮生长因子的表达为0.421, 与模型组(0.585)相比其差异具有统计学意义, 表明扶正

解毒中药能抑制血管生成相关因子的表达, 从而抑制血管生成。周伟等^[48]观察消痰散结方对血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)相关蛋白表达的影响, 造模后的荷瘤鼠设置生理盐水组、消痰散结组、盐酸多西环素组, 结果显示: 消痰散结组和盐酸多西环素组VM数量明显少于生理盐水组(P<0.01)。郭刚等^[49]的研究发现十全大补汤能明显抑制小鼠原发瘤切除后转移瘤的生长, 荷瘤小鼠随机分为原发瘤切除组、原发瘤未切除组、十全大补汤组, 分别采用原发瘤切除及十全大补汤治疗10 d后测量瘤体大小和质量, 并检测小鼠血清中血管内皮生长因子、血管抑素和内皮抑素水平。结果显示: 十全大补汤组平均转移瘤体积较其余2组明显变小, 转移发生率为50%; 与原发瘤切除组相较, 十全大补汤能够降低血清中血管内皮生长因子及上调内皮抑素的表达(P<0.01)。

5 结论

“治未病”理论是历代医家对《黄帝内经》“治未病”思想的发展和实践成果, 是中医预防医学思想的高度概括, 是中医药文化的核心价值, 对社会、临床、养生等方面都有着重要的意义^[50]。《黄帝内经》中对肿瘤在病名、病因病机、病位分析、治则治法、转移以及治未病等方面形成了肿瘤中医理论初级观, 但由于消化系恶性肿瘤形成是一个多阶段逐步演变的过程, 往往是多种因素共同作用的结果, 具有多环节、多发病机制并存的特点, 治疗难度大, 疗效有待提高。“治未病”理论与肿瘤的三级预防有着相似之处, 已显示出了一定临床治疗优势, 将两者有机结合, 在指导消化系恶性肿瘤防治上具有重要的意义^[51]。因此, 今后系统地整理、总结中医“治未病”理论, 用于临床实践, 并开展相关的临床研究, 提供更多高水平的循证医学证据, 形成具有我国特色的中西医结合防治方案, 必将为提高我国消化系肿瘤的防治水平发挥更大作用。

6 参考文献

- 靳琦, 王琦. 中医“治未病”说略. 北京中医药大学学报 2007; 30: 725-728
- 张英, 林洪生. “治未病”应贯穿于中医药防治肿瘤的始终——林洪生学术经验系列(1). 中华中医药学刊 2008; 26: 2728-2729
- 周雍明, 林炳奎. “治未病”思想在中西医结合肿瘤治疗中的指导作用. 中华中医药学刊 2008; 26: 2036-2038

- 4 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
- 5 殷克敬. 《黄帝内经》归来——中医“治未病”观探析. 中国中医基础医学杂志 2015; 21: 634-636
- 6 马天驰, 王彩霞, 崔家鹏, 于漫. 张仲景“脾旺不受邪”的养生思想探析. 中华中医药杂志 2017; 32: 46-48
- 7 黄建波, 张光霁. 论“治未病”理论体系建设. 中华中医药杂志 2017; 32: 911-914
- 8 韩尽斌, 花永强, 李水军, 欧美贤, 朱建民. 基于“治未病”思想谈“癌气”概念对肿瘤防治的启示. 上海中医药杂志 2014; 48: 4-7
- 9 韩尽斌, 孟志强, 曲毅, 石卫东, 徐新春, 朱建民. 试论吴有性杂气论乃现代病因思想之萌芽. 江苏中医药 2014; 46: 3-5
- 10 高振华. “四季脾旺不受邪”与肿瘤防治. 实用中医内科杂志 2014; 28: 182-183
- 11 陈赐慧, 花宝金. 花宝金“重脾胃”治疗肿瘤经验浅析. 北京中医药 2012; 31: 418-420
- 12 刘声, 雷娜, 孙桂芝. 孙桂芝“治未病”思想在防治恶性肿瘤复发转移中的运用. 中国中医基础医学杂志 2013; 19: 517-518, 556
- 13 刘沈林. 益气化痰法防治胃癌术后复发转移的思路. 江苏中医药 2013; 45: 4-6
- 14 魏冬梅, 尹钢, 陈宏. 《金匱要略》中体现的肿瘤转移理论及治法方药特点. 辽宁中医杂志 2013; 40: 662-663
- 15 吴存恩, 王瑞平, 吴洁. 治未病理论在大肠癌防治中的运用. 南京中医药大学学报 2015; 31: 223-225
- 16 矫健鹏, 康宁, 魏品康, 李勇进, 孙大志. 从痰论治胃癌前病变. 中华中医药杂志 2014; 29: 1696-1698
- 17 宋静, 顾剑平, 楼小萌, 龚莉萍. 益气托毒消痈方治疗胃癌前病变临床观察. 上海中医药杂志 2012; 46: 35-36
- 18 王宇. 姜树民教授治疗胃癌前病变临证经验. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011
- 19 张书瑶, 姜树民. 姜树民治疗慢性萎缩性胃炎伴非典型增生经验. 辽宁中医杂志 2014; 41: 854-855
- 20 杨晋翔, 安静, 彭继升, 魏玥, 贺梅娟, 黄大未. 半夏泻心汤加减方治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的系统评价. 北京中医药大学学报 2015; 38: 46-52
- 21 郑逢民, 郑乐乐, 郑中坚. 消痞愈萎汤联合胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生或异型增生64例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 311-314
- 22 于春月. 大肠息肉患者中医体质类型分布规律研究. 北京: 北京中医药大学, 2016
- 23 严小军, 左铮云. 中医对结肠癌前病变机理的探讨. 辽宁中医杂志 2007; 34: 905-906
- 24 严小军, 付丽琴, 姚亮亮, 谢斌. 养阴化痰解毒方对结肠炎相关性结肠癌前病变及细胞凋亡的影响. 中国实验方剂学杂志 2013; 19: 258-261
- 25 张凤敏, 卢晓敏, 胡庆昌. 培土生金法预防大肠息肉复发的临床研究. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 342-344
- 26 赵喜颖. 基于“治未病”理论腺瘤性大肠息肉中医防治的临床研究. 广州: 广州中医药大学, 2012
- 27 刘瑞, 花宝金. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析. 中国肿瘤 2014; 23: 311-315
- 28 杨爱娣, 向锋, 杨丽娜, 王友于, 张允, 张琨. 十全大补汤合五味消毒饮加减对食管癌术后气血亏虚证患者免疫功能的影响. 中国实验方剂学杂志 2016; 22: 174-178
- 29 陈洁生. 四君子汤联合肠内营养支持促进胃癌术后恢复临床研究. 吉林中医药 2013; 33: 383-385
- 30 张建军, 张永强, 周芳, 胡军红. 八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 196-201
- 31 刘志艳, 王学谦, 林洪生. 林洪生应用中医药防治化疗后毒副反应经验浅析. 世界中西医结合杂志 2015; 10: 314-316, 319
- 32 王晓群, 杨佩颖, 李小江, 张莹, 贾英杰. 贾英杰教授治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制经验. 时珍国医国药 2015; 26: 1224-1225
- 33 范奎, 代良敏, 伍振峰, 杨桂燕, 杨明. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展. 中华中医药杂志 2017; 32: 210-214
- 34 史国军, 山广志, 周宜强, 杨华锋. 中医药联合化疗治疗胃癌术后的Meta分析. 中国实验方剂学杂志 2012; 18: 261-266
- 35 张远兰, 吴修英, 王彬, 王石, 张德勇. 化疗联合中药治疗结肠癌术后患者的Meta分析. 重庆医学 2014; 43: 2639-2641
- 36 郭海, 赵晓峰, 龚婕宁, 皇玲玲. 运用周仲瑛教授“癌毒”理论治疗食管癌的疗效观察. 中华中医药学刊 2017; 35: 453-456
- 37 张书俊, 王耿泽. 附子理中汤对胃癌术后患者血清Pentraxin-3、CYFRA21-1、TTF-1、HE4水平的影响. 中药材 2016; 39: 914-917
- 38 李杰, 林洪生, 刘瑞, 张玉人, 侯炜. 中医药序贯和巩固治疗模式对Ⅲ/Ⅳ期胃癌生存期影响的对比观察. 肿瘤 2012; 32: 203-207
- 39 李佃贵, 史纯纯, 崔建从, 俞芹, 娄莹莹, 杜艳茹. 中医“治未病”思想在胃癌防治中的应用. 环球中医药 2009; 2: 422-424
- 40 杨金坤, 郑坚, 沈克平, 韩颖盈, 顾纘, 朱莹杰, 周浩, 赵爱光, 赵海磊, 杨金祖. 中药胃肠安防治进展期胃癌术后转移的临床研究. 中国中西医结合杂志 2003; 23: 580-582
- 41 薛骞, 柴可群, 袁国荣, 赵同伟. 温中化痰汤对进展期胃癌术后患者复发转移的影响. 中华中医药学刊 2009; 27: 564-566
- 42 田立峰. 中西医结合治疗Ⅱ、Ⅲ期大肠癌回顾性临床研究. 长沙: 中南大学, 2014
- 43 潘华峰, 任金玲, 赵自明, 刘静. 胃痞消对脾虚型慢性萎缩性胃炎前病变大鼠胃黏膜上皮细胞增殖周期分布及凋亡基因表达的影响. 广州中医药大学学报 2010; 27: 488-491
- 44 郭亚云, 魏睦新. 化痰消痞方对胃癌前病变模型大鼠Notch1、 β -catenin及PTEN表达的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 249-255
- 45 董立, 石海莲, 季光, 吴大正. 黄连和吴茱萸水提物对大鼠结肠癌前病变及结肠上皮增殖和凋亡的影响. 上海中医药杂志 2010; 44: 66-68
- 46 高绍芳, 王彦刚, 李佃贵, 裴林. 化痰解毒和胃方对胃癌前病变大鼠血管生成机制的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1515-1519
- 47 丁涛. 益气健脾抗癌法对胃癌脾虚本质的影响及抗肿瘤作用实验研究. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013
- 48 周伟, 李勇进, 魏品康. 消痰散结方对人胃癌裸鼠移植瘤血管生成拟态的影响. 中国中西医结合杂志 2011; 18: 532-536
- 49 郭刚, 许建华, 韩建宏, 梁芳, 张勇, 张强, 孙珏, 范忠泽. 十全大补汤对荷瘤小鼠结肠癌原发肿瘤切除后转移瘤生长及血管生成的影响. 中西医结合学报 2012; 10: 436-447
- 50 叶明花, 蒋力生. 中医“治未病”意义阐述. 中医杂志 2017; 58: 171-173
- 51 庞德湘, 连建伟. 《金匱要略》治未病思想与肿瘤病学三级预防. 中华中医药杂志 2006; 21: 171-173

■同行评价

把中医治未病的理念聚焦到消化系恶性肿瘤上, 对消化系统肿瘤的防治具有一定的意义.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



“健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制

吕雪幼, 郭利华

■背景资料

代谢性药物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或前后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的抗肿瘤药物续贯用药的辅助药物使用。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用。

吕雪幼, 郭利华, 宁波大学医学院附属医院消化内科 浙江省宁波市 315020

吕雪幼, 主治医师, 主要从事慢性胃炎的治疗方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由吕雪幼设计; 研究过程、数据分析及论文写作由吕雪幼与郭利华完成。

通讯作者: 吕雪幼, 主治医师, 315020, 浙江省宁波市江北区人民路247号, 宁波大学医学院附属医院消化内科。

lvxueyoumed@163.com

电话: 0574-87035513

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-06-28

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats

Xue-You Lv, Li-Hua Guo

Xue-You Lv, Li-Hua Guo, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xue-You Lv, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningbo University School of Medicine, 247 Renmin Road, Jiangbei District, Ningbo 315020, Zhejiang Province, China. lvxueyoumed@163.com

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-06-28

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To investigate the effect of Jianpi Hewei Qushi Fang (JPHWQSF), a traditional Chinese medicine recipe, on the activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats.

METHODS

The activity and protein and mRNA expression of CYP450 enzyme subtypes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, CYP3A4) in liver tissue of rats were determined by liquid chromatography-mass spectrometry, Western blot and RT-PCR, respectively.

RESULTS

JPHWQSF treatment had on significant effect on the activity and protein and mRNA expression of CYP2C9, CYP2C19, CYP2C6, CYP2E1, and CYP3A4 in liver tissue of rats, but significantly decreased the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2 in a dose-dependent manner.

CONCLUSION

JPHWQSF treatment alters the activity and protein and mRNA expression of CYP1A2, but has no effect on other subtypes of CYP450.

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

Key Words: Jianpi Hewei Qushi Fang; CYP450; CYP1A2

Lv XY, Guo LH. Effect of Jianpi Hewei Qushi Fang on

■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; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学医学院; 吴焕淦, 教授, 上海市针灸经络研究所中医针灸

activity and expression of CYP450 enzymes in liver tissue of rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2022>

摘要

目的

从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用。

方法

采用液质联用分析、Western blot及RT-PCR方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响。

结果

“健脾和胃祛湿方”对CYP450亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的酶活性,蛋白及mRNA表达水平没有显著性影响;而呈剂量依赖性地降低CYP1A2酶活性,蛋白及mRNA表达水平。

结论

“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

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

关键词: 健脾和胃祛湿方; CYP450; CYP1A2

核心提要: 从分子水平探讨“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450的作用,发现“健脾和胃祛湿方”作用于药物代谢酶CYP450亚型CYP1A2酶活性、蛋白及mRNA表达水平,对CYP450酶其他亚型没有影响。

吕雪幼, 郭利华. “健脾和胃祛湿方”对大鼠肝组织CYP450酶作用和初步机制. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2022-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2022.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2022>

0 引言

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。代谢性药

物相互作用是指两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,在代谢环节产生作用的干扰,结果使疗效增强或者产生不良反应,或疗效减弱甚至治疗失败^[1]。“健脾和胃祛湿方”常作为肿瘤化/放疗间期治疗胃肠道和造血系统不良反应的辅助药物使用^[1,2],且能增加与其他抗肿瘤药物续贯用药。研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响,有助于了解药物代谢性药物相互作用和增加与其他抗肿瘤药物续贯用药的机制。本研究采用“Cocktail”探针模型,选择大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 6种亚型的特异性底物非那西丁、甲苯磺丁脲、奥美拉唑、右美沙芬、氯唑沙宗和硝苯地平作为探针药物,以扑热息痛,羟基甲苯磺丁脲,羟基奥美拉唑,氧去甲基右美沙芬,羟基氯唑沙宗和氢化硝苯地平代谢产物的活性代表上述6种亚型的活性,研究“健脾和胃祛湿方”对这6种亚型活性的影响。同时应用Western blot、RT-PCR法测定该组方对大鼠肝脏上述6种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 “健脾和胃祛湿方”由《古今医鉴》记载古方基础上加减并适当修改,组成:党参10 g,白术10 g,茯苓10 g,黄芪30 g,陈皮6 g,法半夏9 g,佛手10 g,鸡内金10 g,麦芽30 g,布渣叶10 g,山楂10 g,甘草6 g组成。药材均购自大连药材集团公司。水煎剂制成浓浸膏,参照人体用量,按系数折算出大鼠用量,加蒸馏水稀释成灌胃溶液(含生药0.21 g/mL)。SD大鼠购自南京君科生物工程公司;CYP1A2、CYP2E1抗体购自美国Santa cruz公司,CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19抗体购自美国Abcam公司;其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 大鼠给药: SD大鼠分为空白对照组、药物高剂量组、药物中剂量组、药物低剂量组、苯巴比妥阳性对照组,共5组,每组10只大鼠。空白对照组:灌胃生理盐水20 mL/(kg·d);药物高、中、低剂量组:分别灌胃“健脾和胃祛湿方”溶液20、10、5 mL/(kg·d);苯巴比妥阳性对照组:腹腔注射苯巴比妥注射液50 mg/(kg·d)。实验第7天处死大鼠,摘取肝脏组织。

■ 研究前沿

CYP450为药物代谢过程中的关键酶,两种或两种以上的药物在同时或先后序贯用药时,CYP450发挥着重要作用。本文通过研究“健脾和胃祛湿方”对CYP4506种亚型的影响,有助于了解“健脾和胃祛湿方”在序贯用药的作用。

■ 相关报道

许多中药的活性成分对药物代谢酶CYP450具有影响,产生代谢性药物相互作用。而代谢性药物相互作用影响药物的同时或者前后序贯用药。

■ 创新盘点

本研究采用“Cocktail”探针模型研究“健脾和胃祛湿方”对大鼠肝微粒体CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性的影响; 同时应用Western blot, RT-PCR法测定组方对大鼠肝脏中上述六种亚型蛋白及基因表达水平的作用。

表 1 不同CYP450亚型的特异探针浓度

亚型	探针	浓度(μmol/L)
CYP1A2	非那西丁	10
CYP2C9	甲苯磺丁脲	100
CYP2C19	奥美拉唑	5
CYP2D6	右美沙芬	2.5
CYP2E1	氯唑沙宗	20
CYP3A4	硝苯地平	5

表 2 用于PCR的引物

亚型名称	引物(5'-3')
CYP1A2	上游: 5'-CTTTGACAAGAACAGTGTCCG-3' 下游: 5'-AGTGTCCAGCTCCTTCTGGAT-3'
CYP2C9	上游: 5'-GGACAGAGACGACAAGCACA-3' 下游: 5'-AGTGAAAGATGGATAATGCCCC-3'
CYP2C19	上游: 5'-TACCTCATTCCCAAGGGCAC-3' 下游: 5'-GATAGTGAAATTTGGACCAGAGGA-3'
CYP2D6	上游: 5'-TGATGAGAACCTGCGCATAG-3' 下游: 5'-ACCGATGACAGGTTGGTGAT-3'
CYP2E1	上游: 5'-AAACAGGGTAATGAGGCCCG-3' 下游: 5'-TCATGCACCACAGCATCCAT-3'
CYP3A4	上游: 5'-CCGGGCTTCTGGGGTGTTCC-3' 下游: 5'-GGCGAGGTGATGGCGAGGTAGC-3'
β-actin	上游: 5'-TCCGGAAAGATCTGTGCTCT-3' 下游: 5'-AGGGAGATCTGGTCTCGAT-3'

1.2.2 Cocktail法测定大鼠肝微粒体CYP450的酶活性: (1) 肝脏于4 °C冰浴中剪碎, 用冰冷的蔗糖溶液洗涤数次至没有血色后按1: 2体积比制成匀浆, 在16000 *g*, 4 °C离心20 min; (2) 取上清液, 10⁵ *g*, 4 °C离心60 min; 取沉淀用焦磷酸钾溶液洗涤1次, 混悬均匀, 再次10⁵ *g*, 4 °C离心60 min. 弃上清, 沉淀用2倍的含20%甘油的Tris-HCl缓冲液重悬, 加入适量磷酸盐缓冲液, 建立孵育体系. 按表1所列的混合探针底物浓度, 置于10 mL具塞棕色离心管中, 37 °C水浴预孵育5 min, 加入还原型辅酶II(1 mmol/L)启动反应, 20 min后, 加冰乙酸乙酯2 mL终止反应, 同时加入内标工作液10 μL. 漩涡振荡2 min, 静置10 min, 3500 r/min离心10 min, 转移上层有机相至另一棕色离心管中, 于真空干燥器中挥干, 残渣用甲醇: 超纯水(80: 20, v/v)500 mL复溶, 涡旋混合1 min, 15000 r/min离心5 min, 取上清, 进样10 μL, 平行操作3次.

1.2.3 色谱条件: Agilent 6540 Q-TOF液相色谱-质谱联用仪, 色谱柱Hypersil ODS(C18)(4.6 mm

×250 mm, 5 μm); 流动相正离子: 甲醇/1%甲酸水溶液 = 70/30(v/v); 负离子: 甲醇/0.1%甲酸水溶液 = 90/10(v/v); 流速: 0.3 mL/min. 电喷雾离子源: 正、负离子模式分开扫描, 除羟基氯唑沙宗用负离子方式扫描, 其余为正离子方式. 离子源电压: 4500 V和-3000 V, 离子源温度: 450 °C.

1.2.4 Western blot法测定肝组织中CYP450的蛋白表达: 提取肝脏组织蛋白, 取少量做蛋白定量后, 调整蛋白量作Western blot蛋白质检测. 取适量裂解产物, 加入1/4体积5×上样缓冲液进行SDS-PAGE电泳. 完成电泳后, 将蛋白转移至PVDF膜, 使用脱脂牛奶封闭1 h, 加入一抗孵育1 h或者过夜, 4 °C, TBST液洗涤3次, 加入相对应的二抗室温孵育1 h, TBST液洗涤3次, 进行荧光显色10 min.

1.2.5 RT-PCR测定肝细胞中CYP450的mRNA表达: 取适量肝脏组织, 按照TRIzol使用说明书提取大鼠肝组织的总RNA, 通过测定各组RNA样品的A_{260 nm}和A_{280 nm}值进行定量. 建立逆转录反应, 用0.1%DEPC-dd H₂O补足总体积25 μL, 70 °C水浴3 min, 立即置于冰上, 加MMLV逆转录酶(200 U/μL) 1 μL, 37 °C水浴60 min; 95 °C灭活5 min. 按下列反应参数进行PCR扩增: 变性94 °C 30 s, 退火63 °C 30 s, 延伸72 °C 1 min, 共30个循环, 各亚型引物如表2. 各组取5 μL扩增产物, 加1 μL 6×上样缓冲液, 进行1%琼脂糖凝胶80 V电压电泳30 min, 于凝胶成像系统上自动成像. 应用凝胶成像系统进行定量分析. 将所得目的基因的cDNA A值与内参PXR的A值进行比较, 所得比值即是目的基因mRNA表达的相对值.

统计学处理 采用SPSS19.0软件包进行统计, 各实验结果以mean ± SD表示. 数据采用方差分析, 组内数据两两比较采用校正Bonferoni-*t*法进行比较, *P* < 0.05为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型酶活性的影响 采用“Cocktail”体外探针通过液质联用分析大鼠肝微粒体CYP450各亚型的酶活性, 结果显示, “健脾和胃祛湿方”对CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4酶活性没有显著性影响, 但剂量依赖

表 3 大鼠肝微粒体CYP450各亚型6种探针药物浓度值 ($\mu\text{mol/L}$)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	9.768 ± 0.12	99.862 ± 5.03	4.869 ± 0.56	2.467 ± 0.02	19.798 ± 2.98	4.893 ± 0.51
中药组(高)	5.243 ± 0.91 ^b	97.452 ± 2.35	4.872 ± 0.36	2.032 ± 0.11	18.365 ± 3.51	4.654 ± 0.24
中药组(中)	6.661 ± 0.89 ^b	98.528 ± 1.36	4.798 ± 0.42	2.124 ± 0.23	18.698 ± 2.52	4.963 ± 0.69
中药组(低)	8.231 ± 0.88 ^a	98.823 ± 1.68	4.920 ± 0.13	2.212 ± 0.32	18.823 ± 2.92	4.698 ± 0.10
苯巴比妥组	4.755 ± 0.46 ^b	44.987 ± 2.21 ^b	2.15 ± 0.09 ^b	1.267 ± 0.17 ^b	8.965 ± 0.75 ^b	2.086 ± 0.21 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组.表 4 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 ($n = 4$, mean ± SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
中药组(高)	0.34 ± 0.03 ^b	1.02 ± 0.15	1.04 ± 0.06	0.92 ± 0.11	1.05 ± 0.11	1.04 ± 0.10
中药组(中)	0.51 ± 0.09 ^b	1.10 ± 0.12	0.96 ± 0.04	1.09 ± 0.13	0.98 ± 0.12	1.08 ± 0.09
中药组(低)	0.84 ± 0.12 ^a	0.93 ± 0.08	0.97 ± 0.13	0.92 ± 1.02	0.94 ± 0.07	0.99 ± 0.11
苯巴比妥组	0.41 ± 0.06 ^b	0.46 ± 0.07 ^b	0.68 ± 0.09 ^b	0.41 ± 0.03 ^b	0.51 ± 0.08 ^b	0.61 ± 0.07 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 空白组.表 5 中药组(高、中、低浓度)对CYP450各亚型mRNA水平的影响 ($n = 4$, mean ± SD)

分组	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
空白组	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
中药组(高)	0.24 ± 0.11 ^b	0.92 ± 0.05	0.92 ± 0.06	0.92 ± 0.11	0.95 ± 0.08	0.94 ± 0.04
中药组(中)	0.31 ± 0.09 ^b	0.95 ± 0.06	0.98 ± 0.02	0.94 ± 0.03	0.98 ± 0.02	0.93 ± 0.09
中药组(低)	0.51 ± 0.08 ^b	0.93 ± 0.08	0.96 ± 0.07	0.92 ± 0.02	0.92 ± 0.12	0.98 ± 0.01
苯巴比妥组	0.39 ± 0.06 ^b	0.42 ± 0.07 ^b	0.49 ± 0.09 ^b	0.59 ± 0.10 ^b	0.64 ± 0.09 ^b	0.24 ± 0.03 ^b

^b $P < 0.01$ vs 空白组.

性抑制CYP1A2酶活性, 其低剂量已经能明显抑制CYP1A2酶活性, 与空白组比较具有统计学差异($P < 0.05$, 表3).

2.2 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型蛋白表达水平的影响 Western blotting结果显示, 分别对大鼠胃部灌注高、中、低剂量“健脾和胃祛湿方”后, CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达水平与空白组相比没有显著性差异; 而“健脾和胃祛湿方”则呈剂量依赖性抑制亚型CYP1A2的蛋白表达水平(图1, 表4).

2.3 “健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型mRNA水平的影响 “健脾和胃祛湿方”高、中、低剂量对CYP450亚型CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的mRNA水平均没有显著影响, 而呈剂量依赖性

地降低亚型CYP1A2的mRNA水平(图2, 表5).

3 讨论

“健脾和胃祛湿方”作为肿瘤在化/放疗间期长期使用的辅助用药, 增加了与其他抗肿瘤药物同时或续贯用药, 能够缓解肿瘤患者在接受放疗治疗后脾胃受损、气血不足(胃肠道和造血系统不良反应)现象. 研究“健脾和胃祛湿方”对药物代谢酶CYP450影响, 有助于了解药物代谢性药物相互作用. 而CYP450为药物代谢过程中的关键酶, 两种或两种以上的药物在同时或前后序贯用药时, CYP450发挥着重要作用. 并且大部分的抗肿瘤药物经过体内CYP450代谢^[3], CYP450活性的改变可以通过影响抗肿瘤药物在机体的清除从而影响其体内药物浓度. 由于抗肿瘤药物多属细胞内毒性

应用要点

“健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性, 因此当与抗肿瘤药物合用的时候, 应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用, 以免影响患者的临床疗效.

