

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

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 9 月 8 日 第 25 卷 第 25 期 (Volume 25 Number 25)



25 / 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
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

消化内科学

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

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

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

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

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

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

消化外科学

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

范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
姜卫东教授
贾云鹤教授
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授

李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副教授
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师

孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师

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

消化感染病学

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

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

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

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

胡国清教授
华东教授
江海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘小鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飏副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
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
张静殊研究员
张偶主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建英教授

朱永良副研究员

消化影像学
白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学
陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学
陈泽雄主任医师

邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究
蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
林香春主任医师
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师
刘长征副教授
柳增善教授

陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授

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

消化病理学

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

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

消化护理学

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

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

陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周霞霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

述评

- 2241 早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望

蒋小华

- 2249 中医药防治原发性肝癌的困境与出路

余卓, 高月求

- 2254 早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展

唐光燕, 陈天武

- 2261 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值

李佳茜, 孙青

- 2268 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用

宋杨达, 宋银航, 钟英强

基础研究

- 2275 当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- β 1/Smad信号通路的调控作用

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才

文献综述

- 2281 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展

张曦, 沈克平, 胡兵

- 2289 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示

徐心田, 陆为民

临床实践

2296 中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响

傅淑君, 季向荣

2301 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用

杨群英, 楼莲青

2306 超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义

张含君

病例报告

2310 胃癌皮肤转移1例

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌

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

- 2248 《世界华人消化杂志》正文要求
- 2253 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2260 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2267 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2280 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2288 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2300 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2305 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科. 主要从事中西医结合防治慢性肝病临床与免疫作用机制研究. 现任中国民族医药学会肝病分会常务副会长、中华中医药学会肝胆病分会副主任委员、中国医师学会中西医结合分会肝病专家委员会主任委员、上海市中医药学会肝病分会主任委员、上海市中西医结合学会肝胆病分会副主任委员. 为国务院特殊津贴专家、国家百千万人才、全国中医临床优秀人才、上海市领军人才及上海市优秀学科带头人. 作为第一负责人承担国家级科研课题11项, 省部级课题33项. 发表学术论文140篇, 其中SCI论文11篇.

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 2017-09-08

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](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 25 September 8, 2017

EDITORIAL

- 2241 Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer

Jiang XH

- 2249 Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out

Yu Z, Gao YQ

- 2254 Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis

Tang GY, Chen TW

- 2261 Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value

Li JX, Sun Q

- 2268 Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms

Song YD, Song YH, Zhong YQ

BASIC RESEARCH

- 2275 Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells

Yu CL, Zou Y, Sun XJ, Niu YC

REVIEW

- 2281 Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma

Zhang X, Shen KP, Hu B

- 2289 Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine

Xu XT, Lu WM

CLINICAL PRACTICE

- 2296 Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation

Fu SJ, Ji XR

- 2301 Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis

Yang QY, Lou LQ

- 2306 Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis

Zhang HJ

CASE REPORT

- 2310 Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report

Peng W, Zhu JM, Wang YY, Zhang Y, Wang L, Zheng PF, Chen G, Cheng ZB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 25 September 8, 2017

APPENDIX

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

ACKNOWLEDGMENT

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

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, 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 September 8, 2017

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243

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

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望

蒋小华

蒋小华, 同济大学附属东方医院/上海市东方医院胃肠外科
上海市 200123

蒋小华, 副教授, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的基础和临床研究.

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人基金资助项目, No. PWRD2014-04; 上海市自然科学基金资助项目, No. 14ZR1433800.

作者贡献分布: 本文由蒋小华独立完成.

通讯作者: 蒋小华, 副教授, 主任医师, 200123, 上海市浦东新区云台路1800号, 同济大学附属东方医院/上海市东方医院胃肠外科. jxh@medmail.com.cn
电话: 021-38804518-22088

收稿日期: 2017-03-29

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-04-24

在线出版日期: 2017-09-08

Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer

Xiao-Hua Jiang

Xiao-Hua Jiang, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200123, China

Supported by: the Fund for Shanghai Pudong Health System Academic Leaders, No. PWRD2014-04; and Natural Science Foundation of Shanghai, No.14ZR1433800.

Correspondence to: Xiao-Hua Jiang, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Shanghai East Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University, 1800 Yuntai Road, Pudong New District, Shanghai 200123, China. jxh@medmail.com.cn

Received: 2017-03-29

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-04-24

Published online: 2017-09-08

Abstract

With the increasing understanding of early gastric cancer, besides the pursuit of radical tumor resection, more attention is focused on patients' quality of life after surgery. Thus, function-preserving gastrectomies emerge. Function-preserving gastrectomies should follow the following three basic principles: (1) retaining the volume of residual stomach as much as possible; (2) retaining the function of the cardia or pylorus; and (3) retaining the function of the vagus nerve. Function-preserving gastrectomies include pylorus-preserving gastrectomy, proximal gastrectomy combined with different reconstruction methods, near-total gastrectomy, segmental gastrectomy, and partial gastrectomy. The effectiveness of sentinel lymph node biopsy is still to be confirmed. Accurate preoperative diagnosis and localization are the precondition of function-preserving gastrectomy.

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

Key Words: Early gastric cancer; Function-preserving gastrectomy; Minimally invasive surgery; Quality of life

Jiang XH. Progress and prospects of function-preserving gastric surgeries for early gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2241-2248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2241>

摘要

随着人们对早期胃癌的认识的深入, 在追求肿瘤根治的同时, 越来越兼顾患者的术后生活质量, 功能保留的胃切除术应运而生. 其

背景资料

早期胃癌的治疗效果较好, 目前研究重点集中在如何减少创伤、提高患者的生活质量. 然而, 我国尚未重视早期胃癌的研究, 在很多医院仍采用根治性D2手术, 增加了患者的创伤, 影响了术后康复. 因此, 有必要加强早期胃癌的研究, 开展功能保留的胃外科手术.

同行评议者

关泉林, 教授, 兰州大学第一医院肿瘤外科; 李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

■ 研发前沿

缩小的淋巴结清扫术(D1+手术)和功能保留的胃切除术是国际上早期胃癌治疗的方法及热点。

应遵循以下三个基本原则: (1)尽可能多地保留残胃的体积; (2)需保留贲门或幽门的功

© 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; 微创外科; 生活质量

核心提要: 早期胃癌远期治疗效果好, 可以开展功能保留的胃切除术, 包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术, 精准的术前诊断及定位是开展功能保留胃切除术的前提。

蒋小华. 早期胃癌功能保留的胃外科手术进展与展望. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2241-2248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2241.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2241>

0 引言

根据中国最新癌症数据统计, 我国胃癌的发病率及死亡率均高居第2位, 仅次于肺癌^[1]. 在日本及韩国, 早期胃癌已占据所有胃癌的70%以上^[2], 而我国早期胃癌所占的比例在10%以下, 在少数大的医学中心能达到20%^[3]. 早期胃癌的治疗效果较好, 5年生存率在90%以上. 所以, 对于早期胃癌患者, 在根治肿瘤的同时, 如何减少创伤、提高患者的生活质量成为研究的重点. 在日本及韩国, 早期胃癌已不需做根治性D2手术, 而代之以D1+手术^[4]; 而且, 功能保留的胃癌手术亦得到广泛的应用^[5]. 然而, 我国尚未重视早期胃癌的研究, 在很多医院早期胃癌仍采用根治性D2手术, 增加了患者的创伤, 影响了术后康复. 随着我国医疗水平的进步和胃癌筛查的开展, 不久的将来早期胃癌的比例势必不断增加; 因此, 有必要加强早期胃癌的研究, 开展功能保留的胃外科手术。

功能保留的胃外科手术种类繁多, 但所有手术均遵循以下3个基本原则: (1)尽可能

多地保留残胃的体积; (2)需保留贲门或幽门的功

1 幽门保留胃切除术

Maki等^[6]于1967年首先报道幽门保留胃切除术(pylorus-preserving gastrectomy, PPG)作为治疗胃溃疡的一种手术方式, 当时术式为切除1/2-2/3的胃, 保留至少1.5 cm的幽门, 以达到减少倾倒综合征、防止胆汁返流及增加胃的储存食物功能. 但是, 食物潴留成为PPG后常见的问题^[7]. 进一步的研究^[8]发现, 增加保留幽门的长度可减少食物潴留. 20世纪80年代开始, 日本外科医生将PPG应用于早期胃癌的治疗, 但在我国仅有少部分医生在做这个手术术式. PPG治疗早期胃癌的适应证为: (1)早期胃癌T1N0; (2)肿瘤位于胃中段, 最大直径<5 cm; (3)至少保留3 cm以上的幽门(图1)^[9]. Jiang等^[9]研究发现, 腹腔镜辅助的PPG(laparoscopic assisted pylorus preserved gastrectomy, LAPPG)可安全实施, 307例LAPPG患者术后Clavien-Dionio并发症分级IIIb以上的并发症仅有4例(1.3%). 近来更有全腹腔镜PPG的报道. Fujita等^[10]的研究发现PPG能改善患者的术后生活质量, 与传统远端胃大部切除术相比, PPG可减少腹泻、减少倾倒综合征. 目前腹腔镜PPG治疗早期胃癌已成为日韩的常规手术, 手术中一般要求保留胃右动脉及幽门下动脉, 从而能保证幽门的血供, 肿瘤上切缘距肿瘤至少2 cm以上, 而近端残胃不能太小, 否则术后进食后饱胀感较明显^[11]. 术中的迷走神经保护也是提高PPG术后生活质量的重要措施, 一般要求保留迷走神经肝支及幽门支, 而迷走神经腹腔支不是必须的, 但保留

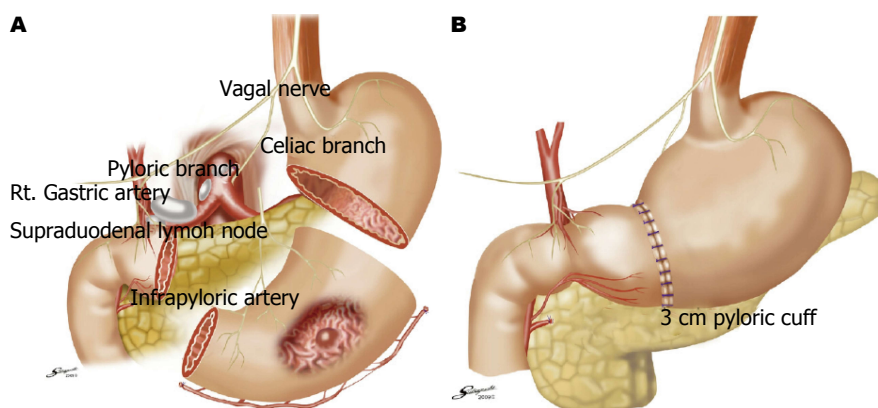


图1 幽门保留胃切除术。A: 病变切除及保留范围; B: 切除后示意图^[21]。

■ 相关报道

Jiang等发现幽门保留的胃切除术手术技术安全, 术后并发症少, 术后营养状况维持良好, 而3年生存率达99.3%。

迷走神经腹腔支可减少术后腹泻及倾倒综合征的发生^[10]。

PPG保留了幽门功能, 从而减少了倾倒综合征及胆汁返流, 但残留幽门受到血供及神经支配的影响, 导致术后幽门的水肿及动力障碍, 导致术后迟发性胃潴留的发生, 这也是PPG术后最常见的并发症, Jiang等^[9]报道PPG术后胃潴留的发生率在6.2%, 但多数通过保守治疗可缓解, 仅少数需要内镜扩张。Kiyokawa等^[12]的研究发现保留幽门下静脉可减轻幽门水肿, 从而可减少胃潴留的发生风险。Tokunaga等^[13]发现保留迷走神经腹腔支并不能减少胃潴留。Morita等^[14]认为术后胃潴留与残存幽门的长度无关, Nunobe等^[15]的研究认为保留迷走神经及幽门下血管可减少胃潴留的发生。因此, 目前认为, 为减少术后胃潴留, 最好能保留胃右静脉及幽门下静脉, 同时尽可能保留迷走神经。

对早期胃癌实施PPG, 由于需要保留幽门的血供, 导致胃右血管周围(第5组)的淋巴结无法清扫, 而幽门下血管周围(第6组)淋巴结的清扫也无法像D2清扫那样彻底, 这导致另外一个问题的产生: 对早期胃癌患者实施PPG安全吗? 因为, 通常认为对位于胃中部的胃癌, 第5组淋巴结和第6组淋巴结均在第1站淋巴结清扫的范围。Kodera等^[16]的研究发现胃体肿瘤的第5、6组淋巴结转移与肿瘤侵犯深度明显相关, 而黏膜层及黏膜下层早期胃癌第5、6组淋巴结转移的风险极低。Kim等^[17]对220例胃体部早癌的患者淋巴结转移分析发现, 第5组及第6组淋巴结转移风险均仅为0.45%。日本的癌研数据库, 3646例早期胃体癌第5组淋巴结转移率仅为0.2%^[18]。因此, 从淋巴结转移风险看, 只要术前诊断准确, 早期胃体癌是可以实施PPG

的。那么, PPG术后远期生存的数据到底如何呢? 文献报道, PPG术后5年生存率在93%-98%之间。Jiang等^[19]研究发现腹腔镜PPG术后3年生存率为99.3%, 韩国的一组研究数据报道^[20]比较了腹腔镜PPG与胃大部切除术, 发现PPG术后3年生存率为98.8%, 与胃大部切除术无差异。日本的Hiki等^[21]及Tsujiura等^[22]报道PPG术后5年生存率均为98%。这些数据均说明, PPG术后远期生存并不比传统胃大部切除术低。

2 近端胃切除术

在中国, 近端胃癌的发生率近年来有升高趋势^[23]。近端胃切除术(proximal gastrectomy, PG)由于能保留了部分胃、保留了幽门功能, 有相对正常的消化道解剖, 所以术后部分胃的消化功能, 对早期胃癌来讲是属于功能保留的胃切除术, 其术后的消化功能及生活质量较全胃切除术要高, 术后体质量下降及贫血的发生程度均较全胃切除低^[24]。但是, 由于PG切除了贲门, 导致术后食道返流症状, 文献^[25]报道PG术后有60%-70%的患者存在返流性食管炎表现; 而PG术后的幽门痉挛亦会导致患者术后有饱胀感; 同时, PG术后食道胃吻合口狭窄的发生率也偏高。这些均严重影响了患者的术后生活质量。因此, 有学者认为PG患者术后的生活质量并不高于全胃切除术, 甚至低于全胃切除术, 而提出对近端胃癌患者即使是早期胃癌亦需做全胃切除术。An等^[25]比较了PG与全胃切除术, 发现两者的手术安全性和根治度相似, 但PG有较高的吻合口狭窄及返流性食管炎的发生率, 而在术后营养状况方面并无优势。近年来, 随着人们对胃功能的进一步认识及手术技术的改进, 近端胃切除术后又出现了一些新的

创新盘点

本文系统阐述了功能保留的胃切除术包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术以及前哨淋巴结活检技术。

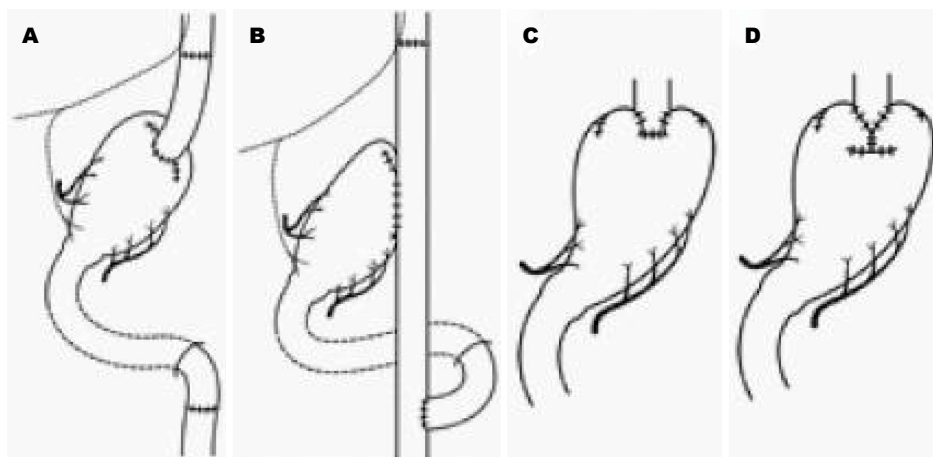


图2 近端胃切除术后消化道重建. A: PG加空肠间置; B: PG加双通道法; C: PG加胃底折叠; D: PG加双肌瓣成形术^[5]. PG: 近端胃切除术.

消化道重建的方式,以图减轻术后的食管返流(图2),介绍如下.

2.1 PG加空肠间置 近端胃切除术后,食道不与残胃直接吻合,而是距离屈氏韧带下约20 cm处切取15 cm左右的空肠,保留其系膜和血供,分别与食道及残胃吻合,由于有了这一段间置的空肠,其术后食道返流的几率有所下降. Fan等^[26]通过Meta分析发现,与全胃切除相比,空肠间置术后倾倒综合征发生率低,术后体质量下降少,而营养状况更好. Nozaki等^[27]的研究也认为PG加空肠间置与全胃切除术相比,肿瘤根治度无差异,但术后贫血发生率更低.

2.2 PG加双通道法 双通道法与空肠间置法原理相似.在距屈氏韧带下20 cm处切断空肠后,带血管弓远端空肠上提,与食管端侧吻合,距食管空肠吻合口下方约15 cm处行空肠与残胃吻合,但在距胃空肠吻合口约20 cm处行输入袢空肠与远端空肠侧侧吻合. Jung等^[28]认为PG加空肠间置后有助于VitB12的吸收,从而术后贫血的发生率会下降. Ahn等^[29]发现,PG加双通道法术后食管返流的发生率为4.6%,较传统PG要低.

2.3 PG加胃底折叠 无论是空肠间置还是双通道法,其均存在吻合口较多的缺点,增加了术后吻合口并发症发生的风险,影响了其广泛应用.因此,又有研究在传统的近端胃切除的基础上,试图通过增加抗返流的手术来减少食道返流.参照抗食道返流的手术方法,PG加胃底折叠手术方法应运而生. Nakamura等^[30]认为>180度的胃底折叠能更好地减轻食道返流. Sakuramoto等^[31]也发现PG加Toupet胃底折叠

可减轻食道返流.

2.4 PG加双肌瓣成形术 近年来,日本学者又推出一种新的近端胃切除术后抗返流的方法——双肌瓣成形术.系利用胃底的浆肌层设计成肌瓣,覆盖于食道胃吻合口,形成双肌瓣,以减轻食道返流^[32]. Muraoka等^[33]发现该方法术后患者无一发生食道返流(0/24). Hayami等^[34]研究发现,与全胃切除术相比,PG加双肌瓣成形术患者术后食道返流发生率低(2.3% vs 14.9%),术后营养状况更佳.

3 近次全胃切除术

对近端早期胃癌,一般手术方式为近端胃切除或全胃切除,两者均无法保留贲门功能.在某些近端胃癌患者,病灶离食道尚有一定的距离,所以在切除病变后,理论上仍能保留很少一部分胃.因此,早在1984年Takagi等^[35]就提出近次全胃切除术这一术式. Jiang等^[36]于2011年首次报道腹腔镜下的近次全胃切除术,并认为近次全胃切除术的指征如下: (1)早期胃癌T1N0; (2)肿瘤位于近端胃或累及近端胃; (3)肿瘤与胃食管结合部仍有一定的距离; (4)残留的胃残端离食管胃结合部有2-3 cm距离.近次全胃切除术的手术要点一是要求肿瘤定位准确,一般术前需内镜下钛夹定位肿瘤位置及阴性上切缘,术中最好结合内镜进一步精确定位;二是在消化道重建方法方面.由于残存胃过小,若行B-II式重建,胆汁返流很重,所以只能选择Roux-en-Y重建. Jiang等^[36]借鉴食道空肠使用OrVil重建的方法,经口从胃大弯残端置入OrVil钉头,以25 mm圆形吻合器行胃空肠吻合,

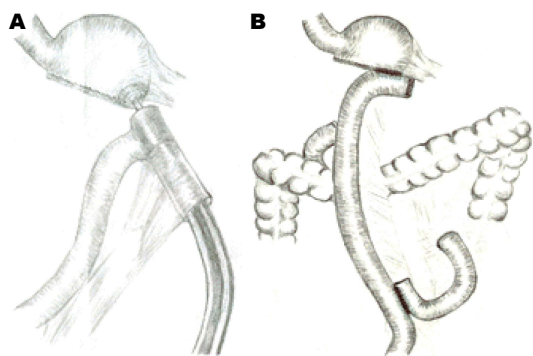


图3 近次全胃切除术后消化道重建方法。A: OrVil食管空肠吻合; B: Roux-en-Y重建后^[36]。

并行Roux-en-Y空肠重建(图3); 手术后无吻合口瘘发生, 23例患者仅有1例发生轻度吻合口狭窄。Kim等^[37]也报道了采用切割闭合器的方法完成超小胃空肠侧侧吻合, 手术后无吻合口瘘, 无阳性肿瘤切缘。为保证肿瘤的R0切除, 术中上切缘需距肿瘤2 cm以上, 且术中冰冻以保证阴性上切缘。而胃网膜左血管根部淋巴结亦需术中冰冻, 以明确淋巴结阴性。如上切缘或淋巴结阳性, 将做标准全胃切除加D2淋巴结清扫。Kosuga等^[38]对近全胃切除术后患者的随访结果表明, 其远期体质量维持及营养指标均优于全胃切除患者。

4 节段或部分胃切除术

对于一些淋巴结转移风险极低的早期胃癌, 节段甚至部分胃切除术就能达到根除病灶的目的, 这些病灶一般是内镜下切除的指征, 但是病变范围较大或位置较特殊如胃底近贲门部位时, 内镜切除难度较大, 可选择节段或部分胃切除术。Ishikawa等^[39]研究发现, 与远端胃切除术比较, 节段胃切除术能减轻术后早期倾倒综合征及返流性胃炎, 而两者远期生存并无明显差异, Isozaki等^[40]也发现节段胃切除术后患者的生活质量高于远端胃切除术。Nunobe等^[41]采用腹腔镜联合内镜的方法切除了直径6 cm的胃黏膜内癌。由于节段或部分胃切除术均无法行根治性淋巴结清扫, 很多学者担心残留阳性淋巴结问题。Matsuda等^[42]报道了节段胃切除联合淋巴结清扫技术, 认为能达到与传统淋巴结清扫同样的淋巴结个数。近年来, 节段或部分胃切除术联合前哨淋巴结活检技术亦逐步应用于临床^[43-47]。但是, 由于胃淋巴管网过于复杂, 且胃癌有跳跃式淋巴结转移的现象, 故

前哨淋巴结活检技术的临床有效性尚待进一步证实^[48-52]。

5 结语

随着人们对早期胃癌的认识的深入, 在追求肿瘤根治的同时, 越来越兼顾患者的术后生活质量, 以腹腔镜为代表的微创手术下的功能保留的胃切除术, 包括幽门保留胃切除术、联合不同重建方式的近端胃切除术、近次全胃切除术、节段胃切除术及部分胃切除术, 而前哨淋巴结活检技术能进一步减少手术创伤, 但仍有待于进一步证实其有效性。我国的胃肠外科医生应对此有所了解并逐步尝试这些技术, 以使更多患者获益。但是, 所有功能保留的胃切除术都是建立在肿瘤的根治性切除基础上, 所以精准的术前诊断及定位是开展功能保留的胃切除术的前提。

6 参考文献

- Chen W, Zheng R, Zuo T, Zeng H, Zhang S, He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016; 28: 1-11 [PMID: 27041922 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08]
- Kurokawa Y, Sasako M. The Asian Perspective on the Surgical and Adjuvant Management of Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 213-224 [PMID: 28279465 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.011]
- Shen L, Shan YS, Hu HM, Price TJ, Sirohi B, Yeh KH, Yang YH, Sano T, Yang HK, Zhang X, Park SR, Fujii M, Kang YK, Chen LT. Management of gastric cancer in Asia: resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol* 2013; 14: e535-e547 [PMID: 24176572 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70436-4]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1-19 [PMID: 27342689 DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4]
- Nomura E, Okajima K. Function-preserving gastrectomy for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5888-5895 [PMID: 27468183 DOI: 10.3748/wjg.v22.i26.5888]
- 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]
- Goodale RL, Tsung MS, Prevost M, Edlich RF, Wangenstein OH. Pylorus preserving gastrectomy (Maki). Effects upon antral function, gastric emptying and ulcerogenesis in the dog. *Arch Surg* 1969; 99: 193-197 [PMID: 5794893 DOI: 10.1001/archsurg.1969.01340140065010]
- Oh SY, Lee HJ, Yang HK. Pylorus-Preserving Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2016; 16: 63-71 [PMID: 27433390 DOI: 10.5230/jgc.2016.16.2.63]
- Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T,