■ 名词解释

药物代谢酶(CYP450): 为一类亚铁血红素-硫醇盐蛋白的超家族, 主要分布在内质网和线粒体内膜上, 是一种药物代谢过程中的关键酶, 他参与内源性物质和包括药物、环境化合物在内的外源性物质的代谢。

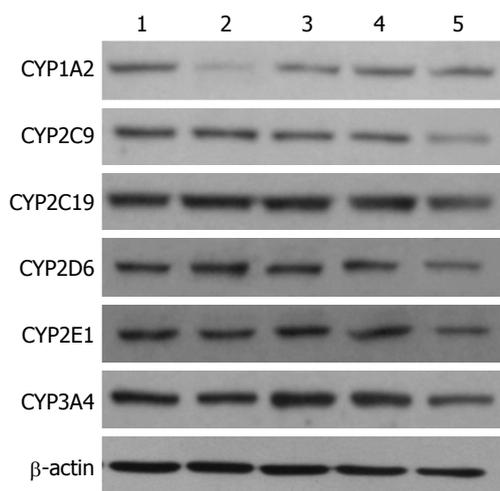


图 1 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的蛋白表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

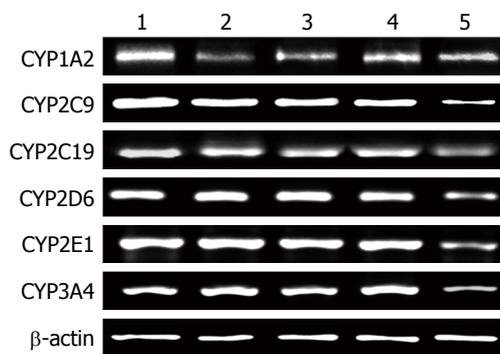


图 2 CYP450各亚型在中药组(高、中、低浓度)中的mRNA表达。1: 空白组; 2: 健脾和胃祛湿方-高浓度组; 3: 健脾和胃祛湿方-中浓度组; 4: 健脾和胃祛湿方-低浓度组; 5: 苯巴比妥组。

药物, 具有治疗指数窄、剂量-效应曲线陡峭的药效学特征^[4,5], 这类药物的临床疗效极易受体内药物浓度变化的影响。Chang等^[6]通过临床研究发现合用抗惊厥类药物苯妥英钠、苯巴比妥后患者对紫杉类药物的最大耐受剂量增加, 同时不良事件的发生降低, 这是由于抗惊厥药物通过诱导CYP3A增加紫杉类药物的体内清除率, 从而降低其体内药物浓度。

“健脾和胃祛湿方”组方包括“黄芪、党参、白术、茯苓、陈皮、甘草”等十三味中药, 所含化学组分非常复杂, 包括黄酮类、萜类、异黄酮类、香豆素类、生物碱、多糖类、有机酸、内酯类、氨基酸等^[7,8]。文献报道^[9,10]这些中药活性成分对CYP450有诱导或抑制的作用。如: 甘草的主要成分甘草酸可以显著诱导肝脏代谢酶CYP3A、CYP2B

与CYP1A2等亚型, 导致经上述酶代谢的药物与甘草合用后体内的代谢增加, 从而使其体内药物浓度下降、疗效降低^[11-13]; Mu等^[14]研究发现甘草可以通过诱导CYP450酶降低华法林的疗效; 此外, 构成“健脾和胃祛湿方”组方的其他味药物也含有已报道的对CYP酶产生影响的中药活性成分, 具体如下: 党参中含有黄酮类化合物汉黄芩素, 可以抑制肝脏代谢酶CYP3A、CYP2C、CYP2B、CYP1A与CYP2E^[15]; 黄芪中含槲皮素, 可以降低CYP1A、2B、3A^[5]; 黄芪中还含有异鼠李素, 可以抑制CYP1A、1B、3A^[16]。本研究采用“Cocktail”体外探针, 结合Western blot、RT-PCR技术系统地研究探讨中药组方“健脾和胃祛湿方”对CYP450各亚型的活性、蛋白表达及基因表达的影响。研究发现“健脾和胃祛湿方”对亚型CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1和CYP3A4的蛋白表达和基因表达没有显著性影响, 而对亚型CYP1A2则有较显著的抑制作用。

“健脾和胃祛湿方”与抗肿瘤药物合用的现象不可避免。因此, 我们推测, “健脾和胃祛湿方”中所含的中药活性抑制CYP450亚型CYP1A2的活性, 因此当与抗肿瘤药物合用的时候, 应避免与经由CYP1A2代谢的肿瘤药物合用, 以免影响患者的临床疗效。

4 参考文献

- 1 高敏, 符思, 张喆, 王微. 健脾和胃、益气养血法在干预放疗导致的毒副反应中的应用. *北京中医药* 2011; 30: 444-445
- 2 马剑, 韩正祥. 化疗引起的恶心呕吐机制研究进展及其对策. *徐州医学院学报* 2010; 3: 627-630
- 3 刘高峰, 郭兴蕾. 中药对细胞色素P450调控作用的研究进展. *中草药* 2008; 39: 139-143
- 4 Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-496 [PMID: 15288238 DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01528-1]
- 5 Fujita T, Kawase A, Niwa T, Tomohiro N, Masuda M, Matsuda H, Iwaki M. Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 925-930 [PMID: 18451520 DOI: 10.1248/bpb.31.925]
- 6 Chang SM, Kuhn JG, Robins HI, Schold SC Jr, Spence AM, Berger MS, Mehta M, Pollack IF, Rankin C, Prados MD. A Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma using different doses depending upon the concomitant use of anticonvulsants: a North American Brain Tumor Consortium report. *Cancer* 2001; 91: 417-422 [PMID: 11180089 DOI: 10.1002/1097-0142(20010115)91:2<417::AID-

- CNCR1016>3.0.CO;2-9]
- 7 汪小莉, 刘晓, 夏春燕, 祝婷婷, 朱慧, 蔡宝昌. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展. *中草药* 2016; 47: 3527-3534
 - 8 徐硕, 徐文峰, 金鹏飞, 姜文清. 甘草对药物代谢酶以及化学药物体内代谢的影响. *中南药学* 2017; 15: 329-334
 - 9 修琳琳, 于雪, 刘殿娜, 王思睿, 柳海艳, 陈绍红, 陈丰, 高洁, 李娜, 张晨, 钟毓生. 含反药组合的海藻玉壶汤中海藻不同品种与甘草加减应用对甲状腺肿大大鼠肝组织CYP450酶基因与蛋白表达的影响. *中华中医药杂志* 2017; 19: 329-334
 - 10 何薇, 宁静, 吴敬敬, 辛红, 徐巍, 葛广波, 杨凌. 甘草化学成分与细胞色素P450酶间的相互作用研究进展. *中草药* 2016; 6: 1974-1981
 - 11 Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov Today* 2007; 12: 664-673 [PMID: 17706549 DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.004]
 - 12 彭励, 胡正海. 甘草生物学及化学成分的研究进展. *中草药* 2005; 36: 1744-1747
 - 13 彭文兴, 李焕德, 周宏灏. 植物药及果蔬对药物代谢酶P450活性的影响. *中国临床药理学杂志* 2003; 19: 145-148
 - 14 Mu Y, Zhang J, Zhang S, Zhou HH, Toma D, Ren S, Huang L, Yaramus M, Baum A, Venkataramanan R, Xie W. Traditional Chinese medicines Wu Wei Zi (*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1369-1377 [PMID: 16267138 DOI: 10.1124/jpet.105.094342]
 - 15 He N, Edeki T. The inhibitory effects of herbal components on CYP2C9 and CYP3A4 catalytic activities in human liver microsomes. *Am J Ther* 2004; 11: 206-212 [PMID: 15133536 DOI: 10.1097/00045391-200405000-00009]
 - 16 Ueng YF, Shyu CC, Lin YL, Park SS, Liao JF, Chen CF. Effects of baicalin and wogonin on drug-metabolizing enzymes in C57BL/6J mice. *Life Sci* 2000; 67: 2189-2200 [PMID: 11045600 DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00809-2]

■同行评价

本文通过给大鼠不同剂量“健脾和胃祛湿方”，采用液质联用分析、免疫印迹杂交及逆转录聚合酶链反应方法测定大鼠肝微粒体及肝脏组织中CYP450酶系6种亚型的活性、蛋白及mRNA表达水平的影响，具有较高的创新性，行文结构规范。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、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。

自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发

■背景资料

多种肿瘤患者抗肿瘤免疫力低下是肿瘤发生、发展和转移的主要因素, 包括肝癌。肝脏肿瘤微环境中自然杀伤(natural killer, NK)细胞的免疫功能受到抑制。目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长。因此, 激活NK细胞并使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法。然而, 在NK细胞抑制肝细胞癌转移的研究尚少。

申九妹, 郑启忠, 厦门市中医院病理科 福建省厦门市 361009

熊共鹏, 张宏斌, 洪再发, 厦门市中医院肝病中心肝外科 福建省厦门市 361009

申九妹, 住院医师, 主要从事肿瘤病理学方向的研究。

基金项目: 福建省科技计划项目青年创新基金资助项目, No. 2016D23; 福建中医药大学校级课题资助项目, No. XB2015039。

作者贡献分布: 申九妹与洪再发对此文所作贡献均等; 此课题由申九妹、熊共鹏及洪再发设计; 研究所用试剂与材料由洪再发提供; 研究过程由张宏斌操作完成; 数据分析由郑启忠完成; 本论文写作由申九妹与洪再发完成。

通讯作者: 洪再发, 主治医师, 361009, 福建省厦门市湖里区仙岳路1739号, 厦门市中医院肝病中心肝外科。
654147187@qq.com
电话: 0592-5579713

收稿日期: 2017-06-05
修回日期: 2017-06-17
接受日期: 2017-07-05
在线出版日期: 2017-08-08

Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma

Jiu-Mei Shen, Gong-Peng Xiong, Qi-Zhong Zheng, Hong-Bin Zhang, Zai-Fa Hong

Jiu-Mei Shen, Qi-Zhong Zheng, Department of Pathology, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Gong-Peng Xiong, Hong-Bin Zhang, Zai-Fa Hong, Department of Hepatobiliary Surgery, Liver Disease Center, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen 361009, Fujian Province, China

Supported by: Fujian Province Science and Technology Program for Youth Innovation Fund, No. 2016D23; Fujian University of Traditional Chinese Medicine Tube Fund, No. XB2015039.

■同行评议者

任宁, 博士, 主任医师, 复旦大学附属中山医院外科

Correspondence to: Zai-Fa Hong, Attending Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Liver Disease Center, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1739 Xianyue Road, Xiamen 361009, Fujian Province, China. 654147187@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-06-17

Accepted: 2017-07-05

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To investigate the inhibitory role of natural killer (NK) cells in liver cancer metastasis.

METHODS

NK cells were isolated from human peripheral blood mononuclear cells, cultivated and identified. *In vitro*, NK cells were used to suppress liver cancer cell proliferation, migration and metastasis. *In vivo*, the homing of NK cells in the liver of nude mice was detected. A nude mouse orthotopic liver transplantation model was used to assess the role of NK cells in inhibiting the growth and metastasis of liver cancer *in vivo*. The expression of NKG2D, NKB1, perforin and granular enzyme was detected to assess the stimulatory effect of interleukin (IL)-2 on NK cell immune function.

RESULTS

In vitro, NK cells inhibited the proliferation, migration and invasion of liver cancer cells. *In vivo*, NK cells could survive in the liver of nude mice for a long time. NK cells significantly inhibit the pulmonary metastasis of liver cancer in nude mice. However, the liver tumor growth was not

inhibited by NK cells. IL-2 can strengthen the suppressor function of NK cells in tumors.

CONCLUSION

The immunological function of NK cells can be strengthened by IL-2 to inhibit liver cancer metastasis.

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

Key Words: Natural killer cells; Invasion; Hepatocellular carcinoma; Pulmonary metastasis; Interleukin-2

Shen JM, Xiong GP, Zheng QZ, Zhang HB, Hong ZF. Natural killer cells inhibit pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2028-2038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2028.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2028>

摘要 目的

研究自然杀伤(natural killer, NK)细胞对肝癌的抑制作用,为临床应用提供实验依据。

方法

从人外周血分离培养及鉴定NK细胞。在体外,研究NK细胞抑制肝癌细胞的增殖、迁徙、转移。在体内,检测NK细胞在裸鼠肝脏存活情况。利用人肝癌组织裸鼠肝脏原位移植模型来评估NK细胞在体内对肝癌生长、转移的抑制功能。通过检测NK细胞活化受体、NK1.1、穿孔素和颗粒酶的表达情况来评估白介素(interleukin, IL)-2对NK细胞免疫功能的刺激作用。

结果

采用密度梯度法可以获取大量的外周血单个核细胞,且能够从中分离到高活力的NK细胞。NK细胞经IL-2激活后活力增高,成簇悬浮繁殖、扩增、生长。在体外,NK细胞可抑制肝癌细胞的增殖、迁徙和侵袭。在体内,NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活;NK细胞可明显抑制裸鼠肝癌肺转移。然而,NK细胞对肝脏肿瘤生长抑制不明显。IL-2可诱导NK细胞免疫相关分子的表达并提高其肿瘤抑制功能。

结论

NK细胞的免疫学功能可被IL-2活化从而抑制肝癌的转移。

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

关键词: 自然杀伤细胞; 侵袭; 肝细胞肝癌; 肺转移; 白介素-2

核心提要: 本研究发现自然杀伤(natural killer, NK)细胞在体外对MHCC97-H细胞的增殖、迁徙和侵袭有明显的抑制作用。NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活并能在体内抑制肝细胞癌肺转移。数据表明,白介素-2通过诱导免疫相关分子的表达而增强NK细胞介导的抑制肿瘤转移的功能。

申九妹, 熊共鹏, 郑启忠, 张宏斌, 洪再发. 自然杀伤细胞抑制肝癌肺转移. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2028-2038 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2028.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2028>

0 引言

肝癌是世界范围内尤其是在东南亚最常见的人类癌症之一^[1]。尽管外科技术和医疗一直在进展,肝癌患者5年生存率仍然很低,每年约600000患者死亡^[2]。肝癌早期缺乏典型症状,晚期症状包括衰弱、体质量减轻、厌食、腹胀、恶心、呕吐、发热和腹泻。目前,有许多方法有助于肝癌的诊断,包括血液甲胎蛋白、彩色多普勒超声、X射线、计算机断层扫描和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[3,4]。然而,转移是肝癌预后不良的主要原因之一,并是当前治疗肝癌经常面对的困难。多种肿瘤患者抗肿瘤免疫力低下是肿瘤发生、发展和转移的主要因素,包括肝癌^[5-7]。自然杀伤(natural killer, NK)细胞在抑制肿瘤发生方面发挥着重要的作用^[5]。既往研究^[5,8]表明NK细胞可抑制肿瘤生长,白介素(interleukin, IL)-2是NK细胞增殖和活化重要的细胞因子。因此,NK细胞可作为抑制肝癌转移的一种有效的治疗方法。然而,NK细胞抑制肝癌肺转移的作用及机制尚不明确。在本研究中,我们评估NK细胞经IL-2活化后在体外和体内是否可抑制肝细胞癌的转移。

1 材料和方法

1.1 材料 细胞:高肺转移特性人肝癌细胞株MHCC97-H,复旦大学附属中山医院,上海肝癌研究所赠送。动物:裸鼠由厦门大学动物中心提供,并在SPF环境饲养。试剂和药品:人类NK细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany); RPMI 1640培

■ 研究前沿

关于NK细胞抗肿瘤迁移和侵袭的潜在机制还不清楚。有研究表明NK细胞能够清除循环中的微转移细胞和攻击器官内的转移细胞。因此,关于进一步提高NK细胞的抗肿瘤作用方法得到相当的关注。研究显示,NK细胞抗肿瘤活性可能与调节自身信号转导通路或基因表达相关。然而,我们需要更进一步的研究来明确NK细胞抑制肝癌肺转移的机制。

■ 相关报道

目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长. Maat等表明, NK细胞参与预防葡萄膜黑色素瘤的转移过程. Barkholt等报道, NK细胞联合IL-2可以安全地用于肝癌患者的治疗.

培养基(HyClone; GE Healthcare Life Sciences, Logan, Utah, United States); 胎牛血清(Gibco; Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, United States); 重组人IL-2(PeproTech, Inc., Rocky Hill, NJ, United States); PE-鼠抗人CD56(clone B159; BD Biosciences, San Diego, CA, United States); APC-鼠抗人CD3(clone UCHT1; BD Pharmingen, San Diego, CA, United States); FITC-抗人NK细胞活化受体(NK activating receptor, NKG2D)(clone 1D11; eBioscience, Inc., San Diego, CA, United States); FITC-抗人NKB1(clone DX9; BD Pharmingen); FITC-穿孔素试剂盒[含FITC-鼠抗人穿孔素(clone δ G9)和FITC-鼠免疫球蛋白G2b κ (clone 27-35); BD Pharmingen]; FITC-鼠抗人颗粒酶(clone GB11; BD Pharmingen); 抗体亚型对照: PE-鼠IgG1 κ (clone MOPC-21), APC-鼠IgG1 κ (clone MOPC-21), FITC-鼠IgG1 κ (clone MOPC-21)和PerCP-CyTM5.5鼠IgG1 κ (clone MOPC-21)(所有都是BD Pharmingen); 5溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland); PerCP-CyTM5.5-鼠抗-BrdU(clone 3D4; BD Pharmingen); Transwell小室(Invasion和Migration)(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, United States); 羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(carboxyfluorescein diacetate-succinimidyl ester, CFDA-SE)、4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)(EnoGene Biotech, Co., Ltd., 南京, 中国); IX73-U荧光显微镜(Olympus Corporation, 东京, 日本).

1.2 方法

1.2.1 细胞的分离和培养: 本实验涉及人体的实验均遵守《赫尔斯基宣言》伦理准则且接受厦门中医院伦理委员会的监督和管理. 健康志愿者血液采用梯度离心法来分离外周血单个核细胞. 根据NK细胞分离试剂盒说明分离NK细胞. 然后用含10%胎牛血清、2 pg/mL浓度IL-2的RPMI 1640培养基中培养和活化^[9]. MHCC97-H在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养.

1.2.2 NK细胞表面受体及效应分子的检测: 根据实验要求收集相应的NK细胞并与相应的抗体孵育后上流式细胞仪来检测NK细胞表面受体CD56、CD3、NKG2D、NKG2D、NKB1及活化NK细胞的效应分子穿孔素和颗粒酶. 根

据抗体的要求配予相应的对照亚型. 所有抗体的稀释浓度均为1:100.

1.2.3 增殖试验: NK细胞用IL-2(2 pg/mL)在37 °C刺激48 h, 然后与MHCC97-H细胞共培养. 培养的细胞为 2×10^6 细胞/板(MHCC97-H细胞浓度为 1×10^6 细胞/毫升), 使用RPMI 1640培养基中含有10%胎牛血清. 共培养时间为48 h, 收集MHCC97-H细胞. 按照相应说明采用BrdU进行活细胞染色、固定及与抗BrdU抗体孵育, 上流式细胞仪进行检测.

1.2.4 细胞划痕实验: NK细胞对MHCC97-H迁移能力的影响采用细胞划痕实验来评价. MHCC97-H细胞在6孔板(10^6 细胞/孔)用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基进行培养, 待细胞铺满底层的80%时去除培养基用无菌吸管尖端直线划痕. 随后在含有IL-2(2 pg/mL)的0.2%胎牛血清的培养基中与NK细胞(10^6 细胞/孔)共孵育72 h. 对照组未添加NK细胞. 光学显微镜下观察MHCC97-H迁移情况.

1.2.5 Transwell细胞迁移及细胞侵袭实验: NK细胞对MHCC97-H迁移能力和侵袭能力的影响采用Transwell小室(Migration)和Transwell小室(Invasion)来评价. 在NK组, 200 μ L 0.2%小牛血清培养基, 含 5×10^4 MHCC97-H细胞和 5×10^4 已经活化的NK细胞, 加入到Transwell小室的上室. 600 μ L 10%FBS的培养基中加入下室. 在对照组中, 用培养基代替NK细胞. 在培养箱孵育48 h. 用棉签去除停留在上室的非侵入细胞. 侵袭到下室的细胞用结晶紫染色. 用显微镜计数($\times 200$ 倍)沿纵向或横向轴不重叠的5个视野的细胞总数, 取平均值.

1.2.6 NK细胞在裸鼠肝脏生存的检测: 所有涉及动物的实验均在厦门大学动物中心进行并获得厦门大学动物保护和使用的批准. 2×10^6 NK细胞首先用CFDA-SE染色并通过门静脉注射到裸鼠肝脏体内. 2 wk后取裸鼠肝脏并制作冰冻切片、固定、DAPI染色, 荧光显微镜下观察NK细胞在肝脏的分布及存活情况.

1.2.7 裸鼠肝脏肿瘤生长及转移的检测: 4周龄Ba1b/c裸鼠后腿皮下注射移植 2×10^6 MHCC97-H细胞建立皮下瘤模型. 14 d后取下皮下瘤并切割成1 mm³大小的肿瘤组织块, 并接种于裸鼠的肝脏左叶, 建立裸鼠肝脏人肝癌细胞原位移植瘤模型. 随后在关闭腹腔前, 实验组门静脉注射经活化的 2×10^6 NK细胞. 对照

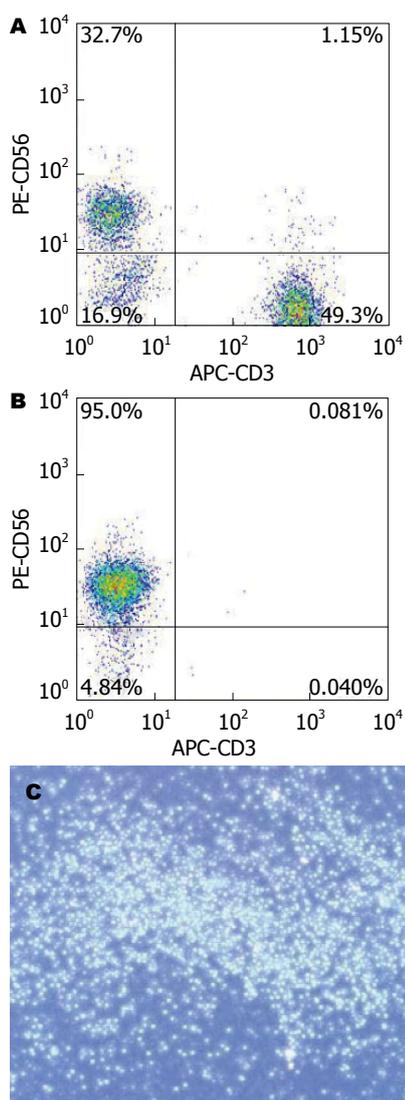


图 1 NK细胞的分离和培养. A: CD56⁺ CD3⁻标记的单个核细胞为NK细胞. NK细胞占外周血单个核细胞10%–30%. 个别样本的NK细胞比例>30%; B: 经过分离的NK细胞的纯度>95%; C: NK细胞在培养基里呈悬浮成簇生长($\times 100$). NK: 自然杀伤细胞.

组采用生理盐水代替NK细胞. 两组均在裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植瘤模型建立后的第5天和第30天在裸鼠腹腔注射IL-2(1 pg/mg体重). 根据MHCC97-H细胞特性, 在原位移植后8 wk裸鼠均能出现肺转移. 通过MRI检测肝脏肿瘤, 根据MRI数据估算肿瘤体积. 监测肿瘤的生长并在手术后第56天对裸鼠实行安乐死. 取出肝、肺等组织称质量, 取材, 制作石蜡切片(5 μ m), HE染色, 显微镜下观察计数肿瘤细胞. 根据Yang等^[10]所描述的方法肺转移结节分为4级. I级: ≤ 20 个癌细胞/癌结节; II级: 20-50个癌细胞/癌结节; III级: 50-100个癌细胞/癌结节; IV级: >100 个癌细胞/癌结节.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件处理, 定量资料采用mean \pm SD表示, 2组计量资料比较采用 t 检验, 2组或者多组计数资料比较采用秩和检验. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 NK细胞的分离和纯度 文献[5]表明, 外周血NK细胞表达高水平的CD56而不表达CD3. 因此, 从外周血单个核细胞分离得到的CD56⁺ CD3⁻细胞认为是NK细胞. 实验结果提示外周血NK细胞占单个核细胞的比例为10%–30%(图1A), 且经分离后的NK细胞纯度>95%(图1B). 分离得到的NK细胞具有高度活性, 在培养基中以悬浮群集方式生长繁殖(图1C).

2.2 体外NK细胞抑制MHCC97 H增殖、迁移和侵袭的作用 为研究NK细胞在体外对肝癌细胞增殖的抑制作用, 我们比较MHCC97-H在有NK细胞存在的生长情况. MHCC97-H经BrdU染色后上流式细胞仪检测细胞个数. 数据显示, NK细胞/MHCC97-H在合适的比例情况下NK细胞可抑制MHCC97-H细胞增殖. 当NK/MHCC97 H $>0.25/1$, NK细胞就可以抑制MHCC97-H细胞增殖. 当NK/MHCC97 H达到4/1, NK细胞抑制作用达到高峰(图2A, B). 细胞划痕实验数据表明MHCC97-H在NK细胞存在的情况其移动能力明显下降(图2C). 同样, Transwell实验数据表明在NK细胞存在的情况下MHCC97-H的迁移和侵袭能力明显下降(图2D-F).

2.3 体内NK细胞对MHCC97 H的抑制作用 体内细胞存活实验表明, 经CFDA-SE染色的NK细胞定居并存活于裸鼠的肝脏组织(图3A). 为研究NK细胞在体内功能, 采用NK细胞干预人肝癌组织裸鼠肝脏原位移植模型. 实验结果显示NK细胞组和对照组裸鼠均存活6 wk以上. 两组裸鼠的食欲和活性均无显著差异. 裸鼠肝癌大小和质量无明显差异(数据未显示); 由于肺转移病灶太小无法采用MRI检测到(图3B, C). 实验组的肺转移灶大小及数量均显著低于对照组(图3D, E).

2.4 IL-2对NK细胞的刺激作用 既往研究^[11]表明, IL-2为NK细胞生长、增殖和活化所必需. 在本研究中, 比较NK细胞在有IL-2存在的情况下培养48 h^[8]. 我们检测NKG2D、KIR3DL1(即NKB1, NK细胞的抑制性受体)、穿孔素和颗粒酶(NK细胞内的功能性分子)的

创新点

(1)用裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植裸鼠肺转移模型来研究肝癌的侵袭及转移, 这样更符合临床, 既往研究少, 有一定创新; (2)在完成裸鼠肝脏人肝癌组织原位移植后通过门静脉输注NK细胞, 与既往研究采用尾静脉输注外源细胞比较, 前者NK细胞能更直接在肝脏发挥生物学功能. 既往未见类似的报道; (3)既往关于NK细胞与肝癌的研究, 大都集中于相关性及NK细胞抑制肝癌生长等方面, 关于NK细胞抑制肝癌侵袭转移的研究尚少见, 具有一定的创新性.

应用要点

我们可通过评估肝癌中NK细胞的浸润情况作为预测肝癌的预后; 通过IL-2激活NK细胞, 使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法.

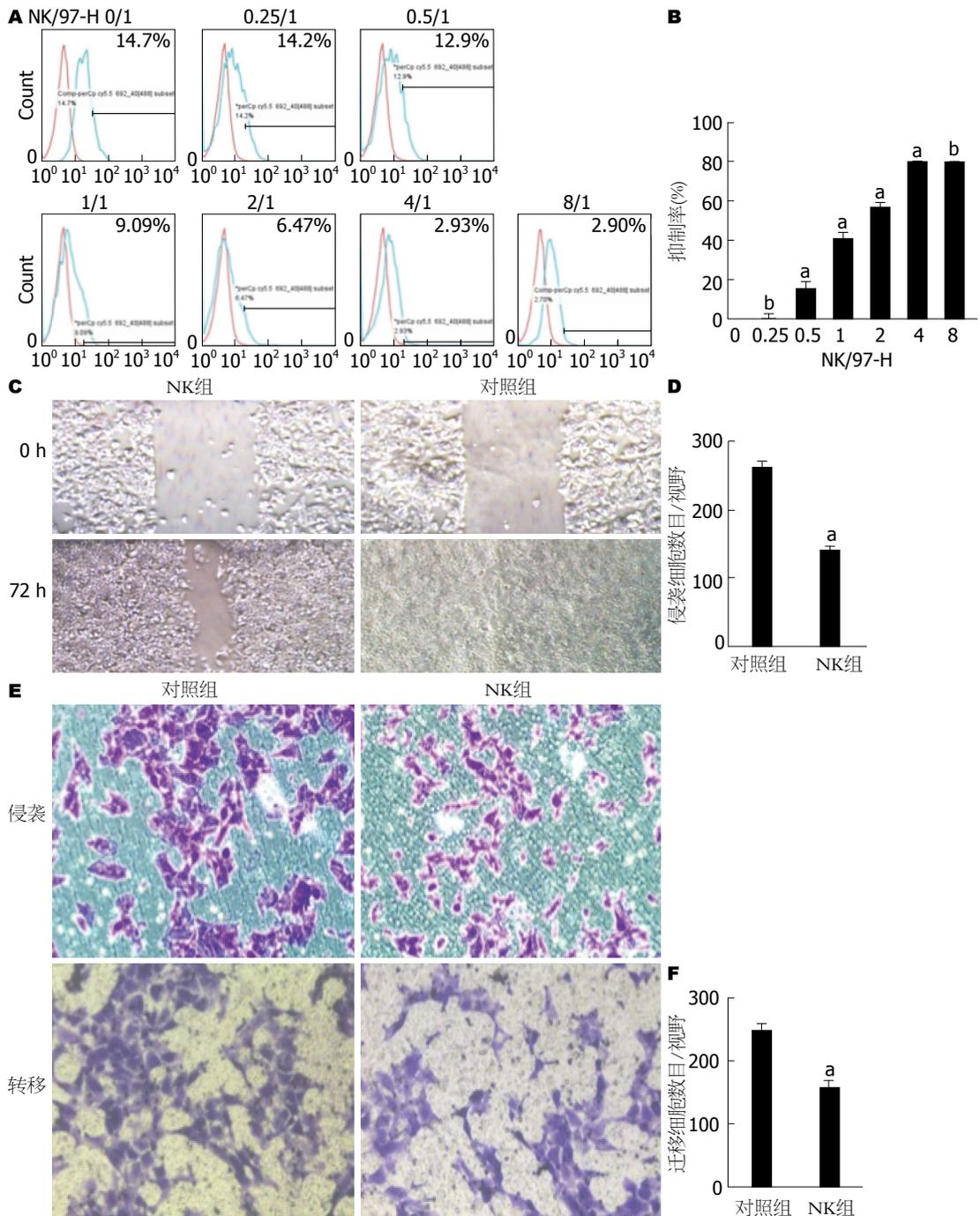
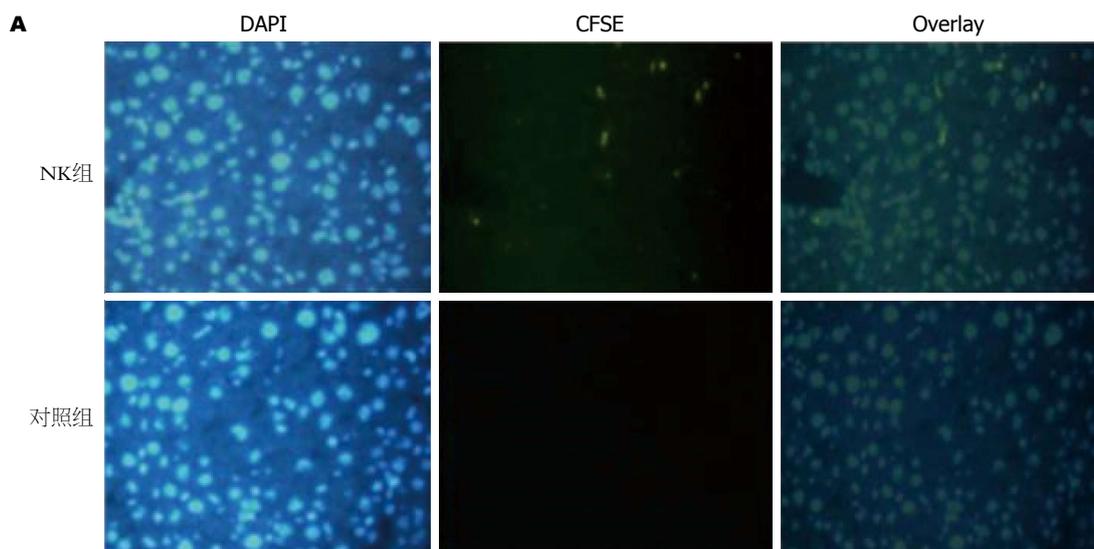


图 2 体外NK细胞抑制MHCC97-H增殖、迁移和侵袭作用的评估. A: MHCC97-H与不同的比率NK细胞共培养后用BrdU染色, 增殖的MHCC97-H与BrdU抗体孵育后上流式细胞仪进行检测. BrdU阳性细胞被确定为增殖细胞; B: NK细胞对MHCC97-H的抑制率, 计算公式 = [(对照组增殖细胞比率 - 实验组增殖细胞比率) / 对照组增殖细胞比率] × 100%; C: NK细胞组和对照组MHCC97-H细胞向无细胞区域迁移的情况(× 100); D: NK细胞组和对照组MHCC97-H侵袭细胞数; E: 组织化学显示NK细胞组和对照组侵袭和迁移MHCC97-H 细胞数(结晶紫染色 × 200); F: NK细胞组和对照组MHCC97-H 迁移细胞数. 资料采用mean ± SD表示(n = 3). ^aP < 0.05, ^bP < 0.01 vs 对照组. NK: 自然杀伤细胞.

表达情况. 实验数据表明, NK细胞表达中等量NKG2D、穿孔素和颗粒酶且NKG2D、穿孔素和颗粒酶表达在经IL-2刺激后显著升高. NK细胞低表达KIR3DL1, 且KIR3DL1表达在经IL-2刺激后轻度升高(图4).

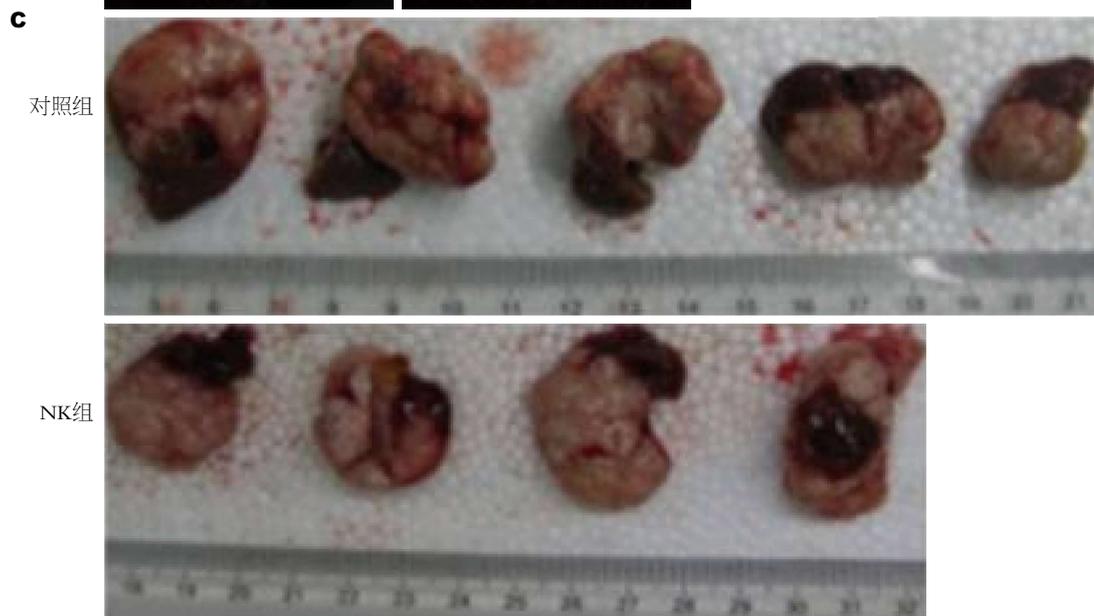
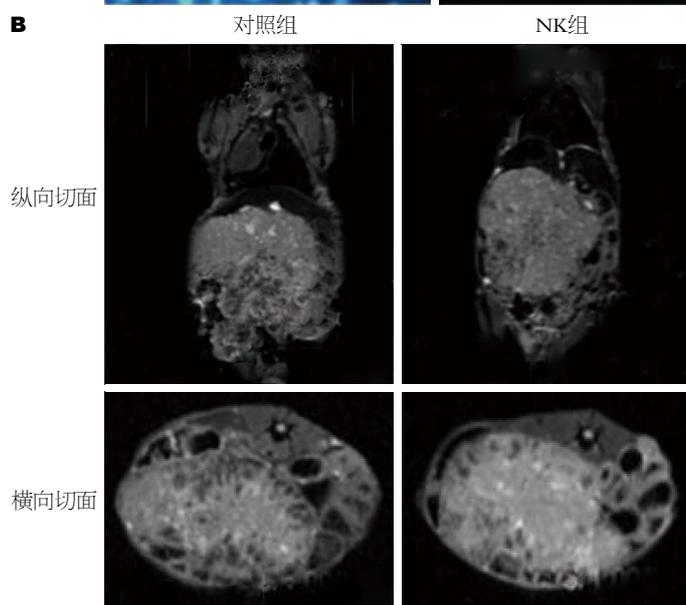
3 讨论

NK细胞是先天免疫系统的重要成员之一. NK细胞对肿瘤的浸润情况可作为预测肝癌的预后^[12]. 研究^[13]表明, 肝脏肿瘤微环境中NK细胞的免疫学功能受到抑制. 因此, 激活NK细



■同行评价

本文研究了NK细胞对肝细胞癌增殖、转移的影响,从体外和动物模型两方面验证了NK细胞在肝癌发展过程中可能发挥的抗肿瘤作用. 立题依据充分,研究方法可行,实验内容详实,论文书写流畅,层次分明.



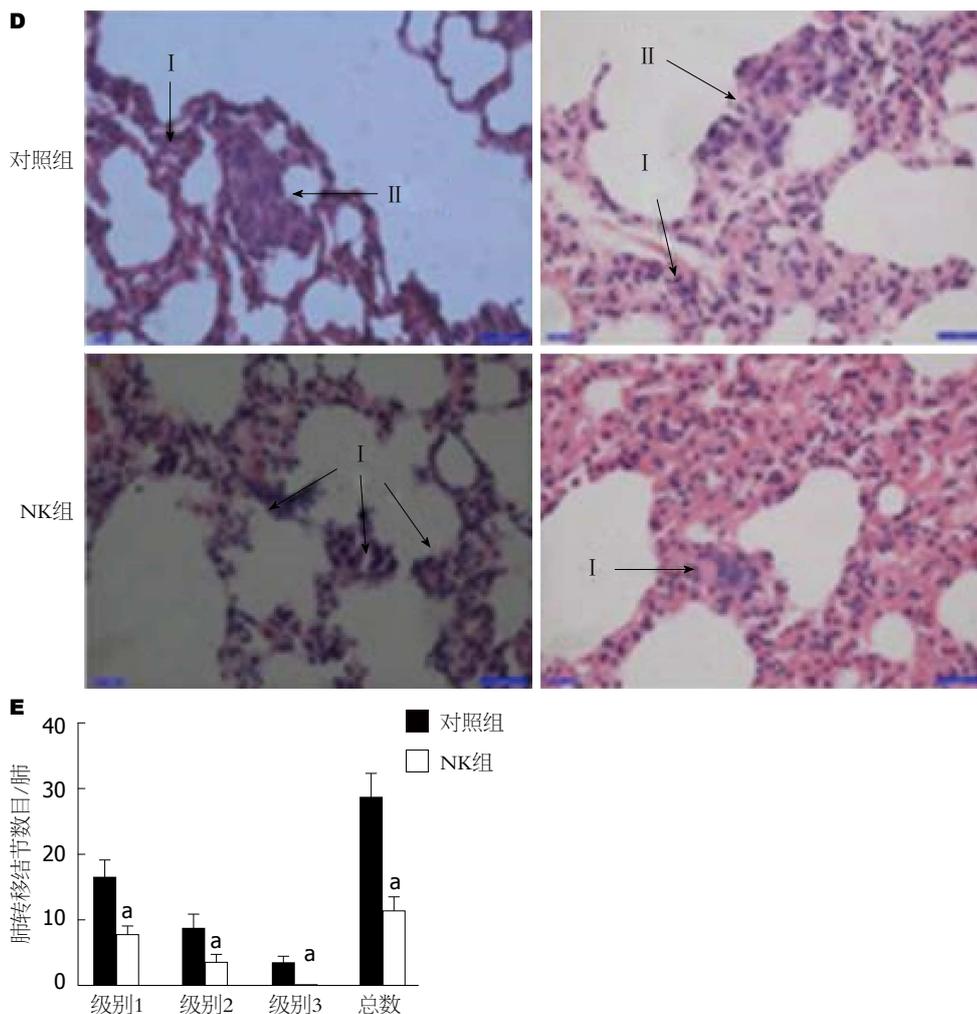


图 3 体内NK细胞抑制MHCC97-H增殖、转移作用的评估. A: 肝脏冰冻切片DAPI染色后荧光显微镜下用绿色(DAPI)和红色激光(CFSE)激发后观察, Overlay是两者的重叠. $\times 200$ 型; B: 第8周核磁共振检测裸鼠肝脏肿瘤大小; C: NK细胞组和对照组肿瘤体积大小; D: HE染色光学显微镜下裸鼠肺转移病灶($\times 200$); E: NK细胞组和对照组裸鼠肺转移的数目及大小分级. 资料采用mean \pm SD表示($n = 5$). $^{\#}P < 0.05$ vs 对照组. NK: 自然杀伤细胞.

胞并使其发挥免疫功能是治疗肝癌的一种有效方法.

在本研究中, 我们对NK细胞的抗肿瘤活性进行了评估. 目前, 学者把外周血CD56⁺ CD3⁻的单个核细胞定义为NK细胞. 本研究发现, 外周血NK细胞占外周血单个核细胞总数的10%-30%. 经分离得到NK细胞纯度达到95%. 在IL-2存在的情况下, NK细胞增殖快速并保留良好的细胞活力. NK细胞能在裸鼠肝脏定居并长期生存. 这一发现与前人的研究^[8,10]结果相一致. 肝癌患者NK细胞功能障碍与多个因素相关^[14,15], 其中包括肿瘤微环境免疫, 各种免疫细胞因子表达的失衡^[16,17]. 比如: IL-2对于肿瘤微环境中NK细胞的活化有重要作用^[18]. 如前所述, IL-2是NK细胞生长、活化、增殖所必需. 此外, 受抑制后的NK细胞经IL-2刺激后可重新

恢复其免疫杀伤功能^[19]. 这些细胞因子影响NK细胞的免疫功能.

目前, 已有多项研究表明NK细胞能抑制肿瘤生长. Maat等^[20]表明, NK细胞参与预防葡萄膜黑色素瘤的转移过程. 然而, 在NK细胞抑制肝细胞癌转移的研究尚少. Barkholt等^[8]报道, NK细胞联合IL-2可以安全地用于肝癌患者的治疗. 我们的研究数据表明, 在体外IL-2可激活NK细胞, 抑制MHCC97-H细胞增殖、迁移和侵袭. 此外, 在体内实验数据表明, NK细胞抑制肝细胞癌肺转移. 然而, 实验组和对照组肝脏肿瘤大小差异不显著. 这也许跟动物模型后期肝脏表达大量的肿瘤坏死因子和裸鼠营养不良等有关.

NK细胞抑制肿瘤转移和侵袭的潜在机制尚不明确. 如前所述, NK细胞分泌的细胞因子

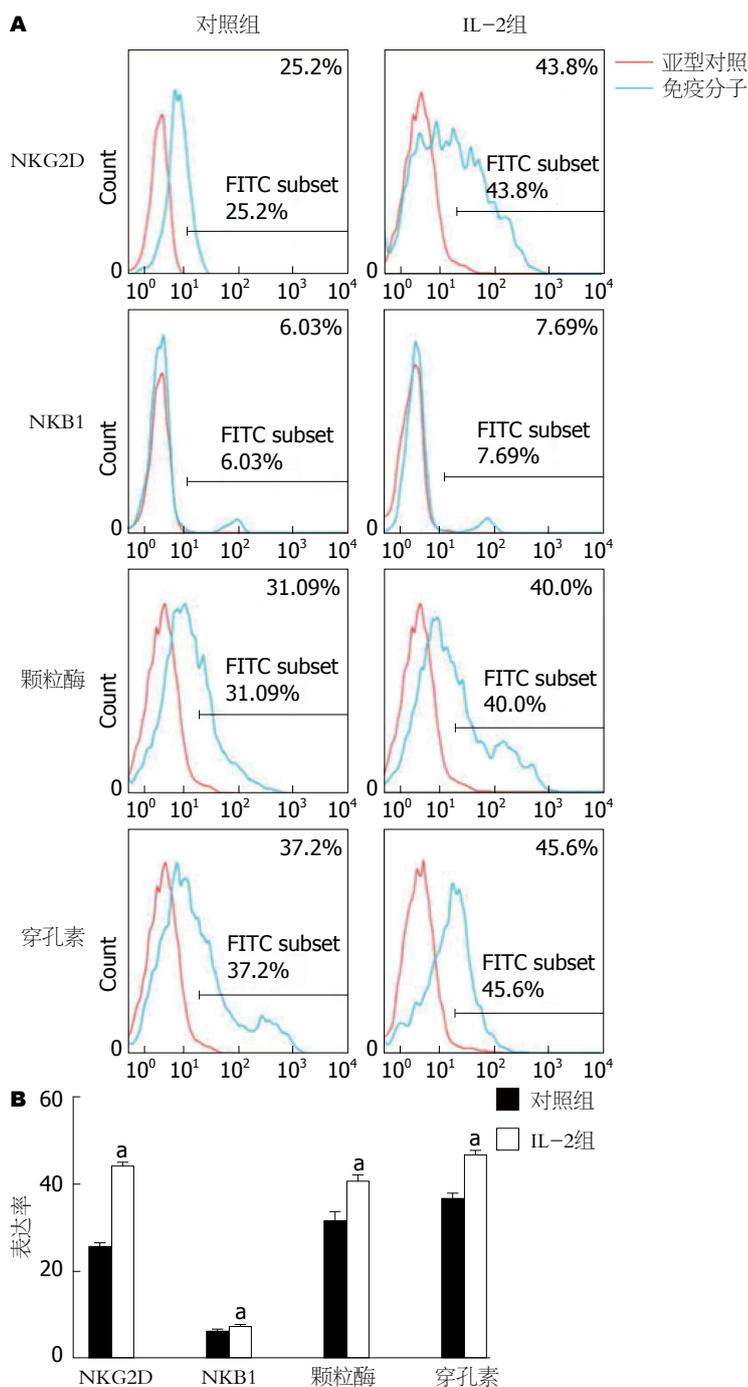


图 4 IL-2对NK细胞的激活作用. A: NK细胞在有IL-2(IL-2组, 2 pg/mL)和无IL-2(对照组)条件下培养, NK细胞表面免疫分子表达采用流式细胞仪检测; B: IL-2组和对照组NK细胞表面免疫分子的表达情况. 资料采用mean \pm SD表示($n = 6$). $^*P < 0.05$ vs 对照组. IL-2: 白介素-2; NK: 自然杀伤细胞.

在激活抗肿瘤免疫中发挥重要的作用. 例如, 干扰素- γ 主要来自NK, 他在IL-2抗肿瘤的过程中扮演重要角色^[21]. 此外, NK细胞介导的抗肿瘤反应也可能是通过与肿瘤细胞或其他免疫细胞的直接接触. NK细胞与肿瘤细胞之间的接触可能通过细胞表面分子的相互作用促使肿瘤细胞发生免疫编辑促使肿瘤细胞更易于被识别与杀伤^[22,23]. 既往研究^[24,25]表明, NK细胞受体

和其相应的配体在肝脏疾病发生发展中发挥重要的作用. NKG2D是一种重要的NK细胞表面激活受体. NKG2D的表达, 与肝癌预后直接相关^[26]. UL16结合蛋白是一种NKG2D配体并且在肿瘤细胞表面表达. UL16结合蛋白表达缺失已被确定为肝癌复发的独立因素^[27]. NK细胞的细胞毒作用是通过NKG2D与肿瘤细胞的主要组织相容性复合体(major histocompatibility

complex, MHC) I类相关链的A/B的相互作用^[28]. 在本研究中, NK细胞经IL-2刺激后其NKG2D表达显著增加. NK细胞抑制性受体NKB1表达轻度增加. 而作为NK细胞活化的主要标记物颗粒酶、穿孔素表达显著增加. 总体而言, NK细胞经活化后对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭有抑制作用. 杀伤细胞免疫球蛋白受体(killer cell Ig-like receptor, KIR)是与肝癌发生相关的NK细胞受体. 通过识别与结合特定的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I类抗原, KIR参与调节NK细胞的活化. 因此, 肿瘤细胞表达的HLA类型可以调节NK细胞的抗肿瘤功能^[29]. NKB1(KIR3DL1)是KIR家族的成员. NKB1与靶细胞特定的HLA-B抗原相互作用后抑制NK细胞介导的细胞毒作用. NKB1可能作为一个负面信号, 抑制NK细胞的活化. 因此, MHC I类抗原和KIR的相互作用可调节NK免疫功能^[30].

关于NK细胞抗肿瘤迁移和侵袭的潜在机制还不清楚. 有研究表明NK细胞能够清除循环中的微转移细胞和攻击器官内的转移细胞. 因此, 关于进一步提高NK细胞的抗肿瘤作用方法得到相当的关注. 关于NK细胞发育过程中细胞通路和基因表达的功能既往已经有所研究. Notch信号通路的活化使得NK细胞分泌抑制性细胞因子, 从而使得NK细胞反应低下、受体表达下降、功能不良^[31]. 此外, 已确定microRNA-30c-1通过调节管家基因转录因子homeobox-1的表达来增强NK细胞杀伤肝癌细胞的功能^[32]. 这些研究表明, NK细胞抗肿瘤活性可能与调节自身信号转导通路或基因表达相关.

总之, 本研究发现NK细胞在体外对MHCC97-H细胞的增殖、迁移和侵袭有明显的抑制作用. NK细胞在裸鼠肝脏可长期存活并能在体内抑制肝细胞癌肺转移. 研究数据表明, IL-2通过诱导免疫相关分子的表达而增强NK细胞介导的抑制肿瘤转移的功能. 然而, 需要更进一步的研究来确定使NK细胞抑制肝癌肺转移的机制.