应用要点

应加强对早期胃癌手术的研究, 根据肿瘤部位、类型及大小选择合适的功能保留胃外科手术; 而精准的术前诊断及定位是开展功能保留的胃切除术的前提。

同行评价

本文综述了早期胃癌功能保留的胃外科手术的基本原则及技术要点, 文献量大, 有一定的可读性。

- 10 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]
- 11 Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, Tanabe K, Kodera Y, Yumiba T, Matsumoto H, Takagane A, Kunisaki C, Nakada K. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study. *Gastric Cancer* 2016; 19: 302-311 [PMID: 25637175 DOI: 10.1007/s10120-015-0460-9]
- 12 Hiki N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Kubota K, Kaminishi M. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy with quality controlled lymph node dissection in gastric cancer operation. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 162-169 [PMID: 16864028 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.05.003]
- 13 Kiyokawa T, Hiki N, Nunobe S, Honda M, Ohashi M, Sano T. Preserving infrapyloric vein reduces postoperative gastric stasis after laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 49-56 [PMID: 27815708 DOI: 10.1007/s00423-016-1529-6]
- 14 Tokunaga M, Hiki N, Fukunaga T, Ohyama S, Nunobe S, Yamada K, Yamaguchi T. Is preservation of the celiac branch of the vagal nerve effective in preventing stasis following pylorus-preserving gastrectomy? *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1046-1050 [PMID: 21830440]
- 15 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]
- 16 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]
- 17 Kodera Y, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Lymph node metastasis in cancer of the middle-third stomach: criteria for treatment with a pylorus-preserving gastrectomy. *Surg Today* 2001; 31: 196-203 [PMID: 11318120 DOI: 10.1007/s005950170168]
- 18 Kim BH, Hong SW, Kim JW, Choi SH, Yoon SO. Oncologic safety of pylorus-preserving gastrectomy in the aspect of micrometastasis in lymph nodes at stations 5 and 6. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 533-538 [PMID: 24008556 DOI: 10.1245/s10434-013-3252-7]
- 19 Hiki N, Nunobe S, Kubota T, Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2683-2692 [PMID: 23504120 DOI: 10.1245/s10434-013-2931-8]
- 20 Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Fukunaga T, Kumagai K, Nohara K, Katayama H, Ohyama S, Sano T, Yamaguchi T. Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2011; 25: 1182-1186 [PMID: 20844895 DOI: 10.1007/s00464-010-1336-z]
- 21 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]
- 22 Hiki N, Sano T, Fukunaga T, Ohyama S, Tokunaga M, Yamaguchi T. Survival benefit of pylorus-preserving gastrectomy in early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 297-301 [PMID: 19717032 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.027]
- 23 Tsujiura M, Hiki N, Ohashi M, Nunobe S, Kumagai K, Ida S, Hayami M, Sano T, Yamaguchi T. Excellent Long-Term Prognosis and Favorable Postoperative Nutritional Status After Laparoscopic Pylorus-Preserving Gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2233-2240 [PMID: 28280944 DOI: 10.1245/s10434-017-5828-0]
- 24 Shi J, Sun Q, Xu BY, Yu HP, Zhang YF, Zou XP, Huang L, Gold JS, Mashimo H, Yu CG, Huang Q. Changing trends in the proportions of small (≤ 2 cm) proximal and non-proximal gastric carcinomas treated at a high-volume tertiary medical center in China. *J Dig Dis* 2014; 15: 359-366 [PMID: 24720626 DOI: 10.1111/1751-2980.12151]
- 25 Ichikawa D, Komatsu S, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Otsuji E. Long-term outcomes of patients who underwent limited proximal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 141-145 [PMID: 23558459 DOI: 10.1007/s10120-013-0257-7]
- 26 An JY, Youn HG, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg* 2008; 196: 587-591 [PMID: 18519129 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.040]
- 27 Fan KX, Xu ZF, Wang MR, Li DT, Yang XS, Guo J. Outcomes for jejunal interposition reconstruction compared with Roux-en-Y anastomosis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3093-3099 [PMID: 25780310 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3093]
- 28 Nozaki I, Hato S, Kobatake T, Ohta K, Kubo Y, Kurita A. Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for gastric cancer compared with total gastrectomy. *World J Surg* 2013; 37: 558-564 [PMID: 23254949 DOI: 10.1007/s00268-012-1894-4]
- 29 Jung DH, Lee Y, Kim DW, Park YS, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic proximal gastrectomy with double tract reconstruction is superior to laparoscopic total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *Surg Endosc* 2017 Mar 24. [Epub ahead of print] [PMID: 28342130 DOI: 10.1007/s00464-017-5429-9]
- 30 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]
- 31 Nakamura M, Nakamori M, Ojima T, Katsuda M, Iida T, Hayata K, Matsumura S, Kato T, Kitadani

- J, Iwahashi M, Yamaue H. Reconstruction after proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: an analysis of our 13-year experience. *Surgery* 2014; 156: 57-63 [PMID: 24799083 DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.015]
- 31 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]
- 32 Mine S, Nunobe S, Watanabe M. A Novel Technique of Anti-reflux Esophagogastrostomy Following Left Thoracoabdominal Esophagectomy for Carcinoma of the Esophagogastric Junction. *World J Surg* 2015; 39: 2359-2361 [PMID: 25902729 DOI: 10.1007/s00268-015-3079-4]
- 33 Muraoka A, Kobayashi M, Kokudo Y. Laparoscopy-Assisted Proximal Gastrectomy with the Hinged Double Flap Method. *World J Surg* 2016; 40: 2419-2424 [PMID: 27094564 DOI: 10.1007/s00268-016-3510-5]
- 34 Hayami M, Hiki N, Nunobe S, Mine S, Ohashi M, Kumagai K, Ida S, Watanabe M, Sano T, Yamaguchi T. Clinical Outcomes and Evaluation of Laparoscopic Proximal Gastrectomy with Double-Flap Technique for Early Gastric Cancer in the Upper Third of the Stomach. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1635-1642 [PMID: 28130623 DOI: 10.1245/s10434-017-5782-x]
- 35 Takagi H, Morimoto T. Near-total gastrectomy. *J Surg Oncol* 1984; 26: 14-16 [PMID: 6374296 DOI: 10.1002/jso.2930260105]
- 36 Jiang X, Hiki N, Nunobe S, Nohara K, Kumagai K, Sano T, Yamaguchi T. Laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy with very small remnant stomach: a novel surgical procedure for selected early gastric cancer in the upper stomach. *Gastric Cancer* 2011; 14: 194-199 [PMID: 21347820 DOI: 10.1007/s10120-011-0023-7]
- 37 Kim HS, Kim BS, Lee IS, Lee S, Yook JH, Kim BS. Intracorporeal laparoscopic Roux-en-Y gastrojejunostomy after 95% gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach: a report on 21 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 250-257 [PMID: 23379919 DOI: 10.1089/lap.2012.0371]
- 38 Kosuga T, Hiki N, Nunobe S, Noma H, Honda M, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Feasibility and nutritional impact of laparoscopy-assisted subtotal gastrectomy for early gastric cancer in the upper stomach. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2028-2035 [PMID: 24558062 DOI: 10.1245/s10434-014-3520-1]
- 39 Ishikawa K, Arita T, Ninomiya S, Bandoh T, Shiraishi N, Kitano S. Outcome of segmental gastrectomy versus distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2007; 31: 2204-2207 [PMID: 17721722 DOI: 10.1007/s00268-007-9192-2]
- 40 Isozaki H, Matsumoto S, Murakami S, Takama T, Shio T, Ishihara K, Sakai K, Takeda M, Nakada K, Fujiwara T. Diminished Gastric Resection Preserves Better Quality of Life in Patients with Early Gastric Cancer. *Acta Med Okayama* 2016; 70: 119-130 [PMID: 27094837]
- 41 Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, Murao T, Haruma K, Matsumoto H, Hirai T, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 338-342 [PMID: 22350555 DOI: 10.1007/s10120-012-0146-5]
- 42 Matsuda T, Kaneda K, Takamatsu M, Aishin K, Awazu M, Okamoto A, Kawaguchi K. Segmental gastrectomy with radical lymph node dissection for early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5247-5251 [PMID: 21049559 DOI: 10.3748/wjg.v16.i41.5247]
- 43 Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, Natsugoe S, Terashima M, Murakami N, Fujimura T, Tsujimoto H, Hayashi H, Yoshimizu N, Takagane A, Mohri Y, Nabeshima K, Uenosono Y, Kinami S, Sakamoto J, Morita S, Aikou T, Miwa K, Kitajima M. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3704-3710 [PMID: 24019550 DOI: 10.1200/JCO.2013.50.3789]
- 44 Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Shiraishi N, Kitano S, Satodate H, Yanaga K. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 27-32 [PMID: 27999935 DOI: 10.1007/s00423-016-1540-y]
- 45 Lee CM, Park S, Park SH, Jung SW, Choe JW, Sul JY, Jang YJ, Mok YJ, Kim JH. Sentinel Node Mapping Using a Fluorescent Dye and Visible Light During Laparoscopic Gastrectomy for Early Gastric Cancer: Result of a Prospective Study From a Single Institute. *Ann Surg* 2017; 265: 766-773 [PMID: 27058946 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001739]
- 46 Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Yamashita S, Mitsumori N, Yanaga K. Quantitative assessment of visual estimation of the infrared indocyanine green imaging of lymph nodes retrieved at sentinel node navigation surgery for gastric cancer. *BMC Surg* 2016; 16: 35 [PMID: 27245664 DOI: 10.1186/s12893-016-0152-3]
- 47 Fujimura T, Fushida S, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Miyashita T, Takamura H, Kinami S, Ohta T. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 210-217 [PMID: 25433568 DOI: 10.1007/s10120-014-0446-z]
- 48 Tani T, Sonoda H, Tani M. Sentinel lymph node navigation surgery for gastric cancer: Does it really benefit the patient? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2894-2899 [PMID: 26973385 DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2894]
- 49 Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K. Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 117-122 [PMID: 17577622 DOI: 10.1007/s10120-007-0419-6]
- 50 Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y, Yoshida M, Wada N, Kubota T, Kumai K, Sugino Y, Mukai M, Kameyama K, Kubo A, Kitajima M. Interim results of sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy: possible role in

- function-preserving surgery for early cancer. *World J Surg* 2006; 30: 1962-1968 [PMID: 17043938 DOI: 10.1007/s00268-006-0142-1]
- 51 Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011; 104: 578-584 [PMID: 21695700 DOI: 10.1002/jso.21995]
- 52 Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, Fukunaga T, Yamada K, Sano T, Yamaguchi T. Investigation of the lymphatic stream of the stomach in gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *World J Surg* 2009; 33: 1235-1239 [PMID: 19288280 DOI: 10.1007/s00268-009-9985-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》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) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

中医药防治原发性肝癌的困境与出路

余卓, 高月求

余卓, 高月求, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科 上海市 201203

高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治慢性肝病研究。

基金项目: 上海市科委科技支撑基金资助项目, No. 16401970600; 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, Nos. ZY3-LCPT-1-1001, CY3-CCCX-3-2006; 上海市教委晨光计划基金资助项目, No. 15CG48; 上海市青年科技启明星计划基金资助项目, No. 17QA1403900; 国家自然科学基金青年资助项目, No. 81403272。

作者贡献分布: 本述评由余卓完成撰写; 高月求设计与审校。

通讯作者: 高月求, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肝病科, gaoyueqiu@hotmail.com
电话: 021-20256490

收稿日期: 2017-05-15

修回日期: 2017-05-31

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out

Zhuo Yu, Yue-Qiu Gao

Zhuo Yu, Yue-Qiu Gao, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Committee Technology Support Program, No. 16401970600; Three-Year Plan of Action for the Development of Traditional Chinese Medicine in Shanghai, No. ZY3-LCPT-1-1001 and No. CY3-CCCX-3-2006; Chenguang Program Supported by Shanghai Education Development Foundation and Shanghai Municipal

Education Commission, No. 15CG48; Shanghai Rising-Star Program, No. 17QA1403900; and National Natural Science Foundation of China, No. 81403272.

Correspondence to: Yue-Qiu Gao, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. gaoyueqiu@hotmail.com

Received: 2017-05-15

Revised: 2017-05-31

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

Abstract

Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors worldwide. The two leading types of treatment based on Western medicine are local and systemic therapies, which still cannot meet the needs of good effect. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the prevention and treatment of primary liver cancer and has achieved good clinical efficacy, but the scientific research is still far from satisfaction. This article will discuss the problems faced by TCM in the prevention and treatment of primary liver cancer and the possible solutions, with regard to the role of TCM in different stages of liver cancer, the preventive and therapeutic mechanisms of TCM, and the dosage form and administration route, with an aim to improve TCM research and therapy in primary liver cancer.

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

Key Words: Liver cancer; Traditional Chinese medicine; Prevention; Treatment

背景资料

中医药在我国原发性肝癌的防治中发挥着不可替代的作用,可延长患者的生存期、提高患者生存质量,但在临床治疗中存在一些问题。为进一步提高中医药的疗效,迫切需要了解中医药防治原发性肝癌的困难以及解决的方案。

同行评议者

郭卉, 主任医师, 硕士生导师, 天津中医药大学第一附属医院肝胆科; 胡兵, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 鲁玉辉, 福建中医药大学中医学院

■ 研发前沿

中医药防治原发性肝癌存在许多问题,如治疗原发性肝癌的作用机制不明、中医药的给药方式致患者依从性差,如何解决这些问题成为中医药防治原发性肝癌的瓶颈,有待于进一步探索其解决方案。

Yu Z, Gao YQ. Traditional Chinese medicine in prevention and treatment of primary liver cancer: Research dilemmas and possible ways out. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2249-2253 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2249.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2249>

摘要

原发性肝癌是世界上最常见恶性肿瘤之一,西医学目前以局部治疗和全身治疗为主,但疗效仍存在局限性。中医药在临床防治原发性肝癌方面具有独特优势,但在科学研究方面仍有诸多不足。本文从中医药在防治原发性肝癌不同阶段中的作用、防治原发性肝癌的作用机制、中药剂型和给药途径等3个方面阐述了中医药在原发性肝癌防治研究中存在的问题和解决方案,以期对原发性肝癌的科学研究及临床疗效改善提供一定参考。

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

关键词: 原发性肝癌; 中医药; 预防; 治疗

核心提要: 根据原发性肝癌不同阶段特点采取不同的中医药治则、研究中医药防治原发性肝癌的作用机制和中医药剂型及给药途径的改革等3个方面阐述中医药防治原发性肝癌的困境和出路。

余卓, 高月求. 中医药防治原发性肝癌的困境与出路. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2249-2253 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2249.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2249>

0 引言

原发性肝癌是我国癌症死亡的第三大原因,其5年生存率不超过50%,目前西医治疗方法以局部治疗和全身治疗为主^[1]。由于肝癌起病隐匿,症状、体征出现较晚,就诊时往往已属中晚期,错失局部治疗机会。全身治疗主要包括放疗、化疗及靶向治疗,但肝癌对放化疗不敏感,靶向药物价格昂贵,且治疗后期会产生耐药性,仅能延长患者数月存活期^[2]。中医学自《黄帝内经》就有关于包括肝癌的各种肿瘤认识,至宋代《卫济宝书》首先出现“癌”字,宋代《圣济总录》将积聚、癥瘕统称为“瘤”,形成了以扶正祛邪为主线的治法。大量的临床实践表明,中医药治疗肝癌可取得延

长生存期、提高生存质量等较好疗效^[3-5]。但中医药在参与肝癌防治研究过程中还有许多问题值得引起重视。

1 明确中医药在肝癌防治不同阶段中的作用

目前中医药防治肝癌,虽然强调基于中医基础理论,辨证施治,但没有明确可行的诊疗规范。随着现代医学的发展,中医不能无视西医疗疗肝癌的理念及有效方法,仍故步自封,沉浸在自己所谓的“辨证不辨病”中。西医学根据巴塞罗那临床肝癌(Basel Clinic Liver Cancer, BCLC)标准不同分期,治疗原则、方法和目的是不同的。实际上在肝癌防治的不同阶段中医药能发挥的作用也是不一样的,这方面具体规范化十分必要。比如在BCLC 0期(极早期)时,肝癌治疗首选手术切除,在BCLC A期(早期)时,肝移植或消融术为首选^[6],手术和消融均属于根治疗法。在此两期,中医药可以起辅助作用,在术后促进患者康复以及防止肝癌复发转移是主要目的,治疗以“扶正为主,祛邪为辅”为原则。扶正可辨证运用滋阴补肾、养血柔肝、健脾益气等治法,祛邪以清热解毒为用。在BCLC B期(中期)时,西医治疗以经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为主,有门脉侵犯的C期(晚期)则推荐目前唯一靶向药索拉非尼,此两期的治疗为姑息疗法^[6]。中医药在此阶段,应以控制肿瘤进展为目的。治疗以“驱邪为重,扶正为辅”为原则。祛邪以软坚散结、解毒通络为主,扶正以健脾和胃、扶助胃气为要。在BCLC D期(终末期),此时西医治疗原则为对症治疗,并无具体针对肿瘤的治疗措施^[6]。而中医药对此期的治疗价值尤为凸显。被划分为终末期的患者其实可分成两大类:一类为肝内病灶较小或相对局限,且无远处转移,但因为肝功能较差,Child-Pugh分级为C级,因其他慢性疾病或年迈体弱等因素,体力状况(performance status, PS)评分>2分,对此类患者,中医药治疗目的为改善肝脏功能及全身情况,重新分期后争取有效的局部治疗以更好控制肿瘤进展。治疗还是以“扶正为主,祛邪为辅”;另一类患者肝内病灶体积巨大或者多发,有其他器官转移等情况,加之肝功能及PS差,已属不治阶段,对此类患者,治疗目标是减轻或缓解病痛,维持患者的生命。多数患者已难以耐受口服中药

■ 创新盘点

本文从3个方面阐述了中医药防治原发性肝癌的困境和出路,可以更深入的了解中医药因人因时制宜的特点、进一步探索中医药防治原发性肝癌的作用机制及方法、通过纳米技术等先进工艺进一步改进中医药的剂型和途径以提高中医药的疗效并减少不良反应。

汤剂, 可适当试用外治法以减轻患者痛苦, 如针灸、中药穴位敷贴等方法。

2 加强中医药防治肝癌的作用机制研究

临床上, 我们确实发现中医药能够提高肝癌综合治疗的效果^[7-16], 比如, 有些中药有抗肿瘤作用, 有些中药能在不同程度上减轻化疗药物的不良反应, 有些则能提高和调整机体免疫机能。中医药的具体作用机制尚不明晰, 在哪些环节有效, 为什么有效, 有效的作用成分是什么, 有效的作用剂量是多少? 这些问题并不能阐释清楚, 这严重阻碍了国际同行对中医药的认识、理解和接受。因此, 这种局面亟需中医学界探索抗肝癌中医药的具体作用靶点及机制, 以期广泛运用和发展。结合现代研究方法, 我们可以从以下几个方面入手开展中医药研究。第一, 从肝癌的经典信号通路入手, 借助药物筛选平台, 针对通路中的重要靶点分子, 可以筛选出一系列对某条信号通路有作用的中药, 再围绕这些中药开展进一步抗肿瘤机制及功能研究; 第二, 针对某些临床上发现的有较好抗肿瘤疗效的药物, 可首先在一系列肝肿瘤细胞系中证实功能, 分别提取蛋白或RNA做分子高通量筛选, 比如蛋白质谱检测或信号通路芯片, 来发现差异分子靶点, 再作具体信号通路分析。在此基础上, 还可以具体分析药物中有作用的单体, 深入探究抗肿瘤机制; 第三, 肿瘤免疫目前越来越受到重视^[17,18], 中医药对改善机体内环境, 尤其重塑肿瘤相关的微环境有着一定优势。研究中药干预肿瘤免疫微环境, 从整体多维的角度观察分析肿瘤微环境与中医药调控免疫的关系具有重要的临床意义。研究可以从中药对肿瘤微环境中炎性信号通路的干预, 调节改善M1/M2表型巨噬细胞、Fas/FasL、细胞毒性T淋巴细胞/调节性T细胞、树突状细胞/DCreg等双向免疫功能细胞的作用入手^[13,19-22]。

3 促进中药剂型及给药途径改革

目前, 有关中药治疗肝癌有效的报道多数仍停留在方药的水平上, 随着时代发展及生活节奏的改变, 传统汤剂有使用不便的缺点, 且给临床疗效的重复验证也带来了不确定性。虽然目前有一些抗肿瘤中成药的静脉制剂, 但还存在疗效有限, 易致敏等临床问题。因此, 为促进中医药在肝癌防治研究中的作用及地位得到进一步提高, 应将药物靶向新技术应用于中药的

研究和开发。肝癌因其特有的生物学特性, 对局部治疗(如射频、微波、TACE等)效果优于全身治疗(化疗、放疗等)^[6], 因此通过提高药物在瘤体局部浓度, 延长其作用时间, 减少不良反应, 有效杀灭肿瘤细胞的靶向治疗, 已成为目前肝癌治疗的重要研究方向^[23-25]。在明确中药药效物质的基础上, 通过对中药进行修饰, 如制成不同粒径大小的微粒, 表面连接配体或受体等, 使其具有主动或被动靶向肝癌病灶作用, 可以解决抗癌中药难以在肝癌组织中达到有效浓度的难题^[26-29]。以纳米微粒或微球作为中药载体, 可以达到药物缓释目的^[30]; 还可以将中药进一步加工制成针剂、片剂、贴剂等, 使中药以微粒的形式进入体内, 提高体内抗癌药物血药浓度, 从而提高中药抗肝癌效果; 且靶向制剂能在肝肿瘤组织周围很快达到所需药物浓度, 从而降低药物剂量, 减少不良反应, 提高生物利用度^[29]。因此中药靶向治疗是肝癌治疗值得研究的方向之一。

4 结论

中医药在预防肝癌发生、减少复发、减轻痛苦、提高生存质量、延长生存期等方面有着独特的作用, 但尚缺乏完善的诊治体系及研究方法, 许多潜在的优势未能发挥, 且不能得到国际认可及推广。我们需要走中西医结合道路, 抓住肝癌现代研究的前沿, 紧密结合中医基本理论, 大胆摸索, 反复实践, 使中医药防治肝癌的潜在优势得到充分发挥, 从而对人类防治肝癌整体水平的提高起到积极的推动作用。

5 参考文献

- 1 El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1264-1273.e1 [PMID: 22537432 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061]
- 2 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 3 Chen LY, Zhai XF, Chen Z, Zhu JF, Qian PA, Zhao HT, Ling CQ. Jie-du granule preparation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study of 177 patients. *Oncotarget* 2017; 8: 30471-30476 [PMID: 27791987 DOI: 10.18632/oncotarget.12887]
- 4 Yu Y, Lang Q, Chen Z, Li B, Yu C, Zhu D,

应用要点

本文旨在通过总结中医药防治原发性肝癌所存在的问题, 探讨其解决方案。

■ 名词解释

纳米中药: 指运用纳米技术, 将中药的有效成分或部位负载到用高分子材料制造的直径<100 nm 的纳米微球上或微囊内, 有效控制药物以最适合的速度和给药量在特定部位释放。