4 参考文献

1 But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1652-1656 [PMID: 18350595 DOI: 10.3748/wjg.14.1652]

2 Hao K, Luk JM, Lee NP, Mao M, Zhang C, Ferguson MD, Lamb J, Dai H, Ng IO, Sham PC, Poon RT. Predicting prognosis in hepatocellular carcinoma after curative surgery with common clinicopathologic parameters. *BMC Cancer* 2009; 9: 389 [PMID: 19886989 DOI: 10.1186/1471-2407-9-389]

3 Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 124-129 [PMID: 26725909 DOI: 10.1111/liv.13028]

4 Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int* 2016; 36 Suppl 1: 100-104 [PMID: 26725905 DOI: 10.1111/liv.13006]

5 Seki S, Nakashima H, Nakashima M, Kinoshita M. Antitumor immunity produced by the liver Kupffer cells, NK cells, NKT cells, and CD8 CD122 T cells. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 868345 [PMID: 22190974 DOI: 10.1155/2011/868345]

6 Geissler M, Mohr L, Blum HE. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 1464-1466 [PMID: 11753738 DOI: 10.1055/s-2001-19215]

7 Gersuk GM, Westermark B, Mohabeer AJ, Challita PM, Pattamakom S, Pattengale PK. Inhibition of human natural killer cell activity by platelet-derived growth factor (PDGF). III. Membrane binding studies and differential biological effect of recombinant PDGF isoforms. *Scand J Immunol* 1991; 33: 521-532 [PMID: 1851574 DOI: 10.1111/j.1365-3083.1991.tb02522.x]

8 Barkholt L, Alici E, Conrad R, Sutlu T, Gilljam M, Stellan B, Christensson B, Guven H, Björkström NK, Söderdahl G, Cederlund K, Kimby E, Aschan J, Ringdén O, Ljunggren HG, Dilber MS. Safety analysis of ex vivo-expanded NK and NK-like T cells administered to cancer patients: a phase I clinical study. *Immunotherapy* 2009; 1: 753-764 [PMID: 20636021 DOI: 10.2217/imt.09.47]

9 Doskali M, Tanaka Y, Ohira M, Ishiyama K, Tashiro H, Chayama K, Ohdan H. Possibility of adoptive immunotherapy with peripheral blood-derived CD3-CD56+ and CD3+CD56+ cells for inducing antihepatocellular carcinoma and antihepatitis C virus activity. *J Immunother* 2011; 34: 129-138 [PMID: 21304407 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182048c4e]

10 Yang X, Liang L, Zhang XF, Jia HL, Qin Y, Zhu XC, Gao XM, Qiao P, Zheng Y, Sheng YY, Wei JW, Zhou HJ, Ren N, Ye QH, Dong QZ, Qin LX. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway. *Hepatology* 2013; 58: 158-170 [PMID: 23389848 DOI: 10.1002/hep.26305]

11 Ciaglia E, Pisanti S, Picardi P, Laezza C, Sosa S, Tubaro A, Vitale M, Gazzero P, Malfitano AM, Bifulco M. N6-isopentenyladenosine affects cytotoxic activity and cytokines production by IL-2 activated NK cells and exerts topical anti-inflammatory activity in mice. *Pharmacol Res* 2014; 89: 1-10 [PMID: 25063359 DOI: 10.1016/j.phrs.2014.07.003]

12 Zhu LY, Zhou J, Liu YZ, Pan WD. Prognostic significance of natural killer cell infiltration

- in hepatocellular carcinoma. *Ai Zheng* 2009; 28: 1198-1202 [PMID: 19895742 DOI: 10.5732/cjc.009.10284]
- 13 Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 249-254 [PMID: 15833103 DOI: 10.1111/j.1600-0897.2005.00271.x]
 - 14 Li T, Yang Y, Hua X, Wang G, Liu W, Jia C, Tai Y, Zhang Q, Chen G. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK cell dysfunction via PGE2 and IDO. *Cancer Lett* 2012; 318: 154-161 [PMID: 22182446 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.020]
 - 15 Ju Y, Hou N, Meng J, Wang X, Zhang X, Zhao D, Liu Y, Zhu F, Zhang L, Sun W, Liang X, Gao L, Ma C. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2010; 52: 322-329 [PMID: 20133006 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.005]
 - 16 Ohira M, Nishida S, Tryphonopoulos P, Tekin A, Selvaggi G, Moon J, Levi D, Ricordi C, Ishiyama K, Tanaka Y, Ohdan H, Tzakis AG. Clinical-scale isolation of interleukin-2-stimulated liver natural killer cells for treatment of liver transplantation with hepatocellular carcinoma. *Cell Transplant* 2012; 21: 1397-1406 [PMID: 22469170 DOI: 10.3727/096368911X627589]
 - 17 Tsunematsu H, Tatsumi T, Kohga K, Yamamoto M, Aketa H, Miyagi T, Hosui A, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T. Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 356-364 [PMID: 21351090 DOI: 10.1002/ijc.26003]
 - 18 Mikuriya Y, Tashiro H, Kuroda S, Nambu J, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Fatty liver creates a pro-metastatic micro-environment for hepatocellular carcinoma through activation of hepatic stellate cells. *Int J Cancer* 2015; 136: E3-E13 [PMID: 25053237 DOI: 10.1002/ijc.29096]
 - 19 Faridi RM, Das V, Tripathi G, Talwar S, Parveen F, Agrawal S. Influence of activating and inhibitory killer immunoglobulin-like receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2009; 24: 1758-1764 [PMID: 19279038 DOI: 10.1093/humrep/dep047]
 - 20 Maat W, van der Slik AR, Verhoeven DH, Alizadeh BZ, Ly LV, Verduijn W, Luyten GP, Mulder A, van Hall T, Koning F, Jager MJ, van Bergen J. Evidence for natural killer cell-mediated protection from metastasis formation in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 2888-2895 [PMID: 19234348 DOI: 10.1167/iovs.08-2733]
 - 21 Uemura A, Takehara T, Miyagi T, Suzuki T, Tatsumi T, Ohkawa K, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Natural killer cell is a major producer of interferon gamma that is critical for the IL-12-induced anti-tumor effect in mice. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 453-463 [PMID: 19756594 DOI: 10.1007/s00262-009-0764-x]
 - 22 Wu Y, Kuang DM, Pan WD, Wan YL, Lao XM, Wang D, Li XF, Zheng L. Monocyte/macrophage-elicited natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma is mediated by CD48/2B4 interactions. *Hepatology* 2013; 57: 1107-1116 [PMID: 23225218 DOI: 10.1002/hep.26192]
 - 23 Yoon JC, Lim JB, Park JH, Lee JM. Cell-to-cell contact with hepatitis C virus-infected cells reduces functional capacity of natural killer cells. *J Virol* 2011; 85: 12557-12569 [PMID: 21937646 DOI: 10.1128/JVI.00838-11]
 - 24 Yamagiwa S, Kamimura H, Ichida T. Natural killer cell receptors and their ligands in liver diseases. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 1-8 [PMID: 19294486 DOI: 10.1007/s00795-008-0434-7]
 - 25 Hoechst B, Voigtländer T, Ormandy L, Gamrekelashvili J, Zhao F, Wedemeyer H, Lehner F, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. *Hepatology* 2009; 50: 799-807 [PMID: 19551844 DOI: 10.1002/hep.23054]
 - 26 Konjević G, Mirjacić Martinović K, Vuletić A, Jović V, Jurisić V, Babović N, Spuzić I. Low expression of CD161 and NKG2D activating NK receptor is associated with impaired NK cell cytotoxicity in metastatic melanoma patients. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 1-11 [PMID: 17295095 DOI: 10.1007/s10585-006-9043-9]
 - 27 Kamimura H, Yamagiwa S, Tsuchiya A, Takamura M, Matsuda Y, Ohkoshi S, Inoue M, Wakai T, Shirai Y, Nomoto M, Aoyagi Y. Reduced NKG2D ligand expression in hepatocellular carcinoma correlates with early recurrence. *J Hepatol* 2012; 56: 381-388 [PMID: 21756848 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.017]
 - 28 Morisaki T, Onishi H, Koya N, Kiyota A, Tanaka H, Umebayashi M, Ogino T, Nagamatsu I, Katano M. Combinatorial cytotoxicity of gemcitabine and cytokine-activated killer cells in hepatocellular carcinoma via the NKG2D-MICA/B system. *Anticancer Res* 2011; 31: 2505-2510 [PMID: 21873167]
 - 29 Pan N, Jiang W, Sun H, Miao F, Qiu J, Jin H, Xu J, Shi Q, Xie W, Zhang J. KIR and HLA loci are associated with hepatocellular carcinoma development in patients with hepatitis B virus infection: a case-control study. *PLoS One* 2011; 6: e25682 [PMID: 21998681 DOI: 10.1371/journal.pone.0025682]
 - 30 Townsley E, O'Connor G, Cosgrove C, Woda M, Co M, Thomas SJ, Kalayanarooj S, Yoon IK, Nisalak A, Srikiatkachorn A, Green S, Stephens HA, Gostick E, Price DA, Carrington M, Alter G, McVicar DW, Rothman AL, Mathew A. Interaction of a dengue virus NS1-derived peptide with the inhibitory receptor KIR3DL1 on natural killer cells. *Clin Exp Immunol* 2016; 183: 419-430 [PMID: 26439909 DOI: 10.1111/cei.12722]
 - 31 Bachanova V, McCullar V, Lenvik T, Wangen R, Peterson KA, Ankarlo DE, Panoskaltis-Mortari A, Wagner JE, Miller JS. Activated notch supports development of cytokine producing NK cells which are hyporesponsive and fail to acquire NK cell effector functions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 183-194 [PMID: 19167678]

DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.031]
32 Gong J, Liu R, Zhuang R, Zhang Y, Fang L, Xu Z, Jin L, Wang T, Song C, Yang K, Wei Y, Yang A, Jin B, Chen L. miR-30c-1* promotes natural killer

cell cytotoxicity against human hepatoma cells by targeting the transcription factor HMBOX1. *Cancer Sci* 2012; 103: 645-652 [PMID: 22320217 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02207.x]

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.

SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义

谭婉燕, 熊枝繁

谭婉燕, 熊枝繁, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化科 湖北省武汉市 430077

谭婉燕, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目, No. 2014CFB434; 湖北省卫生计生科研基金资助项目, No. WJ2015MB080.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改及审阅由谭婉燕与熊枝繁完成; 研究过程、数据分析及论文写作由谭婉燕完成.

通讯作者: 熊枝繁, 教授, 430077, 湖北省武汉市武昌区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化科. tanwanyan1222@163.com
电话: 027-86777592

收稿日期: 2017-05-26

修回日期: 2017-06-20

接受日期: 2017-06-27

在线出版日期: 2017-08-08

Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma

Wan-Yan Tan, Zhi-Fan Xiong

Wan-Yan Tan, Zhi-Fan Xiong, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2014CFB434; Hubei Provincial Health and Family Planning Scientific Research Project, No. WJ2015MB080.

Correspondence to: Zhi-Fan Xiong, Professor, Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 39 Yanhu Avenue, Wuchang District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. tanwanyan1222@163.com

Received: 2017-05-26

Revised: 2017-06-20

Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To detect the expression of SHP-2 protein in colorectal carcinoma (CRC) and to analyze its relationship with clinical characteristics.

METHODS

The expression of SHP-2 in CRC specimens was detected by immunohistochemistry and Western blot, and the association of CRC expression with clinicopathologic parameters of CRC patients was statistically analyzed.

RESULTS

The rate of positive expression of SHP-2 was significantly lower in CRC (25.6%) than in normal colorectal tissues ($P < 0.05$). SHP-2 protein expression level in CRC (0.2396 ± 0.0655) was significantly lower than that in paired normal colorectal tissues (0.7665 ± 0.1133 , $P < 0.0001$). The low expression of SHP-2 in CRC tissues was correlated with poor differentiation and lymph node metastasis, but not with gender, age, invasion depth, distant metastasis or TNM stage.

CONCLUSION

SHP-2 may be a tumor suppressor in CRC, and it may be used as a potential therapeutic target for this malignancy.

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

Key Words: Colorectal carcinoma; SHP-2; Im-

背景资料

结直肠癌是常见的消化系统肿瘤,其发病率在我国恶性肿瘤中居第3位。正常的结直肠黏膜组织经过腺瘤逐步发展为癌,涉及到一个复杂的多阶段的过程,其中包括多种细胞信号转导通路的变化。酪氨酸磷酸酶SHP-2在这过程中扮演了重要角色。

同行评议者

牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院

■ 研究前沿

近年来多项研究表明, SHP-2与白血病、乳腺癌、肺癌、肝癌等肿瘤关系密切, 但与结直肠癌发生、发展的关系鲜见报道, 在结直肠癌中作用的研究也不尽一致. SHP-2在结直肠“炎-癌”中的作用及具体的信号通路成为目前结直肠癌研究的热点之一.

munohistochemistry; Western blot

Tan WY, Xiong ZF. Clinical significance of expression of SHP-2 in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2039-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2039.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2039>

摘要

目的

探讨SHP-2蛋白在结直肠癌中的表达情况及其与病理特征的关系.

方法

采用免疫组织化学法和Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理因素的关系.

结果

结直肠癌组织中SHP-2阳性表达率为25.6%(43/168), 与正常结直肠组织比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 结直肠癌组织中SHP-2的蛋白水平为 0.2396 ± 0.0655 , 与配对正常结直肠组织比较(0.7665 ± 0.1133), 差异有统计学意义($P < 0.0001$). SHP-2蛋白的低表达与分化程度和淋巴结转移有关, 与性别、年龄、浸润程度、远处转移、TNM分期无关.

结论

SHP-2可能在结直肠癌的发生发展过程中起抑制作用, 并可能成为潜在的治疗靶点.

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

关键词: 结直肠癌; SHP-2; 免疫组织化学; 蛋白免疫印迹

核心提要: 国内外多项研究表明SHP-2与肿瘤关系密切. 本文采用免疫组织化学、Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达, 提示SHP-2在结直肠癌中表达明显下调, 并与结直肠癌的分化程度和淋巴结转移密切相关. SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究.

谭婉燕, 熊枝繁. SHP-2在结直肠癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2039-2044 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2039.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2039>

0 引言

结直肠癌是常见的消化系肿瘤, 其发病率在我国恶性肿瘤中居第3位, 且呈上升趋势^[1,2]. 结直肠癌的发生、发展与转移与多种细胞信号转导通路密切相关. SHP-2属于蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTPase)家族成员之一, 近年来有研究^[3-6]表明, SHP-2与白血病、乳腺癌、肺癌、肝癌等肿瘤关系密切, 但与结直肠癌发生、发展的关系鲜见报道. 本研究通过免疫组织化学、Western blot方法检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达情况, 分析其与患者临床病理因素的关系, 探讨SHP-2在结直肠癌发生、发展中的作用, 为其今后用于临床诊治和预后判断提供一定的实验依据.

1 材料和方法

1.1 材料 标本来源: 选取168例结直肠癌标本, 其中40例为2016-5/2016-12华中科技大学同济医学院附属梨园医院结直肠癌手术切除标本, 包括结直肠原发肿瘤组织及配对上(下)切缘正常黏膜组织, 癌旁组织均经病理证实无癌组织侵犯. 所有组织离体后迅速置于液氮, 存于-80℃, 用于Western blot试验, 同时取少许配对组织进行石蜡包埋, 用于免疫组织化学法检测. 其余128例由梨园医院病理科诊断为结直肠癌的石蜡包埋组织, 一起用于免疫组织化学法检测. 所有组织学诊断均由2位病理医师再次确认证实. 其中结肠癌90例, 直肠癌78例; 男性94例, 女性74例, 年龄30-89岁, 平均年龄65.49岁±12.67岁. 按美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟制定的TNM分期标准分为I期14例, II期105例, III期41例, IV期8例; 按肿瘤浸润深度(T), T₁ 6例, T₂ 28例, T₃ 113例, T₄ 21例; 按淋巴结转移(N), N₀ 111例, N₁ 39例, N₂ 18例; 按手术时有无远处转移(M), M₀ 154例, M₁ 14例; 按分化程度, 高分化62例, 中分化74例, 低、未分化32例. 主要试剂: 免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; SHP-2单克隆抗体购自Abcam公司; Western blot试验GAPDH抗体购自杭州贤至生物有限公司; 蛋白MAKER购自北京全式金生物技术有限公司; SHP-2购自Elabscience公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测: 免疫组织化学技术

■ 相关报道

近年来关于SHP-2与肿瘤的关系以及SHP-2在结直肠“炎-癌”中作用的相关重要研究均已被收录在本文中, 这些成果为本文的研究结果提供了理论支持, 更为结直肠癌病因学的研究提供重要思路.

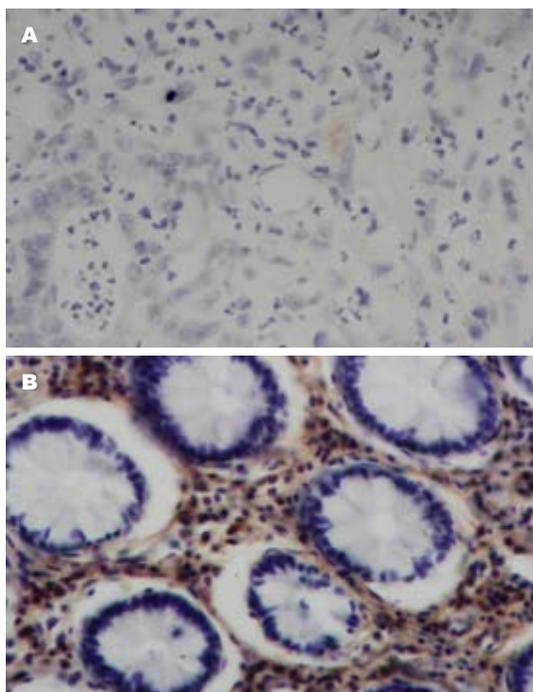


图 1 SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达(SABC, 400 ×)。A: 结直肠癌组织; B: 正常结直肠组织。

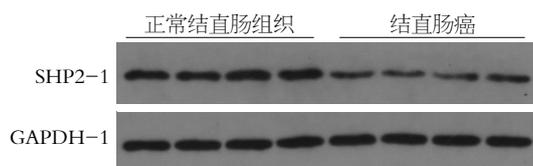


图 2 正常结直肠组织和结直肠癌中SHP-2的Western blot分析。

采用SABC法, 检测168例结直肠癌组织标本, 操作按试剂盒说明书进行。组织切片经脱蜡、水化、加热修复抗原、3%过氧化氢溶液消除内源性过氧化物酶活性, 1:50羊血清封闭液室温封闭抗原15 min, 一抗SHP-2在4℃下孵育过夜, 工作浓度为1:100, 生物素化二抗室温孵育15 min, 滴加ABC复合物, DAB显色, 苏木精对比染色后封片, 光学显微镜下观察, 以PBS替代一抗作为阴性对照。

1.2.2 免疫组织化学结果判定: 根据蛋白在细胞内的定位, 分别以蛋白表达阳性信号强度和阳性表达面积两种观测标准进行综合评分。计数20个高倍视野的免疫组织化学反应着色的细胞, 染色强度积分为: 无染色0分, 染成淡黄色1分, 黄色2分, 棕褐色3分; 染色面积积分为: 着色范围 $\leq 10\%$ 为0分, 10%-25%为1分, 25%-50%为2分, 50%-75%为3分, $>75\%$ 为4分。若两者积分之和 ≥ 3 分则为阳性, 低于3分则为

阴性。结果由两位病理学专家盲法判定。

1.2.3 Western blot方法检测: 用Western blot方法检测40例结直肠癌组织中的SHP-2蛋白, 分别取各组结直肠标本组织, 用适量RIPA裂解液匀浆组织, 测蛋白浓度后, 各样品取50 μg 总蛋白上样电泳, 根据蛋白分子量配制10%的PAGE胶电泳。根据预染Marker显示, 判断目的蛋白得到充分分离后, 停止电泳。取出凝胶根据Marker切下目的条带, 用蒸馏水冲洗, 剪与PAGE凝胶相同大小的PVDF膜和滤纸, 然后用半干式电转的方法将蛋白质转移至PVDF膜上, 5%牛血清白蛋白37℃封闭2 h, 1:200的兔抗SHP-2单克隆抗体中4℃孵育过夜; 生物素标记的羊抗兔IgG中37℃孵育2 h, DAB显色, 见有清晰条带出现即用双蒸水终止显色。所得图像用扫描仪扫描, 应用BandScan图像分析系统测量条带的吸光度值, 将目的蛋白吸光度值与GAPDH的比值作为结果。

统计学处理 采用SPSS17.0软件进行统计分析, 结果用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料采用两个或多个样本率比较的 χ^2 检验, 组间差异比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学方法观察SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达 SHP-2的阳性表达主要位于细胞质, 也有少部分位于细胞核, 结直肠癌组织中SHP-2蛋白表达阳性率为25.6%(43/168)(图1A), 与正常结直肠组织比较(图1B), 结直肠癌组织中SHP-2的表达明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 Western blot方法观察SHP-2在结直肠癌和正常结直肠组织中的表达 SHP-2蛋白的定量采用与GAPDH的蛋白水平相比较的方法进行测量。结直肠癌组织中SHP-2的蛋白水平为 0.2396 ± 0.0655 , 配对正常结直肠组织中SHP-2的蛋白水平为 0.7665 ± 0.1133 , 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.0001$, 图2)。

2.3 SHP-2在结直肠癌组织表达与临床病理特征之间的关系 168例结直肠癌组织中, SHP-2的阳性表达率在低/未分化的患者中较低, 与高分化的患者相比, 差异有统计学意义($P = 0.01$); 在有淋巴结转移的患者中较低, 与无淋巴结转移的患者相比, 差异有统计学意义($P = 0.037$)。而在不同年龄、性别、浸润程度、远

创新亮点

本文检测SHP-2蛋白在人结直肠癌组织中的表达, 并分析其与患者临床病理因素的关系, 为结直肠癌的诊断、预后及治疗药物的开发提供依据。

应用要点

SHP-2在结直肠癌中表达下调, SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究. 相信随着作用机制的不断明确, SHP-2将会成为一个新的抗肿瘤药物的作用靶点.

表 1 SHP-2在结直肠癌组织表达与临床意义 n(%)

分组	n	SHP-2的表达	P值
性别			0.463
男	94	22(23.4)	
女	74	21(28.4)	
年龄(岁)			0.282
<60	90	20(22.2)	
≥6	78	23(29.5)	
分化程度			0.296
高分化	62	21(33.9)	
中分化	74	19(25.7)	
低、未分化	32	3(9.4)	0.01
浸润程度			0.912
T ₁	6	2(33.3)	
T ₂	28	10(35.7)	
T ₃	113	25(22.1)	0.523
T ₄	21	6(28.6)	0.822
淋巴结转移			0.037
阴性	111	34(30.6)	
阳性	57	9(15.8)	
远处转移			0.709
无	154	40(26.0)	
有	14	3(21.4)	
TNM分期			0.477
I	14	5(35.7)	
II	105	28(26.7)	
III	41	8(19.5)	0.218
IV	8	2(25.0)	0.604

处转移、TNM分期间, SHP-2的表达差异无统计学意义(表1).

3 讨论

全球每年有超过120万的结直肠癌新发病例, 其中大约20%具有家族遗传史, 其他则与吸烟、过量饮酒、多食红肉等不良生活习惯, 以及肠道的共生菌、病原体和慢性肠道炎症有关, 其中由慢性炎症诱发的结直肠癌近几年受到广泛关注^[7-9]. 菌群失调、组织损伤及坏死产物均能激活免疫细胞中核因子-κB通路, 使其持续活化, 后者能继续刺激肿瘤微环境中的免疫细胞产生过多的细胞因子; 而过多的细胞因子、趋化因子及活性氧等则诱发了细胞的DNA突变, 这些细胞在慢性炎症作用下通过抑制凋亡、加速增殖, 最终导致了肿瘤的发生^[10-12].

SHP-2属于PTPase家族成员之一, 有两个SH2功能域和一个PTP功能域, 其中SH2功能

域是与酪氨酸磷酸蛋白质的结合位点, 两者结合后使PTP酶激活, 从而作为如PDGF、EGF、IGF-1等多种生长因子胞外刺激因子的下游信号分子, 参与信号转导^[13-15]. 有研究^[16-18]表明, SHP-2能够正向调控ERK/MAPK通路的激活, 从而促进细胞增殖或调控细胞分化. 同时, SHP-2能够通过JAK1/2及STAT3的去磷酸化, 负向调控JAK/STAT3通路的功能, 抑制STAT3的激活^[19-21]. 因为ERK和STAT3两者都可以与正向调控细胞的增殖、分化和存活, 所以肠组织中SHP-2可通过这两条通路, 影响了肠上皮细胞的增殖分化, 调节肠道炎症的发生, 同时能够被多种化合物激活, 调控结直肠癌的起始与进展. 因此, SHP-2与炎症和肿瘤均有密切联系.

近年来, SHP-2突变在白血病、实体瘤和努南综合征中陆续被发现, 是最早被定义为癌基因的酪氨酸磷酸酶^[22-24]. Tao等^[25]发现, 在宫颈癌中, SHP-2的阳性表达与人乳头状瘤病毒的感染显著相关. Tang等^[26]发现, 在非小细胞肺癌中, SHP-2的表达与淋巴结转移密切相关, 机制可能是通过血管再生和淋巴系统促进侵袭和转移. 但是, SHP-2作为癌基因被广泛认可的同时, 也有很多研究发现了SHP-2的抑癌功能, Toso等^[27]发现, 在前列腺癌中, SHP-2与抑癌蛋白PTEN正向相关, 通过下调JAK/STAT3通路的活性发挥抑癌功能; Bard-Chapeau等^[28]亦发现, SHP-2在肝细胞中对STAT3有重要的负调控作用, 在肝细胞中敲除SHP-2可导致STAT3磷酸化水平明显增高, 使肝脏中的炎症信号增强, 从而推动了炎症引发的肝癌形成. 这说明在不同的遗传学背景及组织器官中, SHP-2对肿瘤发生发展的调控功能不同.

近几年来, 越来越多的学者关注SHP-2在结直肠癌中的表达. Chang等^[29]研究发现, SHP-2在结直肠癌中的低表达与高死亡率等不良预后相关, 提示SHP-2在结直肠癌中发挥抑癌功能. Cai等^[30]研究表明, 在结直肠癌细胞株、动物组织和临床样本中, SHP-2表达均降低, 并与肿瘤的恶性程度密切相关, 浸润程度较深的患者, SHP-2的阳性表达率明显降低. 本实验研究发现: 与正常结直肠组织比较, SHP-2在结直肠癌中表达明显下调. 同时, SHP-2的表达与结直肠癌的分化程度和淋巴结转移密切相关, 在分化程度较低及出现淋巴结转移的患

者中, SHP-2的阳性表达率明显降低。

总之, SHP-2在结直肠癌中表达下调, SHP-2可能通过ERK/MAPK通路和JAK/STAT3通路来发挥抑癌作用, 但具体信号通路有待进一步研究。相信随着作用机制的不断明确, SHP-2将会成为一个新的抗肿瘤药物的作用靶点。

4 参考文献

- 1 Douaier J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatisse O, Are C. Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J Surg Oncol* 2017; 115: 619-630 [PMID: 28194798 DOI: 10.1002/jso.24578]
- 2 张玥, 石菊芳, 黄慧瑶, 任建松, 李霓, 代敏. 中国人群结直肠癌疾病负担分析. *中华流行病学杂志* 2015; 36: 709-714
- 3 Zhang F, Liu X, Chen C, Zhu J, Yu Z, Xie J, Xie L, Bai H, Zhang Y, Fang X, Gu H, Wang C, Weng W, Zhang CC, Chen GQ, Liang A, Zheng J. CD244 maintains the proliferation ability of leukemia initiating cells through SHP-2/p27(kip1) signaling. *Haematologica* 2017; 102: 707-718 [PMID: 28126968 DOI: 10.3324/haematol.2016.151555]
- 4 Coulombe G, Rivard N. New and Unexpected Biological Functions for the Src-Homology 2 Domain-Containing Phosphatase SHP-2 in the Gastrointestinal Tract. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2: 11-21 [PMID: 28174704 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2015.11.001]
- 5 何玲娟, 程洪强, 柯越海, 王临润. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2在肺癌中作用的研究进展. *中国药理学与毒理学杂志* 2016; 30: 82-86
- 6 Sausgruber N, Coissieux MM, Britschgi A, Wyckoff J, Aceto N, Leroy C, Stadler MB, Voshol H, Bonenfant D, Bentires-Alj M. Tyrosine phosphatase SHP2 increases cell motility in triple-negative breast cancer through the activation of SRC-family kinases. *Oncogene* 2015; 34: 2272-2278 [PMID: 24931162 DOI: 10.1038/onc.2014.170]
- 7 黄岩, 王洁, 朱江波, 常文军, 陆一鸣. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2在结直肠“炎-癌”中的作用. *生命的化学* 2016; 36: 146-150
- 8 Amitay EL, Werner S, Vital M, Pieper DH, Höfler D, Gierse IJ, Butt J, Balavarca Y, Cuk K, Brenner H. Fusobacterium and colorectal cancer: Causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. *Carcinogenesis* 2017 Jun 5. [Epub ahead of print] [PMID: 28582482 DOI: 10.1093/carcin/bgx053]
- 9 Yamashita H, Kotani T, Park JH, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Ku Y, Matozaki T. Role of the protein tyrosine phosphatase Shp2 in homeostasis of the intestinal epithelium. *PLoS One* 2014; 9: e92904 [PMID: 24675817 DOI: 10.1371/journal.pone.0092904]
- 10 Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell* 2009; 139: 693-706 [PMID: 19878981 DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.014]
- 11 Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 749-759

- 12 [PMID: 16175180 DOI: 10.1038/nri1703]
- 12 Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15: 103-113 [PMID: 19185845 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.001]
- 13 Agazie YM, Hayman MJ. Molecular mechanism for a role of SHP2 in epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7875-7886 [PMID: 14560030 DOI: 10.1128/MCB.23.21.7875-7886.2003]
- 14 Hu Z, Fang H, Wang X, Chen D, Chen Z, Wang S. Overexpression of SHP2 tyrosine phosphatase promotes the tumorigenesis of breast carcinoma. *Oncol Rep* 2014; 32: 205-212 [PMID: 24858400 DOI: 10.3892/or.2014.3201]
- 15 胡中倩, 张焱敏. 蛋白酪氨酸磷酸酶SHP-2基因及其与实体瘤关系. *转化医学杂志* 2013; 2: 113-116
- 16 Mohi MG, Neel BG. The role of Shp2 (PTPN11) in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17: 23-30 [PMID: 17227708 DOI: 10.1016/j.gde.2006.12.011]
- 17 Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, Delisle MB. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 1061-1065 [PMID: 28328117 DOI: 10.1002/ajmg.a.38108]
- 18 Heuberger J, Kosel F, Qi J, Grossmann KS, Rajewsky K, Birchmeier W. Shp2/MAPK signaling controls goblet/paneth cell fate decisions in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 3472-3477 [PMID: 24550486 DOI: 10.1073/pnas.1309342111]
- 19 Sturla LM, Zinn PO, Ng K, Nitta M, Kozono D, Chen CC, Kasper EM. Src homology domain-containing phosphatase 2 suppresses cellular senescence in glioblastoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 1235-1243 [PMID: 21934682 DOI: 10.1038/bjc.2011.345]
- 20 Zhang W, Chan RJ, Chen H, Yang Z, He Y, Zhang X, Luo Y, Yin F, Moh A, Miller LC, Payne RM, Zhang ZY, Fu XY, Shou W. Negative regulation of Stat3 by activating PTPN11 mutants contributes to the pathogenesis of Noonan syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia. *J Biol Chem* 2009; 284: 22353-22363 [PMID: 19509418 DOI: 10.1074/jbc.M109.020495]
- 21 Zheng H, Li S, Hsu P, Qu CK. Induction of a tumor-associated activating mutation in protein tyrosine phosphatase Ptpn11 (Shp2) enhances mitochondrial metabolism, leading to oxidative stress and senescence. *J Biol Chem* 2013; 288: 25727-25738 [PMID: 23884424 DOI: 10.1074/jbc.M113.462291]
- 22 Zhu HH, Luo X, Zhang K, Cui J, Zhao H, Ji Z, Zhou Z, Yao J, Zeng L, Ji K, Gao WQ, Zhang ZY, Feng GS. Shp2 and Pten have antagonistic roles in myeloproliferation but cooperate to promote erythropoiesis in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 13342-13347 [PMID: 26460004 DOI: 10.1073/pnas.1507599112]
- 23 Hu ZQ, Ma R, Zhang CM, Li J, Li L, Hu ZT, Gao QI, Li WM. Expression and clinical significance of tyrosine phosphatase SHP2 in thyroid carcinoma.

■名词解释

SHP-2: 为蛋白酪氨酸磷酸酶, 由人PTPN11基因编码。在不同的细胞类型中, SHP-2能在生长因子、细胞因子的作用下激活ERK/MAPK通路, 也能够抑制JAK/STAT3通路。SHP-2通过调控这两条通路, 发挥了不同甚至相反的作用。

同行评价

本文探讨了SHp-2在人结直肠癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系,设计合理,文笔流畅,统计学应用恰当,具有一定的科学性、创新性和可读性.

24 Oncol Lett 2015; 10: 1507-1512 [PMID: 26622699 DOI: 10.3892/ol.2015.3479]

24 张洁, 张飞, 牛瑞芳. SHP-2在肿瘤中的研究进展. 天津医科大学学报 2015; 21: 269-271

25 Tao XH, Shen JG, Pan WL, Dong YE, Meng Q, Honn KV, Jin R. Significance of SHP-1 and SHP-2 expression in human papillomavirus infected Condyloma acuminatum and cervical cancer. *Pathol Oncol Res* 2008; 14: 365-371 [PMID: 18543080 DOI: 10.1007/s12253-008-9065-5]

26 Tang C, Luo D, Yang H, Wang Q, Zhang R, Liu G, Zhou X. Expression of SHP2 and related markers in non-small cell lung cancer: a tissue microarray study of 80 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 386-394 [PMID: 23343958 DOI: 10.1097/PAI.0b013e31827da3f9]

27 Toso A, Revandkar A, Di Mitri D, Guccini I, Proietti M, Sarti M, Pinton S, Zhang J, Kalathur M, Civenni G, Jarrossay D, Montani E, Marini C, Garcia-Escudero R, Scanziani E, Grassi F, Pandolfi PP, Catapano CV, Alimonti A. Enhancing chemotherapy efficacy in Pten-deficient prostate tumors by activating the senescence-associated antitumor immunity. *Cell Rep* 2014; 9: 75-89 [PMID: 25263564 DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.044]

28 Bard-Chapeau EA, Li S, Ding J, Zhang SS, Zhu HH, Princen F, Fang DD, Han T, Bailly-Maitre B, Poli V, Varki NM, Wang H, Feng GS. Ptpn11/Shp2 acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Cell* 2011; 19: 629-639 [PMID: 21575863 DOI: 10.1016/j.ccr.2011.03.023]

29 Chang W, Gao X, Han Y, Du Y, Liu Q, Wang L, Tan X, Zhang Q, Liu Y, Zhu Y, Yu Y, Fan X, Zhang H, Zhou W, Wang J, Fu C, Cao G. Gene expression profiling-derived immunohistochemistry signature with high prognostic value in colorectal carcinoma. *Gut* 2014; 63: 1457-1467 [PMID: 24173294 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305475]

30 Cai P, Guo W, Yuan H, Li Q, Wang W, Sun Y, Li X, Gu Y. Expression and clinical significance of tyrosine phosphatase SHP-2 in colon cancer. *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 285-290 [PMID: 24439672 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.10.012]

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, T1/2不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax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; lbid, 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.

KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢研究现状

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜

刘亮, 长江大学第一临床医学院 长江大学附属第一医院
湖北省荆州市 434000黄劲柏, 荆州市第一人民医院放射科 湖北省荆州市
434000

邱大胜, 湖北省肿瘤医院PET/CT中心 湖北省武汉市 430079

刘亮, 住院医师, 主要从事分子影像学方面的研究.

作者贡献分布: 刘亮负责综述; 黄劲柏与邱大胜负责审核.

通讯作者: 邱大胜, 主任医师, 430079, 湖北省武汉市洪山区
卓刀泉南路116号, 湖北省肿瘤医院PET/CT中心.
hbpetct@163.com

收稿日期: 2017-03-31

修回日期: 2017-06-19

接受日期: 2017-06-27

在线出版日期: 2017-08-08

Association between KRAS/BRAF gene and glucose metabolism in colon cancer

Liang Liu, Jin-Bai Huang, Da-Sheng Qiu

Liang Liu, First Clinical Medical College of Yangtze
University; the First Affiliated Hospital of Yangtze
University, Jingzhou 434000, Hubei Province, ChinaJin-Bai Huang, Department of Radiology, the First
People's Hospital of Jingzhou City, Jingzhou 434000,
Hubei Province, ChinaDa-Sheng Qiu, PET/CT Center of Hubei Cancer
Hospital, Wuhan 430079, Hubei Province, ChinaCorrespondence to: Da-Sheng Qiu, Chief Physician, PET/
CT Center of Hubei Cancer Hospital, 116 Zhuodaoquan
South Road, Hongshan District, Wuhan 430079, Hubei
Province, China. hbpetct@163.com

Received: 2017-03-31

Revised: 2017-06-19

Accepted: 2017-06-27

Published online: 2017-08-08

Abstract

Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT), a diagnostic tool to evaluate glucose metabolic activity by measuring accumulation of FDG (¹⁸F-fluorodeoxy glucose, an analogue of glucose), can be used for detecting tumors, monitoring treatment response and predicting patients' prognosis in colon cancer. KRAS/BRAF gene test has been used to determine the choice of target therapy for colon cancer and to predict its prognosis. It has been reported that FDG-PET/CT has a potential in predicting mutational status and therefore may play an important role in determining therapeutic strategies by non-invasively predicting treatment response to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy. However, it is inconclusive whether KRAS/BRAF gene mutation correlates with glucose metabolism detected by PET/CT in colon cancer. In this review, we summarize the current findings discussing the underlying mechanisms between glucose metabolism and KRAS/BRAF gene mutation in colon cancer.

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

Key Words: Colon cancer; KRAS/BRAF gene; PET/CT; GLUT-1

Liu L, Huang JB, Qiu DS. Association between KRAS/BRAF gene and glucose metabolism in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2045-2050
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2045.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2045>

背景资料

结肠癌是我国消化系统常见的恶性肿瘤之一, 发病率年均上升3%-4%。结肠癌发病与基因突变关系密切, KRAS/BRAF基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义, 有文献报道¹⁸F-FDG-PET/CT作为一种无创的检查方式, 能预测结肠癌KRAS/BRAF突变状态, 从而为临床提供重要参考。

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

■ 研究前沿

¹⁸F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段,对预测结肠癌KRAS/BRAF基因状态具有重要价值.然而FDG-PET/CT显像预测结肠癌KRAS/BRAF突变准确性在60%左右,且与研究对象、实验方法有密切相关,是否存在其他基因影响RAS-RAF-MAPK通路传导尚未可知,现有研究对FDG-PET/CT显像预测结肠癌KRAS/BRAF突变尚有争议,尚需大样本研究及探索FDG-PET参数来提高FDG-PET/CT显像预测结肠癌KRAS/BRAF突变的准确性,从而为结肠癌(colorectal cancer, CRC)的靶向治疗及预后提供重要参考.

摘要

正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)显像可用于结肠癌的诊断、监测疗效和预后评估.¹⁸F标记葡萄糖(2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG)是PET/CT常用显像剂,可以反映结肠癌活体组织葡萄糖代谢. KRAS/BRAF基因检测常用于结肠癌靶向治疗方案的选择及评估其治疗效果. 文献报道¹⁸F-FDG-PET/CT显像可预测结肠癌KRAS/BRAF基因状态,能以无创的方式预测结肠癌表皮生长因子受体靶向治疗效果. 目前国内有关KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢的研究相对较少,本文结合近期的相关文献进行概述.

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

关键词: 结肠癌; KRAS/BRAF基因; 正电子发射断层扫描; 葡萄糖转运体-1

核心提要: KRAS/BRAF基因检测对结肠癌的治疗及判断预后具有重要意义,肿瘤细胞微环境(低糖或低氧)与KRAS/BRAF突变以及FDG摄取存在明显相关性,¹⁸F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段,对预测结肠癌KRAS/BRAF基因状态具有重要意义,从而为临床提供重要参考.

刘亮, 黄劲柏, 邱大胜. KRAS/BRAF基因与结肠癌糖代谢研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2045-2050 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2045.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i22.2045>

0 引言

结肠癌是我国消化系统常见的恶性肿瘤之一,发病率年均上升3%-4%. 目前,我国结肠癌发病率虽然低于欧美发达国家,但我国结肠癌发病和死亡例数均居第1位,分别占世界发病和死亡总例数的18.6%和20.1%^[1]. 结肠癌发病与基因突变关系密切,研究^[2,3]表明左半结肠癌与抑癌基因(例如APC、P53)的失活和KRAS基因突变等相关,而右半结肠癌与癌基因激活、BRAF基因突变、CpG岛甲基化表型等相关. KRAS/BRAF基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义,¹⁸F标记葡萄糖(2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG)-正电子发射断层成像术(positron

emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)作为一种无创的检查方式,能准确的反映活体结肠癌组织葡萄糖代谢,对结肠癌的诊断、分期、判断预后和评估疗效有其不可替代的优势,本文就KRAS/BRAF突变与结肠癌糖代谢相关性的研究近况作简要概述.

1 KRAS/BRAF基因

RAS基因是由Robert Weinberg从人类膀胱肿瘤中分离的首个癌基因,活化的Ras导致丝裂酶原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的活化,进而调控细胞的生长与分化,目前RAS-RAF-MAPK通路了解的最为清楚^[4]. RAS基因包括HRAS、KRAS、NRAS,其中KRAS突变与人类表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)级联反应相关,并且与结肠癌(colorectal cancer, CRC)和非小细胞肺癌的发生发展有关^[5-7]. CRC的KRAS突变多位于第12、13位,以腺癌和黏液腺癌多见^[8,9]. RAF是RAS的下游基因,RAF激活对多种肿瘤的发生、发展产生重要影响,如结肠直肠癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、卵巢癌、肺癌^[10-14]. RAF家族包括丝氨酸/苏氨酸激酶(ARAF、BRAF及CRAF),RAF突变以BRAF常见,BRAF突变常见于V600E位点^[15,16]. KRAS/BRAF突变导致RAS-RAF-MAPK通路传导异常,引起细胞过度增殖和分化而诱发肿瘤,并对肿瘤的增殖、侵袭和转移发挥重要作用. 因此KRAS/BRAF突变会影响CRC的靶向治疗效果^[17-19].

2 KRAS/BRAF基因检测与CRC的靶向治疗

结肠癌的治疗以手术为主、放化疗为辅,而抗EGFR靶向治疗是目前的研究热点. 研究^[20]表明,西妥昔单抗可尝试作为一线药辅助治疗CRC,并可增加KRAS基因野生型CRC的化疗效果,然而对于KRAS突变型CRC,目前还没有疗效较好的靶向药物^[21],2016版美国国立综合癌症网络指南推荐对于初始可切除RAS野生型转移性结肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)术前使用新辅助化疗. 文献^[22]报道BRAF基因的突变率为23%,与KRAS基因突变相比,BRAF基因突变常见于尚未发生远处转移的结肠癌,以II、III期CRC患者多见,BRAF突变型CRC的恶性程度高、淋巴结转移率和

局部晚期发生率高^[23]。PETACC-3研究检测了1404例Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者的KRAS/BRAF突变结果显示, KRAS/BRAF突变型患者的总生存率比野生型患者差。故KRAS/BRAF基因检测对于评估抗EGFR抗体生物靶向治疗的选择及其远期疗效评估具有指导意义^[24-27], 然而KRAS/BRAF基因检测除了与KRAS/BRAF突变的异质性^[28,29]相关外, 还与受检标本密切相关, 而用于KRAS/BRAF基因检测的标本源于活检或手术, 且转移性CRC的检测样本不容易获取。此外组织切片的目标DNA含量较低对KRAS/BRAF基因检测结果亦有重要影响。因此, 能有效反映CRC活体组织KRAS/BRAF基因状态的无创检查对CRC靶向治疗具有重要价值, 研究^[30,31]表明结肠癌¹⁸F-FDG的摄取及KRAS/BRAF的状态明显相关, 这表明KRAS/BRAF突变与结肠癌糖代谢密切相关。

3 结肠癌PET/CT显像与KRAS/BRAF突变

PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 能更好从形态学和功能学为疾病诊断提供重要信息, 已被广泛用于肿瘤的诊断、监测、分期、再分期以及疗效评估^[32,33]。正电子核素¹⁸F-FDG是PET/CT显像常用的显像剂, 能准确地从分子水平上反映CRC葡萄糖代谢。文献^[34]报道¹⁸F-FDG-PET/CT显像对CRC转移灶的术前评估和术后随访具有重要价值, 可以减少无意义的开腹手术, 有助于发现隐匿的转移灶并制定相应手术范围, 为根治性切除提供依据。¹⁸F-FDG-PET/CT显像常用的观察指标是最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax), SUVmax的高低主要与细胞膜表面的葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)数量及己糖激酶有关。肿瘤细胞增殖迅速, 通过加强糖酵解来增加能量供给, 即沃伯格效应(Warburg effect)^[35]。肿瘤细胞GLUT-1的过度表达可以促进葡萄糖的吸收, 为沃伯格效应提供了大量能量底物。GLUT-1最早从人红细胞膜中提取的葡萄糖转运蛋白, 是葡萄糖转运蛋白的亚型之一, 其广泛分布于所有组织的细胞膜, 是转运葡萄糖的主要载体。研究^[36-39]表明GLUT-1在多种肿瘤过度表达, 如结肠癌、肝癌、胰腺癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌等。GLUT-1表达受抑制时, 通过介导EGFR、MAPK信号途径导致细胞分化减少、

葡萄糖摄取减低、细胞运动和侵袭减弱^[40]。当EGFR的配体受抑制时, GLUT-1的表达及葡萄糖摄取均降低^[41]。研究^[42]表明缺氧、KRAS突变与GLUT-1表达存在协同交互作用: 结肠癌细胞系在缺氧状态下, KRAS突变通过PI3K信号路径使缺氧耐受因子-1 α 的表达增加。缺氧同样会导致KRAS突变增加, 这表明缺氧与KRAS突变可能存在反馈机制^[43]。此外, 缺氧通过介导缺氧耐受因子-1 α 增加GLUT-1表达^[44], 亦有研究^[45,46]表明KRAS突变型CRC细胞在含氧量正常的情况下通过GLUT-1表达上调来增加¹⁸F-FDG的摄取。研究^[30]表明GLUT-1的表达与¹⁸F-FDG的摄取及KRAS/BRAF的状态明显相关而与己糖激酶II无明显相关。此外, 有学者通过对结直肠癌细胞系进行体外研究^[47]表明肿瘤细胞的低糖环境促使KRAS、BRAF突变进而促进GLUT-1表达及葡萄糖摄取, 结肠癌细胞¹⁸F-FDG-PET/CT显像检出癌前病变进展的时间与KRAS或BRAF突变的时间一致, 这表明结肠癌细胞葡萄糖摄取与KRAS或BRAF突变存在相关性。曾有学者对50例行PET/CT检查的CRC患者进行回顾性分析^[30], 他们发现与KRAS/BRAF野生型相比, KRAS/BRAF突变型患者原发灶SUVmax更高, 当以13或14作为SUVmax的临界值时, ¹⁸F-FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变的准确率可达75%。Lee等^[48]研究表明SUVmax及SUV_{peak}可以预测KRAS突变及淋巴结转移, 但受到炎症的影响。研究^[31]表明SUVmax及TW40%(40% threshold level for maximal uptake of tumor width)可以预测KRAS突变, SUVmax预测结肠癌突变较准确而TW40%预测结肠癌突变较准确。Cho等^[49]研究表明较高的FDG指数(SUVmax、总病灶糖酵解)可以预测KRAS突变状态。Kawada等^[50]研究表明转移性结肠癌FDG摄取与KRAS突变状态有关, ¹⁸F-FDG-PET/CT显像有助于预测转移性结肠癌KRAS突变状态并对其进行治疗决策产生影响。亦有文献^[51]报道¹⁸F-FDG-PET/CT显像可以反映结肠癌及非小细胞肺癌KRAS突变状态。综上, KRAS/BRAF突变可通过GLUT-1影响活体结肠癌组织SUVmax, ¹⁸F-FDG-PET/CT有可能成为反映活体组织结肠癌突变状态有效的无创检查方式, 从而为结肠癌的治疗和预后提供重要参考。

■ 相关报道

有学者通过对结直肠癌细胞系进行体外研究表明肿瘤细胞的低糖环境促使KRAS、BRAF突变进而促进葡萄糖转运体-1表达及葡萄糖摄取, 结肠癌细胞¹⁸F-FDG-PET/CT显像检出癌前病变进展的时间与KRAS或BRAF突变的时间一致, 这表明结肠癌细胞葡萄糖摄取与KRAS或BRAF突变存在相关性。曾有学者对50例行PET/CT检查的CRC患者进行回顾性分析, 他们发现与KRAS/BRAF野生型相比, KRAS/BRAF突变型患者原发灶最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax)更高, 当以13或14作为SUVmax的临界值时, ¹⁸F-FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变的准确率可达75%。

■ 创新盘点

本文结合近期文献, 对KRAS/BRAF基因背景、CRC活体组织KRAS/BRAF基因状态的无创检查对CRC靶向治疗必要性以及¹⁸F-FDG-PET/CT反映活体组织结肠癌突变状态的机制和有效性进行了分析。

4 展望

KRAS/BRAF基因检测对结肠癌的治疗及判断预后具有重要意义, 肿瘤细胞微环境(低糖或低氧)与KRAS/BRAF突变以及FDG摄取存在明显相关性, ¹⁸F-FDG-PET/CT显像作为一种无创的检查手段, 对预测结直肠癌KRAS/BRAF基因状态具有重要价值. 然而FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变准确性在60%左右, 且与研究对象、实验方法有密切相关, 是否存在其他基因影响RAS-RAF-MAPK通路传导尚未可知, 现有研究对FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变尚有争议, 尚需大样本研究及探索FDG-PET参数来提高FDG-PET/CT显像预测结直肠癌KRAS/BRAF突变的准确性, 从而为CRC的靶向治疗及预后提供重要参考. 在倡导针对肿瘤精准医疗的时代背景下, 探讨结肠癌PET/CT显像SUVmax与KRAS/BRAF突变状态的内在联系对于结肠癌的精准医疗具有重要意义。

5 参考文献

- 1 郑树, 张苏展, 黄彦钦. 结直肠癌研究30年回顾和现状. 实用肿瘤杂志 2016; 31: 2-5
- 2 Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, Maus MK, Antoniotti C, Langer C, Scherer SJ, Müller T, Hurwitz HI, Saltz L, Falcone A, Lenz HJ. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: pii dju427 [PMID: 25713148 DOI: 10.1093/jnci/dju427]
- 3 Yang J, Du XL, Li ST, Wang BY, Wu YY, Chen ZL, Lv M, Shen YW, Wang X, Dong DF, Li D, Wang F, Li EX, Yi M, Yang J. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. *PLoS One* 2016; 11: e0167540 [PMID: 27936129 DOI: 10.1371/journal.pone.0167540]
- 4 Semrad TJ, Kim EJ. Molecular testing to optimize therapeutic decision making in advanced colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: S11-S20 [PMID: 27034809 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.094]
- 5 Xiong J, He M, Hansen K, Jackson CL, Breese V, Quddus MR, Sung CJ, Lomme MM, Lawrence WD. The clinical significance of K-ras mutation in endometrial "surface epithelial changes" and their associated endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 163-168 [PMID: 27154241 DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.001]
- 6 Marabese M, Ganzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, Macerelli M, Bettini A, Lauricella C, Floriani I, Farina G, Longo F, Bonomi L, Fabbri MA, Veronese S, Marsoni S, Broggin M, Rulli E. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients

treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget* 2015; 6: 34014-34022 [PMID: 26416458 DOI: 10.18632/oncotarget.5607]

- 7 Blumenschein GR, Smit EF, Planchard D, Kim DW, Cadranel J, De Pas T, Dumphy F, Udud K, Ahn MJ, Hanna NH, Kim JH, Mazieres J, Kim SW, Baas P, Rappold E, Redhu S, Puski A, Wu FS, Jänne PA. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) †. *Ann Oncol* 2015; 26: 894-901 [PMID: 25722381 DOI: 10.1093/annonc/mdv072]
- 8 Krajnović M, Marković B, Knežević-Ušaj S, Nikolić I, Stanojević M, Nikolić V, Šiljić M, Jovanović Čupić S, Dimitrijević B. Locally advanced rectal cancers with simultaneous occurrence of KRAS mutation and high VEGF expression show invasive characteristics. *Pathol Res Pract* 2016; 212: 598-603 [PMID: 27184911 DOI: 10.1016/j.prp.2016.02.018]
- 9 Lou E, D'Souza D, Nelson AC. Therapeutic Response of Metastatic Colorectal Cancer Harboring a KRAS Missense Mutation After Combination Chemotherapy With the EGFR Inhibitor Panitumumab. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 427-432 [PMID: 28404754 DOI: 10.6004/jccn.2017.0043]
- 10 Hertzman Johansson C, Egyhazi Brage S. BRAF inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2014; 142: 176-182 [PMID: 24325952 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.011]
- 11 Pereira AA, Rego JF, Morris V, Overman MJ, Eng C, Garrett CR, Boutin AT, Ferrarotto R, Lee M, Jiang ZQ, Hoff PM, Vauthey JN, Vilar E, Maru D, Kopetz S. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 424-428 [PMID: 25535726 DOI: 10.1038/bjc.2014.619]
- 12 Nakayama N, Nakayama K, Yeasmin S, Ishibashi M, Katagiri A, Iida K, Fukumoto M, Miyazaki K. KRAS or BRAF mutation status is a useful predictor of sensitivity to MEK inhibition in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 2020-2028 [PMID: 19018267 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604783]
- 13 Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, Søreide JA, Javle M, Nordgård O, Smaaland R. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Oncol* 2016; 10: 635-643 [PMID: 26725968 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.11.012]
- 14 Guan JL, Zhong WZ, An SJ, Yang JJ, Su J, Chen ZH, Yan HH, Chen ZY, Huang ZM, Zhang XC, Nie Q, Wu YL. KRAS mutation in patients with lung cancer: a predictor for poor prognosis but not for EGFR-TKIs or chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1381-1388 [PMID: 23208128 DOI: 10.1245/s10434-012-2754-z]
- 15 Tuttle SE, Lucas JG, Bucci DM, Schlom J, Primus J. Distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma: an immunohistochemical approach using a panel of monoclonal antibodies. *J Surg Oncol* 1990; 45: 72-78 [PMID: 2214794 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2246]