- 5 Zhai XF, Chen Z, Li B, Shen F, Fan J, Zhou WP, Yang YK, Xu J, Qin X, Li LQ, Ling CQ. Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *J Integr Med* 2013; 11: 90-100 [PMID: 23506690 DOI: 10.3736/jintegrmed2013021]
- 6 Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, Covey A, Curley SA, D'Angelica ML, Davila R, Ensminger WD, Gibbs JF, Laheru D, Malafa MP, Marrero J, Meranze SG, Mulvihill SJ, Park JO, Posey JA, Sachdev J, Salem R, Sigurdson ER, Sofocleous C, Vauthey JN, Venook AP, Goff LW, Yen Y, Zhu AX. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 350-391 [PMID: 19406039 DOI: 10.6004/jnccn.2009.0027]
- 7 Li JN, Yu Y, Zhang YF, Li ZM, Cai GZ, Gong JY. Synergy of Raddeanin A and cisplatin induced therapeutic effect enhancement in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 485: 335-341 [PMID: 28219642 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.079]
- 8 Liu Z, Liao L, Cao Z, Chen X, Du J. Synergistic effect of APRIL knockdown and Jiedu Xiaozheng Yin, a Chinese medicinal recipe, on the inhibition of hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Oncol Rep* 2017; 37: 754-760 [PMID: 28035399 DOI: 10.3892/or.2016.5339]
- 9 Zhang S, Tang D, Zang W, Yin G, Dai J, Sun YU, Yang Z, Hoffman RM, Guo X. Synergistic Inhibitory Effect of Traditional Chinese Medicine Astragaloside IV and Curcumin on Tumor Growth and Angiogenesis in an Orthotopic Nude-Mouse Model of Human Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 465-473 [PMID: 28179291 DOI: 10.21873/anticancer.11338]
- 10 Zhong C, Li HD, Liu DY, Xu FB, Wu J, Lin XM, Guo RP. Clinical study of hepatectomy combined with Jianpi Huayu Therapy for hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 5951-5957 [PMID: 25081728 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.14.5951]
- 11 Bu Y, Jia QA, Ren ZG, Xue TC, Zhang QB, Zhang KZ, Zhang QB, You Y, Tian H, Qin LX, Tang ZY. The herbal compound Songyou Yin (SYY) inhibits hepatocellular carcinoma growth and improves survival in models of chronic fibrosis via paracrine inhibition of activated hepatic stellate cells. *Oncotarget* 2015; 6: 40068-40080 [PMID: 26517671 DOI: 10.18632/oncotarget.5313]
- 12 Ma X, Li RS, Wang J, Huang YQ, Li PY, Wang J, Su HB, Wang RL, Zhang YM, Liu HH, Zhang CE, Ma ZJ, Wang JB, Zhao YL, Xiao XH. The Therapeutic Efficacy and Safety of Compound Kushen Injection Combined with Transarterial Chemoembolization in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 70 [PMID: 27065861 DOI: 10.3389/fphar.2016.00070]
- 13 Tan HY, Wang N, Tsao SW, Che CM, Yuen MF, Feng Y. IRE1 α inhibition by natural compound genipin on tumour associated macrophages reduces growth of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 43792-43804 [PMID: 27270308 DOI: 10.18632/oncotarget.9696]
- 14 Tan HY, Wang N, Man K, Tsao SW, Che CM, Feng Y. Autophagy-induced RelB/p52 activation mediates tumour-associated macrophage repolarisation and suppression of hepatocellular carcinoma by natural compound baicalin. *Cell Death Dis* 2015; 6: e1942 [PMID: 26492375 DOI: 10.1038/cddis.2015.271]
- 15 Boye A, Wu C, Jiang Y, Wang J, Wu J, Yang X, Yang Y. Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extracts modulate MAPK-regulated TGF- β /Smad signaling in hepatocellular carcinoma by multi-target mechanism. *J Ethnopharmacol* 2015; 169: 219-228 [PMID: 25934513 DOI: 10.1016/j.jep.2015.04.013]
- 16 Dai M, Yang YW, Guo WH, Wang FL, Xiao GM, Li YM, Yang HZ. Addition and Subtraction Theory of TCM Using Xiao-Chaihu-Decoction and Naturopathy in Predicting Survival Outcomes of Primary Liver Cancer Patients: A Prospective Cohort Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 4723530 [PMID: 27843477 DOI: 10.1155/2016/4723530]
- 17 Harding JJ, El Dika I, Abou-Alfa GK. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: Primed to make a difference? *Cancer* 2016; 122: 367-377 [PMID: 26540029 DOI: 10.1002/cncr.29769]
- 18 Sachdeva M, Chawla YK, Arora SK. Immunology of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 2080-2090 [PMID: 26301050 DOI: 10.4254/wjh.v7.i17.2080]
- 19 Li J, Sun GZ, Lin HS, Pei YX, Qi X, An C, Yu J, Hua BJ. The herb medicine formula "Yang Wei Kang Liu" improves the survival of late stage gastric cancer patients and induces the apoptosis of human gastric cancer cell line through Fas/Fas ligand and Bax/Bcl-2 pathways. *Int Immunopharmacol* 2008; 8: 1196-1206 [PMID: 18602065 DOI: 10.1016/j.intimp.2008.04.007]
- 20 Villa-Morales M, Fernández-Piqueras J. Targeting the Fas/FasL signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 85-101 [PMID: 22239437 DOI: 10.1517/14728222.2011.628937]
- 21 Lou L, Ye W, Chen Y, Wu S, Jin L, He J, Tao X, Zhu J, Chen X, Deng A, Wang J. Ardisinilioside inhibits survival, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells. *Phytomedicine* 2012; 19: 603-608 [PMID: 22349030 DOI: 10.1016/j.phymed.2012.01.003]
- 22 Fu ZG, Wang L, Cui HY, Peng JL, Wang SJ, Geng JJ, Liu JD, Feng F, Song F, Li L, Zhu P, Jiang JL, Chen ZN. A novel small-molecule compound targeting CD147 inhibits the motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9429-9447 [PMID: 26882566 DOI: 10.18632/oncotarget.6990]

- 23 Hu Y, Wang S, Wu X, Zhang J, Chen R, Chen M, Wang Y. Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma. *J Ethnopharmacol* 2013; 149: 601-612 [PMID: 23916858 DOI: 10.1016/j.jep.2013.07.030]
- 24 Cheng L, Wang Y, Huang L. Exosomes from M1-Polarized Macrophages Potentiate the Cancer Vaccine by Creating a Pro-inflammatory Microenvironment in the Lymph Node. *Mol Ther* 2017; 25: 1665-1675 [PMID: 28284981 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.007]
- 25 Goodwin TJ, Huang L. Investigation of phosphorylated adjuvants co-encapsulated with a model cancer peptide antigen for the treatment of colorectal cancer and liver metastasis. *Vaccine* 2017; 35: 2550-2557 [PMID: 28385609 DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.067]
- 26 Feng N, Wu P, Li Q, Mei Y, Shi S, Yu J, Xu J, Liu Y, Wang Y. Oridonin-loaded poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene oxide)-poly(epsilon-caprolactone) copolymer nanoparticles: preparation, characterization, and antitumor activity on mice with transplanted hepatoma. *J Drug Target* 2008; 16: 479-485 [PMID: 18604660 DOI: 10.1080/10611860802200938]
- 27 Benhabbour SR, Luft JC, Kim D, Jain A, Wadhwa S, Parrott MC, Liu R, DeSimone JM, Mumper RJ. In vitro and in vivo assessment of targeting lipid-based nanoparticles to the epidermal growth factor-receptor (EGFR) using a novel Heptameric ZEGFR domain. *J Control Release* 2012; 158: 63-71 [PMID: 22037106 DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.013]
- 28 Wang Y, Wang Y, Xiang J, Yao K. Target-specific cellular uptake of taxol-loaded heparin-PEG-folate nanoparticles. *Biomacromolecules* 2010; 11: 3531-3538 [PMID: 21086982 DOI: 10.1021/bm101013s]
- 29 Hu K, Miao L, Goodwin TJ, Li J, Liu Q, Huang L. Quercetin Remodels the Tumor Microenvironment To Improve the Permeation, Retention, and Antitumor Effects of Nanoparticles. *ACS Nano* 2017; 11: 4916-4925 [PMID: 28414916 DOI: 10.1021/acsnano.7b01522]
- 30 Shi K, Zhao Y, Miao L, Satterlee A, Haynes M, Luo C, Musetti S, Huang L. Dual Functional LipoMET Mediates Envelope-type Nanoparticles to Combinational Oncogene Silencing and Tumor Growth Inhibition. *Mol Ther* 2017; 25: 1567-1579 [PMID: 28274796 DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.008]

同行评价

本文结合中医药防治原发性肝癌的临床研究实践, 阐述了中医药在防治原发性肝癌过程中的一些问题, 提出了一些解决方法, 值得临床进一步研究证实。

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。

早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展

唐光燕, 陈天武

背景资料

目前尚无有效诊断早期肝纤维化的无创技术。磁共振(magnetic resonance, MR)分子成像已成为评估特异性细胞或亚细胞凋亡的一种新技术, 正在成为生物医学的核心综合研发新技术之一。目前常规核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术仅仅用于评估晚期肝纤维化, 在诊断早期肝纤维化方面效能较差, 分子影像学逐渐用于评估早期肝纤维化, 他是以体内特定分子作为成像对比度的医学影像技术, 能在真实、完整的人或动物体内, 直接显示细胞或分子水平的生理和病理过程。

唐光燕, 陈天武, 川北医学院附属医院放射科 四川省南充市 637000

陈天武, 教授, 硕士生导师, 主要从事腹部CT/MRI的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81050033.

作者贡献分布: 本文由唐光燕撰写; 陈天武修改完成。

通讯作者: 陈天武, 教授, 硕士生导师, 637000, 四川省南充市顺庆区文化路63号, 川北医学院附属医院放射科。
chentw@aliyun.com

收稿日期: 2017-05-09

修回日期: 2017-05-30

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis

Guang-Yan Tang, Tian-Wu Chen

Guang-Yan Tang, Tian-Wu Chen, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81050033.

Correspondence to: Tian-Wu Chen, Professor, Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, 63 Wenhua Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. chentw@aliyun.com

Received: 2017-05-09

Revised: 2017-05-30

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

Abstract

Early diagnosis of liver fibrosis plays a significant

role in treatment decision making and prognosis improvement. Liver biopsy is still the current gold standard to diagnose and stage liver fibrosis, but this procedure has several limitations such as sampling variability and invasiveness. Therefore, there is a pressing need to develop more accurate and noninvasive diagnostic methods. At present, there is no noninvasive technique to diagnose and stage early liver fibrosis accurately. The rapid development of magnetic resonance imaging (MRI) technology suggests good application prospects of this imaging tool in assessing the severity of liver fibrosis and clarifying its pathogenesis. Molecular MRI characterized by target-specific imaging can help detect and stage early liver fibrosis. In this paper, we provide a brief review of new advances in molecular MRI for the diagnosis and staging of early liver fibrosis.

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

Key Words: Liver fibrosis; Diagnosis; Staging; Magnetic resonance imaging; Molecular imaging

Tang GY, Chen TW. Advances in molecular magnetic resonance imaging of early-stage liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2254-2260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2254.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2254>

摘要

肝纤维化早期诊断, 对其治疗及改善预后具有重要意义。目前肝纤维化诊断和分期的“金标准”仍是肝穿刺活检, 但因其具有取样误差大、有创等局限性, 学术界致力于寻

同行评议者

吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

找更准确的无创性诊断方法。目前, 还没有一种无创技术能够完全做到对肝纤维化进行早期诊断及准确分期。随着磁共振成像技术的迅速发展, 其在肝纤维化严重程度及其发病机制探索等方面展现出良好的应用前景。磁共振分子影像学进行肝纤维化靶向显像, 可有助于早期检测肝纤维化, 并进行肝纤维化分期。本文主要对肝纤维化早期诊断及分期的分子影像学研究进展作简要综述。

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

关键词: 肝纤维化; 诊断; 分期; 磁共振成像; 分子影像学

核心提要: 分子影像学是运用影像学手段显示组织水平、细胞和亚细胞水平的特定分子, 反映活体状态下分子水平变化, 从影像学方面对其生物学行为进行定性和定量研究的学科。他是以体内特定分子作为成像靶点, 在体内通过图像直接显示细胞或分子水平的生理和病理过程。

唐光燕, 陈天武. 早期肝纤维化MRI分子影像学研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2254-2260 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2254.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2254>

0 引言

肝纤维化是各种病因导致的肝脏慢性损伤, 主要指肝细胞发生坏死和炎症刺激时, 肝内以胶原纤维为主的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)弥漫增生、沉积, 并逐渐向肝硬化发展的病理过程, 也是肝细胞受损后自我修复的代偿反应。肝纤维化可导致肝内外循环障碍, 影响肝细胞与血液之间的物质交换, 加重肝细胞损害, 形成恶性循环。随着对ECM研究进展, 目前已明确肝纤维化是肝内纤维生成和降解失衡的复杂动态过程, 肝纤维化的特征在于胶原纤维形成的胶原和基质糖缀合物(如纤连蛋白)组成的ECM的量增加; ECM中胶原蛋白的过量沉积导致肝功能障碍, 门静脉高压和肝细胞癌^[1-3]。近年来, 同型纤连蛋白被确定为肝纤维化的可行生物标志物^[4]。肝纤维化分期, 目前国际上最常采用METAVIR^[5,6]分级法, S0期为无纤维化; S1期为汇管区及其周围纤维化和局限窦周纤维化; S2期为纤维间隔形成, 但小叶结构大部仍保留; S3期为大量纤维间隔, 分隔并

破坏肝小叶, 未达肝硬化; S4期为肝硬化。

目前肝纤维化检测的“金标准”仍是肝穿刺活检, 由于其有创性和相对高的成本, 以及取样中的变异性及与手术相关的出血感染风险等并发症, 肝穿刺活检不能被大部分肝纤维化患者接受, 不利于长期随访。而常规的成像技术, 例如超声(ultrasound, US)、计算机断层摄影(computer tomography, CT)、正发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)或单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT), 是诊断和分期肝纤维化的常规方法, 这些技术主要检测纤维化肝脏的形态改变, 而形态改变通常在肝纤维化晚期才能检测到, 不利于肝纤维化的早期诊断及治疗。

与US、CT、PET或SPECT相比, 磁共振(magnetic resonance, MR)分子成像具有以下几个优点: 提供空间高分辨率图像, 同时可提取解剖、生理和功能信息, 更重要的是避免电离辐射^[7]。肝纤维化的MR分子成像是基于对比剂的研发, 作为可激活的MR成像探针, 通过探测器来检测局部环境或“感知”特异性分子探针的MR信号变化^[8]。对比剂通常是分子靶和对比生成金属组成的可特异性靶向结合ECM的纳米颗粒探针, 因此, ECM组件是MR分子成像对肝纤维化诊断和分期的重要细胞和分子靶标。现在常用的对比剂有细胞外对比剂及网状内皮系统特异性对比剂。细胞外对比剂, 以钆元素为基础, 如钆酸喷葡胺(Gado-linim Dtpa, Gd-DTPA)可以导致T1加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)中T1缩短和信号增强, 基于Gd元素的对比剂主要聚集在细胞外间隙内, 因此可以很好的增强T1WI信号^[9]。网状内皮系统特异性对比剂是以超顺磁性氧化铁微粒为代表的靶向对比剂。

1 EP-3533 I 型胶原靶向探针

EP-3533是一种特异性I型胶原靶向钆基(Gd³⁺)的探针, 是靶向显示心肌纤维化^[10,11]、肺纤维化^[12]和肝纤维化^[13,14]的MR特异性对比剂。由十六氨基酸, 通过二硫键结合到环肽十氨酸两侧的氨基酸上组成^[15], 该肽含有3个伯胺(N末端和两个赖氨酸链), 并且通过硫醚键连接钆酸根和葡胺^[10]。

与正常肝脏相比, 纤维化肝脏中I型胶原蛋白含量明显增加(从36%到53%), 并且与纤维

■ 研究前沿

早期肝纤维化中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)或肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)的某些成分的变化, 可作为诊断肝纤维化特定的生物标志物, 相应靶向性分子探针的研制及其实实验研究, 特别是临床前期研究是该领域亟待研究的问题。

■ 创新盘点

对于肝纤维化的MR分子成像, 已经研发出可以特异性靶向早期纤维化肝脏中ECM或HSC的某些成分分子探针。随着分子成像探针的研究进展, 使用ECM或HSC特异性探针的MR成像可能成为评估肝纤维化的精准新技术。

化严重程度及增加的总胶原量成正相关^[13,16,17], 这就奠定了EP-3533定量检测肝纤维化的分子基础。因此, I型胶原可以作为核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)分子成像靶标, 用于肝纤维化诊断和分期。Farrar等^[18]使用EP-3533, 通过MRI分子成像检测CCl₄诱导小鼠肝纤维化模型中的早期肝纤维化, 研究发现在肝纤维化进展中EP-3533对I型胶原水平的变化敏感, 肉眼对比度—噪声比和肝羟脯氨酸水平之间存在高度正线性相关性, 并且胶原增强MRI可以在实验动物中对肝纤维化进行准确定位及分期。Fuchs等^[14]用EP-3533对胆管结扎(bile duct ligation, BDL)诱导肝纤维化进行靶向显像研究, 发现EP-3533诱导的纵向弛豫率的变化对疾病进展期间的纤维化变化敏感, 能有效区分早期、中期和晚期纤维化, 并证明了其检测肝纤维化异质能力。该项研究^[18]表明, EP-3533在BDL模型中能有效区分早期、晚期纤维化, 并且和CCl₄模型中观察到的效果相当。与CCl₄模型相比, BDL模型中EP-3533区分早期肝纤维化有效率较低。这些差异可归因于以下几个因素: 首先, 相对于BDL模型的肝纤维化, EP-3533可能对由CCl₄诱导的肝实质细胞增生更敏感; 第二, 在实验分析中, 用于比较的CPA评分更能准确地评估实质纤维化而不是胆管纤维化。然而, 由于EP-3533的低纵向松弛性, 使其在检测稀疏表达的靶(早期损伤的肝)方面受到潜在限制。由于EP-3533快速排泄并表现出最小的非特异性结合的特性, 推测其具备检测人类肝纤维并进行分期的潜在效用^[14]。

2 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽探针靶向整合素

在肝纤维化进展中, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)受炎症刺激转变为成胶原细胞, 并分泌大量胶原, 促进疾病发展。纤维化肝脏中表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的主要细胞类型是激活的肝星状细胞(activated hepatic stellate cells, aHSCs), 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 反过来促进HSCs增殖和存活; 相反, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达水平在HSC、肝细胞和其他非实质细胞中较低^[19-23]。研究^[20,24-27]发现, 在BDL、硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)或CCl₄模型肝纤维化中, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在aHSCs上表达明显增加, 并与肝纤维化的严重程度呈高

度正相关性。如果能标记显示aHSCs, 不仅能对早期肝纤维化进行诊断和分期, 而且使特异性细胞干预治疗成为可能。因此, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 可作为MR分子成像的新靶点, 通过检测aHSCs的量来进行肝纤维化诊断和分期。

以整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点, 也是近年来的肝纤维化MR分子成像的研究热点。Wang等^[28]利用精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartate acid, RDG)与HSCs上IV型胶原受体的亲合性, 以及其与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 能特异性结合的效应, 在RGD靶向性基础上偶联超小超顺磁性氧化铁颗粒(ultrasmall superparamagnetic ironoxide, USPIO), 形成靶向分子探针RGD-USPIO作为MR T2对比剂, 结果显示对比剂被纤维化肝脏的aHSCs吞噬而显影, 与正常组或单纯USPIO组相比, 表现为T2WI上信号明显降低。通过测量T2值的改变, 能定量评估肝纤维化。Zhang等^[24]在研究中利用了环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸五肽(cyclic arginine-glycine-aspartic acid pentapeptide, cRGDyK)增强分子探针亲和力, 并具有常规线性肽30倍甚至更高的稳定性, 新合成的靶向分子探针cRGDyK-USPIO, 可以区分不同阶段肝纤维化, 表明其有望非侵袭性地监测肝纤维化的进展和肝纤维化治疗的反应。Li等^[29]用cRGDyK标记合成靶向树状大分子纳米探针(称为Den-RGD), 合成HSC特异性MR示踪剂, 纳米探针标记的cRGDyK亲和力增加, 加速其被aHSCs摄取, 大部分静脉注射的Den-RGD沉积在纤维化区域, 并且其沉积量与肝纤维化的严重程度成正比, 采用MRI方法量化TAA模型中肝Den-RGD沉积来区分肝纤维化程度。

虽然基于氧化铁的T2靶向成像灵敏度高, 但是有两个主要缺点: 负对比效应和磁化率造成的假象^[30,31]。而基于顺磁材料的T1成像发挥了视觉信号增强, 并具有优越的空间分辨率。T1-T2双模态MR成像可以结合每种模态的优势, 从而提供更准确的信息^[32,33]。预计未来将进行aHSC靶向的T1-T2双模态MR靶向成像研究。同时, USPIO也可以被正常和受损肝脏中的库普弗细胞吸收, 这点可能限制其未来的临床应用^[34]。树枝状大分子作为新的药物载体, 本身具有球状结构, 但分子量没有改变, 优化循环寿命和表面明确的反应基团颗粒等优点^[35]。不同的靶向成像分子缀合在其表面上, 使其具有

良好的靶向效应和可高灵敏度成像. 与目前用于临床的非侵入性诊断肝纤维化的方法相比, 实验使用的MR成像模式可直接成像整个纤维化肝脏组织的变化, 甚至将肝纤维化的发展过程中HSC的活性可视化^[29].

3 环状十肽纤维蛋白-纤连蛋白复合物靶向探针

肝纤维化MR分子成像研究的难点在于, 一方面难以寻找特定的生物标志物, 另一方面难以合成相应的智能分子探针. 急性和慢性实验性肝损伤中, 纤维蛋白在肝脏中不断累积, 纤连蛋白是肝脏ECM中存在的一种结构糖蛋白. 由于纤维蛋白-纤维蛋白原和纤连蛋白之间的交联, 纤维蛋白-纤连蛋白复合物存在于纤维化肝脏中^[36], 因此, 他们可以作为对比增强MRI的特异性分子靶标. 纤维蛋白-纤连蛋白复合物存在于一些肿瘤细胞外基质中, 环状十肽纤维蛋白-纤连蛋白复合物靶向探针最早用于肿瘤靶向现象研究. 研究^[37-39]发现, 环状十肽(cyclic decade, CLT)中CLT1和CLT2可以特异性结合不同肿瘤ECM中纤维蛋白-纤连蛋白复合物, 但是与正常组织几乎不结合. 不难推测, 可将CLT1肽作为纤维蛋白-纤连蛋白复合物的靶向探针来检测肝纤维化.

通过将钆酸(Gd-DOTA)和肽偶联在第2代(G2)和第3代(G3)纳米球(具有立方硅倍半氧烷核心的赖氨酸树枝状聚合物)的表面上来合成CLT1肽靶向纳米球对比剂^[37,40,41]. 已有学者合成出基于CLT1的能特异性结合纤维蛋白-纤连蛋白复合物的靶向MR分子探针^[42]. CLT1靶向纳米球对比剂(Gd-P)用于MRI分子动态检测实验小鼠纤维化, 与对照组纳米球形对比剂(Gd-CP)和非靶向纳米球形对比剂(Gd-C)相比, 在使用相对低剂量Gd-P时, 在正常和纤维化肝脏之间观察到不同程度的增强效果, 表明Gd-P结合纤维化肝脏中纤维蛋白-纤连蛋白复合物, 通过分子MRI检测纤维化肝脏中纤连蛋白的累积, 证实其诊断早期肝纤维化的可行性^[34,43].

4 ESMA靶向弹性蛋白探针

ECM蛋白(例如胶原和弹性蛋白)的沉积是肝纤维化的标志之一. 弹性蛋白是HSC分泌的一类非胶原蛋白, 是ECM和弹性纤维的基本组成成分, 与毛丝蛋白一起, 在组织中提供弹性和弹性回弹力, 并且与肝脏纤维化不同阶段紧

密相关. 弹性蛋白是Gd-DTPA螯合物, 与D-氨基酸、D-苯丙氨酸连接形成中度特异性低分子量MR对比剂. 研究^[36]表明, 弹性蛋白的积累反映了晚期肝纤维化的独特特征. 基于弹性蛋白的分子MRI, 如基于胶原的分子MRI有望非侵入性监测肝纤维化期间ECM重塑过程中胶原蛋白与弹性蛋白比率的变化, 表明基于弹性蛋白的分子MRI可以作为一种非侵入性方法监测纤维化肝脏中ECM重塑的潜力^[44,45]. 结合Polasek等^[13]对特异性MR胶原对比剂报道的结果, 推断弹性蛋白可以作为分子MRI监测肝纤维化的新靶标. Ehling等^[42]在肝纤维化小鼠静脉内注射特异性含钆弹性蛋白(ESMA)对比剂, 评估其监测纤维化肝脏ECM重塑的可行性, 实验结果显示: 健康小鼠在ESMA给药时未显示出局灶性对比增强, 纤维化肝脏的大中型血管中却观察到明显的信号对比增强. 不同MR分子探针的选择或组合使用可用于在纤维化过程中翻译ECM蛋白的差异调节, 回归到临床的新非侵入性成像技术.