- 16 Asl JM, Almasi S, Tabatabaiefar MA. High frequency of BRAF proto-oncogene hot spot mutation V600E in cohort of colorectal cancer patients from Ahvaz City, southwest Iran. *Pak J Biol Sci* 2014; 17: 565-569 [PMID: 25911848 DOI: 10.3923/pjbs.2014.565.569]
- 17 De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Taberero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762 [PMID: 20619739 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3]
- 18 Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2014; 53: 852-864 [PMID: 24666267 DOI: 10.3109/0284186X.2014.895036]
- 19 Chen J, Guo F, Shi X, Zhang L, Zhang A, Jin H, He Y. BRAF V600E mutation and KRAS codon 13 mutations predict poor survival in Chinese colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 802 [PMID: 25367198 DOI: 10.1186/1471-2407-14-802]
- 20 Chen KH, Shao YY, Chen HM, Lin YL, Lin ZZ, Lai MS, Cheng AL, Yeh KH. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16: 327 [PMID: 27221731 DOI: 10.1186/s12885-016-2358-2]
- 21 Wang J, Hu K, Guo J, Cheng F, Lv J, Jiang W, Lu W, Liu J, Pang X, Liu M. Suppression of KRas-mutant cancer through the combined inhibition of KRAS with PLK1 and ROCK. *Nat Commun* 2016; 7: 11363 [PMID: 27193833 DOI: 10.1038/ncomms11363]
- 22 Birgisson H, Edlund K, Wallin U, Pahlman L, Kultima HG, Mayrhofer M, Micke P, Isaksson A, Botling J, Glimelius B, Sundström M. Microsatellite instability and mutations in BRAF and KRAS are significant predictors of disseminated disease in colon cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 125 [PMID: 25884297 DOI: 10.1186/s12885-015-1144-x]
- 23 Summers MG, Smith CG, Maughan TS, Kaplan R, Escott-Price V, Cheadle JP. BRAF and NRAS Locus-Specific Variants Have Different Outcomes on Survival to Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 2742-2749 [PMID: 27815357 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1541]
- 24 Health Quality Ontario. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10: 1-49 [PMID: 23074403]
- 25 Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, Suzuki T, Gamoh M, Mori T, Komine K, Iwama N, Kato S, Ishioka C. Clinical usefulness of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations as predictive markers of cetuximab efficacy in irinotecan- and oxaliplatin-refractory Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 670-677 [PMID: 22638623 DOI: 10.1007/s10147-012-0422-8]
- 26 Barone C, Pinto C, Normanno N, Capussotti L, Cognetti F, Falcone A, Mantovani L. KRAS early testing: consensus initiative and cost-effectiveness evaluation for metastatic colorectal patients in an Italian setting. *PLoS One* 2014; 9: e85897 [PMID: 24465771 DOI: 10.1371/journal.pone.0085897]
- 27 Herr R, Brummer T. BRAF inhibitors in colorectal cancer: Toward a differentiation therapy? *Mol Cell Oncol* 2015; 2: e1002709 [PMID: 27308494 DOI: 10.1080/23723556.2014.1002709]
- 28 Albanese I, Scibetta AG, Migliavacca M, Russo A, Bazan V, Tomasino RM, Colomba P, Tagliavia M, La Farina M. Heterogeneity within and between primary colorectal carcinomas and matched metastases as revealed by analysis of Ki-ras and p53 mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 784-791 [PMID: 15541358 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.111]
- 29 Molinari F, Martin V, Saletti P, De Dosso S, Spitale A, Camponovo A, Bordoni A, Crippa S, Mazzucchelli L, Frattini M. Differing deregulation of EGFR and downstream proteins in primary colorectal cancer and related metastatic sites may be clinically relevant. *Br J Cancer* 2009; 100: 1087-1094 [PMID: 19293803 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604848]
- 30 Kawada K, Nakamoto Y, Kawada M, Hida K, Matsumoto T, Murakami T, Hasegawa S, Togashi K, Sakai Y. Relationship between 18F-fluorodeoxyglucose accumulation and KRAS/BRAF mutations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1696-1703 [PMID: 22282467 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1909]
- 31 Chen SW, Chiang HC, Chen WT, Hsieh TC, Yen KY, Chiang SF, Kao CH. Correlation between PET/CT parameters and KRAS expression in colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 685-689 [PMID: 24978328 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000481]
- 32 Engelmann BE, Loft A, Kjær A, Nielsen HJ, Berthelsen AK, Binderup T, Brinch K, Brüner N, Gerds TA, Høyer-Hansen G, Kristensen MH, Kurt EY, Latocha JE, Lindblom G, Sloth C, Højgaard L. Positron emission tomography/computed tomography for optimized colon cancer staging and follow up. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 191-201 [PMID: 24286594 DOI: 10.3109/00365521.2013.863967]
- 33 Engelmann BE, Loft A, Kjær A, Nielsen HJ, Gerds TA, Benzon EV, Brüner N, Christensen IJ, Hansson SH, Holländer NH, Kristensen MH, Löfgren J, Markova E, Sloth C, Højgaard L. Positron emission tomography/computed tomography and biomarkers for early treatment response evaluation in metastatic colon cancer. *Oncologist* 2014; 19: 164-172 [PMID: 24451199 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0229]
- 34 Briggs RH, Chowdhury FU, Lodge JP, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT in patients

应用要点

KRAS/BRAF基因检测对结肠癌靶向治疗及判断预后具有重要意义,有文献报道¹⁸F-FDG-PET/CT作为一种无创的检查方式,能预测结肠癌KRAS/BRAF突变状态,从而为临床提供重要参考。

同行评价

本文内容较为全面、深入, 立意新颖、语言精练、层次分明、有逻辑性, 对临床工作有很好的指导意义。

- with potentially operable metastatic colorectal cancer. *Clin Radiol* 2011; 66: 1167-1174 [PMID: 21867996 DOI: 10.1016/j.crad.2011.07.046]
- 35 Otto AM. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab* 2016; 4: 5 [PMID: 26962452 DOI: 0.1186/s40170-016-0145-9]
- 36 Wellberg EA, Johnson S, Finlay-Schultz J, Lewis AS, Terrell KL, Sartorius CA, Abel ED, Muller WJ, Anderson SM. The glucose transporter GLUT1 is required for ErbB2-induced mammary tumorigenesis. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 131 [PMID: 27998284 DOI: 10.1186/s13058-016-0795-0]
- 37 Oda Y, Aishima S, Shindo K, Fujino M, Mizuuchi Y, Hattori M, Miyazaki T, Tanaka M, Oda Y. SLC2A1/GLUT1 expression in mural nodules of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hum Pathol* 2017 Apr 12. [Epub ahead of print] [PMID: 28412205 DOI: 10.1016/j.humpath.2017.03.008]
- 38 Fan R, Hou WJ, Zhao YJ, Liu SL, Qiu XS, Wang EH, Wu GP. Overexpression of HPV16 E6/E7 mediated HIF-1 α upregulation of GLUT1 expression in lung cancer cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 4655-4663 [PMID: 26508030 DOI: 10.1007/s13277-015-4221-5]
- 39 Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, Okugawa Y, Fujikawa H, Matsushita K, Uchida K, Inoue Y, Kusunoki M. Prognostic significance of glucose transporter-1 (GLUT1) gene expression in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surg Today* 2012; 42: 460-469 [PMID: 22072148 DOI: 10.1007/s00595-011-0027-2]
- 40 Oh S, Kim H, Nam K, Shin I. Glut1 promotes cell proliferation, migration and invasion by regulating epidermal growth factor receptor and integrin signaling in triple-negative breast cancer cells. *BMB Rep* 2017; 50: 132-137 [PMID: 27931517 DOI: 10.5483/BMBRep.2017.50.3.189]
- 41 Nam SO, Yotsumoto F, Miyata K, Fukagawa S, Yamada H, Kuroki M, Miyamoto S. Warburg effect regulated by amphiregulin in the development of colorectal cancer. *Cancer Med* 2015; 4: 575-587 [PMID: 25644309 DOI: 10.1002/cam4.416]
- 42 Kikuchi H, Pino MS, Zeng M, Shirasawa S, Chung DC. Oncogenic KRAS and BRAF differentially regulate hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in colon cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 8499-8506 [PMID: 19843849 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2213]
- 43 Wang Y, Lei F, Rong W, Zeng Q, Sun W. Positive feedback between oncogenic KRAS and HIF-1 α confers drug resistance in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1229-1237 [PMID: 26060408 DOI: 10.2147/OTT.S80017]
- 44 Lee-Kong SA, Ruby JA, Chessin DB, Pucciarelli S, Shia J, Riedel ER, Nitti D, Guillem JG. Hypoxia-related proteins in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant combined modality therapy. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 990-995 [PMID: 22874607 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31825bd80c]
- 45 Zhdanov AV, Dmitriev RI, Papkovsky DB. Bafilomycin A1 activates HIF-dependent signalling in human colon cancer cells via mitochondrial uncoupling. *Biosci Rep* 2012; 32: 587-595 [PMID: 22943412 DOI: 10.1042/BSR20120085]
- 46 Labak CM, Wang PY, Arora R, Guda MR, Asuthkar S, Tsung AJ, Velpula KK. Glucose transport: meeting the metabolic demands of cancer, and applications in glioblastoma treatment. *Am J Cancer Res* 2016; 6: 1599-1608 [PMID: 27648352]
- 47 Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, Schmidt K, Willson JK, Markowitz S, Zhou S, Diaz LA, Velculescu VE, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science* 2009; 325: 1555-1559 [PMID: 19661383 DOI: 10.1126/science.1174229]
- 48 Lee JH, Kang J, Baik SH, Lee KY, Lim BJ, Jeon TJ, Ryu YH, Sohn SK. Relationship Between 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake and V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog Mutation in Colorectal Cancer Patients: Variability Depending on C-Reactive Protein Level. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2236 [PMID: 26735530 DOI: 10.1097/MD.0000000000002236]
- 49 Cho A, Jo K, Hwang SH, Lee N, Jung M, Yun M, Hwang HS. Correlation between KRAS mutation and (18)F-FDG uptake in stage IV colorectal cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 1621-1626 [PMID: 28161825 DOI: 10.1007/s00261-017-1054-2]
- 50 Kawada K, Toda K, Nakamoto Y, Iwamoto M, Hatano E, Chen F, Hasegawa S, Togashi K, Date H, Uemoto S, Sakai Y. Relationship Between 18F-FDG PET/CT Scans and KRAS Mutations in Metastatic Colorectal Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 1322-1327 [PMID: 26135109 DOI: 10.2967/jnumed.115.160614]
- 51 Payandeh M, Shazad B, Sadeghi M, Shahbazi M. Correlation between RAS Test Results and Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer Patients: a Report from Western Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17: 1729-1732 [PMID: 27221845 DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.4.1729]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果

陶军芝

陶军芝, 义乌市中心医院呼吸二科 浙江省义乌市 322000

陶军芝, 主管护师, 主要从事呼吸内科的护理.

作者贡献分布: 本文写作由陶军芝独立完成.

通讯作者: 陶军芝, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院呼吸二科. 343258950@qq.com
电话: 0579-85209106

收稿日期: 2017-06-09

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy

Jun-Zhi Tao

Jun-Zhi Tao, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jun-Zhi Tao, Nurse-in-Charge, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 343258950@qq.com

Received: 2017-06-09

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To observe the effect of WeChat platform-based

nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy.

METHODS

Eighty primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given psychological nursing, diet nursing, health education and stress-relieving measures. The observation group was additionally given WeChat platform-based nursing care. The digestive system symptom scores and the care burden score were compared between the two groups.

RESULTS

The scores of abdominal distention, early satiation, belching, nausea and appetite were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the care burden score before intervention. After intervention, the care burden score decreased significantly in both two groups ($P < 0.05$), and the decrease was more significant in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

WeChat platform-based nursing care can reduce digestive system symptom scores and care burden score of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy.

背景资料

大量研究表明, 长期照顾肺癌患者会出现严重的负面心理情绪, 进而导致消化不良症状的发生. 同时长期化疗会增加患者家庭经济负担, 也会影响主要照顾者的思想负担和生活质量.

同行评议者

谭盛葵, 教授, 桂林医学院

■ 研究前沿

通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分, 丰富肺癌化疗患者主要照顾者的护理方法和内容。

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

Key Words: WeChat platform-based nursing care; Chemotherapy lung cancer; Primary caregivers; Digestive system symptoms; Care burden

Tao JZ. Impact of WeChat platform-based nursing care on digestive system symptoms and care burden of primary caregivers of patients with lung cancer on chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2051-2055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2051.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2051

摘要

目的

观察微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分效果分析。

方法

选取80例肺癌化疗患者主要照顾者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和观察组各40例, 对照组给予心理护理、饮食护理、健康宣教和减轻思想负担等护理。观察组在对照组基础上给予微信平台管理护理。观察2组消化系统症状评分和照顾负担评分变化情况。

结果

观察组腹胀、早饱、嗝气、恶心、食欲评分均比对照组降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。干预前2组主要照顾者负担量表评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经过干预后2组评分均下降, 与干预前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组干预后得分明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论

微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分。

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

关键词: 微信平台管理; 肺癌化疗; 主要照顾者; 消化系统症状; 照顾负担评分

核心提要: 本研究通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分。

陶军芝. 微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2051-2055 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2051.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2051

0 引言

近年来随着环境气候的污染, 肺癌的发病率逐渐上升^[1,2], 治疗主要是化疗。而临床医护人员在对患者行化疗和护理的同时, 对主要照顾者群体的心理情绪和照顾负担等重要问题千万不可忽视, 因为主要照顾者在支持患者完成化疗和疾病恢复中起关键作用。大量研究^[3]表明, 长期照顾肺癌患者会出现严重的负面心理情绪, 进而导致消化不良症状的发生。同时长期化疗会增加患者家庭经济负担, 也会影响主要照顾者的思想负担和生活质量^[4]。因此, 对主要照顾者进行人性化关心能促进肺癌患者疾病的恢复和生活质量的改善。本研究通过微信平台对肺癌化疗患者的主要照顾者进行了护理, 疗效满意。报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 选取2015-02/2017-02在浙江省义乌市中心医院住院的80例肺癌化疗患者主要照顾者作为研究对象。按照患者化疗时间顺序将照顾者编号, 随机分为对照组和观察组各40例; 对照组男28例, 女12例; 年龄30-62岁, 平均年龄为43.6岁±12.8岁; 照顾者为配偶18例, 子女12例、儿媳、女婿10例; 居住在城镇者24例, 乡下者16例; 文化程度专科以上者26例, 高中及以下者14例。观察组男30例, 女10例; 年龄30-65岁, 平均年龄为45.8岁±13.2岁; 照顾者为配偶19例, 子女12例、儿媳、女婿9例; 居住在城镇者25例, 乡下者15例; 文化程度专科以上者24例, 高中及以下者16例。2组性别、年龄、居住环境及文化程度等资料经统计学分析, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)均为浙江省义乌市中心医院呼吸科肺癌化疗患者主要照顾者; (2)年龄30-65岁; (3)均是照顾时间最长者; (4)均签署知情同意书者。排除标准: (1)非化疗肺癌患者的主要照顾者; (2)雇佣的护工和文盲; (3)有消化系统病史或其他系统疾

■ 相关报道

陈丽等研究认为, 在临床上护理人员不仅要做好对患者关怀, 同时还要对患者家属进行关心也是非常重要的, 对患者疾病的恢复有促进作用。

表 1 2组干预后消化系统症状评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	腹胀	早饱	暖气	恶心	食欲下降
对照组	2.74 \pm 1.45	2.95 \pm 1.12	1.67 \pm 0.86	1.26 \pm 0.57	3.57 \pm 1.49
观察组	1.38 \pm 0.92	1.18 \pm 0.76	0.72 \pm 0.35	0.64 \pm 0.31	2.18 \pm 1.03
<i>t</i> 值	2.16	2.39	2.43	2.56	2.71
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2组干预前后照顾者负担量表评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	44.63 \pm 13.59	36.95 \pm 9.62	2.235	0.028
观察组	45.72 \pm 12.38	28.70 \pm 8.54	5.439	0.001
<i>t</i> 值	-0.185	-3.028		
<i>P</i> 值	0.764	0.014		

■ 创新亮点

本文基于大量文献的相关报道,通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统评分和照顾负担评分,对临床护理干预深入研究有一定使用价值。

病引起的消化系统不适者;(4)有严重心肝肾疾病、精神系统及神经系统疾病者;(5)依从性差者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组: 护士给予心理护理、饮食护理、健康宣教和减轻思想负担等护理。观察组: 在对照组基础上给予微信平台护理干预,具体如下:(1)组建微信护理小组,由研究课题的主要责任护士和3名高年资护士组成,要求小组成员具有良好的语言功底和熟练操作编辑微信,然后将所有主要照顾者加入微信群;(2)护理小组共同编写护理内容,形成包括文字、图片、视频片段、语音等内容,从而普及主要照顾者对肺癌疾病的认识、病情发展和预后等了解和掌握,让主要照顾者心中有度;也可以发送一些开心娱乐的段子或图片以调节患者内心压力,保持心情舒畅,每天向微信群推送2次内容,早晚各1次约30 min;(3)对于经济困难者,护理小组可以想办法帮助,如通过微信轻松筹筹款帮助患者和家属减轻经济负担,从而减轻思想负担和压力。护理小组还可以通过微信平台对主要照顾者提出的问题进行解惑答疑,相互探讨;同时,照顾者之间也可以在群内相互交流和开导鼓励,从而调动照顾者的积极性,也间接疏导和鼓励患者配合化疗治疗疾病的信心。

1.2.2 观察指标: 观察2组主要照顾者消化系统症状评分和照顾负担量表的评分变化。消化系统症状评分参照文献[5]将腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲下降5个症状分别按病情程度

计分,0分: 无症状;1分: 症状轻微,需注意才能感觉到;2分: 症状明显,可耐受,不影响工作、生活;3分: 症状明显,频繁出现或持续存在,影响工作、生活。护理小组将每个症状对应的分数加权求和,然后求平均值作为最终得分。照顾者负担量表参照文献[6],分为个人负担和责任负担2个维度,每个维度有很多条目,每题分值是0-4分,总分在0-88分,分值越高负担越重。由护士制作好量表后分发给主要照顾者进行填写,然后对每个条目分数相加,求平均值,该量表Cronbach's α 系数为0.88,信度较高,内容和结构效度均较好。

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析,计量资料以mean \pm SD表示,对于符合正态分布和方差齐性者,采用*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组干预前后消化系统症状评分比较 微信平台护理后观察组腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲评分均比对照组降低,差异比较有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 2组主要照顾者照顾负担量表评分比较 干预前2组主要照顾者负担量表评分较高,对照组为44.63分 \pm 13.59分,观察组为45.72分 \pm 12.38分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过干预后2组评分均下降,与干预前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组得分为28.70分 \pm 8.54分,明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

应用要点

本研究通过微信平台管理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统不良症状和照顾负担评分。

3 讨论

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤,目前化疗是治疗肺癌的主要手段。在临床上医护人员不仅要做好肺癌患者的化疗和护理,而且对其主要照顾者施行人性化的护理关心也非常重要。因为主要照顾者不仅要照顾患者的生活和化疗后的护理,还要应付高昂的医疗费用、维持家庭生活和自己的工作等问题,对自身的心理、经济均有沉重的负担。所以主要照顾者的一举一动直接影响肺癌患者的化疗疗效和病情^[7-9]。随着通信设备的普及和快速发展,微信已经成为人们之间沟通交流的主要工具,人们获取各种信息的途径主要是阅读微信。因此通过微信平台对肺癌化疗患者主要照顾者进行护理非常重要。

微信平台护理方法简单,操作简便,具有实时、动态的交流互动功能模式。护理人员可以通过微信平台将肺癌化疗方面的知识编成通俗、易懂的信息发送到微信群中供主要照顾者交流和学习,使主要照顾者获取照顾肺癌患者的注意事项和相关常识以更好的照顾肺癌患者,同时还通过阅读微信群的开心视频或音乐来调节自己内心的负面情绪,负面情绪的减轻会改善食欲,调节消化不良等不适症状。另外,住院化疗费用的增加会加重患者和主要照顾者的经济负担和思想压力^[10-12]。因此,本研究通过微信平台对肺癌化疗患者主要照顾者进行护理,结果表明,观察组腹胀、早饱、暖气、恶心、食欲评分均低于对照组($P<0.05$)。经过干预后2组照顾者负担量表评分均下降($P<0.05$);且观察组得分为28.70分±8.54分,明显低于对照组($P<0.05$)。可见微信平台护理干预的重要性,微信平台的正确使用,可以帮助梳理照顾者心理负担,减轻心理抑郁、焦虑情绪,同时也丰富了照顾者的业余生活,促进了医患、护患,以及照顾者之间的友谊,更能帮助照顾者识别、应对生活中所存在的各种问题,间接鼓励患者树立治疗疾病的信心^[13-15]。

总之,良好的微信群可以促进医护患之间的沟通交流,增加亲密感,使主要照顾者真正感受到医护人员的支持和关爱。所以微信平台护理能降低肺癌化疗患者主要照顾者消化系统症状评分和照顾负担评分。

4 参考文献

1 Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, Vansteenkiste J, Sharma S, De Pas T,

Riely GJ, Solomon BJ, Wolf J, Thomas M, Schuler M, Liu G, Santoro A, Sutradhar S, Li S, Szczudlo T, Yovine A, Shaw AT. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 452-463 [PMID: 26973324 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2]

2 Mosher CE, Ott MA, Hanna N, Jalal SI, Champion VL. Development of a Symptom Management Intervention: Qualitative Feedback From Advanced Lung Cancer Patients and Their Family Caregivers. *Cancer Nurs* 2017; 40: 66-75 [PMID: 26925990 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000350]

3 卢才菊, 宋琦, 王永, 刘鲜花, 李春莉, 黄思. 肺癌患者化疗间歇期症状及延续护理认知需求的研究. *中国实用护理杂志* 2016; 32: 1256-1260

4 Mosher CE, Winger JG, Hanna N, Jalal SI, Einhorn LH, Birdas TJ, Ceppa DP, Kesler KA, Schmitt J, Kashy DA, Champion VL. Randomized Pilot Trial of a Telephone Symptom Management Intervention for Symptomatic Lung Cancer Patients and Their Family Caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2016; 52: 469-482 [PMID: 27401514 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.04.006]

5 林素平. 护理干预对功能性消化不良患者睡眠质量和消化系统症状的影响. *中华护理教育* 2013; 10: 552-554

6 王烈, 杨小混, 侯哲, 冯巧莲. 护理者负担量表中文版的应用与评价. *中国公共卫生* 2006; 22: 970-972

7 陈丽, 任小红, 黄伶俐, 田艳珍, 文欣. 认知行为干预对肺癌化疗患者主要照顾者照顾负担的影响. *齐鲁护理杂志* 2014; 20: 14-16

8 Jassem J, Penrod JR, Goren A, Gilloteau I. Caring for relatives with lung cancer in Europe: an evaluation of caregivers' experience. *Qual Life Res* 2015; 24: 2843-2852 [PMID: 26068731 DOI: 10.1007/s11136-015-1028-1]

9 Sun V, Grant M, Koczywas M, Freeman B, Zachariah F, Fujinami R, Del Ferraro C, Uman G, Ferrell B. Effectiveness of an interdisciplinary palliative care intervention for family caregivers in lung cancer. *Cancer* 2015; 121: 3737-3745 [PMID: 26150131 DOI: 10.1002/cncr.29567]

10 Aronson KR, Wagstaff DA, Farace E, Muscat J, Belani C, Almokadem S, Fossum T. A week in the life of lung cancer survivors: Daily reports of stress, worry, mood, and symptoms. *J Health Psychol* 2016; 21: 2269-2282 [PMID: 25845832 DOI: 10.1177/1359105315574921]

11 Sklenarova H, Krümpelmann A, Haun MW, Friederich HC, Huber J, Thomas M, Winkler EC, Herzog W, Hartmann M. When do we need to care about the caregiver? Supportive care needs, anxiety, and depression among informal caregivers of patients with cancer and cancer survivors. *Cancer* 2015; 121: 1513-1519 [PMID: 25677095 DOI: 10.1002/cncr.29223]

12 Shaw JM, Young JM, Butow PN, Badgery-Parker T, Durcinoska I, Harrison JD, Davidson PM, Martin D, Sandroussi C, Hollands M, Joseph D, Das A, Lam V, Johnston E, Solomon MJ. Improving psychosocial outcomes for caregivers of people with poor prognosis gastrointestinal cancers: a randomized controlled trial (Family Connect). *Support Care Cancer* 2016; 24: 585-595

- [PMID: 26111955 DOI: 10.1007/s00520-015-2817-3]
- 13 Huhmann M, Camporeale J. Supportive care in lung cancer: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2012; 28: e1-e10 [PMID: 22542322 DOI: 10.1016/j.soncn.2012.03.009]
- 14 Nielsen MK, Neergaard MA, Jensen AB, Bro F, Guldin MB. Psychological distress, health, and socio-economic factors in caregivers of terminally ill patients: a nationwide population-based cohort

- study. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3057-3067 [PMID: 26887588 DOI: 10.1007/s00520-016-3120-7]
- 15 Jacobs JM, Shaffer KM, Nipp RD, Fishbein JN, MacDonald J, El-Jawahri A, Pirl WF, Jackson VA, Park ER, Temel JS, Greer JA. Distress is Interdependent in Patients and Caregivers with Newly Diagnosed Incurable Cancers. *Ann Behav Med* 2017 Jan 17. [Epub ahead of print] [PMID: 28097515 DOI: 10.1007/s12160-017-9875-3]

同行评价

本文通过微信平台管理对肺癌化疗患者主要照顾者消化系统和照顾负担评分进行效果分析,从选题上讲有一定的创新性和现实意义。

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)

辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效

王佳晓

背景资料

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者机体处于缺氧状态,其胃肠道黏膜充血、水肿,分泌液减少,肠壁平滑肌功能减退,蠕动缓慢,结肠传导功能减退,容易发生便秘。

王佳晓,义乌市中心医院呼吸内科 浙江省义乌市 322000

王佳晓,护师,主要从事呼吸系统疾病的护理研究。

作者贡献分布: 本文由王佳晓独立完成。

通讯作者: 王佳晓,护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号,义乌市中心医院呼吸内科. 454412168@qq.com
电话: 0579-85209872

收稿日期: 2017-06-06

修回日期: 2017-06-26

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Jia-Xiao Wang

Jia-Xiao Wang, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jia-Xiao Wang, Nurse, Department of Respiratory Medicine, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 454412168@qq.com

Received: 2017-06-06

Revised: 2017-06-26

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To observe the efficacy of assisted breathing

training combined with abdominal massage care in the management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

METHODS

One hundred and twenty patients with COPD and constipation were randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 60$ each). Both groups were given conventional nursing care, and the observation group was additionally given assisted breathing training and abdominal massage therapy. After 2 wk, clinical efficacy, constipation and nursing satisfaction were compared between the two groups.

RESULTS

The effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (96.67% vs 83.33%, $P < 0.05$). Before intervention, the scores of symptoms such as difficulty in defecation, stool properties, defecation time and frequency, abdominal distension and other symptoms did not differ statistically between the two groups ($P > 0.05$). After intervention, the scores of the above clinical symptoms were significantly improved in both groups ($P < 0.05$), and the improvement was significantly better in the observed group than in the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.33% vs 66.67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Assisted breathing training combined with

同行评议者

范一宏, 主任医师, 浙江省中医院消化科; 刘宝华, 主任医师, 教授, 第三军医大学大坪医院普通外科; 马燕兰, 主任护师, 解放军总医院护理部兼第一附属医院护理部

abdominal massage care can improve the clinical curative effect on constipation in patients with COPD.

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

Key Words: Assisted breathing training; Abdominal massage care; Chronic obstructive pulmonary disease; Constipation; Clinical curative effect

Wang JX. Efficacy of assisted breathing training combined with abdominal massage care in management of constipation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2056-2060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2056>

摘要

目的

观察辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)稳定期便秘患者的疗效分析。

方法

将120例COPD稳定期便秘患者按照住院先后顺序编号,采用随机数字法分为对照组和观察组各60例。对照组给予常规护理;观察组在对照组治疗基础上给予辅助呼吸训练合腹部按摩护理,均连续干预2 wk。观察2组患者的临床疗效、便秘情况和护理满意率。

结果

护理干预后观察组有效率明显高于对照组(96.67% vs 83.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。干预前2组排便困难、粪便性状、排便时间、下坠、不尽、胀感、排便频度、腹胀等症积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预后2组各临床症状评分均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组各症状评分明显低于对照组($P<0.05$)。对照组满意率与观察组比较,差异有统计学意义(66.67% vs 93.33%, $P<0.05$)。

结论

辅助呼吸训练合腹部按摩护理能改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。

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

关键词: 辅助呼吸训练; 腹部按摩护理; 慢性阻塞

性肺疾病稳定期; 便秘; 临床疗效

核心提要: 本文通过辅助呼吸训练合腹部按摩护理来改善慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。

王佳晓. 辅助呼吸训练合腹部按摩护理对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2056-2060 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2056>

0 引言

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)一种气道呈高反应性疾病,病程较长,病势缠绵难愈,临床表现为咳嗽、咳痰、喘息、胸闷和呼吸困难等症状。加上COPD患者机体处于缺氧状态,其胃肠道黏膜充血、水肿,分泌液减少,肠壁平滑肌功能减退,蠕动缓慢,结肠传导功能减退,容易发生便秘^[1,2]。既往对慢性阻塞性肺疾病稳定期便秘患者的护理干预方法报道较多,但是从中医“肺与大肠相表里”理论进行护理干预较少。所以,本研究对COPD稳定期便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理,疗效满意。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2015-02/2017-03在义乌市中心医院住院的COPD稳定期便秘患者120例,按照住院顺序,采用随机数字法分为对照组和观察组各60例。对照组男35例,女25例;年龄54-80岁,平均年龄67.9岁±9.1岁;病程5.6-13年,平均病程8.6年±3.7年;便秘时间1.8-4.3年,平均便秘时间2.7年±0.6年;肺功能II级者30例,III级者30例;合并高血压者36例,糖尿病者24例。观察组男36例,女24例;年龄52-78岁,平均年龄65.7岁±9.3岁;病程5-12年,平均病程8.4年±3.5年;便秘时间1.5-3.8年,平均便秘时间2.4年±0.5年;肺功能II级者32例,III级者28例;合并高血压者34例,糖尿病者26例。2组性别、年龄、病程、便秘时间及肺功能等经统计学分析,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.2 诊断、纳入及排除标准: 诊断标准: COPD诊断符合COPD指南^[3]中标准,且为稳定期者;慢性功能性便秘诊断符合罗马III标准^[4]。

■ 研究前沿

通过辅助呼吸训练合腹部按摩能明显提高护理疗效和丰富COPD稳定期便秘患者的护理方法和内容。

■ 相关报道

郑秀丽等研究认为肺主要通过调节对气机和津液的调节两个环节影响着大便,由肺病所致的大便异常,无论便秘或泄泻,均可从肺论治。

创新亮点

本文基于大量文献的相关报道,通过对COPD稳定期便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩后能有效改善便秘情况,对临床护理干预深入研究有一定使用价值。

表 1 2组患者干预前后临床疗效比较 [n = 60, n(%)]

分组	显效	有效	好转	无效	总有效
对照组	18	22	10	10	50(83.33)
观察组	26	24	8	2	58(96.67) ^a

^aP<0.05 vs 对照组。

纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)肺功能为Ⅱ级-Ⅲ级; (3)年龄52岁-82岁; (4)患者或家属均签署知情同意书者; (5)对本研究依从性好。排除标准: (1)非COPD稳定期便秘或器质性便秘者; (2)严重心肝肾疾病及恶性肿瘤者; (3)有皮疹者或严重皮肤病者; (4)COPD不伴有便秘者; (5)对本研究依从性差者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组组患者遵医嘱执行药物对症治疗, 并给予常规护理, 如心理护理、用药护理、饮食饮水护理、适当运动、规律排便等。观察组在对照组基础上给予辅助呼吸训练合腹部按摩护理干预。具体如下: (1)增强肺纳气功能训练: 护士要求患者每天早晨在空气新鲜的地方行肺纳气功能训练, 30 min/次; (2)呼吸肌训练: 护士要求患者进行腹式呼吸和缩唇呼吸训练, 呼吸时间比为2:1或3:1, 可增强腹肌和呼吸机收缩和舒张功能, 从而促进肠道排便功能。30 min/次; (3)增强肺经之气训练: 尺泽穴为肺经穴位, 位于肘横纹中, 肱二头肌腱桡侧凹陷处; 曲池为大肠经穴位, 屈肘成直角, 在肘横纹外侧端与肱骨外上髁连线中点, 二者联合按压能增强肺和大肠经之气, 促进排便。护士以一侧拇指指腹按住尺泽穴, 轻轻揉动, 以酸胀感为宜, 每侧1 min, 每穴1 min, 2次/d; (4)腹部按摩: 患者仰卧屈膝位暴露腹部, 在腹部对天枢穴、中脘穴、气海穴定位, 涂抹适量润肤油开始按摩, 按摩手法要柔和、持久、均匀、有力。具体方法: 先分别按摩两侧天枢穴、中脘穴、气海穴各10次, 再从中脘穴开始逆时针沿推至近侧天枢穴、气海穴环形按摩约10 min, 用纱布清洁局部皮肤。

1.2.2 观察指标与评分标准: 观察2组患者临床疗效, 临床症状积分及护理满意率。(1)临床疗效评价标准^[5], a显效: 大便次数及性状均恢复正常; b有效: 大便性状或次数恢复其中一项; c好转: 大便性状及次数均未恢复正常, 但较有所改观; d无效: 大便性状或次数无改善或加重。

总有效率 = (显效+有效+好转)/总人数×100%; (2)症状积分参照文献^[6], 共分6项评估, 各症状根据程度按照0-3分分为4个等级进行评分, 得分越高症状越重, 6项症状得分相加即为便秘症状总分; (3)护理满意率采用里克特量表计分^[7], 5分: 非常满意; 4分: 比较满意; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意。满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数×100%。

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计数资料采用(%)表示, 采用 χ^2 检验。计量资料以mean±SD表示, 采用t检验, 符合正态分布且方差齐性的数据, 采用AVONA进行比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床疗效比较 干预后观察组有效率明显高于对照组(96.67% vs 83.33%), 差异有统计学意义(P<0.05, 表1)。

2.2 2组患者临床症状评分比较 干预后2组各临床症状评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组各症状评分明显低于对照组(P<0.05, 表2)。

2.3 2组患者护理后满意率比较 对照组满意率与观察组比较, 差异有统计学意义(66.67% vs 93.33%, P<0.05, 表3)。

3 讨论

随着环境气候的污染和雾霾天气的加重, 呼吸系统疾病发病率逐渐上升, 最常见的疾病是COPD, 病因较多, 病情缠绵难愈, 长期以来会导致患者肺功能下降, 胸闷、气短、呼吸困难等缺氧症状明显加重, 进而影响患者的体力活动和生活质^[8,9]。在住院期间患者很容易发生便秘, 可能与心理因素、活动度、饮食等因素导致的肠蠕动减慢有关^[10]。发生便秘后, 在用力排便时可使腹腔内压力和心脏负荷明显增加, 可引起心肌耗氧量增加和呼吸困难, 导致心肺功能严重不全, 甚至发生死亡^[11]。因此对COPD

应用要点

本文通过辅助呼吸训练合腹部按摩护理来改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效、便秘症状和提高护理满意率。

表 2 2组患者干预前后临床症状评分比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组		排便困难	粪便性状	排便时间	下坠、不尽、胀感	排便频度	腹胀
对照组	干预前	2.56 ± 0.67	2.49 ± 0.43	2.46 ± 0.63	1.96 ± 0.46	2.86 ± 0.47	2.45 ± 0.23
	干预后	1.98 ± 0.53 ^a	1.89 ± 0.22 ^a	1.93 ± 0.48 ^a	1.38 ± 0.42 ^a	1.64 ± 0.28 ^a	1.82 ± 0.28 ^a
观察组	干预前	2.65 ± 0.68	2.56 ± 0.54	2.52 ± 0.52	1.99 ± 0.52	2.82 ± 0.63	2.53 ± 0.27
	干预后	1.43 ± 0.54 ^{bc}	1.42 ± 0.23 ^{bc}	1.32 ± 0.51 ^{bc}	0.94 ± 0.29 ^{bc}	1.13 ± 0.31 ^{bc}	1.24 ± 0.31 ^{bc}

^aP<0.05 vs 干预前; ^bP<0.05 vs 对照组干预后.

表 3 2组患者护理后满意率比较 (n = 60)

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率(%)
对照组	20	12	8	12	8	66.67
观察组	28	16	12	4	0	93.33 ^a

^aP<0.05 vs 对照组.

便秘患者制定科学合理的护理计划非常重要。

既往对COPD便秘患者采用护理方法报道较多,但是从中医“肺与大肠相表里”角度去认识COPD便秘报道较少,尤其是通过增强肺呼吸纳气功能可改善COPD便秘患者临床症状。中医认为肺与大肠相表里,肺主呼吸之气和一身之气,主宣发肃降,输布津液,助大肠传导粪便。当肺失肃降,不能助大肠传导粪便,可发生便秘^[12];肺与大肠在病理上也密切联系,便秘可加重呼吸道症状,反之亦然^[13]。通过增强肺的纳气功能、呼吸肌训练和肺经之气功能改善肺的宣发肃降功能,促进大肠排便;同时通过穴位按压可刺激肺和大肠经气,增加肠道蠕动功能,促进排便,也可通过腹部按摩改善局部气血通畅和刺激胃肠蠕动^[14]。本研究对60例COPD便秘患者采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理干预,结果表明,护理干预能提高观察组临床疗效,可达96.67%(P<0.05)。同时也能改善观察组排便困难、排便时间、腹胀等症状积分比较(P<0.05)和患者对护士的满意率(P<0.05)。除此,适当的运动也是增强胃肠蠕动功能的主要方法^[15]。总之,基于“肺与大肠相表里”理论,采用辅助呼吸训练合腹部按摩护理能改善COPD稳定期便秘患者的临床疗效和便秘症状,提高患者满意率,值得临床借鉴。

4 参考文献

1 张民, 王格, 张骅. 慢性阻塞性肺疾病与便秘. 中国老年学杂志 2016; 16: 121

2 杨芸, 黄捷晖, 顾惠芳, 朱亚冰, 秦芸, 徐芳芳. 无创呼吸肌功能锻炼为主的综合干预在COPD合并便秘病人中的应用. 护理研究 2016; 23: 13

3 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. 中华结核和呼吸杂志 2007; 30: 8-17

4 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南. 中华消化杂志 2007; 27: 619-622

5 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994: 1

6 中华医学会外科学分会肛肠外科学组. 便秘症状及疗效评估. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 355-356

7 Andrea C, Enzo A. Cholesterol Gallstones Larger Than 3cm Appear to Be Associated With Gallbladder Cancer: Identification of a High Risk Group of Patients That Could Benefit From Preventive Cholecystectomy. *Ann Surg* 2016; 263: e56 [PMID: 25793627 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001082]

8 Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, Hornikx M, Langer D, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 2014; 146: 318-327 [PMID: 24603844 DOI: 10.1378/chest.13-1968]

9 Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, Tal-Singer R, Kawata A, Merrill D, Rennard S; COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1483-1493 [PMID: 27332504 DOI: 10.1164/rccm.201508-1653OC]

10 Marsh S, Guck TP. Anxiety and depression: Easing the burden in COPD patients. *J Fam Pract* 2016; 65: 246-256 [PMID: 27262248]

11 蒋洪霞, 李青荷. 冲击式腹振疗法治疗慢性阻塞性肺疾病便秘患者的效果观察. 现代临床护理 2015; 14: 8-11

■名词解释

肺与大肠相表里: 肺与大肠通过经络互相络属, 构成表里关系, 在生理病理上互相影响, 如肺气肃降正常, 则大肠传导如常, 大便通畅; 若肺失肃降, 津液不能下达, 则大便秘结; 反之, 若大肠实热, 腑气不通, 也可影响肺气不利而咳嗽。

同行评价

题目突出中医，方法交待清楚，值得借鉴。

- 12 郑秀丽, 杨宇, 唐洪屈. 从肺对大便的调节探讨“肺与大肠相表里”. *时珍国医国药* 2013; 24: 429-430
- 13 张纯芳, 刘伟志, 裴玲燕, 柯愈诗, 王琳. “肺与大肠相表里”理论现代研究启示. *山东中医杂志* 2016; 35: 673-677
- 14 王璇. 穴位按摩治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期患者便秘. *湖北中医杂志* 2016; 38: 57-58
- 15 Rodrigue C, Beauchesne MF, Savaria F, Forget A, Lemière C, Larivée P, Blais L; RESP Investigators. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and β 2-agonists in an outpatient respiratory clinic. *Respir Med* 2016; 113: 65-73 [PMID: 26896922 DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.002]

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.

急诊腹痛患者应用分诊护理的效果

陈赛庆

陈赛庆, 义乌市中医医院急诊科 浙江省义乌市 322000

陈赛庆, 主管护师, 主要从事临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由陈赛庆独立完成.

通讯作者: 陈赛庆, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市北苑街道雪峰西路266号, 义乌市中医医院急诊科.
1025256036@qq.com
电话: 0579-89055795

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2017-06-28

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-08-08

Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain

Sai-Qing Chen

Sai-Qing Chen, Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yiwu, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Sai-Qing Chen, Nurse-in-Charge, Department of Emergency, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yiwu, 266 Xuefeng West Road, Beiyuan Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 1025256036@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-06-28

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain.

METHODS

A total of 94 patients with abdominal pain who were treated at the emergency department of our hospital from May 2014 to February 2017 were randomly divided into either a control group or an observation group ($n = 47$ each). Both groups were given conventional nursing, and the observation group was additionally given triage nursing care. Triage accuracy, complications, mortality, pain, and satisfaction to nursing care were compared between the two groups.

RESULTS

Triage accuracy rate was significantly higher in the observation group than in the control group (89.36% vs 63.83%, $P < 0.05$). The incidence of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (17.02% vs 46.81%, $P < 0.05$). The mortality rate was also significantly lower in the observation group than in the control group (4.26% vs 19.15%, $P < 0.05$). Time to pain relief, the degree of pain and the frequency of pain attacks were significantly improved in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). The satisfaction rate was significantly higher in the observation group than in the control group (93.62% vs 68.09%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Triage nursing care can improve triage accuracy, reduce the incidence of complications and mortality, shorten the pain relief time, alleviate pain degree, reduce pain attack frequency and improve nursing satisfaction in patients with emergency abdominal pain.

背景资料

腹痛是急诊科常见疾病之一, 由于其致病原因复杂, 病情变化快等, 所以就诊时护士在最短的时间内对患者病情做出评估进行分诊治疗, 对挽救患者生命具有重要意义.

同行评议者

王庆华, 博士, 副教授, 山东省滨州医学院

■ 研究前沿

通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率.

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

Key Words: Triage nursing care; Abdominal pain; Pain score; Satisfaction

Chen SQ. Clinical effects of triage nursing care in patients with emergency abdominal pain. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(22): 2061-2064 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2061.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i22.2061

摘要

目的

观察急诊腹痛患者应用分诊护理的应用效果分析.

方法

对2014-05/2017-02在义乌市中医医院急诊科就诊的94例腹痛患者按照就诊顺序编号,随机分为对照组和观察组各47例.对照组给予常规护理,观察组在对照组基础上给予分诊护理,观察2组患者分诊准确率、并发症发生率、病死率,疼痛相关情况变化及护理服务满意率比较.

结果

对照组准确率明显低于观察组(63.83% vs 89.36%, $P < 0.05$);观察组并发症发生率与对照组比较明显降低(17.02% vs 46.81%, $P < 0.05$);观察组病死率与对照组比较明显降低(4.26% vs 19.15%, $P < 0.05$).观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次分别为1.3 h ± 0.4 h、1.02分 ± 0.43分、1.4次 ± 0.5次,分别低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$).观察组满意率为93.62%,对照组为68.09%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$).

结论

分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率,同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率.

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

关键词: 分诊护理; 腹痛患者; 疼痛评分; 满意率

核心提要: 本文通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率,降低并发症发生率和病死率,同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率.

陈赛庆. 急诊腹痛患者应用分诊护理的效果. 世界华人消化杂志 2017; 25(22): 2061-2064 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2061.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcj.v25.i22.2061

0 引言

腹痛是急诊科常见疾病之一,由于其致病原因复杂,病情变化快等,所以就诊时护士在最短的时间内对患者病情做出评估进行分诊治疗,对挽救患者生命具有重要意义.如分诊不及时或不正确,将延误治疗时机,耽误患者病情,严重者会危及患者生命^[1,2].因此本文通过分诊护理对义乌市中医医院急诊科就诊的腹痛患者进行干预,效果满意.现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 对2014-05/2017-02在义乌市中医院急诊科就诊的94例腹痛患者按照就诊顺序编号,采用随机数字表随机分为对照组和观察组各47例.对照组男27例,女20例;年龄18-60岁,平均年龄为39.6岁 ± 14.2岁;腹痛时间最短0.5 d,最长为7 d,平均腹痛时间为3.6 d ± 2.4 d;腹痛程度:轻度15例,中度20例,重度12例.观察组男25例,女22例;年龄20-63岁,平均年龄为42.3岁 ± 15.1岁;腹痛时间最短0.5 d,最长为8 d,平均腹痛时间为3.9 d ± 2.5 d;腹痛程度:轻度13例,中度22例,重度12例.2组患者年龄、性别、腹痛时间及程度等资料经统计学分析,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 分组: 对照组: 给予常规护理,护士对就诊的腹痛患者在最短的时间内对病情做出简单评估,对患者的现病史、既往史进行询问,并对患者的疼痛部位进行触诊检查,观察有无压痛和反跳痛等,同时还要密切观察患者生命体征变化.通过这些综合分析后,及时通知相应急诊专科医师采取诊疗.观察组: 在对照组基础上给予分诊护理干预.具体如下: 对科室护士进行专业培训,对急诊腹痛患者的发病原因,可能出现的并发症及是否危及生命等及时正确做出诊断和评估,然后采取针对性的应急预案.具体如下: (1)观察患者生命体征; (2)仔细观察患者症状和体征; (3)观察腹痛病因和病情的变化; (4)观察是否损害重要脏器; (5)及时协助医生对血液学、腹部CT及超声检查等检查,并快速追踪各项检查结果; (6)根据神情意

■ 相关报道

张红等研究发现通过急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估,摒弃了常规分诊的盲目性,使预见性分诊护理有据可依,从而提高护士对患者分诊的准确率.

表 1 2组腹痛患者分诊准确率、并发症发生率及病死率比较 [$n = 47, n(\%)$]

分组	分诊准确率	并发症发生率	死亡率
对照组	30(63.83)	22(46.81)	9(19.15)
观察组	42(89.36) ^a	8(17.02) ^a	2(4.26) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 2 2组腹痛患者疼痛情况变化比较 ($n = 47, \text{mean} \pm \text{SD}$)

分组	疼痛缓解时间(h)	疼痛程度评分(分)	每天疼痛发作频次(次)
对照组	2.6 ± 0.5	3.25 ± 0.62	5.8 ± 1.2
观察组	1.3 ± 0.4 ^a	1.02 ± 0.43 ^a	1.4 ± 0.5 ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.表 3 2组患者满意率比较 ($n = 47$)

分组	非常满意	比较满意	一般	不太满意	很不满意	满意率 $n(\%)$
对照组	8	10	14	8	7	32(68.09)
观察组	16	14	14	2	1	44(93.62) ^a

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

识、瞳孔、面色、皮肤温湿度、疼痛部位、性质及持续时间等情况进行预见性护理, 及时采取治疗措施和护理措施; (7)由于腹痛患者不了解自身病情, 一旦疼痛不能缓解或持续加重会产生恐惧、担心害怕等情绪, 导致神经性紧张, 往往会进一步加重病情. 所以护士要耐心向患者解释病情, 多与患者沟通, 帮助患者转移注意力, 可减轻疼痛.

1.2.2 观察指标: 观察2组腹痛患者的分诊准确率、并发症、死亡率情况, 疼痛相关情况及护理满意率. (1)疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue scale, VAS)^[3], 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分; (2)护理满意率采用里克特量表计分^[4], 5分: 非常满意; 4分: 比较满意; 3分: 一般; 2分: 不大满意; 1分: 很不满意. 满意率 = (非常满意+比较满意+一般)/总人数 × 100%.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析. 计数资料采用 χ^2 检验. 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者分诊准确率、并发症及死亡率比

较 对照组准确率明显低于观察组(63.83% vs 89.36%, $P < 0.05$); 观察组并发症发生率与对照组比较明显降低(17.02% vs 46.81%, $P < 0.05$); 观察组病死率与对照组比较明显降低(4.26% vs 19.15%, $P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患者疼痛情况变化比较 观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次分别为1.3 h ± 0.4 h、1.02分 ± 0.43分、1.4次 ± 0.5次, 分别低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 2组患者满意率比较 观察组满意率为93.62%, 对照组为68.09%, 二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

腹痛患者临床表现迥异, 病情变化多端, 如车祸导致重要脏器破裂、急性胰腺炎出血坏死、右下腹阑尾炎发作、宫外孕破裂等众多原因引起的腹痛对患者的生命也构成了一定威胁, 因此就诊第一时间对腹痛疾病准确诊断对患者的预后具有重要意义, 这在一定程度上取决于急诊护士的分诊情况^[5]. 对于常规腹痛大多数情况均可准确诊断, 但是对于腹痛情况复杂, 涉及多学科时就难以明确诊断, 护士不

■ 创新亮点

通过急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估, 提高护士对患者分诊的准确率, 对临床护理深入研究有一定的使用价值.

■ 应用要点

本文通过分诊护理能提高腹痛患者分诊准确率, 降低并发症发生率和病死率, 同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度、发作频次和提高护理满意率.

同行评价

本文研究内容具体,分诊和分级诊疗是国家统一要求,本研究的特色。

能快速准确的分诊处理,容易误诊,耽误时间,加重病情.因此对急诊科分诊护理能全面对患者病情做出评估,摒弃了常规分诊的盲目性,使预见性分诊护理有据可依,从而提高护士对患者分诊的准确率^[6,7].

本研究对47例腹痛患者进行了分诊护理,结果表明,通过分诊护理后能明显提高患者分诊准确率,可达89.36%;准确的分诊能节省治疗时间,降低并发症,观察组并发症发生率为17.02%,明显降低对照组($P<0.05$);同时,准确的分诊和及时的治疗能降低患者的病死率,观察组为4.26%,明显降低对照组($P<0.05$).可见通过制定规范化、程序化和专业性较强的分诊护理方案,可以针对病情可能出现的转归、并发症等情况采取治疗措施,不仅可以提高治疗疗效,减少并发症和降低死亡率,同时提高了医疗护理质量,减少医疗纠纷的发生^[8,9].表2结果表明,通过分诊护理能快速缓解疼痛和反复发作频率,观察组疼痛缓解时间、疼痛程度评分及每天发作频次均低于对照组($P<0.05$).所以,预见性分诊护理是护士通过全面掌握患者主诉、症状和体征等制定的计划,该计划主要根据病情的严重程度、治疗的优先原则合理的对腹痛患者进行分诊护理^[10].除此,分诊护理能确保患者就诊时得到第一时间的救治,能早期控制疾病的病情恶化和减轻疼痛,进而突显分诊护理工作特点和护士的应急救急能力^[11-13],提供整体、及时、高效和优质的护理服务,使患者和家属心理认同,从而缓解了就诊的矛盾,提高了对急诊护理服务的满意度^[14,15].所以观察组满意率为93.62%,明显高于对照组($P<0.05$).总之,分诊护理能提高腹痛患者急诊分诊准确率,降低并发症发生率和病死率,同时能缩短疼痛缓解时间、减轻疼痛程度和发

作频次,更重要的是提高分诊护理的满意率。

4 参考文献

- 1 陈燕,梁劲琴.非创伤性腹痛分诊单在急诊预检分诊的应用.中国组织工程研究 2016; 20: 101-102
- 2 申云.预见性护理干预用于急诊患者抢救护理效果分析.中国实用医药 2016; 11: 255-256
- 3 洪瑞乔,王逸茹,林赛娥,李德瑞.数字疼痛分级法在癌症疼痛治疗中的应用.实用护理杂志 2003; 7: 221-223
- 4 吴永泽,王文娟.不同应答等级对Likter式量表特性的影响.中国慢性病预防与控制 2010; 18: 2150-221
- 5 陈晓燕,梁城英,任海鸥.预见性护理模式在急诊科患者抢救中的应用.中医药管理杂志 2016; 24: 54-55
- 6 张红.急诊科急性腹痛患者的护理思路构建及其临床应用.深圳中西医结合杂志 2016; 26: 165-166
- 7 马淑贤,韩明华,刘桂峰,尹丽杰,刘秀英,翁绮君.前瞻性护理在急腹症分诊中的应用及效果评价.重庆医学 2013; 42: 3559-2560
- 8 Sunyoto T, Van den Bergh R, Valles P, Gutierrez R, Ayada L, Zachariah R, Yassin A, Hinderaker SG, Harries AD. Providing emergency care and assessing a patient triage system in a referral hospital in Somaliland: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 531 [PMID: 25373769 DOI: 10.1186/s12913-014-0531-3]
- 9 Hudson P, Ekholm J, Johnson M, Langdon R. Early identification and management of the unstable adult patient in the emergency department. *J Clin Nurs* 2015; 24: 3138-3146 [PMID: 26333679 DOI: 10.1111/jocn.12916]
- 10 Damkliang J, Considine J, Kent B, Street M. Initial emergency nursing management of patients with severe traumatic brain injury: development of an evidence-based care bundle for the Thai emergency department context. *Australas Emerg Nurs J* 2014; 17: 152-160 [PMID: 25443429 DOI: 10.1016/j.aenj.2014.05.005]
- 11 蒋月花.急诊分诊安全管理模式在急诊护理中的应用.中医药管理杂志 2015; 23: 171-172
- 12 董建兰.护理程序在急诊分诊管理中的应用.护理实践与研究 2015; 12: 158-158
- 13 黄雪丽,周文华,孙红.医院急诊4级分诊标准的信效度研究.中华护理杂志 2016; 51: 365-369
- 14 冯静.流程再造在急诊分诊护理管理中的应用研究.实用临床医药杂志 2016; 20: 163-165
- 15 黄丽娟.急诊分诊管理控制在急诊护理中应用效果.齐齐哈尔医学院学报 2015; 36: 2790-2791

编辑:马亚娟 电编:李瑞芳



布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎症因子的影响

周威

周威, 大庆市第四医院消化科, 黑龙江省大庆市 163712

周威, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文由周威独立完成。

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科。
zhouwei198513@163.com

收稿日期: 2017-05-12

修回日期: 2017-06-02

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-08-08

***Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors**

Wei Zhou

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Central Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-05-12

Revised: 2017-06-02

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-08-08

Abstract

AIM

To observe the curative effect of *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine in patients with active ulcerative colitis (UC) and the influence on fecal calprotectin (CP) and serum inflammatory factors.