5 去唾液酸糖蛋白受体纳米粒

去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR), 也被称为肝细胞半乳糖/N-乙酰基葡萄糖胺受体, 或者Ashwell-Morell受体, 是肝细胞特有的一种高效内吞受体, 能特异性地识别循环中含半乳糖残基或N-乙酰半乳糖胺残基的糖蛋白^[46]. 在肝损伤、肝炎、肝硬化及肝细胞癌等肝脏疾病中, ASGPR表达数量和功能会伴随着肝功能下降而减少^[47,48]. 由于ASGPR在肝细胞具有高度特异性表达的特点, 国内外学者将ASGPR作为肝靶向治疗的理想靶标, 近年来ASGPR介导药物和基因的肝靶向传递及肝脏成像等方面的研究已取得显著进展. 通过肝脏ASGPR成像可反映肝脏ASGPR的相对浓度及分布情况, 有利于肝脏疾病的诊断及肝脏功能的评估.

6 结论

MR分子影像学的发展可弥补常规MRI技术的缺陷, 细胞特异性对比剂或其他靶向性对比剂的研发及应用, 对更加准确、更加客观地评价肝纤维化严重程度, 检测疾病进展, 具有重要意义. 肝纤维化MR分子成像研究展现出良好应用前景, 有望做到非侵入性对肝纤维化早期诊断、早期干预及并对肝纤维化的治疗反应

应用要点

肝纤维化的MR分子影像学研究目前尚处于探索阶段, 特异性MRI分子探针的研制, 对实验性纤维化肝脏中肝星状细胞的靶向性分子显像取得了较好的效果, 预示着这些探针可望能对临床肝纤维化的早期无创诊断具有潜在的价值.

同行评价

本文主要对肝纤维化早期诊断及分期的分子影像学研究进展进行述评, 内容新颖, 分析讨论层次清楚, 逻辑性强, 对于提高肝纤维化早期水平具有一定的意义。

和随时间的演变进行动态观察, 但目前研究尚处于探索阶段, 且仅限于动物实验阶段, 还未用于临床试验。

肝纤维化是发生在慢性肝损伤反应的常见过程, 通过肝纤维化的MR分子成像研究, 已经研发出可以特异性靶向早期纤维化肝脏中ECM或HSC的某些成分的MR分子探针。随着分子探针的研发, 使用ECM和HSC特异性探针的MR成像可能成为评估早期肝纤维化更有价值的技术。虽然肝纤维化的分子MRI仍处于研究阶段, 目标特异性MR分子探针的开发为肝纤维化的有效早期诊治开辟了新的途径。

参考文献

- Mallat A, Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 5. Novel insights into liver fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 305: C789-C799 [PMID: 23903700 DOI: 10.1152/ajpcell.00230]
- Novo E, Cannito S, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2014; 548: 20-37 [PMID: 24631571 DOI: 10.1016/j.jabb.2014.02.015]
- Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]
- Hackl NJ, Bersch C, Feick P, Antoni C, Franke A, Singer MV, Nakchbandi IA. Circulating fibronectin isoforms predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 349-356 [PMID: 20017652 DOI: 10.3109/00365520903490606]
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293 [PMID: 8690394 DOI: 10.1002/hep.510240201]
- Xu M, Lu L. Serological markers of and a diagnostic profile model for liver fibrosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2014; 22: 647-649 [PMID: 25647842]
- Weissleder R. Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology* 1999; 212: 609-614 [PMID: 10478223 DOI: 10.1148/radiology.212.3.r99se18609]
- Kircher MF, Willmann JK. Molecular body imaging: MR imaging, CT, and US. part I. principles. *Radiology* 2012; 263: 633-643 [PMID: 22623690 DOI: 10.1148/radiol.12102394]
- Balci NC, Semelka RC. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 887-898, viii [PMID: 16098345 DOI: 10.1016/j.rcl.2005.05.004]
- Helm PA, Caravan P, French BA, Jacques V, Shen L, Xu Y, Beyers RJ, Roy RJ, Kramer CM, Epstein FH. Postinfarction myocardial scarring in mice: molecular MR imaging with use of a collagen-targeting contrast agent. *Radiology* 2008; 247: 788-796 [PMID: 18403626 DOI: 10.1148/radiol.2473070975]
- Phinikaridou A, Andia ME, Shah AM, Botnar RM. Advances in molecular imaging of atherosclerosis and myocardial infarction: shedding new light on in vivo cardiovascular biology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1397-H1410 [PMID: 23064836 DOI: 10.1152/ajpheart.005832012]
- Caravan P, Yang Y, Zachariah R, Schmitt A, Mino-Kenudson M, Chen HH, Sosnovik DE, Dai G, Fuchs BC, Lanuti M. Molecular magnetic resonance imaging of pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49: 1120-1126 [PMID: 23927643 DOI: 10.1165/rcmb.20130039OC]
- Polasek M, Fuchs BC, Uppal R, Schühle DT, Alford JK, Loving GS, Yamada S, Wei L, Lauwers GY, Guimaraes AR, Tanabe KK, Caravan P. Molecular MR imaging of liver fibrosis: a feasibility study using rat and mouse models. *J Hepatol* 2012; 57: 549-555 [PMID: 22634342 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.035]
- Fuchs BC, Wang H, Yang Y, Wei L, Polasek M, Schühle DT, Lauwers GY, Parkar A, Sinskey AJ, Tanabe KK, Caravan P. Molecular MRI of collagen to diagnose and stage liver fibrosis. *J Hepatol* 2013; 59: 992-998 [PMID: 23838178 DOI: 10.1016/j.jhep.201306026]
- Caravan P, Das B, Dumas S, Epstein FH, Helm PA, Jacques V, Koerner S, Kolodziej A, Shen L, Sun WC, Zhang Z. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007; 46: 8171-8173 [PMID: 17893943 DOI: 10.1002/anie.2007.00.700]
- Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 76-99 [PMID: 16563223 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x]
- Zhou B, Li D, Qian J, Li Z, Pang P, Shan H. MR tracking of SPIO-labeled mesenchymal stem cells in rats with liver fibrosis could not monitor the cells accurately. *Contrast Media Mol Imaging* 2015; 10: 473-480 [PMID: 26153152 DOI: 10.1002/cmmi.1650]
- Farrar CT, DePeralta DK, Day H, Rietz TA, Wei L, Lauwers GY, Keil B, Subramaniam A, Sinskey AJ, Tanabe KK, Fuchs BC, Caravan P. 3D molecular MR imaging of liver fibrosis and response to rapamycin therapy in a bile duct ligation rat model. *J Hepatol* 2015; 63: 689-696 [PMID: 26022693 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.029]
- Schon HT, Bartneck M, Borkham-Kamphorst E, Nattermann J, Lammers T, Tacke F, Weiskirchen R. Pharmacological Intervention in Hepatic Stellate Cell Activation and Hepatic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2016; 7: 33 [PMID: 26941644 DOI: 10.3389/fphar.2016.00033]
- Li F, Song Z, Li Q, Wu J, Wang J, Xie C, Tu C, Wang J, Huang X, Lu W. Molecular imaging of hepatic stellate cell activity by visualization of hepatic integrin $\alpha\beta3$ expression with SPECT in rat. *Hepatology* 2011; 54: 1020-1030 [PMID: 21618580 DOI: 10.1002/jhep.24467]
- Beer AJ, Schwaiger M. Imaging of integrin $\alpha\beta3$ expression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 631-644 [PMID: 18523730 DOI: 10.1007/

- s10555-008-9158-3]
- 22 Zhou X, Murphy FR, Gehdu N, Zhang J, Iredale JP, Benyon RC. Engagement of alphavbeta3 integrin regulates proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 23996-24006 [PMID: 15044441 DOI: 10.1074/jbc.M311668200]
 - 23 Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1887-1901 [PMID: 23635787 DOI: 10.1172/JCI66028]
 - 24 Zhang C, Liu H, Cui Y, Li X, Zhang Z, Zhang Y, Wang D. Molecular magnetic resonance imaging of activated hepatic stellate cells with ultrasmall superparamagnetic iron oxide targeting integrin $\alpha v \beta 3$ for staging liver fibrosis in rat model. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 1097-1108 [PMID: 27051285 DOI: 10.2147/IJN.S101366]
 - 25 Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, Giacomini MM, Rodriguez JD, McCarty JH, Pellicoro A, Raschperger E, Betsholtz C, Ruminski PG, Griggs DW, Prinsen MJ, Maher JJ, Iredale JP, Lacy-Hulbert A, Adams RH, Sheppard D. Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs. *Nat Med* 2013; 19: 1617-1624 [PMID: 24216753 DOI: 10.1038/nm.3282]
 - 26 Patsenker E, Popov Y, Stickel F, Schneider V, Ledermann M, Sägeser H, Niedobitek G, Goodman SL, Schuppan D. Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis. *Hepatology* 2009; 50: 1501-1511 [PMID: 19725105 DOI: 10.1002/hep.23144]
 - 27 Huang XW, Wang JY, Li F, Song ZJ, Xie C, Lu WY. Biochemical characterization of the binding of cyclic RGDyK to hepatic stellate cells. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 136-143 [PMID: 20303335 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.03.015]
 - 28 Wang QB, Han Y, Jiang TT, Chai WM, Chen KM, Liu BY, Wang LF, Zhang C, Wang DB. MR Imaging of activated hepatic stellate cells in liver injured by CCl₄ of rats with integrin-targeted ultrasmall superparamagnetic iron oxide. *Eur Radiol* 2011; 21: 1016-1025 [PMID: 20972894 DOI: 10.1007/s00330-010-1988-z]
 - 29 Li F, Yan H, Wang J, Li C, Wu J, Wu S, Rao S, Gao X, Jin Q. Non-invasively differentiating extent of liver fibrosis by visualizing hepatic integrin $\alpha v \beta 3$ expression with an MRI modality in mice. *Biomaterials* 2016; 102: 162-174 [PMID: 27341269 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.026]
 - 30 Na HB, Song IC, Hyeon T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Adv Mater* 2009; 21: 2133-2148 [DOI: 10.1002/adma.200802366]
 - 31 Vithanarachchi SM, Allen MJ. Strategies for Target-Specific Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Curr Mol Imaging* 2012; 1: 12-25 [PMID: 23316452 DOI: 10.2174/2211555211201010012]
 - 32 Zhou Z, Huang D, Bao J, Chen Q, Liu G, Chen Z, Chen X, Gao J. A synergistically enhanced T(1)-T(2) dual-modal contrast agent. *Adv Mater* 2012; 24: 6223-6228 [PMID: 22972529 DOI: 10.1002/adma.2012.03.169]
 - 33 Liang M, Zheng X, Tu L, Ma Z, Wang Z, Yan D, Shen Z. The liver-targeting study of the N-galactosylated chitosan in vivo and in vitro. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2014; 42: 423-428 [PMID: 24066968 DOI: 10.3109/21691401.2013.841173]
 - 34 Chow AM, Tan M, Gao DS, Fan SJ, Cheung JS, Man K, Lu ZR, Wu EX. Molecular MRI of liver fibrosis by a peptide-targeted contrast agent in an experimental mouse model. *Invest Radiol* 2013; 48: 46-54 [PMID: 23192162 DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182749c0b]
 - 35 Barrett T, Ravizzini G, Choyke PL, Kobayashi H. Dendrimers in medical nanotechnology. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2009; 28: 12-22 [PMID: 19150767 DOI: 10.1109/MEMB.2008.93.1012]
 - 36 Neubauer K, Knittel T, Armbrust T, Ramadori G. Accumulation and cellular localization of fibrinogen/fibrin during short-term and long-term rat liver injury. *Gastroenterology* 1995; 108: 1124-1135 [PMID: 7698580 DOI: 10.1016/0016-5085(95)90211-2]
 - 37 Pilch J, Brown DM, Komatsu M, Järvinen TA, Yang M, Peters D, Hoffman RM, Ruoslahti E. Peptides selected for binding to clotted plasma accumulate in tumor stroma and wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2800-2804 [PMID: 16476999 DOI: 10.1073/pnas.0511219103]
 - 38 Halin C, Rondini S, Nilsson F, Berndt A, Kosmehl H, Zardi L, Neri D. Enhancement of the antitumor activity of interleukin-12 by targeted delivery to neovasculature. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 264-269 [PMID: 11875427 DOI: 10.1038/nbt0302-264]
 - 39 Neri D, Carnemolla B, Nissim A, Leprini A, Querzè G, Balza E, Pini A, Tarli L, Halin C, Neri P, Zardi L, Winter G. Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform. *Nat Biotechnol* 1997; 15: 1271-1275 [PMID: 9359110 DOI: 10.1038/nbt1197-1271]
 - 40 Tan M, Wu X, Jeong EK, Chen Q, Lu ZR. Peptide-targeted Nanoglobular Gd-DOTA monoamide conjugates for magnetic resonance cancer molecular imaging. *Biomacromolecules* 2010; 11: 754-761 [PMID: 20131758 DOI: 10.1021/bm901352v]
 - 41 Makowski MR, Wiethoff AJ, Blume U, Cuello F, Warley A, Jansen CH, Nagel E, Razavi R, Onthank DC, Cesati RR, Marber MS, Schaeffter T, Smith A, Robinson SP, Botnar RM. Assessment of atherosclerotic plaque burden with an elastin-specific magnetic resonance contrast agent. *Nat Med* 2011; 17: 383-388 [PMID: 21336283 DOI: 10.1038/nm.2310]
 - 42 Ehling J, Bartneck M, Fecht V, Butzbach B, Cesati R, Botnar R, Lammers T, Tacke F. Elastin-based molecular MRI of liver fibrosis. *Hepatology* 2013; 58: 1517-1518 [PMID: 23424008 DOI: 10.1002/hep.26326]
 - 43 Kim SJ, Ise H, Kim E, Goto M, Akaike T, Chung BH. Imaging and therapy of liver fibrosis using bioreducible polyethylenimine/siRNA complexes conjugated with N-acetylglucosamine as a targeting moiety. *Biomaterials* 2013; 34: 6504-6514 [PMID: 23726228 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.013]
 - 44 Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, Robson AJ, Fallowfield JA, Snowdon VK, Hartland SN,

- Vernon M, Duffield JS, Benyon RC, Forbes SJ, Iredale JP. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 1965-1975 [PMID: 22223197 DOI: 10.1002/hep.25567]
- 45 von Bary C, Makowski M, Preissel A, Keithahn A, Warley A, Spuentrup E, Buecker A, Lazewatsky J, Cesati R, Onthank D, Schickl N, Schachoff S, Hausleiter J, Schömig A, Schwaiger M, Robinson S, Botnar R. MRI of coronary wall remodeling in a swine model of coronary injury using an elastin-binding contrast agent. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 147-155 [PMID: 21378029 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.895607]
- 46 Gilbert Ashwell: sweet on science. *Nat Med* 2008; 14: 608 [PMID: 18535573 DOI: 10.1038/nm0608-608]
- 47 Casey CA, McVicker BL, Donohue TM, McFarland MA, Wiegert RL, Nanji AA. Liver asialoglycoprotein receptor levels correlate with severity of alcoholic liver damage in rats. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96: 76-80 [PMID: 12949020 DOI: 10.1152/japplphysio.1003752003]
- 48 Li XF, Taki J, Kinuya S, Higuchi T, Konishi S, Hwang EH, Shuke N, Nakajima K, Tonami N. Asialoglycoprotein receptor concentration in tumor-bearing livers and its fate early after their sectorial resection. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 489-493 [PMID: 14575385 DOI: 10.1007/BF03006440]

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》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)

长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值

李佳茜, 孙青

李佳茜, 孙青, 潍坊医学院临床医学院病理与病理生理学系
山东省潍坊市 261000

孙青, 山东省千佛山医院病理科 山东省济南市 250014

孙青, 教授, 主任医师, 主要从事结直肠癌转移的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81272420.

作者贡献分布: 本文由李佳茜初步完成; 孙青审校.

通讯作者: 孙青, 教授, 主任医师, 250014, 山东省济南市历下区经十路16766号, 山东省千佛山医院病理科.
sunqing@sdhospital.com
电话: 0531-89268155

收稿日期: 2017-03-22

修回日期: 2017-05-24

接受日期: 2017-06-02

在线出版日期: 2017-09-08

Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value

Jia-Xi Li, Qing Sun

Jia-Xi Li, Qing Sun, Department of Pathology and Pathophysiology, Clinical Medicine College of Weifang Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China

Qing Sun, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, Ji'nan 250014, Shandong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272420.

Correspondence to: Qing Sun, Professor, Chief Physician, Department of Pathology, Qianfoshan Hospital of Shandong Province, 16766 Jingshi Road, Lixia District, Ji'nan 250014, Shandong Province, China. sunqing@sdhospital.com

Received: 2017-03-22

Revised: 2017-05-24

Accepted: 2017-06-02

Published online: 2017-09-08

Abstract

Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive tract. The occurrence and development of colorectal cancer are a complicated multi-factorial and multi-step process. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-protein coding transcripts with a length longer than 200 nucleotides. LncRNAs have been demonstrated to be involved in the development of multiple diseases by acting as bait, signal, scaffold, or leader molecules to regulate the expression of multiple genes at the transcriptional or epigenetic levels. LncRNAs are also of great clinical value in colorectal cancer, and can be used for the diagnosis, prevention, treatment, and prognosis evaluation of colorectal cancer. In this paper, we review the progress in research of lncRNAs in colorectal cancer and discuss their current and potential applications in this malignancy.

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

Key Words: Long non-coding RNAs; Colorectal cancer; Transcription

Li JX, Sun Q. Long non-coding RNAs in colorectal cancer: Role and clinical value. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2261>

背景资料

随着分子生物学技术的发展, 结直肠癌相关长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)相继被发现, 均不同程度地影响肿瘤的发生发展、转移侵袭及预后. 他们很可能成为结直肠癌新型的诊断和预后标志物.

同行评议者

陈绍勤, 副教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区; 马大烈, 教授, 主任医师, 长海医院病理科; 赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

研究前沿

各种LncRNA在结直肠癌发生发展中是否有协同作用, 怎样将LncRNA应用于临床是该领域亟待研究的问题。

摘要

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其发生和发展是一个涉及多因素、多步骤的复杂过程。长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)是一类长度大于200个核苷酸, 缺乏开放阅读框, 无蛋白质编码功能的RNA。通过诱饵分子、信号分子、支架分子、引导分子等4种形式在转录、转录后和表观遗传学多个水平调控基因的表达, 参与了多种疾病的发生发展。同时, LncRNA在结直肠癌的临床应用中也有重大价值, 参与结直肠癌的诊断、预防、治疗与预后。本文就近年来人们对于LncRNA与结直肠癌关系的研究进展作一综述, 并探讨通过LncRNA治疗结直肠癌的现状和前景。

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

关键词: 长链非编码RNA; 结直肠癌; 转录

核心提要: 本文综述了已经过实验研究证实的与结直肠癌有关的重要长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA), 介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用。

李佳茜, 孙青. 长链非编码RNA在结直肠癌中的作用及临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2261-2267 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2261.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2261>

0 引言

近年来, 随着人们生活方式的改变, 生活水平的提高, 以及中国老龄化社会的到来, 中国结直肠癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势。2012年结直肠癌全球新发病例约为136.06万, 居恶性肿瘤第3位; 死亡病例约为69.39万, 居恶性肿瘤第4位^[1]。因此寻找早期有效诊断和治疗结直肠癌的标志物迫在眉睫。随着对长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)研究的不断深入, LncRNA的生物学功能, 在肿瘤细胞生物学行为中的作用, 以及在肿瘤诊断和治疗的潜在价值也逐渐引起人们的注意, 希望通过LncRNA的研究找到针对结直肠癌诊断和治疗的新思路。

1 LncRNA的概述

1.1 概念与认识 目前公认, LncRNA是指长度

大于200个核苷酸, 广泛存在于细胞核和细胞质内, 不能编码蛋白质但具有基因表达调节功能的一类RNA^[2], 在人类基因组中占至少90%的转录序列。根据LncRNA与蛋白质编码基因的位置关系, 可分为正义、反义、双向、基因内、基因间5种类型^[3]。而根据其分子机制, 又可以分为信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子^[4]。LncRNA具有数量多、类型多和作用模式多等特点, 他们的表达具有时空特异性和组织特异性^[5], 广泛参与机体众多生理、病理过程。

1.2 功能与作用机制 LncRNA在转录调控、转录后调控及表观遗传学调控层面发挥着重要的作用。他们的生物学功能包括: 染色体修饰、X染色体沉默、DNA甲基化、干扰核内运输、转录激活或沉默等^[4-6]。主要作用方式为: (1)通过与mRNA形成互补链干扰mRNA的剪切^[7]; (2)直接与蛋白质结合调节其活性或改变其细胞质定位^[8]; (3)通过抑制RNA聚合酶影响下游基因表达^[9]; (4)通过介导染色质重构及组蛋白修饰影响下游基因表达^[9]; (5)作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)参与调控基因表达^[10]; (6)通过在蛋白编码基因上游启动子区发生转录干扰下游基因的表达^[11]。总之, LncRNA可以通过复杂的机制来调节基因、甚至整条染色体的表达, 越来越多的研究表明LncRNA的异常表达在致癌和抑癌中具有举足轻重的作用。

2 LncRNA在结直肠癌中异常表达和作用

研究发现, 一些LncRNA通过上调或下调的异常表达来影响细胞周期、抑制细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移, 从而影响了肿瘤的进程。

2.1 结直肠癌患者表达上调的LncRNA

2.1.1 母源性印记基因19转录因子: 母源性印记基因19转录因子(imprinted maternally expressed transcript, *H19*)基因位于人类染色体11P15.5, 长度约为2300 nt, 主要分布于细胞质内, 是一个高度保守的具有印记特征的基因, 通过反式调节印记基因网络调节细胞生长, 其高表达已被证实有促癌作用^[12]。Han等^[13]研究发现, *H19*可以通过结合eIF4A3-一个通过mRNA前剪接装载到mRNA上的核心外显子连接组分, 来加速细胞周期进程, 从而促进结直肠癌细胞的增殖。

2.1.2 结直肠癌差异表达基因-h: 结直肠癌差异表达基因-h(colorectal neoplasia differentially expressed-h, *CRNDE-h*)定位于人类染色体16q12.2, 长度为1059 nt^[14]。2011年, Graham等^[15]研究发现CRNDE-h在结直肠癌肿瘤组织中表达上调。Ellis等^[16]进一步研究证实, *CRNDE*是PI3K/Akt/mTOR和Raf/MAPK通路的下游目的基因, 其包含一段高度保守的转录序列-gVC-In4, 并通过胰岛素/胰岛素样生长因子发生作用, 从而使得CRNDE在结直肠癌中高表达。IRX5 mRNA是由CRNDE邻近的蛋白质编码基因IRX5编码的, 已被证实可以通过调节细胞凋亡来促进肿瘤的发生、发展。Liu等^[14]通过斯皮尔曼相关分析142例结直肠癌组织中LncRNA CRNDE-h和IRX5 mRNA的表达水平, 证实CRNDE-h的表达与IRX5 mRNA的表达呈显著正相关, 从而在结直肠癌中起到致癌基因的作用。但是, Liu等^[14]并没有清楚地证明CRNDE-h在肿瘤发生中的分子功能, 仍需进一步探索研究。

2.1.3 胃腺癌预测长链非编码RNA: 胃腺癌预测长链非编码RNA(gastric adenocarcinoma predictive long intergenic noncoding RNA, GAPLINC)是一条长度为924 bp的长链非编码RNA。Yang等^[17]通过原位杂交分析已证实, 高表达的GAPLINC可以增大结直肠癌患者肿瘤体积, 提高T、N分期, 提高死亡率, 减少结直肠癌患者生存时间; 同时, 通过体内及体外实验表明, GAPLINC低表达可以抑制结直肠肿瘤细胞增殖和侵袭。进一步研究发现, GAPLINC通过结合PSF蛋白和NONO蛋白来提高SNAIL2的表达, 从而可以促进结直肠肿瘤细胞的侵袭。CD44是一种在多种生物学过程中发挥重要作用的细胞表面跨膜糖蛋白^[18], 同时也是多种实体肿瘤的干细胞标志物, 可以促进肿瘤的发生和进展^[19]。Wu等^[20]研究发现, GAPLINC可以通过竞争miR211-3p来上调CD44的表达, 进而促进结直肠肿瘤细胞的增殖。