METHODS

Sixty-five active UC patients were randomly divided into a control group (32 cases) and a treatment group (33 cases). The control group was treated with mesalazine enteric-coated tablets alone, and the treatment group was given *Saccharomyces boulardii* powder plus mesalazine enteric-coated tablets. Both groups were treated for 6 wk. The clinical symptoms, fecal CP, and serum inflammatory factors interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were compared between the two groups.

RESULTS

The total effective rate of the treatment group was obviously better than that of the control group (93.75% vs 81.81%, $P < 0.05$). Mayo disease activity index was significantly lower after treatment than that before treatment in both groups ($P < 0.01$), and the improvement was more significant in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$). Fecal CP and serum IFN- γ , TNF- α and IL-6 were significantly lower after treatment than those before treatment in both groups ($P < 0.01$), and the changes were more significant in the

背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 在全球发病率呈现逐渐升高的趋势, 而传统的药物治疗存在药物依赖性强、疗效欠稳定及肝肾毒性大等问题, 新型微生态制剂逐渐成为治疗 UC 的主要药物。

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 刘杰民, 主任医师, 贵州省人民医院消化内科

■ 研究前沿

近年来, 多项研究发现肠道菌群在UC的发病过程中扮演着重要的角色, 通过调节肠道菌群能够达到治疗UC的作用, 但是对于新型生态制剂的作用机制并不十分明确。

treatment group than in the control group ($P < 0.01$). The recurrence rate was significantly lower in the treatment group than in the control group (7.4% vs 24.2%, $P < 0.05$).

CONCLUSION

Saccharomyces boulardii powder combined with mesalazine can significantly reduce the levels of fecal CP and serum IFN- γ , TNF- α and IL-6, and improve the clinical symptoms and intestinal mucosal injury in patients with active UC, with obvious curative effect and a low recurrence rate.

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

Key Words: *Saccharomyces boulardii* powder; Ulcerative colitis; Calprotectin; Inflammatory factor

Zhou W. *Saccharomyces boulardii* powder combined with mesalazine for treatment of active ulcerative colitis: Curative effect and impact on fecal calprotectin and serum inflammatory factors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(22): 2065-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2065.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2065>

摘要 目的

观察布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪对活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的临床疗效及对钙卫蛋白(calprotectin, CP)、炎性因子的影响。

方法

选取65例2016-01/2016-10于大庆市第四医院消化科符合诊断及纳入标准的UC患者, 随机分为对照组(32例)和治疗组(33例), 对照组给予美沙拉嗪肠溶片治疗, 治疗组在对照组的基础上加服布拉氏酵母菌散。2组患者疗程均为6 wk, 分别观察2组患者治疗前、后临床症状, 粪便CP及血清炎性因子 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的影响。

结果

治疗组总有效率明显优于对照组(93.75% vs 81.81%, $P < 0.05$); 2组治疗后Mayo疾病活动指数均较本组治疗前显著降低($P < 0.01$), 治疗后组间比较, 治疗组明显优于对照组($P < 0.01$); 2组治疗后CP、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6均较本组治疗前显著降低($P < 0.01$), 治疗后组间

比较, 治疗组明显优于对照组($P < 0.01$); 治疗组随访复发率优于对照组(7.4% vs 24.2%, $P < 0.05$)。

结论

布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著降低UC患者CP、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水平, 改善临床症状及肠道黏膜损伤, 且复发率低, 疗效显著。

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

关键词: 布拉氏酵母菌散; 溃疡性结肠炎; 钙卫蛋白; 炎性因子

核心提要: 文章从炎性因子的角度来探讨肠道菌群的调整对活动期溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的疗效, 并结合粪便钙卫蛋白水平来探讨联合用药对UC的抗炎、免疫调节机制及预后效果。

周威. 布拉氏酵母菌散对活动期溃疡性结肠炎钙卫蛋白及炎性因子的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(22): 2065-2070 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i22/2065.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i22.2065>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的、反复发作的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 常位于直肠和乙状结肠, 也可延伸至降结肠甚至全结肠, 病变常局限在结肠黏膜及黏膜下层^[1,2]。其主要以腹痛、腹泻、黏液血便及里急后重等为临床表现, 也可同时伴有肠道以外其他系统病变, 如肝胆管、关节及皮肤损伤等^[3]。UC的发病机制尚不明确, 目前认为该病可能与环境因素、易感基因因素、肠道微生物、肠道屏障功能及免疫紊乱等多因素的相互作用有关, 最终导致结肠炎症的发生与迁延不愈^[4]。我们前期通过运用布拉氏酵母菌散联合美沙拉嗪治疗活动期UC, 取得了较好的临床疗效, 现将有关结果汇报如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取65例2016-06/2016-10于大庆市第四医院消化科就诊的UC患者, 按照就诊顺序采用随机数字表分为对照组和治疗组, 其中对照

■ 相关报道

关于联合应用肠道生态制剂治疗活动期UC的报道很多, 大多侧重从临床症状及镜下肠道黏膜的改善, 本研究通过观察血清炎性因子及粪便钙卫蛋白(calprotectin, CP), 进一步探讨肠道生态制剂对本病的作用机制。

表 1 2组患者一般资料比较

分组	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	类型 (初/复)	程度 (轻/中)	发病部位		
							直-乙状结肠	左半结肠	全结肠
对照组	32	15/17	39.54 ± 8.94	5.36 ± 2.17	18/14	18/14	13	11	8
治疗组	33	17/16	40.12 ± 8.54	5.67 ± 2.03	20/13	20/13	15	12	7

■ 创新盘点

针对联合用药活动期UC患者炎症因子及CP的作用,特别是随访复发率的观察,发现联合用药疗效更加显著。

组32例,治疗组33例。2组患者性别、年龄、病程、发病类型、病情等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。药物:美沙拉嗪肠溶片(惠迪,葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司,国药准字:H19980148,0.25 g/片);布拉氏酵母菌散(亿活,法国百科达药厂,进口药品注册证号:S20100086,0.25 g/袋)。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入及排除标准:西医诊断标准参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)》^[5]中活动期UC相关诊断标准。纳入标准:(1)符合活动期UC的西医诊断标准;(2)年龄25-70岁;(3)签署临床研究知情同意书。排除标准:(1)伴有克罗恩病、肠结核、缺血性结肠炎或放射性结肠炎等;(2)伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神经系统严重疾病;(3)缓解期、爆发性UC;(4)3 mo内应用糖皮质激素、水杨酸制剂、止泻药等UC治疗者;(5)既往有水杨酸制剂过敏史者;(6)妊娠期及哺乳期女性。

1.2.2 剔除及脱落标准:剔除标准:(1)依从性差,自行加药或停药者;(2)资料不全影响安全性或疗效者。脱落标准:(1)患者因各种原因不愿意继续者;(2)发生严重的并发症,不宜继续参加本试验者。

1.2.3 治疗:对照组给予美沙拉嗪肠溶片,口服4次/d,4片/次。治疗组在对照组的基础上加用布拉氏酵母菌散,口服2次/d,2袋/次。2组患者疗程均为6 wk,疗程结束后并随访4 wk。疗程结束后对照组继续口服美沙拉嗪肠溶片,口服1次/d,4片/次维持治疗,治疗组在对照组的基础上继续口服布拉氏酵母菌散,口服2次/d,2袋/次维持治疗。

1.2.4 临床疗效:临床疗效评价参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》中疗效标准^[6]。(1)完全缓解:临床症状基本消失,结肠镜显示结肠黏膜病变基本消失或Mayo总分值降低 \geq

95%;(2)显效:临床主要症状明显缓解,结肠镜显示结肠黏膜病变明显减轻或Mayo总分值降低 $\geq 70\%$;(3)有效:临床主要症状有所缓解,结肠镜显示结肠黏膜病变有所减轻或Mayo总分值降低 $\geq 30\%$;(4)无效:经治疗后临床症状无改善或加重,或Mayo总分值降低 $<30\%$ 。

1.2.5 疾病活动指数: Mayo疾病活动指数^[5]包括排便次数、便血程度、内镜发现及医师总体评价各项分数的总和,按照无到重分别记以0-3分。

1.2.6 钙卫蛋白:分别于治疗前、后取患者清晨大便,采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测2组患者粪便钙卫蛋白(calprotectin, CP)含量,具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.7 炎症因子:分别于治疗前、后采集患者清晨空腹静脉血,采用ELISA检测2组患者 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)的浓度,具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

统计学处理 采用SPSS18.0软件进行统计学分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比采用 χ^2 检验,等级资料的检验采用Mann-Whitney检验;计量资料以mean \pm SD表示,2组间比采用独立样本 t 检验,组内比采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效的比较 治疗组总有效率为93.75%,对照组总有效率为81.81%,2组临床疗效比较,治疗组明显优于对照组($P<0.05$,表2)。

2.2 2组疾病活动指数及CP含量的比较 2组治疗后Mayo疾病活动指数、粪便CP的含量较本组治疗前均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$,表3,图1)。

应用要点

本研究在实际的临床工作中具有较好的指导意义,对于轻中度的活动期UC患者,联合应用布拉氏酵母菌散能够显著改善临床症状及肠道黏膜损伤,且复发率低,值得临床进一步推广。

表 2 2组临床疗效比较 $n(\%)$

分组	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效率(%)	Z值	P值
治疗组	32	15	10	5	2	93.75	-2.202	0.028
对照组	33	9	8	10	6	81.81		

表 3 2组疾病活动指数及钙卫蛋白含量的比较 (mean \pm SD)

分组	n	Mayo疾病活动指数(分)		钙卫蛋白($\mu\text{g/g}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	32	8.31 \pm 1.98	3.38 \pm 1.03 ^{bd}	533.18 \pm 72.19	51.17 \pm 8.65 ^{bd}
对照组	33	8.48 \pm 2.03	5.11 \pm 1.27 ^b	541.78 \pm 69.98	152.64 \pm 12.44 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。

表 4 2组患者炎性因子含量的比较 (mean \pm SD, ng/L)

分组	病情	n	IFN- γ		TNF- α		IL-6	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	轻度	20	27.16 \pm 7.17	13.56 \pm 5.38 ^{bd}	204.33 \pm 29.11	132.38 \pm 17.27 ^{bd}	35.43 \pm 9.15	24.10 \pm 3.61 ^{bd}
	中度	13	38.56 \pm 8.77	15.07 \pm 5.06 ^{bd}	259.18 \pm 42.54	161.59 \pm 19.34 ^{bd}	67.43 \pm 11.85	29.67 \pm 7.74 ^{bd}
对照组	轻度	18	28.21 \pm 9.03	17.67 \pm 6.23 ^b	217.93 \pm 31.76	152.94 \pm 19.38 ^b	38.07 \pm 9.34	29.73 \pm 8.18 ^b
	中度	14	39.63 \pm 9.03	21.53 \pm 8.04 ^b	263.22 \pm 39.47	189.53 \pm 25.17 ^b	69.27 \pm 10.94	38.13 \pm 8.21 ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前; ^d $P < 0.01$ vs 对照组。IFN- γ : γ -干扰素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6。

2.3 2组患者炎性因子含量的比较 2组患者治疗后血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水平较本组治疗前均显著下降,差异均具有统计学意义($P < 0.01$),治疗后IFN- γ 、TNF- α 、IL-6组间比较,治疗组明显优于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.01$,表4)。

2.4 2组随访复发率的比较 2组治疗过程中均无病例剔除及脱落。治疗组随访复发率为7.4%(3/32),对照组随访复发率24.2%(8/33),2组复发率组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来,随着生活水平的不断提高,UC在全球发病率呈现逐渐升高的趋势,据流行病学调查显示,其在欧美的发病率为8-14/10万,流行率为120-200/10万,我国南方的发病率为2.05/10万,北方的发病率为1.64/10万^[7,8]。因其症状反复,病程迁延,严重影响到患者的生活质量,因此世界卫生组织定义为现代难治疾病之一^[9]。目前临床治疗该病主要以氨基水杨酸类、肾

上腺糖皮质激素类及免疫抑制剂类为主,且多采用递增药物治疗策略,然而因其药物依赖性、疗效欠稳定及肝肾毒性大等问题,新型微生物制剂逐渐成为治疗UC的主要药物^[10]。

近年来,多项研究^[11]发现肠道菌群在UC的发病过程中扮演着重要的角色,肠道菌群的失调一方面可以导致侵袭性细菌过度生长,产生大量的抗原增加肠道黏膜通透性和病理性免疫反应;另一方面,肠道黏膜的上皮细胞及抗原提呈细胞因病理性免疫反应失控,从而产生大量的细胞因子,导致Treg细胞功能下降及Th1、Th17细胞的分化和增殖,最终导致肠道炎症的发生。布拉氏酵母菌是近年来使用较为广泛的一种非致病性酵母菌,其耐酸、耐碱、耐胆汁,具有良好的稳定性。其一方面能与肠道黏膜上皮细胞结合,增加内源性防御屏障,防治致病菌的黏附、定植、侵袭和繁殖,减少细菌的移位;另一方面,还能够激活补体系统和网状内皮系统,增加宿主的免疫功能,抑制致病菌的过度生长,调节肠道的免疫应答^[12,13]。动物实验研究^[14,15]发现,布拉氏酵母菌能够显

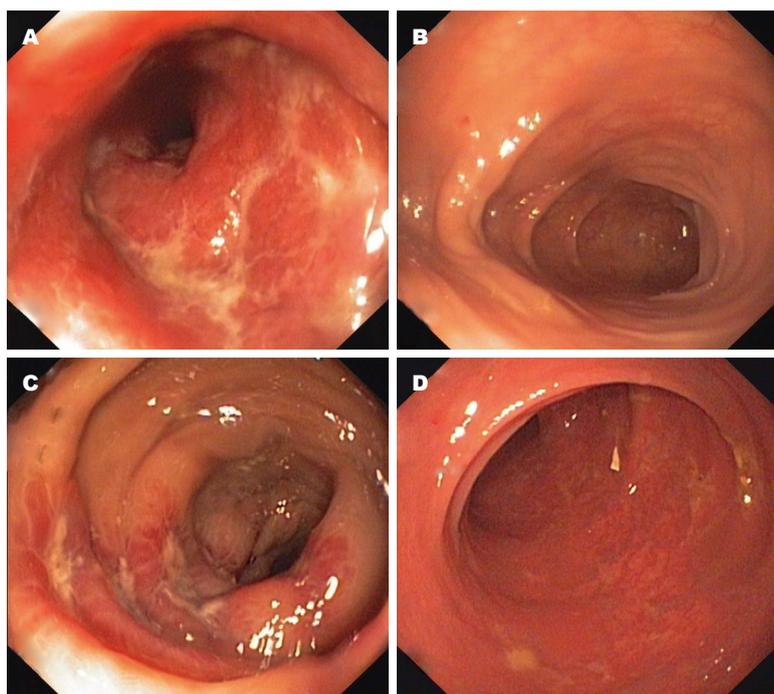


图 1 2组患者治疗前后结肠镜的比较. A: 治疗组治疗前; B: 治疗组治疗后; C: 对照组治疗前; D: 对照组治疗后.

■ 名词解释

钙卫蛋白(CP): 是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的含钙蛋白(分子量约36 kDa), 由Fagerhol等从中性粒细胞中分离出来. 因为其双链结构都可结合两个钙离子而且具有抵抗微生物的能力, 所以命名为钙卫蛋白.

著改善UC大鼠一般状态及肠道黏膜, 降低UC大鼠血清及肠道组织中IL-8、IFN- γ 水平, 抑制结肠肠组织中TLR4、NF- κ B p65蛋白的表达.

IFN- γ 、TNF- α 、IL-6属于Th1型细胞因子的重要组成部分, IFN- γ 是一种二聚体糖蛋白, 是由Th1细胞分泌的促炎性细胞因子, 其能使Th1细胞扩增和细胞活性增强, 还能够抑制Th2细胞增生^[16]. TNF- α 是由活化的巨噬细胞和单核细胞产生, 是一种具有多种生物活性的促炎性细胞因子, 其通过表达成纤维增殖因子、黏附分子及凝血因子, 从而启动细胞毒性反应及急性炎症反应^[17]. IL-6是一种具有免疫调节的细胞因子, 通过启动细胞表面信号复合体参与炎症反应. CP作为一种调节蛋白, 其主要来源于巨噬细胞和中性粒细胞, 具有调节细胞免疫和抑制细胞增殖的功能, 能够协同Th细胞共同抑制Treg细胞的表达, 从而促进UC发生及发展^[18]. 本研究结果显示, 治疗组总有效率为93.75%, 明显优于对照组($P<0.05$); 2组治疗后Mayo疾病活动指数较本组治疗前显著降低($P<0.01$), 治疗后组间比较, 治疗组明显优于对照组($P<0.01$), 说明布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著改善UC患者临床症状及肠道黏膜损伤. 另一方面, 2组治疗后粪便CP及血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水平均较本组治疗前显著降低($P<0.01$), 治疗后组间比较, 治疗组明显

优于对照组($P<0.01$), 说明布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著改善UC患者的炎性水平. 不仅如此, 治疗组随访复发率为7.4%, 优于对照组的24.2%($P<0.05$).

总之, 布拉氏酵母菌散结合美沙拉嗪能够显著降低UC患者CP、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水平, 改善临床症状及肠道黏膜损伤, 且复发率低, 疗效显著, 值得临床进一步推广.

4 参考文献

- 1 罗爽, 罗霞, 刘琦, 潘增烽, 周联. 大黄酸对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及机制探讨. 中国实验方剂学杂志 2017; 23: 109-113
- 2 洋洋, 蔡皓, 段煜, 裴科, 范恺磊, 刘晓, 曹岗. 白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展. 中国中药杂志 2017; 42: 856-862
- 3 戴高中, 陈晨, 范先靖, 周春刚, 朱世楷. 白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎17例临床观察. 中医杂志 2015; 56: 1862-1866
- 4 金博. 肠道菌群移植与溃疡性结肠炎. 世界华人消化杂志 2017; 25: 23-30
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-781
- 6 陈治水, 危北海, 张万岱, 杨春波, 劳绍贤, 姚希贤, 欧阳钦, 郑家驹, 王新月. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2010西昌). 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 61-65
- 7 Shimoda M, Horiuchi K, Sasaki A, Tsukamoto T, Okabayashi K, Hasegawa H, Kitagawa Y, Okada Y. Epithelial Cell-Derived a Disintegrin and Metalloproteinase-17 Confers Resistance to

同行评价

本文通过轻、中度UC患者的疗效评定,观察布拉氏酵母菌散在UC治疗期的可能作用及对炎症指标的影响,对临床探讨更有效安全的UC治疗方式及相关机制有较大临床意义。

Colonic Inflammation Through EGFR Activation. *EBioMedicine* 2016; 5: 114-124 [PMID: 27077118 DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.007]

8 Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 Suppl 1: S3-S9 [PMID: 16378007 DOI: 10.1097/01.MIB.0000195385.19268.68]

9 Newcombe HB, Fair ME, Lalonde P. Discriminating powers of partial agreements of names for linking personal records. Part I: The logical basis. *Methods Inf Med* 1989; 28: 86-91 [PMID: 2725331 DOI: 10.3748/wjg.14.3937]

10 陈锋, 严常开. 治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1840-1845

11 Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16: 17-21 [PMID: 24010101 DOI: 10.5223/pghn.2013.16.1.17]

12 肖军华, 郑萍, 黎文华, 窦晓坛, 康颖. 美沙拉秦联合益生菌诱导缓解活动性溃疡的临床研究. *现代生物医学进展* 2012; 12: 2492-2494

13 李建军, 司淑伟, 李建平, 高秀芳, 郑广茂, 胡子伟. 美沙拉秦灌肠液联合布拉氏酵母菌散治疗溃疡性结肠炎的疗效观察. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 41-42

14 张晓明, 王晓娟, 徐洪雨, 杨幼林. 布拉氏酵母菌散对TNBS-大鼠溃疡性结肠炎IL-8、IFN- γ 的表达影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2013; 22: 993-996

15 王焯, 司立洲, 崔佳宾, 张楠, 贺天遥, 孙理婷. 布拉氏酵母菌散剂联合美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠模型的影响. *中国老年学杂志* 2015; 35: 3271-3272

16 刘金国, 蔺晓源, 张文秀, 张瑜, 纪云西, 刘杰民. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠IFN- γ 、IL-10、TGF- β 1的影响. *中医药信息* 2015; 32: 7-9

17 王少鑫, 浦江, 刘超群, 李超, 闫志辉, 崔立红. 炎症因子TNF- α 、IL-6和IL-4在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2015; 24: 104-106

18 王坤, 宣秀敏, 王莲, 童玲, 黄琦, 朱黎敏, 阮海玲. Treg/Th17细胞、钙卫蛋白在溃疡性结肠炎模型大鼠血清及肠组织中的表达变化. *四川大学学报(医学版)* 2014; 45: 946-949

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.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.

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版。《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国。

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章。最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平。

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上。OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊。论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本。BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑。目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平。

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

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则, GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求; 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals)。见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47。

2.2 名词术语 应标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min) ÷ E%(仪器效率) ÷ 60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax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, $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1 × 10⁻³ g与5 × 10⁻⁷ g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45 × 10⁻⁶; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希腊文小写 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±标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数±标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^a P < 0.05$, $^b P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^c P < 0.05$, $^d P < 0.01$; 第三套为 $^e P < 0.05$, $^f P < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如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1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 \leq 100, 百分数到个位; 101 \leq 分母 \leq 1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律

用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名, 按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行. 作者标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要的知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称空1格后再写省市及邮政编码. 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■ 《世界华人消化杂志》编辑部, 100025, 北京市朝阳区, 东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wjcd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■ 《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行,每月8、18、28日出版。

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

3.7 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801

3.8 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 英文题名以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致。

作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名, 后姓; 首字母大写, 双名之间用半字线“-”分开, 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码。例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China
基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No.30224801

通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 双盲、单盲还是开放性, 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度。研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征。如研究对象是患者, 应阐明其临床表现, 诊断标准。如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究), 结果(应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确、具体, 所列数据经用何种统计学方法处理; 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值; 概率写 P ,

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3)。以下逐条陈述。

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

1 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^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。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”的右上角注角号码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。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.wjgnet.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。

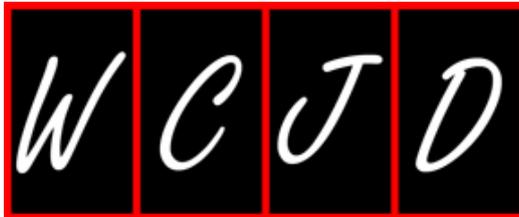
6.3 版权 本论文发表后作者享有非专有权,文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流,但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年;卷(期):起页-止页。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动,须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意,其编辑版权属本刊所有。

《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: wjgd@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://gicasym.org/>
- 2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>
- 2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>
- 2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>
- 2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages2017.org/>
- 2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.asia/>
- 2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>
- 2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>
- 2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>
- 2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病,肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>
- 2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>
- 2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>
- 2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>
- 2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>
- 2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>
- 2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>
- 2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>
- 2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>
- 2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>
- 2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>
- 2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>
- 2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>



曹巍 教授
郑州大学附属郑州中心医院转化医学中心

林军 教授
武汉大学中南医院消化内科

陈凤媛 主任医师
复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科

芦永福 教授
青海大学附属医院消化科

陈凇 教授
中国人民解放军总医院普通外科

毛恩强 教授
上海交通大学医学院附属瑞金医院临床实验室

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

孟忠吉 教授
湖北医药学院附属太和医院感染科

陈泽雄 主任医师
中山大学附属第一医院中西医结合临床

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

丁惠国 教授
首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

邱江锋 主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

任浩 副教授
第二军医大学微生物学教研室

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

沈卫东 副主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

宫轲 教授
首都医科大学附属北京世纪坛医院普外科

石毓君 副研究员
四川大学华西医院再生医学研究中心

霍丽娟 教授
山西医科大学第一医院消化内科

孙冬林 教授
苏州大学第三附属医院肝胆胰外科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院护理部

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

李晓波 教授
上海交通大学药学院生药学

唐映梅 副主任医师
昆明医科大学第二附属医院消化内科

李焱 副研究员
中山大学肿瘤防治中心

王刚 教授
哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

志谢

王巍 主任医师
复旦大学附属华东医院外科

王卫东 主任医师
佛山市顺德区第一人民医院普外二区肝胆胰脾外科

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院普外科

吴文溪 教授
南京医科大学第一附属医院普外

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

谢敏 主任医师
南京大学医学院附属鼓楼医院普通外科

谢仕斌 主任医师
中山大学附属第三医院感染病科传染病学

谢义民 副主任医师
重庆三峡中心医院儿外二科小儿胸外

徐阿曼 教授
安徽医科大学第一附属医院胃肠外科

许建新 副主任医师
福建医科大学教学医院莆田市第一医院胸外科

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科消化内科

杨江华 主任医师
皖南医学院弋矶山医院感染科

俞富祥 副教授
温州医科大学附属第一医院肝胆外科

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张明辉 教授
河北省唐山市人民医院传染病

张明鑫 副教授
第四军医大学唐都医院消化内科

赵春华 副主任医师
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

郑家驹 主任医师
南京医科大学附属苏州医院消化内科

朱世凯 副教授
电子科技大学附属医院四川省人民医院肝胆胰外科



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