2.2 结直肠癌患者表达下调的LncRNA

2.2.1 母系印记表达基因3: 母系印记表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)定位于染色体14q32, 长度约为1700 bp。MEG3在许多正常细胞中表达, 尤其在脑和脑垂体呈高表达, 但在许多原发性肿瘤中表达下调乃至缺失^[21,22]。朱栋良等^[23]研究发现, 结直肠癌细胞中MEG3的表达明显降低, 在结直肠癌中过

表达MEG3可以抑制细胞的侵袭、迁移能力, 同时发现表达MEG3可以显著抑制MMP-2及MMP-9的表达, 而上调TIMP-2的表达, 从而为MEG3调控结直肠细胞的侵袭迁移提供了可能的理论依据。Sheng等^[24]发现, MEG3可作为转录协同活化因子激活p53的表达, 同时, 还可以与MDM2或p53形成复合物, 阻断p53的降解, 从而产生抑癌效应。Yin等^[25]通过对62例结直肠肿瘤组织及相应癌旁组织的研究发现, 结直肠癌患者组织中MEG3表达下降, 并且与组织学分级、肿瘤浸润深度、TNM分期有明显联系。进一步体内及体外实验显示, MEG3表达量升高可以有效地抑制结直肠肿瘤细胞增殖。这为结直肠癌的治疗提供了一个新的分子靶点。

2.2.2 生长阻滞特异性转录子5: 生长阻滞特异性转录子5(growth arrest-specific transcript 5, *GAS5*)定位于人类染色体1q25.1, 全长630 nt^[26]。近年来研究表明, GAS5在多种肿瘤组织中呈低表达, 表现为抑癌基因的作用。GAS5可以与DNA糖皮质激素受体元件竞争结合糖皮质激素受体的DNA结合域, 从而发挥诱饵分子的作用。2014年, Yin等^[27]以66例结直肠癌患者肿瘤组织和相邻正常组织作为标本进行研究, 首先通过qRT-PCR发现GAS5在癌组织中表达量明显低于癌旁正常组织, 并且当肿瘤组织体积越大、组织学分级越低、TNM分期越高时, GAS5表达水平越低。进一步的体内及体外实验中, 对结直肠癌细胞过表达GAS5后, 其生长均受到抑制。上述实验表明, GAS5表达下调在结直肠癌发生、发展中起着重要作用。

2.2.3 ncRuPAR: ncRuPAR是新检测出的一条LncRNA。研究^[28]发现, 高表达的蛋白酶活化受体-1(protease-activated receptor-1, PAR-1)可以促进肿瘤生长、侵袭和转移。在高侵袭性乳腺癌^[29]、结肠癌^[30]和晚期前列腺癌^[31]中已检测出了PAR-1的过度表达。Liu等^[32]已证实ncRuPAR的潜在机制可以抑制PAR-1的表达从而抑制胃癌的进展。Yan等^[33]用qRT-PCR检测了105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR和PAR-1的表达量, 发现肿瘤组织中ncRuPAR表达量较相邻正常组织明显下降, 但是PAR-1的表达量较正常组织明显升高。这提示ncRuPAR可能通过下调PAR-1的表达来抑制结直肠癌进程, 但仍需进一步实验证明。

随着近年来对LncRNA研究的深入, 越来越

创新盘点

本文系统介绍了多种LncRNA在结直肠癌的发生发展、转移侵袭、早期诊断、预后评价、放化疗疗效等方面的重要作用。

应用要点

本文提到的多种LncRNA可以作为结直肠癌的早期诊断指标以及预后指标, 以相关LncRNA为药物靶点的新药研发可能给结直肠癌患者的治疗带来新希望。

越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被发现: 高表达的MALAT1可以通过促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移, 抑制肿瘤细胞凋亡来发挥促癌作用^[34]; PVT1的上调能够促进结直肠癌细胞的增殖能力^[35]; Zhou等^[36]研究发现, GHET1在结直肠癌患者组织中高表达, 并可以通过促进上皮细胞间质转化来促进结直肠癌细胞增殖和转移; CCTA2能够提高肿瘤细胞染色体不稳定性, 其表达升高可以促进结直肠癌肿瘤细胞的增殖和转移^[37]; 同源基因的转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是一个具有反式调控作用的LncRNA, 其上调可以通过PRC2复合物的募集从而进行染色质修饰并沉默多个靶基因的表达, 激活癌细胞侵袭和转移, 促进结直肠癌的发生、发展^[38]; ANRIL已被证实在结直肠癌中表达量升高, 可以通过p15/p16-pRb通路正调节结直肠癌细胞增殖^[39], ANRIL上调与TNM分期、Duke分期及淋巴转移相关; Guo等^[40]研究发现, BANCER在结直肠癌中高表达, 与淋巴结转移和肿瘤分期有关, 可以通过MEK/细胞外信号调节激酶依赖性机制引起上皮细胞间质转化, 从而诱导增强细胞凋亡; TUG1在结直肠癌中呈高表达状态, 通过激活上皮间质转化相关基因的表达促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭^[41]。

3 LncRNA在结直肠癌中的临床价值

3.1 LncRNA与结直肠癌的诊断 近年来研究表明, LncRNA在肿瘤组织中的异常表达, 大大提高了LncRNA作为肿瘤标志物在临床诊断中的可能性。Nissan等^[42]发现, 结直肠癌患者组织中结肠癌相关转录因子1(colon cancer associated transcript 1, CCAT1)的表达量比正常肠黏膜组织平均高235倍; 同时, CCAT1在早期肿瘤组织及晚期肿瘤组织中均呈高表达状态, 并且在40%的结直肠癌患者外周血中表达上调。提示CCAT1的异常表达与结直肠癌显著相关, 并且贯穿结直肠癌发生、发展的整个过程, 包括: 腺瘤性息肉、结直肠癌、结直肠癌淋巴转移及肝转移。显然, CCAT1在结直肠癌的诊断中具有潜在优势。

此外, 还有多种LncRNA也具有诊断价值。Yan等^[33]通过分析105例结直肠癌患者肿瘤组织及其相邻正常组织中ncRuPAR表达量的ROC曲线发现, 组织中的ncRuPAR的表达量可以区分结直肠癌患者与健康者, 其灵敏

度为97.14%, 特异度为65.87%, 预测结直肠癌的精确度为82.86%。Graham等^[15]发现, 血浆中CRNDE-h表达量区分结直肠癌患者和健康者的灵敏度为87%, 特异度为93%。结直肠癌患者肿瘤组织中HOTAIR表达灵敏度为76%, 特异度为92.5%^[43]。

3.2 LncRNA与结直肠癌的预防与治疗 放疗、化疗是临床治疗结直肠癌的重要手段之一, 因此, 许多研究人员对于LncRNA与结直肠癌患者放化疗的关系也进行了深入研究。Yang等^[44]等研究发现, 下调HOTAIR不但可以抑制肿瘤增殖和侵袭, 还能够提高结直肠癌放疗敏感性。Wang等^[45]发现, LncRNA-P21在结直肠癌组织及细胞系中表达下降, 并且可以通过抑制wnt/ β -catenin信号通路来促进细胞凋亡, 从而提高结直肠癌对放疗的敏感性。Ma等^[46]研究发现, 结直肠癌患者中, CCAL表达量低者比CCAL表达量高者对辅助化疗更为敏感。众所周知, 肿瘤化疗失败的主要原因是肿瘤细胞耐药性的产生, 近期有研究^[47,48]发现, LncRNA AK126698和UCA1都可以通过wnt通路来调控不同癌细胞的顺铂耐药性。GAS5上调已被证实可以增强细胞对化疗药物的敏感性^[27]。这些研究都为结直肠癌的放疗和化疗提供了潜在的靶点。

3.3 LncRNA与结直肠癌的预后 随着研究的深入, 研究人员发现多种LncRNA的异常表达与结直肠癌患者临床预后有着密切关系。一些LncRNA可以作为结直肠癌患者总生存率的独立预后指标, 如H19^[13]、CRNDE-h^[14]、MEG3^[25]、PCAT-1^[49]。众所周知, 转移是影响结直肠癌患者预后的一个重要因素, 许多LncRNA表达水平已被证实与结直肠癌的转移有关, 如ncRuPAR^[33]、91H^[50]、PCAT-1^[49]、HOTAIR^[38]、MALAT1^[34]。Wu等^[38]研究发现, HOTAIR在结直肠癌组织中的上调能显著提高结直肠癌细胞的侵袭能力, 并且与结直肠癌侵犯深度、淋巴结转移及远处转移呈正相关, 使患者复发率增加, 所以HOTAIR可以评定结直肠癌恶性程度和预后复发。Yang等^[34]研究发现, MALAT1的高表达可以促进结直肠癌细胞的增殖和转移, 患者总生存率显著缩短, 与不良预后密切相关。

4 总结与展望

近年来, 随着结直肠癌发病率的日益升高以及对于LncRNA研究的日渐深入, LncRNA与结

直肠癌的关系越来越引起研究人员的注意。越来越多在结直肠癌中异常表达的LncRNA被人们发现, 但其作用机制还不清楚, 在临床应用也存在许多问题。比如: (1)研究主要集中在结直肠癌肿瘤组织中LncRNA的表达水平, 对于外周血、尿液以及唾液中的LncRNA的研究少见; (2)对于LncRNA的研究绝大多数是在动物水平、组织水平以及细胞水平上的研究, 缺乏大规模、大样品的循证医学数据支持。不久的将来, 研究人员将会针对这些问题进行研究, 而LncRNA将会为结直肠癌的诊断、预防、治疗以及预后开辟一条新的途径。

5 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 Chen LL, Carmichael GG. Long noncoding RNAs in mammalian cells: what, where, and why? *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2010; 1: 2-21 [PMID: 21956903 DOI: 10.1002/wrna.5]
- 3 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 4 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 5 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 6 Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 1895-1910 [PMID: 23748105 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.030]
- 7 Beltran M, Puig I, Peña C, García JM, Alvarez AB, Peña R, Bonilla F, de Herreros AG. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Genes Dev* 2008; 22: 756-769 [PMID: 18347095 DOI: 10.1101/gad.455708]
- 8 Feng J, Bi C, Clark BS, Mady R, Shah P, Kohtz JD. The Evt-2 noncoding RNA is transcribed from the Dlx-5/6 ultraconserved region and functions as a Dlx-2 transcriptional coactivator. *Genes Dev* 2006; 20: 1470-1484 [PMID: 16705037 DOI: 10.1101/gad.1416106]
- 9 Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song JJ, Lee JT. Polycomb proteins targeted by a short repeat RNA to the mouse X chromosome. *Science* 2008; 322: 750-756 [PMID: 18974356 DOI: 10.1126/science.1163045]
- 10 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505: 344-352 [PMID: 24429633 DOI: 10.1038/nature12986]
- 11 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 12 Tsang WP, Ng EK, Jin H, Yu J, Sung JJ, Kwok TT. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 350-358 [PMID: 19926638 DOI: 10.1093/carcin/bgp181]
- 13 Han D, Gao X, Wang M, Qiao Y, Xu Y, Yang J, Dong N, He J, Sun Q, Lv G, Xu C, Tao J, Ma N. Long noncoding RNA H19 indicates a poor prognosis of colorectal cancer and promotes tumor growth by recruiting and binding to eIF4A3. *Oncotarget* 2016; 7: 22159-22173 [PMID: 26989025 DOI: 10.18632/oncotarget.8063]
- 14 Liu T, Zhang X, Yang YM, Du LT, Wang CX. Increased expression of the long noncoding RNA CRNDE-h indicates a poor prognosis in colorectal cancer, and is positively correlated with IREX5 mRNA expression. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 1437-1448 [PMID: 27042112 DOI: 10.2147/OTT.S98268]
- 15 Graham LD, Pedersen SK, Brown GS, Ho T, Kassir Z, Moynihan AT, Vizgoft EK, Dunne R, Pimlott L, Young GP, Lapointe LC, Molloy PL. Colorectal Neoplasia Differentially Expressed (CRNDE), a Novel Gene with Elevated Expression in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas. *Genes Cancer* 2011; 2: 829-840 [PMID: 22393467 DOI: 10.1177/1947601911431081]
- 16 Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 372-386 [PMID: 24184209 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.10.016]
- 17 Yang P, Chen T, Xu Z, Zhu H, Wang J, He Z. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO. *Oncotarget* 2016; 7: 42183-42194 [PMID: 27259250 DOI: 10.18632/oncotarget.9741]
- 18 Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target* 2015; 23: 605-618 [PMID: 26453158 DOI: 10.3109/1061186X.2015.1052072]
- 19 Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, Teng Z, Zheng G, Wang S, Liu Y, Cui L, Yu X. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 3595-3606 [PMID: 26064255]
- 20 Wu X, He X, Li S, Xu X, Chen X, Zhu H. Long Non-Coding RNA uc002kmd.1 Regulates CD44-Dependent Cell Growth by Competing for miR-211-3p in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2016; 11: e0151287 [PMID: 26974151 DOI: 10.1371/journal.pone.0151287]
- 21 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 22 Lu KH, Li W, Liu XH, Sun M, Zhang ML, Wu WQ, Xie WP, Hou YY. Long non-coding RNA

同行评价

本文较为系统地综述了几种与结直肠癌相关的LncRNA, 撰写比较规范。

- MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression. *BMC Cancer* 2013; 13: 461 [PMID: 24098911 DOI: 10.1186/1471-2407-13-461]
- 23 朱栋良, 尹小平, 王芳元. 长链非编码RNA母系表达基因3对结直肠癌细胞侵袭和迁移能力的影响. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 296-300
- 24 Sheng X, Li J, Yang L, Chen Z, Zhao Q, Tan L, Zhou Y, Li J. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 277-285 [PMID: 24859196 DOI: 10.3892/or.2014.3208]
- 25 Yin DD, Liu ZJ, Zhang E, Kong R, Zhang ZH, Guo RH. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 4851-4859 [PMID: 25636452 DOI: 10.1007/s13277-015-3139-2]
- 26 Isin M, Ozgur E, Cetin G, Erten N, Aktan M, Gezer U, Dalay N. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 255-259 [PMID: 24583225 DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.010]
- 27 Yin D, He X, Zhang E, Kong R, De W, Zhang Z. Long noncoding RNA GAS5 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 253 [PMID: 25326054 DOI: 10.1007/s12032-014-0253-8]
- 28 Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 79-94 [PMID: 17251915 DOI: 10.1038/nrc2069]
- 29 Even-Ram S, Uziel B, Cohen P, Grisaru-Granovsky S, Mao Z, Ginzburg Y, Reich R, Vlodavsky I, Bar-Shavit R. Thrombin receptor overexpression in malignant and physiological invasion processes. *Nat Med* 1998; 4: 909-914 [PMID: 9701242 DOI: 10.1038/nm0898-909]
- 30 Darmoul D, Gratio V, Devaud H, Lehy T, Laburthe M. Aberrant expression and activation of the thrombin receptor protease-activated receptor-1 induces cell proliferation and motility in human colon cancer cells. *Am J Pathol* 2003; 162: 1503-1513 [PMID: 12707033 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64283-6]
- 31 Daaka Y. G proteins in cancer: the prostate cancer paradigm. *Sci STKE* 2004; 2004: re2 [PMID: 14734786 DOI: 10.1126/stke.2162004re2]
- 32 Liu L, Yan B, Yang Z, Zhang X, Gu Q, Yue X. ncRuPAR inhibits gastric cancer progression by down-regulating protease-activated receptor-1. *Tumour Biol* 2014; 35: 7821-7829 [PMID: 24817013 DOI: 10.1007/s13277-014-2042-6]
- 33 Yan B, Gu W, Yang Z, Gu Z, Yue X, Gu Q, Liu L. Downregulation of a long noncoding RNA-ncRuPAR contributes to tumor inhibition in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 11329-11335 [PMID: 25119598 DOI: 10.1007/s13277-014-2465-0]
- 34 Yang MH, Hu ZY, Xu C, Xie LY, Wang XY, Chen SY, Li ZG. MALAT1 promotes colorectal cancer cell proliferation/migration/invasion via PRKA kinase anchor protein 9. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 166-174 [PMID: 25446987 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.11.013]
- 35 Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, Takano Y, Eguchi H, Sudo T, Sugimachi K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Mimori K. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2014; 110: 164-171 [PMID: 24196785 DOI: 10.1038/bjc.2013.698]
- 36 Zhou J, Li X, Wu M, Lin C, Guo Y, Tian B. Knockdown of Long Noncoding RNA GHET1 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Colorectal Cancer. *Oncol Res* 2016; 23: 303-309 [PMID: 27931286 DOI: 10.3727/096504016X14567549091305]
- 37 Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013; 23: 1446-1461 [PMID: 23796952 DOI: 10.1101/gr.152942.112]
- 38 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
- 39 Naemura M, Tsunoda T, Inoue Y, Okamoto H, Shirasawa S, Kotake Y. ANRIL regulates the proliferation of human colorectal cancer cells in both two- and three-dimensional culture. *Mol Cell Biochem* 2016; 412: 141-146 [PMID: 26708220 DOI: 10.1007/s11010-015-2618-5]
- 40 Guo Q, Zhao Y, Chen J, Hu J, Wang S, Zhang D, Sun Y. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett* 2014; 8: 869-875 [PMID: 25013510 DOI: 10.3892/ol.2014.2154]
- 41 Wang L, Zhao Z, Feng W, Ye Z, Dai W, Zhang C, Peng J, Wu K. Long non-coding RNA TUG1 promotes colorectal cancer metastasis via EMT pathway. *Oncotarget* 2016; 7: 51713-51719 [PMID: 27421138 DOI: 10.18632/oncotarget.10563]
- 42 Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, Halle D, Grinbaum R, Roistacher M, Bochem A, Dayanc BE, Ritter G, Gomceli I, Bostanci EB, Akoglu M, Chen YT, Old LJ, Gure AO. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012; 130: 1598-1606 [PMID: 21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
- 43 Svoboda M, Slysokova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielick L, Levy M, Lipska L,

- Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 44 Yang XD, Xu HT, Xu XH, Ru G, Liu W, Zhu JJ, Wu YY, Zhao K, Wu Y, Xing CG, Zhang SY, Cao JP, Li M. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 479-487 [PMID: 26549670 DOI: 10.3892/or.2015.4397]
- 45 Wang G, Li Z, Zhao Q, Zhu Y, Zhao C, Li X, Ma Z, Li X, Zhang Y. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncol Rep* 2014; 31: 1839-1845 [PMID: 24573322 DOI: 10.3892/or.2014.3047]
- 46 Ma Y, Yang Y, Wang F, Moyer MP, Wei Q, Zhang P, Yang Z, Liu W, Zhang H, Chen N, Wang H, Wang H, Qin H. Long non-coding RNA CCAL regulates colorectal cancer progression by activating Wnt/ β -catenin signalling pathway via suppression of activator protein 2 α . *Gut* 2016; 65: 1494-1504 [PMID: 25994219 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308392]
- 47 Yang Y, Li H, Hou S, Hu B, Liu J, Wang J. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell. *PLoS One* 2013; 8: e65309 [PMID: 23741487 DOI: 10.1371/journal.pone.0065309]
- 48 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* 2014; 281: 1750-1758 [PMID: 24495014 DOI: 10.1111/febs.12737]
- 49 Ge X, Chen Y, Liao X, Liu D, Li F, Ruan H, Jia W. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 588 [PMID: 23640607 DOI: 10.1007/s12032-013-0588-6]
- 50 Deng Q, He B, Gao T, Pan Y, Sun H, Xu Y, Li R, Ying H, Wang F, Liu X, Chen J, Wang S. Up-regulation of 91H promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis for patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e103022 [PMID: 25058480 DOI: 10.1371/journal.pone.0103022]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。

沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用

宋杨达, 宋钦航, 钟英强

背景资料

沙利度胺, 作为一种古老的药物, 随着对其机制的深入研究, 发现其对多种免疫性疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)也具有较好的效果。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化科医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科广东省广州市 510120

钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事炎症性肠病的研究。

基金项目: 广东省自然科学基金, No. 2014A030313020.

作者贡献分布: 本文综述由宋杨达完成; 宋钦航收集资料; 钟英强负责审核。

通讯作者: 钟英强, 教授, 主任医师, 博士生导师, 510120, 广东省广州市沿江西路107号, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科。zhongyingqiang@126.com

收稿日期: 2017-05-01

修回日期: 2017-05-31

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-08

Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong

Yang-Da Song, Yi-Hang Song, Ying-Qiang Zhong, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2014A030313020.

Correspondence to: Ying-Qiang Zhong, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, 107 Yanjiang West Road, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China. zhongyingqiang@126.com

Received: 2017-05-01

Revised: 2017-05-31

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-08

同行评议者

贾国葆, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic inflammatory gastrointestinal diseases with unknown etiology. So far, its main therapies are still limited in several conventional drugs. Thalidomide is an old drug and was once withdrawn from the market for its teratogenicity. But years later, the discovery of its immunomodulatory and anti-angiogenic effects has prompted renewed interest in this drug. As it is easier to administer and cheaper than biologics, thalidomide seems to be a new therapeutic option for several chronic inflammatory diseases including IBD. The most important side effects of thalidomide are teratogenicity and peripheral neuropathy. This review will discuss the mechanisms, efficacy, and safety of thalidomide in the treatment of IBD.

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

Key Words: Thalidomide; Inflammatory bowel disease; Medication

Song YD, Song YH, Zhong YQ. Thalidomide for treatment of inflammatory bowel disease: Clinical applications and mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2268-2274 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2268>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类病因未明的慢性肠道炎症疾病, 目前其治疗仍然以几类传统药物为主。沙利度胺是一种古老的药物, 并且曾经由于其致

畸性而被召回并退出市场。但是几年后, 随着沙利度胺被发现具有免疫调节和抗血管生成的作用, 人们开始对这种药物重新有了兴趣。与生物制剂相比, 沙利度胺给药方便且价格实惠, 使得他似乎可以成为多种慢性炎症性疾病包括IBD的治疗新方法。沙利度胺最重要的不良反应为其致畸性和外周性神经炎。本文就沙利度胺治疗IBD的机制、效果和安全性作一综述。

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

关键词: 沙利度胺; 炎症性肠病; 药物治疗

核心提要: 随着研究的深入, 人们发现沙利度胺具有免疫调节和抗血管生成的作用, 同时对多种免疫性疾病包括炎症性肠病也具有良好的效果。但同时关于沙利度胺用药的安全性也是一个目前可能制约其大规模应用和临床医师应该重点关注的问题。

宋杨达, 宋钦航, 钟英强. 沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2268-2274
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2268.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2268>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因未完全清楚的肠道慢性非特异炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和中间型炎症性肠病^[1]。治疗IBD的传统药物包括氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素和免疫抑制剂, 然而仍有部分患者无法达到肠道黏膜愈合。进入新世纪以来, 以英夫利昔单抗(infliximab)为代表的生物制剂给IBD患者带来了新的福音, 然而与此同时, 生物制剂昂贵的价格及其应用的禁忌证也使其应用受到了一定的限制。

沙利度胺(thalidomide), 商品名为“反应停”, 化学名称为 α -酞胺哌啶酮(α -N-phthalimidoglutaramide), 是一种谷氨酸的衍生物, 其作为一种外消旋体, 由R(+)和S(-)对映体等比例混合而成, 其中S(-)异构体决定其抗肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的作用^[2], 而R(+)则与其镇静催眠作用有关^[3]。沙利度胺最初于20世纪50年代被合成用于治

疗失眠和妊娠反应, 但不久之后由于许多孕妇在妊娠早期服用该药后出现胎儿发生海豹肢或无肢畸形, 而在1961年退出市场。然而几年之后, 以色列皮肤病专家Sheskin^[4]偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果及机制。1979年, Waters等^[5]首次报道用沙利度胺治疗1例激素治疗无效的成人UC患者。相比于昂贵的生物制剂, 廉价而又方便的沙利度胺似乎是一个很好的替代品, 因而其不断地吸引着消化医师探索沙利度胺治疗IBD的效果和机制。本文现就沙利度胺治疗IBD的机制与临床应用作一综述。

1 沙利度胺治疗IBD的机制

IBD是一种在遗传易感的背景下, 在环境因素的作用下引起的肠道黏膜、小血管以及神经丛的免疫炎症, 沙利度胺治疗IBD的可能机制主要是通过以下几个方面。

1.1 免疫调节 一方面, 沙利度胺可以抑制干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和白介素12(interleukin 12, IL-12)的产生^[6-8], 从而抑制T细胞向辅助T细胞(T helper cells 1, Th1)分化, 但不引起T淋巴细胞的凋亡, 而CD被认为是一类Th1细胞相关的疾病^[9-11]。另一方面, 沙利度胺也可诱导加强IL-4的合成, 而诱导T细胞向Th2细胞分化^[6,12], 而UC认为是Th2异常增殖为主, 因此, 理论上来说, 沙利度胺治疗CD较UC效果好, 但事实上, 在临床上, 对两者的治疗效果均较佳, 这说明沙利度胺更重要的通过调节Th1/Th2的平衡作用而发挥治疗IBD的作用。与糖皮质激素无选择性地抑制多种细胞因子的表达不同, 沙利度胺可选择性地抑制TNF- α 、IL-6和IL-12的mRNA表达^[13], 因而对机体的整体免疫系统的影响相对较小。

1.2 抗炎作用 沙利度胺除了可直接抑制TNF- α 的合成外^[14,15], 还可促进TNF- α mRNA的降解^[16]。另一方面, 沙利度胺也可在TNF- α /核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的下游, 通过抑制I- κ B激酶(I- κ B kinase)的活性, 从而阻止NF- κ B的激活, 限制炎症的过度反应^[17], 因而沙利度胺具有抗炎作用。

1.3 抗血管生成 沙利度胺可通过减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子的合成, 来发

■ 研究前沿

目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 仍需要更多的高质量RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。

■ 相关报道

1965年, 以色列皮肤科专家 Sheskin 偶然间发现沙利度胺对于麻风结节性红斑有良好疗效, 于是人们开始重新审视沙利度胺这一引起“反应停事件”风波的药物, 探索沙利度胺对于其他免疫性疾病的效果和机制, 以及其用药的安全性。

发挥抗血管生成的作用^[18]。多项研究^[19-21]已证实VEGF的过度表达是IBD发病过程中慢性炎症化的重要机制。VEGF可以促进血管生成, 增加血管的通透性, 易化炎症细胞的迁移浸润, 并与CD的肠道出血相关^[22-24]。在体外实验中发现, 沙利度胺可以抑制VEGF的产生, 使人类肠道微血管内皮细胞(human intestinal microvascular endothelial cells, HIMEC)增殖和成血管作用受阻^[25]。而HIMEC是IBD中与炎症浸润和血管生成相关的一类细胞。因此认为沙利度胺可以通过抗血管生成作用而用于治疗IBD。

1.4 抗黏附分子 沙利度胺可下调细胞黏附分子的水平, 降低白细胞表面整合素亚基的合成, 从而抑制白细胞的移行和黏附, 减轻炎症反应^[26]。Lienenlücke等^[27]在动物实验中发现, 沙利度胺可抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达, 一种白细胞移行和黏附的关键分子, 从而减轻炎症反应。目前已有针对黏附分子的单抗, 如Natalizumab用于治疗IBD, 并取得不错的效果^[28]。因此推测沙利度胺同样可以通过此机制而应用于IBD的治疗。

1.5 维持肠道屏障 研究^[29,30]提示TNF和IFN- γ 均可导致细胞紧密连接的破坏和肠道上皮细胞的凋亡, 这些都与IBD相关的肠道屏障功能受损有关。而沙利度胺则可通过抑制TNF和IFN- γ , 来保护肠道屏障的完整, 促进IBD患者肠黏膜屏障的重建。

2 沙利度胺治疗IBD的临床应用

据欧洲克罗恩病和结肠炎组织2014年发布的儿童CD治疗指南中提出, 沙利度胺可用于抗TNF- α 制剂无效或不耐受CD患者的替代治疗^[31]。关于沙利度胺治疗IBD的作用效果, 纵观到目前为止的多个临床试验总结如下。

2.1 沙利度胺诱导IBD缓解作用 1999年, Ehrenpreis等^[32]在一项前瞻性试验纳入22例中重度激素依赖的CD患者, 其中13例伴瘘管形成, 以沙利度胺200-300 mg/d治疗, 至第4周, 临床应答和缓解率分别为55%(12/22)和27%(6/22); 至第12周, 临床应答和缓解率则分别为64%(14/22)和41%(9/22), 同时瘘管愈合率达38%(5/13)。

同年, 另一项前瞻性试验^[33]发现低剂量的

沙利度胺(50-100 mg/d)对于激素依赖的成人CD也有着良好的效果, 在第12周, 有70%(7/10)患者临床应答(CD活动指数CDAI下降 ≥ 100 分), 且所有激素依赖的患者最后激素的用量均可逐渐减少, 其中有4例最终可停激素^[34]。

2002年, Bariol等^[34]在一项前瞻性试验纳入10例成人IBD患者, 其中6例CD, 4例UC, 以沙利度胺100-400 mg/d治疗, 至第12周, CD和UC临床应答率分别为83%(5/6)和50%(2/4)。

2006年, Lazzerini等^[35]在一项沙利度胺治疗儿童和青少年难治性IBD的临床试验中, 纳入28例中重度难治性IBD患者, 其中19个CD, 9个UC病例。在第12周, 沙利度胺治疗组总缓解率可达75%(21/28), 其中沙利度胺似乎对CD更有效(CD组缓解率为89%, UC组为44%), 80%(16/20)的激素依赖患者可停用激素。

2013年Lazzerini等^[36]首次进行了沙利度胺治疗儿童难治性CD的多中心、双盲、随机、安慰剂对照的临床研究, 共纳入56例儿童CD患者, 随机分为沙利度胺组[1.5-2.5 mg/(kg·d)]和安慰剂组。在第8周的缓解率比较: 沙利度胺组为46.4%(13/28), 而安慰剂组仅为11.5%(3/26), $P = 0.01$ 。接着该研究对安慰剂组中未达到缓解的CD患者再给予沙利度胺治疗, 结果在后续的8 wk, 有52.4%(11/21)的患者达到临床缓解。

2016年, Liew等^[37]进行了多中心的回顾性观察研究, 纳入了77例成人CD患者, 研究了沙利度胺对于难治性CD的诱导缓解效果。结果显示, 在第3、6、9和12个月, 服用沙利度胺的患者临床缓解率分别可达: 33%、47%、51%和54%。

上述几个研究均提示沙利度胺对于IBD有着平均超过50%的诱导缓解率, 并且对于激素依赖的IBD同样有作用, 可以有效地减少激素的用量。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用小剂量[1.5 mg/(kg·d)]沙利度胺与美沙拉嗪(1.5-2.0 g/d)或硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]组合治疗反复发作或持续性的IBD 300多例, 3 mo后均取得黏膜愈合的效果, 患者接受性良好。

2.2 沙利度胺维持IBD缓解作用 2002年, Sabate等^[38]进行了一项纳入15例CD患者的研究, 肯定了沙利度胺对于英夫利昔单抗诱导缓解的难治性CD的维持效果, 在末次英夫利昔单抗注射治疗后, 沙利度胺50-100 mg/d维持治疗的

CD缓解率在第3、6和12个月分别为: 92%、83%和83%。且其中7例伴瘘管的CD患者也得到了瘘管和内镜下黏膜的愈合。

2013年Lazzerini等^[36]进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究同样对沙利度胺长期维持CD临床缓解的效果进行了研究, 结果发现沙利度胺组的维持临床缓解时间平均为181.1 wk, 明显高于安慰剂组的6.3 wk, $P < 0.001$, 肯定了沙利度胺对于儿童CD诱导缓解和维持的功效。

2015年, Lazzerini等^[39]在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中, 纳入26例难治性UC儿童患者, 研究了沙利度胺对于难治性UC的诱导和维持效果。结果显示, 在第8周, 临床缓解率比较: 沙利度胺组为83.3%(10/12), 而安慰剂组为18.8%(2/11), RR值为4.5, $P = 0.005$ 。其中安慰剂无效者, 再额外进行8 wk的沙利度胺治疗, 结果有72.7%(8/11)患者达到临床缓解。在维持缓解方面, 沙利度胺与安慰剂组的持续无复发状态时间分别为135 wk和8 wk, $P < 0.0001$ 。

以上研究肯定了沙利度胺对于IBD的长期维持缓解作用, 可以有效地防止症状的复发, 同时促进患者肠道黏膜的愈合。

在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案取得黏膜愈合后仍按原方案维持治疗, 均可取得长期(2-5年)的缓解, 且剂量可根据肠镜下黏膜长期愈合的情况下, 仍可减量维持。

2.3 沙利度胺治疗CD型肛瘘或瘘管作用 2007年, Plamondon等^[40]在一项研究中证实了沙利度胺对传统治疗无效且伴活动性瘘管CD患者的效果, 在第12个月, 有60%(9/15)的患者达到临床应答(即瘘管范围缩小 $>50\%$), 有26.7%(4/15)的患者瘘管完全闭合, 达到临床缓解。

另一方面, 伴随迁延不愈的瘘管或肛瘘的难治性CD常常需要用到以抗TNF- α 为代表的生物制剂治疗, 但是仍有部分患者对生物制剂继发失效或不耐受, 因此有人试用沙利度胺治疗生物制剂治疗失败后的CD患者。

早在1999年, Ehrenpreis等^[32]在一项沙利度胺治疗CD瘘管患者的前瞻性试验中便意外发现, 经英夫利昔单抗治疗失败的患者在沙利度胺治疗后可达临床应答, 同时瘘管也得到愈合。

2012年, Felipez等^[41]研究了沙利度胺

对于抗TNF- α 生物制剂治疗失败的CD的效果, 该研究纳入12例经英夫利昔和阿达木单抗(adalimumab)治疗失败后的儿童CD患者, 结果发现使用沙利度胺后, 临床缓解率达83.3%(10/12), 71.4%(5/7)的患者瘘管得到完全闭合。其他实验室指标如ESR、CRP、白蛋白和血小板等也有显著改善。

2014年, Scribano等^[42]以50-140 mg/d的沙利度胺治疗2例生物制剂治疗无效, 且伴瘘管的CD患者, 2例CD患者均在沙利度胺治疗后, 达到瘘管的闭合和内镜下黏膜愈合。且2例患者自开始沙利度胺治疗以来, 已维持无复发分别达4年和7年。

综上, 沙利度胺对CD型肛瘘或瘘管有良好的效果, 且可作为生物制剂治疗失败后的挽救治疗。

在中山大学孙逸仙纪念医院消化内科应用沙利度胺[1.5 mg/(kg·d)]与硫唑嘌呤[2 mg/(kg·d)]和甲硝唑(0.2 g, tid)组合治疗CD型肛瘘7例, 2-3 mo后均取得瘘管闭合的效果。

3 沙利度胺治疗IBD应注意事项

沙利度胺最严重的不良反应为致畸性, 所以妊娠者应禁止使用, 这种致畸性与药物剂量无关, 那怕就服用1粒也会引起, 因此用药前应常规做妊娠实验, 阴性者才可使用, 在用药期间应严格避孕, 需要进行夫妻双方的教育, 包括有生殖要求的男性患者。用药后需要生育者需要停药半年至1年后才安全。

其次为周围神经炎, 同时也是患者停药的最常见原因, 其发生具体机制尚未明确, 有观点提出可能与微血管损伤, 缺血缺氧导致的神经纤维细胞的损伤有关^[43], 发生率在各个研究中差异较大(从10%到66%不等)^[44,45], 总体平均发生率约为20%, 主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失, 肌电图提示为周围神经源性损害。关于沙利度胺的使用剂量和周围神经炎发生的关系尚未有明确的定论, 不过多个研究均提示沙利度胺相关的周围神经炎一般只出现在用药疗程较长, 累计剂量较高(常 >30 g)的情况下^[46-48], 当然这也可能与个人对药物的易感性差异有关^[37]。沙利度胺相关的周围神经炎大多在减量或停药后可恢复正常, 不过也有报道^[44]

■创新盘点

本文就沙利度胺在IBD中的应用作一综述, 简要地总结了沙利度胺治疗IBD的可能机制、治疗效果以及讨论了其药物的不良反应和安全性。同时还讨论了沙利度胺相对其他IBD的治疗药物的优劣势, 以供临床医师充分考虑选择。

■应用要点

与生物制剂相比, 沙利度胺可直接口服和价格低廉, 且对于诱导和维持IBD的缓解具有一定的效果, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 大约90%以上的患者可以在耐受的情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而最大程度地降低其不良反应的发生。

称有些患者停药后神经炎损伤仍在进展。

中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗1例经历了3次肠道手术切除后伴腹壁、膀胱痿的CD患者8 mo(剂量为50 mg/d), 发生双下肢周围神经炎, 停药并给予甲钴胺片治疗3 wk后可完全恢复。另有10多例IBD患者发生轻微的非持续性手麻或脚麻者, 经密切观察1-2 mo, 无明显加重者, 可辅助甲钴胺片治疗1-2 mo, 不需要停药或适当减量。

其他常见的不良反应为嗜睡, 发生率比较高, 平均约32%, 采取晚上服药可一定程度减少嗜睡感。多与使用大剂量有关[如3 mg/(kg·d)], 一般使用小剂量[1.0-1.5 mg/(kg·d)], 较少发生, 即使有也可耐受。

其他不良反应还包括: 便秘、皮疹、乏力、头痛、月经量减少, 但闭经罕见, 中性粒细胞减少症和深静脉血栓等, 发生率从0.5%到12.0%不等^[49], 但在中山大学孙逸仙纪念医院应用沙利度胺组合方案治疗的300多例IBD中, 没发现有中性粒细胞减少症和深静脉血栓发生。因此, 应用小剂量沙利度胺治疗IBD是相对安全的, 且患者的耐受性良好。

鉴于沙利度胺可引起的多种不良反应, 临床医师在用药前, 应当认真告知患者服用该药可能出现的不良反应风险, 尤其是周围神经炎, 医师应嘱患者定期复诊并询问有无麻木、刺痛、无力感等神经炎的先兆症状, 必要时应行肌电图等电生理检查。另外, 在用药期间, 应该避免妊娠, 以免出现胎儿畸形。

总体而言, 与其他免疫抑制剂相比, 虽然沙利度胺的不良反应发生率较高, 但大多为轻度, 且多数经减量或停药后可逆转, 因此沙利度胺的应用只要在密切的监测下还是比较安全的。

4 结论

沙利度胺作为一种曾经风靡一时的药物, 如今又有了新的应用可能。与生物制剂相比, 可直接口服和价格低廉, 这是其应用的优势。尽管沙利度胺也有多种的不良反应, 但综合考虑其发生率、严重度和临床疗效来看: 早期的(用药12 wk以前)严重不良反应发生率约6.7%, 晚期的(用药12 wk以后)严重不良反应发生率约21.6%^[50]。而沙利度胺起效时间一般在4-12 wk, 这意味着大约90%以上的患者可以在耐受的

情况下安全用药达12 wk, 而在达到临床缓解后, 即可减量至最低维持剂量, 从而减少药物累积剂量相关的不良反应(如周围神经炎)的发生。

然而, 目前关于沙利度胺治疗IBD的临床研究数据多来自非严格控制的病例报道或者是回顾性研究, 而来自可信度高的RCT研究则相对较少, 而且还是主要在儿科IBD的领域。因此, 目前认为沙利度胺只推荐作为二线治疗药物。仍需要更多的RCT研究以证实沙利度胺对于IBD的疗效与不良反应。

5 参考文献

- 1 钟英强, 黄光荣, 陈其奎, 朱兆华. 肠道溃疡性疾. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 197-204
- 2 Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971-978 [PMID: 9301478 DOI: 10.1006/exer.1997.0292]
- 3 Höglund P, Eriksson T, Björkman S. A double-blind study of the sedative effects of the thalidomide enantiomers in humans. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1998; 26: 363-383 [PMID: 10214558 DOI: 10.1023/A:1021008016719]
- 4 Sheskin J. Thalidomide In The Treatment Of Leprosy Reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 303-306 [PMID: 14296027 DOI: 10.1002/cpt.196563303]
- 5 Waters MF, Laing AB, Ambikapathy A, Lennard-Jones JE. Treatment of ulcerative colitis with thalidomide. *Br Med J* 1979; 1: 792 [PMID: 435799 DOI: 10.1136/bmj.1.6166.792]
- 6 McHugh SM, Rifkin IR, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ, Lockwood CM, Ewan PW. The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 160-167 [PMID: 7851006 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb05527.x]
- 7 Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, Ma X, Wahl L, Flockhart DA, Trinchieri G, Karp CL. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997; 159: 5157-5161 [PMID: 9366446]
- 8 Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 196-200 [PMID: 11788559 DOI: 10.1136/gut.50.2.196]
- 9 Plevy SE, Landers CJ, Prehn J, Carramanzana NM, Deem RL, Shealy D, Targan SR. A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Immunol* 1997; 159: 6276-6282 [PMID: 9550432]
- 10 Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Beccchio A, Giannarini L, Maggi E, Pupilli C, Tonelli F, Romagnani S. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J*

- Pathol* 1997; 150: 823-832 [PMID: 9060820]
- 11 Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173 [PMID: 2523712 DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045]
 - 12 Laffitte E, Revuz J. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 47-56 [PMID: 14680461 DOI: 10.1517/14740338.3.1.47]
 - 13 Rowland TL, McHugh SM, Deighton J, Dearman RJ, Ewan PW, Kimber I. Differential regulation by thalidomide and dexamethasone of cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998; 40: 11-20 [PMID: 9776474 DOI: 10.1016/S0162-3109(98)00010-1]
 - 14 Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, Marshall B, Kotecha S, Shaw RJ. Thalidomide reduces tumour necrosis factor- α production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 91: 31-39 [PMID: 9068814 DOI: 10.1016/S0954-6111(97)90134-7]
 - 15 Peterson PK, Hu S, Sheng WS, Kravitz FH, Molitor TW, Chatterjee D, Chao CC. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor- α production by lipopolysaccharide- and lipoarabinomannan-stimulated human microglial cells. *J Infect Dis* 1995; 172: 1137-1140 [PMID: 7561198 DOI: 10.1093/infdis/172.4.1137]
 - 16 Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor α by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-1680 [PMID: 8496685 DOI: 10.1084/jem.177.6.1675]
 - 17 Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP, Baldwin AS. Inhibition of NF- κ B activity by thalidomide through suppression of IkappaB kinase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 22382-22387 [PMID: 11297551 DOI: 10.1074/jbc.M100938200]
 - 18 D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082-4085 [PMID: 7513432 DOI: 10.1073/pnas.91.9.4082]
 - 19 Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31 [PMID: 7584949 DOI: 10.1038/nm0195-27]
 - 20 Koutroubakis IE, Tsiolakidou G, Karmiris K, Kouroumalis EA. Role of angiogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 515-523 [PMID: 16775497 DOI: 10.1097/00054725-200606000-00012]
 - 21 Junquera F, Saperas E, de Torres I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1070-1076 [PMID: 10201485 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01017.x]
 - 22 Griga T, May B, Pfisterer O, Müller KM, Brasch F. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 116-123 [PMID: 11941933]
 - 23 Griga T, Tromm A, Spranger J, May B. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 504-508 [PMID: 9648990 DOI: 10.1080/00365529850172070]
 - 24 Bousvaros A, Leichtner A, Zurakowski D, Kwon J, Law T, Keough K, Fishman S. Elevated serum vascular endothelial growth factor in children and young adults with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 424-430 [PMID: 10063933 DOI: 10.1023/A:1026635308127]
 - 25 Rafiee P, Stein DJ, Nelson VM, Otterson MF, Shaker R, Binion DG. Thalidomide inhibits inflammatory and angiogenic activation of human intestinal microvascular endothelial cells (HIMEC). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G167-G176 [PMID: 19926820 DOI: 10.1152/ajpgi.00385.2009]
 - 26 Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinical literature. *Ann Med* 2001; 33: 516-525 [PMID: 11730158 DOI: 10.3109/07853890108995961]
 - 27 Lienenlücke B, Stojanovic T, Fiebig T, Fayyazi A, Germann T, Hecker M. Thalidomide impairment of trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in the rat - role of endothelial cell-leukocyte interaction. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1414-1423 [PMID: 11498529 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704193]
 - 28 Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659, quiz 660 [PMID: 21407183 DOI: 10.1038/ajg.2011.73]
 - 29 Su L, Nalle SC, Shen L, Turner ES, Singh G, Breskin LA, Khramtsova EA, Khramtsova G, Tsai PY, Fu YX, Abraham C, Turner JR. TNFR2 activates MLCK-dependent tight junction dysregulation to cause apoptosis-mediated barrier loss and experimental colitis. *Gastroenterology* 2013; 145: 407-415 [PMID: 23619146 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.011]
 - 30 Nava P, Koch S, Laukoetter MG, Lee WY, Kolegraff K, Capaldo CT, Beeman N, Addis C, Gerner-Smidt K, Neumaier I, Skerra A, Li L, Parkos CA, Nusrat A. Interferon- γ regulates intestinal epithelial homeostasis through converging beta-catenin signaling pathways. *Immunity* 2010; 32: 392-402 [PMID: 20303298 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.001]
 - 31 Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheeën P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207 [PMID: 24909831 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005]
 - 32 Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label

■名词解释

沙利度胺相关性周围神经炎：一种由沙利度胺所致的严重不良反应，同时也是患者不耐受或停药的最常见原因，总体平均发生率约为20%，主要表现为对称性的感觉运动异常如手足麻木、刺痛、肌无力、如踩棉花样感觉等。神经传导检查表现为多神经的轴突缺失，肌电图提示为周围神经源性损害。

同行评价

本文综述了沙利度胺治疗炎症性肠病的机制与临床应用, 总体来看, 本文立意新颖, 语言通畅, 逻辑性强, 引用外文文献全面, 对临床有较好的指导意义和实用价值。

- 33 trial. *Gastroenterology* 1999; 117: 1271-1277 [PMID: 10579967 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70276-3]
- 34 Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, Zeldis JB, Targan SR. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1278-1287 [PMID: 10579968 DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70277-5]
- 35 Bariol C, Meagher AP, Vickers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M, Wettstein AR, Field A. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 135-139 [PMID: 11966942 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02564.x]
- 36 Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 419-427 [PMID: 17269997 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03211.x]
- 37 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2164-2173 [PMID: 24281461 DOI: 10.1001/jama.2013.280777]
- 38 Liew WK, Pacak CA, Visyak N, Darras BT, Bousvaros A, Kang PB. Longitudinal Patterns of Thalidomide Neuropathy in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2016; 178: 227-232 [PMID: 27567409 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.07.040]
- 39 Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R. An open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1117-1124 [PMID: 12030953 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01273.x]
- 40 Lazzerini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A, Calvi A, Arrigo S, Lionetti P, Lorusso M, Mangiantini F, Fontana M, Zuin G, Palla G, Maggiore G, Bramuzzo M, Pellegrin MC, Maschio M, Villanacci V, Manenti S, Decorti G, De Iudicibus S, Paparazzo R, Montico M, Ventura A. Effect of Thalidomide on Clinical Remission in Children and Adolescents with Ulcerative Colitis Refractory to Other Immunosuppressives: Pilot Randomized Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1739-1749 [PMID: 26185909 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000437]
- 41 Plamondon S, Ng SC, Kamm MA. Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 557-567 [PMID: 17305756 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03239.x]
- 42 Felipez LM, Gokhale R, Tierney MP, Kirschner BS. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 28-33 [PMID: 21681114 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318228349e]
- 43 Scribano ML, Cantoro L, Marrollo M, Cosentino R, Kohn A. Mucosal healing with thalidomide in refractory Crohn's disease patients intolerant of anti-TNF- α drugs: report of 3 cases and literature review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 530-533 [PMID: 24667589 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000122]
- 44 Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, Wojciechowicz J, Hus M. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol* 2015; 33: 113-119 [PMID: 25399783 DOI: 10.1002/hon.2149]
- 45 Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-979 [PMID: 8959957 DOI: 10.1016/S0190-9622(96)90122-X]
- 46 Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurology* 2002; 59: 1872-1875 [PMID: 12499476]
- 47 Fleming FJ, Vytopil M, Chaitow J, Jones HR, Darras BT, Ryan MM. Thalidomide neuropathy in childhood. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 172-176 [PMID: 15694139 DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.005]
- 48 Cavaletti G, Beronio A, Reni L, Ghiglione E, Schenone A, Briani C, Zara G, Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Plasmati R, Pastorelli F, Frigo M, Piatti M, Carpo M. Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiologic study. *Neurology* 2004; 62: 2291-2293 [PMID: 15210898 DOI: 10.1212/WNL.62.12.2291]
- 49 Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31: 543-551 [PMID: 4303800 DOI: 10.1136/jnnp.31.6.543]
- 50 Yang C, Singh P, Singh H, Le ML, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1079-1093 [PMID: 25858208 DOI: 10.1111/apt.13181]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- β 1/Smad信号通路的调控作用

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所 黑龙江省齐齐哈尔市 161006

于春磊, 研究实习生, 主要从事中药药理的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473407.

作者贡献分布: 此课题由牛英才设计; 研究过程由于春磊、邹宇及孙晓杰操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由牛英才提供; 数据分析由牛英才完成; 本论文写作由牛英才与于春磊完成.

通讯作者: 牛英才, 研究员, 161006, 黑龙江省齐齐哈尔市建华区卜奎北大街333号, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所.

nyc@qmu.edu.cn

电话: 0452-2663373

收稿日期: 2017-07-14

修回日期: 2017-08-05

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-08

Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells

Chun-Lei Yu, Yu Zou, Xiao-Jie Sun, Ying-Cai Niu

Chun-Lei Yu, Yu Zou, Xiao-Jie Sun, Ying-Cai Niu, Institute of Medicine, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473407.

Correspondence to: Ying-Cai Niu, Researcher, Institute of Medicine, Qiqihar Medical University, 333 Bukui North Avenue, Jianhua District, Qiqihar 161006, Heilongjiang Province, China. nyc@qmu.edu.cn

Received: 2017-07-14

Revised: 2017-08-05

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-08

Abstract

AIM

To investigate if the compatibility of active components of Danggui Buxue decoction can regulate the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smad signaling pathway in hepatic stellate cell (HSC)-T6 cells.

METHODS

HSC-T6 cells were treated with astragaloside IV and/or ferulic acid for 24 h. Protein expression of type III collagen, Smad4, and Smad7 was analyzed by Western blot. Messenger RNA expression of *Smad3* and TGF- β 1 type II receptor was analyzed by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS

Ferulic acid, but not astragaloside IV, inhibited the protein expression of type III collagen and Smad4 ($P < 0.05$), down-regulated the mRNA expression of *Smad3* and TGF- β 1 type II receptor ($P < 0.05$), but did not significantly modify Smad7 protein expression in HSC-T6 cells ($P > 0.05$). The combination treatment of ferulic acid and astragaloside IV failed to cause a greater inhibitory effect than ferulic acid alone ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Ferulic acid, an active component of Danggui Buxue decoction, inhibits type III collagen expression through inhibition of the TGF- β 1/Smad pathway in HSC-T6 cells.

背景资料

中药复方在长期的发展中形成了自己特有的组方理论和方法, 从现代医药学角度如何理解中药复方配伍规律是一个令人困扰的问题, 开展当归补血汤组分配伍抗肝纤维化的机制研究, 对中药配伍规律研究具有示范意义.

同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 鲁玉辉, 教授, 福建中医药大学中医学院; 秦臻, 副教授, 贵州医科大学

■ 研发前沿

转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad信号通路在肝纤维化的发生发展有着重要的作用, 调控TGF- β 1/Smad信号通路是防治肝纤维化研究的热点, 虽然当归补血汤治疗肝纤维化具有良好的临床基础, 但TGF- β 1/Smad信号通路在当归补血汤组分配伍抑制肝纤维化中的作用尚不清楚。

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

Key Words: Component compatibility; Hepatic stellate cells; Danggui Buxue decoction; Smad; TGF- β 1 type II receptor

Yu CL, Zou Y, Sun XJ, Niu YC. Ferulic acid is an active component of Danggui Buxue decoction to regulate TGF- β 1/Smad signaling pathway in hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2275-2280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2275.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2275>

摘要

目的

观察当归补血汤有效组分及其配伍对大鼠肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)-T6转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad信号通路的调控作用。

方法

当归的有效成分阿魏酸、黄芪的有效成分黄芪甲苷单独应用及联合处理HSC-T6细胞24 h, 收集细胞, Western blot检测HSC-T6细胞III型胶原蛋白、Smad4和Smad7蛋白表达, 实时定量PCR检测HSC-T6细胞Smad3和II型TGF- β 1受体mRNA表达。

结果

阿魏酸显著抑制HSC-T6细胞中III型胶原蛋白和Smad4蛋白表达(均 $P < 0.05$), 抑制Smad3和II型TGF- β 1受体mRNA表达(均 $P < 0.05$), 对Smad7蛋白表达无显著性影响($P > 0.05$), 黄芪甲苷对这些指标均无显著性影响(均 $P > 0.05$)。与阿魏酸单独处理组比较, 联合处理的作用效果无显著性提高(均 $P > 0.05$)。

结论

当归补血汤的有效组分阿魏酸通过TGF- β 1/Smad信号通路抑制了肝星状细胞III型胶原蛋白表达。

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

关键词: 组分配伍; 肝星状细胞; 当归补血汤; Smad; TGF- β 1受体

核心提要: 临床研究发现当归补血汤在改善机体纤维化方面疗效显著, 我们研究发现当归补血汤有效组分配伍具有抑制肝星状细胞转化生长因子 β 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控

该通路的主要有效组分, 这些发现对当归补血汤的二次开发具有重大意义。

于春磊, 邹宇, 孙晓杰, 牛英才. 当归补血汤有效组分及其配伍对肝星状细胞TGF- β 1/Smad信号通路的调控作用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2275-2280 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2275.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2275>

0 引言

当归补血汤为金代医家李东垣所创之经典方剂, 由健脾益气的黄芪和养血活血的当归组成, 广泛用于肝纤维化等多种疾病的治疗^[1,2]。黄芪与当归配伍的“黄芪当归合剂”有良好抗肾纤维化作用^[3]。我们前期研究发现, 黄芪甲苷和阿魏酸可能是当归补血汤中抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化的有效组分^[4,5], 其配伍使用具有协同作用^[6]。肝纤维化是大多慢性肝脏疾病的共同病理过程, HSC激活是肝纤维化的中心环节^[7], 转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)可激活HSC和促进细胞外基质过度沉积, 被认为是肝纤维化中最关键的因素^[8]。而作为TGF- β 1唯一的受体后蛋白, Smad在肝纤维化过程中发挥着重要作用^[9], Smad3活化TGF- β 1/Smad信号通路^[10], Smad4主要同Smad3结合, 是TGF- β 1信号传导必需的中转分子^[11], 而Smad7对TGF- β 1信号传递起负性调控作用^[12]。本研究以黄芪甲苷和阿魏酸配伍组成精简组分方剂, 观察其单独应用及配伍对TGF- β 1/Smad信号通路的调控作用, 从而为当归补血汤的二次开发和临床应用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料 (1)细胞株: HSC-T6由中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所提供; (2)药物: 阿魏酸(批号: JZ131210A)和黄芪甲苷(批号: JZ140508)购自南京景竹生物科技有限公司; (3)试剂: 胎牛血清(批号: NYE0873)和DMEM培养液(批号: NAD1364)购自Thermo公司; 细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒(产品编号: P0028)购自碧云天公司; Smad4抗体(批号: 0004)购自Cell signaling公司; COL3A1抗体(批号: H1715)购自Santa Cruz公司; Smad7抗体(批号: F1016)购自Santa Cruz公司; 二抗(批号: 00051405)和GAPDH抗体(批号: 00111407)购自康为世纪公

■ 相关报道

当归补血汤广泛用于肝纤维化等多种疾病的治疗。孟立强等研究发现, 黄芪与当归配伍的“黄芪当归合剂”有良好抗肾纤维化作用, Dong等研究发现黄芪甲苷和阿魏酸可能是当归补血汤中抑制肝星状细胞活化的有效组分。

司; ECL超敏发光检测试剂盒(批号: 20140303)购自Solarbi公司; TRIzol Reagent(批号: 47323)购自Ambion公司; SYBR premix Ex Taq™ kit(批号: AK2603)和primeScript™ RT reagent kit(批号: BK4001)购自TakaRa宝生物工程大连有限公司. 引物由上海生工生物公司合成, 引物TGF- β 1 II型受体: 上游引物: 5'-CTACAAGGCCAAGCTGAAGC-3', 下游引物: 5'-AGCCA TGGAGTAGACATCCG-3'; 引物Smad3: 上游引物: 5'-CTGGCTACCTGAGTGAAGATG-3', 下游引物: 5'-TGTGAAGCGTGAATGTCTC-3'; 引物GAPDH: 上游引物: 5'-GACAACCTTGGCATCGTGGA-3', 下游引物: 5'-ATGCAGGGATGATGTTCTGG-3'. (4)仪器: Forma 88000超低温冰箱(美国Thermo Scientific公司); CKX41型倒置显微镜(OLYMPUS公司); BSC-1300IIA2型生物安全柜(苏州安泰空气技术有限公司); 5417R型离心机(eppendorf公司); 3111型二氧化碳培养箱(Thermo Scientific公司); XPE504分析天平(Mettler Toledo公司); Smart Chemi™ Image Analysis System(北京赛智创业科技有限公司); JY-ZY5电泳槽和JY200C电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司); HL-2000分子杂交箱(美国UVP公司); S1000™ Thermal Cycler(BIO-RAD公司); Stratagene Mx3005P Real-time PCR仪(Agilent公司); ELX800全自动酶标仪(BioTek公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及药物处理: 在37℃、50 mL/L CO₂饱和湿度条件下, 大鼠HSC-T6细胞置于含10%小牛血清和青链霉素混合液的DMEM培养液培养, 待细胞长至70%-80%密度时进行传代. 实验共分为4组: 空白对照组、黄芪甲苷单独处理组、阿魏酸单独处理组、阿魏酸和黄芪甲苷联合处理组, 药物处理24 h后收集细胞进行相关指标的检测. 所有实验均采用对数生长长期的细胞. 黄芪甲苷(终浓度为2 μ mol/L)和阿魏酸(终浓度为4 μ mol/L)均溶于二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO).

1.2.2 Western blot检测: 采用细胞核蛋白与细胞浆蛋白抽提试剂盒提取HSC-T6细胞蛋白质, 蛋白质热变性后经SDS-PAGE分离并转印到硝酸纤维素膜上, 5%脱脂牛奶和TBST混合液室温封闭硝酸纤维素膜2 h, TBST洗膜. 加入COL3A1、Smad4和Smad7抗体杂交液4℃孵

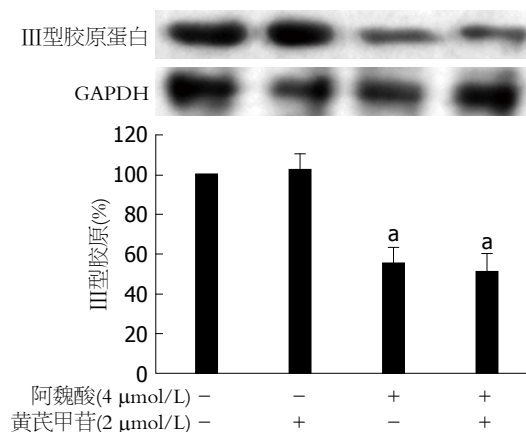


图1 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达的影响. ^a $P < 0.05$ vs 空白对照组.

■ 创新点

本研究第一次发现当归补血汤有效组分配伍具有抑制HSC细胞TGF- β 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控该通路的主要有效组分.

育过夜. TBST洗膜, 加入HRP偶联二抗37℃孵育1.5 h, TBST洗涤后置于发光液中在暗室压片曝光, 显影, 定影. 图像分析软件分析印迹条带的积分光密度.

1.2.3 实时定量PCR检测: 经典TRIzol-氯仿法抽提HSC-T6细胞总RNA. 以提取的总RNA为模板, 按primeScript™ RT reagent kit说明书进行逆转录反应, 合成cDNA第一链. 采用SYBR Green法在Mx3005P实时定量PCR系统上进行PCR反应. 以GAPDH作为内参基因, Smad3和II型TGF- β 1受体的mRNA表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行相对定量分析.

统计学处理 采用SPSS13.0软件进行统计分析, 所有数据以mean \pm SD形式表示, 组间比较采用单因素方差分析和SNK- q 检验. $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义.

2 结果

2.1 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞III型胶原蛋白表达 Western blot检测结果显示: 与空白对照组比较, 4 μ mol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达($P < 0.05$), 2 μ mol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞中III型胶原蛋白表达无显著性影响($P > 0.05$). 黄芪甲苷和阿魏酸联合应用下调HSC-T6细胞III型胶原蛋白表达的效应与阿魏酸单独应用相当($P > 0.05$, 图1).

2.2 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达 Western blot和PCR结果显示: 与空白对照组比较, 4 μ mol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞

应用要点

在当归补血口服液等制剂已广泛应用于临床, 而对当归补血汤的有效成分和配伍机制进行深入研究, 不仅用现代药理学语言解释当归和黄芪的中医药配伍理论, 而且对当归补血汤的二次开发以提高其有效性及安全性具有重要意义。

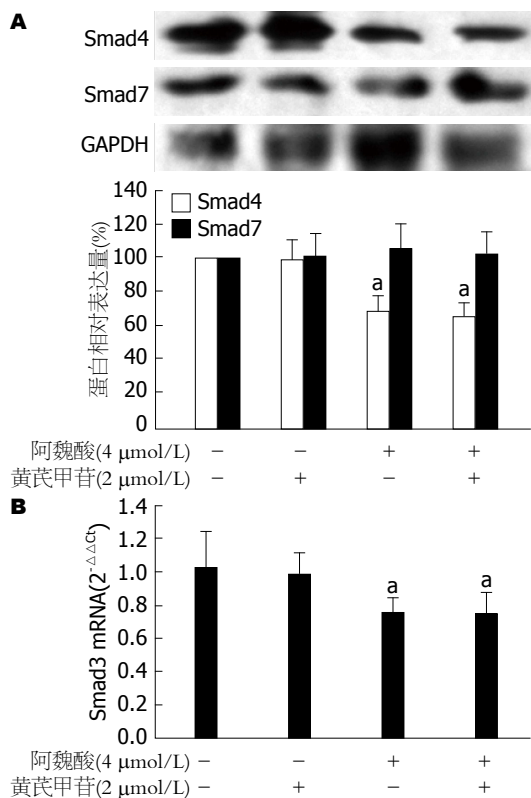


图2 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中Smads的影响。A: Smad4和Smad7蛋白表达图; B: Smad3 mRNA表达图。^a $P < 0.05$ vs 空白对照组。

Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达(均 $P < 0.05$), 2 μmol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达无显著性影响(均 $P > 0.05$)。黄芪甲苷和阿魏酸联合应用抑制HSC-T6细胞Smad4蛋白和Smad3 mRNA表达的效应与阿魏酸单独应用相当(均 $P > 0.05$)。而黄芪甲苷单独处理、阿魏酸单独处理或黄芪甲苷和阿魏酸联合处理对Smad7蛋白表达均无显著性差异(均 $P > 0.05$, 图2)。

2.3 阿魏酸单独或与黄芪甲苷联合应用抑制HSC-T6细胞II型TGF- β 1受体mRNA表达 PCR结果显示: 与空白对照组比较, 4 μmol/L阿魏酸显著减少HSC-T6细胞II型TGF- β 1受体的mRNA表达($P < 0.05$), 2 μmol/L黄芪甲苷对HSC-T6细胞II型TGF- β 1受体的mRNA表达无显著性影响($P > 0.05$)。黄芪甲苷和阿魏酸联合应用抑制HSC-T6细胞II型TGF- β 1受体mRNA表达的效应与阿魏酸单独应用相当($P > 0.05$, 图3)。

3 讨论

肝纤维化是肝脏对多种慢性损伤的病理修复

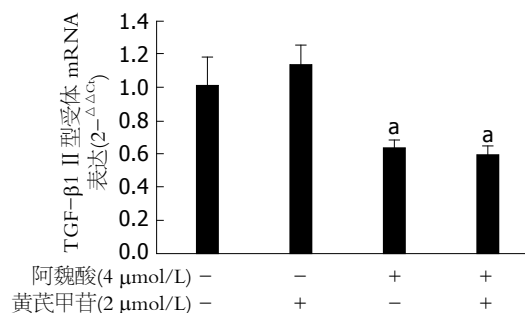


图3 阿魏酸联合黄芪甲苷对HSC-T6细胞中II型TGF- β 受体mRNA表达的影响。^a $P < 0.05$ vs 空白对照组。

反应, 是多数慢性肝病的共同病理特征, 以肝脏细胞外基质过度沉积为特征^[7,13]。临床和实验研究^[3,14]发现当归补血汤在改善机体纤维化方面疗效显著。目前国内对当归补血汤复方作用机制研究较为深入^[15], 相继研制成功了当归补血口服液等新制剂, 取得了较好的经济效益和社会效益, 而对当归补血汤的有效成分和配伍机制研究仍然薄弱^[16]。本研究显示当归补血组中药中阿魏酸组分显著抑制了HSC-T6细胞中III型胶原、Smad4、Smad3和II型TGF- β 1受体表达。而另一组分黄芪甲苷对这些指标无显著性影响, 黄芪甲苷对阿魏酸的这些抑制作用也无显著性提高效应。

肝纤维化是一个复杂的过程, TGF- β 1/Smad信号通路在其发生发展有着重要的作用^[8,17]。TGF- β 超家族是一类具有旁分泌和自分泌作用的细胞因子^[18], TGF- β 1的生理和病理效应由靶细胞膜特异性受体TGF- β 1 I型受体和TGF- β 1 II型受体介导^[19]。TGF- β 1 I型受体须在TGF- β 1 II型受体存在条件下才能与TGF- β 1结合^[20], 而TGF- β 1 II型受体依赖TGF- β 1 I型受体传递信号^[21]。Smad蛋白是TGF- β 1受体胞内底物, 介导TGF- β 1的胞内信号转导^[22], 是TGF- β 1信号从受体到核的细胞内转导分子^[11]。Smad蛋白可分为3类: Smad1、2、3、5和8为膜受体激活的Smad^[23], 其中Smad2和3参与TGF- β 1信号通路的激活^[24]。Smad 4为通用Smad, Smad 6和7为抑制性Smad, 是TGF- β 1/Smad信号通路的抑制分子^[25]。本研究结果显示, 当归补血汤有效组分调节了II型TGF- β 1受体、Smad4和Smad3等分子, 本研究结果与我们以前的研究结果在基因的转录和翻译水平显示^[6], TGF- β 1/Smad信号通路介导当归补血汤抑制HSC胶原产生。

中药复方在长期的发展中形成了自己特有的组方理论和方法, 从现代医药学角度如何理解中药复方配伍规律及如何科学评价中药复方的多靶点作用是一个令人困扰的问题^[26]. 中药复方不仅可以用中医药理论阐述清楚, 也能用现代药理学的语言解释明白. 目前, “组分中药”尚存在诸多学术争议, 如从中药材提取出来的有效组分是否能代表原来的中药材^[27]. 但是, 由于组分中药的化学物质基本清楚、质量可控, 药理和毒理明确^[28], 复方组分中药较传统复方距离中医药现代化和国际化的目标更接近^[27]. 我们在前期研究中, 取黄芪的活性成分黄芪甲苷和当归的有效成分阿魏酸, 通过利用中效原理(Chou-Talalay联合指数法)优选了黄芪甲苷和阿魏酸配伍剂量, 组成当归补血汤有效组分方剂^[6]. 本研究发现, 当归补血汤有效组分中, 阿魏酸是抑制HSC细胞TGF- β 1/Smad信号通路的组分, 黄芪甲苷的作用靶点有待将来进一步研究.

“药有个性之特长, 方有合群之妙用”, 组分中药与其他类型药物相比, 最突出的特点是配伍, 也是“组分中药”研究的核心内容^[29]. 我们选择药少力专、具有良好临床基础的当归补血为研究对象, 开展组分配伍机制研究, 这对当归补血汤的二次开发以提高其有效性及安全性具有重大意义. TGF- β 1/Smad在人体内具有多种生物学效应, 药物在抑制TGF- β 1/Smad信号传导通路防治肝纤维化的同时, 可能会引发人体其他不良反应^[30]. 因此, 当归补血组分中药的不良反应也需要进一步研究.

总之, 当归补血汤有效组分配伍具有抑制HSC细胞TGF- β 1/Smad信号通路的作用, 阿魏酸是调控该通路的主要有效组分. 我们前期研究发现阿魏酸和黄芪甲苷具有协同抑制HSC活化的作用, 黄芪甲苷调控的信号通路还需要进一步研究. 本研究为阿魏酸和黄芪甲苷配伍治疗肝纤维化提供实验依据.

4 参考文献

- 1 魏明刚, 何伟明, 刘蔚, 顾冬梅, 李凤玲, 陆迅, 张新苹, 杨彦裕, 孙伟. 加味当归补血汤抗肾脏纤维化的实验研究. *中国中医基础医学杂志* 2014; 20: 904-908
- 2 Zhao MM, Zhang Y, Li LS, Yu ZK, Li B. Efficacy and safety of Danggui Buxue Decoction in combination with western medicine treatment of anemia for renal anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2017; 5: 136 [PMID: 28462216 DOI: 10.21037/atm.2017.01.17]

- 3 孟立强, 廖爱能, 屈磊, 唐嘉薇, 李晓玫. 黄芪当归合剂对间质纤维化肾脏中细胞外基质降解系统的调控作用. *中国中药杂志* 2012; 37: 79-84
- 4 Li X, Wang X, Han C, Wang X, Xing G, Zhou L, Li G, Niu Y. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 168-176 [PMID: 23459070 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.027]
- 5 Xu T, Pan Z, Dong M, Yu C, Niu Y. Ferulic acid suppresses activation of hepatic stellate cells through ERK1/2 and Smad signaling pathways in vitro. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 49-58 [PMID: 25449600 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.10.016]
- 6 Dong H, Guo H, Liang Y, Wang X, Niu Y. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to suppress hepatic stellate cells activation in vitro. *Free Radic Res* 2017; 51: 167-178 [PMID: 28147890 DOI: 10.1080/10715762.2017.1290233]
- 7 Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis. *Exp Cell Res* 2017; 352: 420-426 [PMID: 28238836 DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.038]
- 8 Wang P, Deng L, Zhuang C, Cheng C, Xu K. p-CREB-1 promotes hepatic fibrosis through the transactivation of transforming growth factor- β 1 expression in rats. *Int J Mol Med* 2016; 38: 521-528 [PMID: 27279449 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2630]
- 9 Tang LY, Heller M, Meng Z, Yu LR, Tang Y, Zhou M, Zhang YE. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway. *J Biol Chem* 2017; 292: 4302-4312 [PMID: 28154170 DOI: 10.1074/jbc.M116.773085]
- 10 Murata M, Yoshida K, Yamaguchi T, Matsuzaki K. Linker phosphorylation of Smad3 promotes fibro-carcinogenesis in chronic viral hepatitis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15018-15027 [PMID: 25386050 DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15018]
- 11 Khanizadeh S, Ravanshad M, Hosseini S, Davoodian P, Nejati Zadeh A, Sarvari J. Blocking of SMAD4 expression by shRNA effectively inhibits fibrogenesis of human hepatic stellate cells. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8: 262-269 [PMID: 26468346]
- 12 Lei XF, Fu W, Kim-Kaneyama JR, Omoto T, Miyazaki T, Li B, Miyazaki A. Hic-5 deficiency attenuates the activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis through upregulation of Smad7 in mice. *J Hepatol* 2016; 64: 110-117 [PMID: 26334580 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.026]
- 13 Sitanggang EJ, Antarianto RD, Jusman SWA, Pawitan JA, Jusuf AA. Bone Marrow Stem Cells Anti-liver Fibrosis Potency: Inhibition of Hepatic Stellate Cells Activity and Extracellular Matrix Deposition. *Int J Stem Cells* 2017; 10: 69-75 [PMID: 28531915 DOI: 10.15283/ijsc16048]
- 14 陈园, 陶艳艳, 刘成海. 当归补血汤及其单味药抗肝纤维化研究进展. *上海中医药杂志* 2008; 42: 92-94
- 15 Lin HQ, Gong AG, Wang HY, Duan R, Dong TT, Zhao KJ, Tsim KW. Danggui Buxue Tang (Astragali Radix and Angelicae Sinensis Radix) for menopausal symptoms: A review.

■名词解释

组分配伍: 在中药药效组分理论指导下, 在传统经方、验方基础上对中药有效成分配伍而成的中药新药.

■ 同行评价

本文实验设计严谨, 研究方法合理, 语言逻辑性较好, 在中医药干预肝纤维化机制研究方面具有较好的创新性。

- 16 宗红心, 李竞, 赵钰, 丁志轩. 当归补血口服液临床疗效观察. *中成药* 1999; 21: 132-133
- 17 Zhang X, Zhang J, Jia L, Xiao S. Dicliptera Chinensis polysaccharides target TGF-β/Smad pathway and inhibit stellate cells activation in rats with dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2016; 62: 99-103 [PMID: 26828995]
- 18 Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-β: the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 325-338 [PMID: 27108839 DOI: 10.1038/nrneph.2016.48]
- 19 Kamato D, Burch ML, Piva TJ, Rezaei HB, Rostam MA, Xu S, Zheng W, Little PJ, Osman N. Transforming growth factor-β signalling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation. *Cell Signal* 2013; 25: 2017-2024 [PMID: 23770288 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.001]
- 20 Yuan W, Liu W, Cai H, Sun X, Yang D, Xu F, Jin C. SB-431542, a specific inhibitor of the TGF-β type I receptor inhibits hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery adventitial fibroblasts. *Pharmazie* 2016; 71: 94-100 [PMID: 27004374]
- 21 Sousa Vde O, Almeida JC, Eller CM, Gomes FC. Characterization of TGF-beta1 type II receptor expression in cultured cortical astrocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2006; 42: 171-175 [PMID: 16948497 DOI: 10.1290/0602013.1]
- 22 Park SJ, Choi YS, Lee S, Lee YJ, Hong S, Han S, Kim BC. BIX02189 inhibits TGF-β1-induced lung cancer cell metastasis by directly targeting TGF-β type I receptor. *Cancer Lett* 2016; 381: 314-322 [PMID: 27543359 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.010]
- 23 Ko JW, Shin NR, Park SH, Kim JS, Cho YK, Kim JC, Shin IS, Shin DH. Pine bark extract (Pycnogenol®) suppresses cigarette smoke-induced fibrotic response via transforming growth factor-β1/Smad family member 2/3 signaling. *Lab Anim Res* 2017; 33: 76-83 [PMID: 28747971 DOI: 10.5625/lar.2017.33.2.76]
- 24 Lakshmi SP, Reddy AT, Reddy RC. Transforming growth factor β suppresses peroxisome proliferator-activated receptor γ expression via both SMAD binding and novel TGF-β inhibitory elements. *Biochem J* 2017; 474: 1531-1546 [PMID: 28100650 DOI: 10.1042/BCJ20160943]
- 25 Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *J Histochem Cytochem* 2016; 64: 157-167 [PMID: 26747705 DOI: 10.1369/0022155415627681]
- 26 蒋成婷, 周德生, 陈大舜, 胡华, 陈瑶, 张秋雁. 复方配伍与药物精简应用. *中医杂志* 2017; 58: 796-799
- 27 刘丽梅, 张俊华, 岳广欣, 柏冬, 刘振丽, 王淳, 王瑞海, 宋志前. 组分中药产生背景回顾及未来展望. *中国中医药信息杂志* 2016; 23: 1-5
- 28 Jin Y, Qu C, Tang Y, Pang H, Liu L, Zhu Z, Shang E, Huang S, Sun D, Duan JA. Herb pairs containing Angelicae Sinensis Radix (Danggui): A review of bio-active constituents and compatibility effects. *J Ethnopharmacol* 2016; 181: 158-171 [PMID: 26807913 DOI: 10.1016/j.jep.2016.01.033]
- 29 秦雪梅, 李爱平, 刘月涛, 张王宁, 杜冠华. 多效中药定向药效成分研究策略. *中草药* 2017; 48: 847-852
- 30 Macias MJ, Martin-Malpartida P, Massagué J. Structural determinants of Smad function in TGF-β signaling. *Trends Biochem Sci* 2015; 40: 296-308 [PMID: 25935112 DOI: 10.1016/j.tibs.2015.03.012]

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》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)

中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展

张曦, 沈克平, 胡兵

张曦, 沈克平, 胡兵, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海市 200032

张曦, 中国石油大学胜利学院护理学院 山东省东营市 257000

胡兵, 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所 上海市 200032

张曦, 硕士, 主要从事中医药治疗消化系统肿瘤方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81473625; 上海市中医药事业发展三年行动计划基金资助项目, No. ZY3-CCCX-3-3025; 上海市科技支撑基金资助项目, No. 16401902500.

作者贡献分布: 本文由胡兵设计; 张曦、胡兵及沈克平共同撰写。

通讯作者: 胡兵, 教授, 硕士生导师, 200032, 上海市宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科; 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所. beearhu@hotmail.com

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-02

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-08

Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu

Xi Zhang, Ke-Ping Shen, Bing Hu, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Xi Zhang, College of Nursing, Shengli College, China University of Petroleum, Dongying 257000, Shandong Province, China

Bing Hu, Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473625; Three-year Action Program of Shanghai Municipality for Traditional Chinese Medicine, No. ZY3-CCCX-3-3025; Science-technology Support Project of Shanghai Municipality, No. 16401902500.

Correspondence to: Bing Hu, Professor, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. beearhu@hotmail.com

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-02

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-08

Abstract

Tumor microenvironment plays an important role in the pathogenesis, progression, and metastasis of colorectal carcinoma (CRC). Chinese medicines have demonstrated multiple effects against immune cells and tumor microenvironment in CRC. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang (TLBZT), Huang-Qi injection, and Kang-Ai injection can up-regulate CD4⁺ and or CD8⁺ T cells. TLBZT, Wei-Chang-An, and Ai-Di injection can inhibit regulatory T cells. TLBZT, Chang-An-Tai capsules, and Shen-Qi-Fu-Zheng injection can increase the number of natural killer cells. TLBZT and berberine can inhibit CRC growth or metastasis by inhibiting tumor-associated macrophages. Jie-Du-San-Gen decoction can inhibit CRC metastasis by inhibiting cancer-associated fibroblasts. Bufalin, *Hedyotis diffusa* Willd, and TLBZT can inhibit angiogenesis in CRC through different mechanisms. *Rhizoma Chuanxiong*, Jian-Pi-Jie-Du formula, and

背景资料

肿瘤微环境与大肠癌发生发展关系密切, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和大肠癌转移, 并与大肠癌的预后密切相关; 已成为大肠癌治疗的靶标。研究可以调控大肠癌微环境的药物, 包括中医药, 将有可能进一步提高大肠癌的临床疗效。

同行评议者

安振涛, 主治医师, 南京中医药大学; 戴二黑, 教授, 主任医师, 石家庄市第五医院; 容景瑜, 住院医师, 广州中医药大学附属顺德中医院肿瘤中心; 文彬, 研究员, 广州中医药大学脾胃研究所

■ 研究前沿

中医药是治疗大肠癌的重要手段, 包括复方、单药和单体, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以影响大肠癌微环境。本文重点介绍了中医药对大肠癌微环境的调控作用及机制; 但中药对大肠癌微环境的配伍作用亟待进一步的研究。

Chang-Fu formula can ameliorate hypoxia microenvironment in CRC. Ginsenoside Rg3, baicalin, and Chang-Yi-Jian can affect extracellular matrix remodeling and inhibit CRC metastasis by regulating the expression of matrix metalloproteinases and/or tissue inhibitors of metalloproteinases.

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

Key Words: Colorectal carcinoma; Tumor micro-environment; Immune cells; Chinese medicine; Chinese herb; Extracellular matrix; Stroma cells

Zhang X, Shen KP, Hu B. Chinese medicines can regulate immune cells and tumor microenvironment in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2281>

摘要

肿瘤微环境在大肠癌发生、发展和转移中起重要作用。中医药对大肠癌微环境具有多重作用。藤龙补中汤、黄芪注射液和康艾注射液等中药可提高大肠癌CD4⁺和/或CD8⁺T细胞数量。藤龙补中汤、胃肠安和艾迪注射液等中药可抑制大肠癌调节性T细胞。藤龙补中汤、肠安泰胶囊和参芪扶正注射液等中药可提高大肠癌自然杀伤细胞数量。藤龙补中汤和小檗碱可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞抑制大肠癌生长或转移。解毒三根汤可通过干预肿瘤相关成纤维细胞抑制结肠癌转移。蟾毒灵、白花蛇舌草和藤龙补中汤等中药可通过不同机制抑制大肠癌血管生成。川芎、健脾解毒方和肠复方等中药可通过不同机制改善大肠癌乏氧微环境。人参皂苷Rg3、黄芩苷和肠益煎方可通过调节基质金属蛋白酶和/或组织金属蛋白酶抑制因子表达, 影响胞外基质重构, 抑制大肠癌转移。

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

关键词: 大肠癌; 肿瘤微环境; 免疫细胞; 中医; 中药; 胞外基质; 基质细胞

核心提要: 中医药可以从不同角度调控大肠癌微环境或免疫细胞, 对大肠癌免疫细胞(CD4⁺T和CD8⁺T细胞、调节性T细胞、自然杀伤细胞和肿瘤相关巨噬细胞)、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等微环境成分均有调控作用。

张曦, 沈克平, 胡兵. 中医药调控大肠癌免疫细胞和微环境研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2281-2288 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2281.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2281>

0 引言

肿瘤微环境是肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展及转移等过程中起重要作用, 可以影响抗肿瘤免疫、血管生成和肿瘤转移; 已成为肿瘤治疗研究的靶标, 其中抗血管生成制剂已成功用于大肠癌的临床治疗^[1-3]。中医药是我国重要的生物医药资源, 在大肠癌的防治中发挥了积极的作用; 中医药具有多成分的特性, 可以直接作用于大肠癌细胞, 也可以作用于大肠癌微环境; 调控微环境是中医药治疗大肠癌的重要作用机制^[4]。本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的干预作用, 为中医药对大肠癌的治疗和研究提供进一步的基础和线索。

1 中医药对大肠癌免疫细胞的调控作用

1.1 中医药对大肠癌CD4⁺和CD8⁺T细胞作用
大肠癌微环境T淋巴细胞包括CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞等细胞群体。CD4⁺T细胞是细胞免疫反应中的辅助细胞, 主要有Th1(T helper 1 lymphocytes)和Th2(T helper 2 lymphocytes)两个细胞群体, Th1细胞活化后分泌白介素(interleukin, IL)-2、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子, Th2细胞活化后分泌IL-4、IL-6等细胞因子, 分别参与细胞免疫和体液免疫反应调控。CD8⁺T细胞是细胞免疫主要执行细胞, CD28是共刺激分子B7的受体, 细胞毒T细胞呈现为CD8⁺CD28⁺表型。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞数量与大肠癌患者远期存活率正相关; 激活CD4⁺、CD8⁺T细胞是大肠癌免疫治疗重要的策略。

本课题组研究发现, 藤龙补中汤(藤梨根、龙葵、白术、薏苡仁、半枝莲等, 专利号: ZL200910197565.2)可以改善晚期大肠癌患者免疫功能, 升高CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺CD28⁺T细胞亚群数量, 上调IL-12促使Th1细胞分化, 分泌Th1型细胞因子促CD8⁺T细胞执行细胞免疫功能, 从而激发Th1型免疫反应^[5]。沈克平等^[6]

研究显示黄芪注射液可以缓解大肠癌术后化疗后患者的症状,改善生存质量,增加受到抑制的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 等免疫细胞的数量;与IL-2联用可以达到协同的作用。

樊慧婷等^[7]研究证实康艾注射液可抑制CT-26结肠癌细胞增殖,但对裸鼠移植瘤的作用弱于同等条件正常免疫小鼠移植瘤的作用,提示免疫反应参与康艾注射液的作用;进一步研究显示康艾注射液可增加荷瘤小鼠脾脏 $CD4^+$ T细胞和 $CD8^+$ T细胞的比例,降低相关细胞因子IL-6、IL-1 β 、IL-10的含量,提高IL-12、IFN- γ 的表达。贾燕丽等^[8]研究显示,芪蟾口服结肠靶向片中有效组分(ECOQCOT)可增强5-氟尿嘧啶对CT-26结肠癌的治疗作用,并可升高 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值。以上研究提示中药可提高 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T数量,但遗憾的是,对 $CD8^+$ T的直接杀伤作用研究较少。

1.2 中医药对大肠癌调节性T细胞的作用 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是免疫负调控细胞,在免疫耐受过程中发挥重要作用,Tregs可以通过转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路抑制细胞毒T细胞执行免疫功能,通过胞间接触抑制T细胞的活化与增殖;Tregs还可通过分泌免疫抑制细胞因子IL-10及TGF- β 参与免疫抑制。在大肠癌进展过程中,Tregs细胞上升;清除Tregs细胞可以增强大肠癌免疫治疗疗效;降低Tregs细胞浸润可抑制大肠癌转移^[9-12]。

本课题组研究发现藤龙补中汤可以降低晚期大肠癌患者Tregs细胞数量,以及Tregs细胞相关细胞因子IL-10、TGF- β 的水平^[13]。顾贤等^[14]研究发现,胃肠安方(太子参、炒白术、茯苓、姜半夏、青皮、陈皮、牡蛎、夏枯草、红藤、野葡萄藤、藤梨根、菝葜等)可以改善大肠癌患者的脾虚症状,提高其生存质量,下调Tregs细胞水平;胃肠安与胸腺肽 $\alpha 1$ 联合具有协同增效作用。农巧红^[15]发现艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗晚期大肠癌,可以降低 $CD4^+$ $CD25^+$ Foxp3 $^+$ 调节性T细胞,增加IL-2、IL-17、INF- γ 含量,降低Tregs相关细胞因子TGF- β 、IL-10和IL-6含量。

刘声等^[16]采用扶正防癌方(党参、黄芪、枸杞、何首乌、拳参、藤梨根等)联合FOLFOX4方案化疗治疗晚期结肠癌,结果显

示,扶正防癌方可增强化疗对肿瘤的作用,提高患者生活质量,并可降低Tregs细胞数量以及IL-17和IL-23等细胞因子。高成生等^[17]采用扶正益气汤(天门冬、黄芪、土茯苓、马鞭草、炮山甲等)联合FOLFOX方案化疗治疗术后化疗后大肠癌,结果证实扶正益气汤可降低化疗不良反应,提高患者生活质量,还可降低Tregs细胞数量。马明等^[18]研究显示,结肠癌患者外周血Tregs水平明显增高,并与结肠癌分化程度及分期有关;化疗同时联合应用艾迪注射液可降低外周血Tregs水平。以上研究显示抑制Tregs功能,降低相关细胞因子水平参与中药治疗大肠癌的作用。

1.3 中医药对大肠癌NK细胞的作用 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)是一类固有免疫细胞,是机体抗病毒、防御感染、抗肿瘤的第一道防线。NK细胞可通过细胞毒作用直接杀伤肿瘤细胞,还可通过释放细胞/趋化因子调节免疫反应。大肠癌患者NK细胞受体成员2D(natural killer group 2, member D, NKG2D)、Nkp30(activating natural killer receptor p30)、Nkp46(natural killer cell p46-related protein)及穿孔素阳性NK细胞显著降低,并与疾病进展相关;转移性大肠癌患者外周血NK细胞的活性显著降低;活化NK细胞是大肠癌重要的免疫治疗方式^[19-21]。

本课题组研究表明,藤龙补中汤加减可以改善大肠癌术后化疗后患者临床证候,提高大肠癌术后化疗后患者生活质量,提高 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ $CD28^+$ T细胞和NK细胞的数量,并可提升IL-2及IL-4水平^[22]。王文萍等^[23]研究发现,中药复方肠安泰胶囊(藤梨根、薏苡仁、黄芪等)能预防大肠癌肺转移,其机制可能与上调肠道黏膜免疫系统T细胞及NK细胞相关。

王辉等^[24]研究显示,参芪扶正注射液联合化疗治疗腹腔镜结肠癌根治术后患者,可以改善化疗引起的骨髓抑制及肠道反应,并可提高 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞及相关细胞因子IL-12、肿瘤坏死因子- α 水平。祝利民等^[25]研究显示,华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌可以改善患者临床证候,降低肿瘤标志物CEA和CA199,提高NK细胞百分比。刘宗瑜等^[26]研究表明,养正消积胶囊能有效地配合化疗治疗大肠癌,改善患者临床证候和生

■ 相关报道

肿瘤微环境靶向大肠癌治疗是目前的研究热点,针对大肠癌微环境中免疫细胞、血管生成、肿瘤相关成纤维细胞、胞外基质等微环境的治疗研究正在进行中,其中靶向血管生成的贝伐单抗已成功用于大肠癌的临床治疗。

应用要点

本文系统总结了中医药对大肠癌微环境的调控作用, 将有助于推进本领域的研究, 为中医药治疗大肠癌提供新的基础, 从而提高大肠癌的临床疗效。

活质量, 并可升高NK细胞。这些研究表明提高NK细胞数量是中药治疗大肠癌的重要作用机制, 但中药是否影响NK细胞对大肠癌细胞杀伤活性需进一步研究。

1.4 中医药对大肠癌肿瘤相关巨噬细胞的作用 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)或M2型巨噬细胞是介导肿瘤炎症的重要细胞群体, TAM可以在巨噬细胞集落刺激因子、IL-4、IL-13、IL-10等细胞因子作用下活化, 低表达IL-12、IL-23, 高表达IL-10和精氨酸酶-1(arginase I, Arg-1), 抗原呈递能力低, 可以抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤血管生成和组织重构, 促进肿瘤转移。此外, 肿瘤的乏氧环境也参与TAM活化, 在肿瘤乏氧环境下缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)信号通路激活, 上调CXCL8(C-X-C motif chemokine ligand 8)、CXCR4(C-X-C motif chemokine receptor 4)等靶基因活化TAM^[27]。TAM与大肠癌转移密切相关, 与患者的生存期呈负相关^[28]。本课题组研究证实, 藤龙补中汤可以抑制大肠癌肺转移, 降低肺转移灶TAM分布, 同时抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达及血管生成^[29]。张玉丽等^[30]研究显示, 黄连组小檗碱可抑制大肠癌微环境中CD206⁺及CD68⁺肿瘤相关巨噬细胞, 从而发挥抗肿瘤的作用。以上研究显示TAM与大肠癌进展密切相关, 中药可通过抑制TAM抑制大肠癌转移或生长。

2 中医药对大肠癌肿瘤相关成纤维细胞的作用

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是一种活化的成纤维细胞, 是肿瘤微环境中重要的基质细胞。肿瘤组织可分泌TGF- β 等细胞因子促使成纤维细胞活化为CAFs; CAFs可分泌细胞因子, 如碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板衍生生长因子、粒细胞集落刺激因子、TGF- β 、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等, 促使基质重构和血管生成, 参与免疫抑制, 或与肿瘤细胞相互作用, 促进肿瘤的发生、发展和转移, 并与肿瘤耐药相关; 抑制CAFs可以抑制大肠癌进展^[31-34]。

阮善明等^[35-37]研究发现, 解毒三根汤(藤梨

根、水杨梅根、虎杖根)含药血清能抑制结肠癌细胞迁移, 降低CAFs细胞TGF- β 1、MMP-9分泌和 α 平滑肌肌动蛋白表达; 进一步研究发现, 解毒三根汤可升高CAFs中Sirt1(Sirtuin 1)的表达, 上调I κ B α 和I κ K α / β (I κ B kinase α / β)磷酸化, 抑制P65磷酸化; CAFs能促结肠癌肝脏转移, 解毒三根汤可通过调控CAFs抑制结肠癌肝转移; 提示解毒三根汤可通过干预CAFs抑制结肠癌转移。

3 中医药对大肠癌血管生成的作用

血管生成是肿瘤生长的基础, 抑制血管生成已成为肿瘤常规治疗, 中医药在抑制肿瘤血管生成方面具有明显的作用。姚子涵等^[38]研究显示, 蟾毒灵在体外可以抑制人脐静脉内皮细胞增殖, 在体内可以抑制结肠癌肿瘤生长, 并可抑制VEGF表达。杨雪峰等^[39]研究显示, 龙葵碱、VEGF抗体及两者联合时均能抑制人结肠癌HT-29细胞诱导的血管生成。袁昌劲等^[40]研究发现, 去甲斑蝥素能抑制人结肠癌生长和微血管生成, 其机制可能与下调VEGF、VE-Cad(vascular endothelial cadherin)、MMP-2等基因表达相关。

Lin等^[41]研究发现, 白花蛇舌草提取物可抑制结肠癌血管生成, 其机制可能与下调SHH(sonic hedgehog)信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Wei等^[42]研究显示, 半枝莲可以抑制结肠癌生长和血管生成, 其机制与抑制Hedgehog信号转导及其靶基因VEGF表达相关。Qian等^[43]研究表明, 重楼可以抑制血管生成和结肠癌肿瘤生长, 其机制与促血管内皮细胞凋亡和细胞周期阻滞相关。胡静等^[44]研究发现, 白头翁醇提取物在体外可抑制结肠癌细胞增殖和血管生成, 其机制可能与抑制血管内皮细胞增殖、迁移和小管形成, 诱导细胞凋亡, 抑制有丝分裂相关。

本课题组证实藤龙补中汤可以促结肠癌细胞凋亡和细胞衰老, 下调VEGF表达, 抑制结肠癌血管生成, 从而抑制结肠癌肿瘤生长^[45]。片仔癀可以抑制乏氧诱导的血管生成, 其机制与抑制HIF-1 α /VEGF-A信号转导相关^[46]。健脾解毒方(生黄芪、白术、薏苡仁、石见穿、野葡萄藤、八月札等)可以通过环氧化酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)-Wnt/ β -catenin信号通路下调血管生成相关基因VEGF、促血管

生成素-2和bFGF表达, 抑制结肠癌生长和血管新生^[47]。抑癌方(莪术、马齿苋、木馒头、藤梨根、冬瓜子等)对小鼠肠癌移植瘤有一定抑制作用, 其机制可能与降低VEGF和HIF-1 α 表达抑制血管生成相关^[48]。这些研究提示中药可以抑制大肠癌血管生成, 下调VEGF表达是中药的重要作用机制。

4 中医药对大肠癌乏氧微环境的作用

肿瘤细胞呈现无限增殖, 对氧和葡萄糖的消耗高于正常组织; 随着肿瘤的生长及体积增大, 肿瘤组织血流灌注不足, 出现肿瘤组织缺氧。HIF是介导细胞低氧反应的关键转录因子, 由 α 亚基和 β 亚基组成。HIF-1 α 在大肠癌中高表达, 与血管生成、肿瘤侵袭、治疗反应乃至预后直接相关; 下调HIF-1 α 可以抑制大肠癌细胞增殖和血管生成^[49,50]。

李雷宇等^[51]研究显示, 川芎嗪能抑制大肠癌sw620裸鼠移植瘤生长, 其机制可能与下调HIF-1 α 与VEGF表达和血管生成相关。王耀焄等^[52]研究表明低剂量川芎对肿瘤干细胞具有杀伤作用, 其机制可能与抑制HIF-1 α 蛋白表达, 改善肿瘤乏氧微环境相关。毛丹等^[53]研究显示, 健脾解毒方(黄芪、白术、西洋参等)可以抑制大肠癌细胞增殖, 下调HIF-1 α 和VEGF等蛋白表达。梁慧等^[54]研究表明, 肠复方(黄芪、党参、白术、薏苡仁、山药、陈皮、壁虎、地鳖虫、白花蛇舌草、半边莲、菟丝子、女贞子、苏木、莪术)可以抑制大肠癌HIF-1 α 、MMP-2表达。马宇霆等^[55]研究显示, 健脾化瘀方(白术、地锦草、丹参、蚤休、莪术、半枝莲、茵陈)可以抑制缺氧微环境下SW480结肠细胞增殖、黏附及侵袭能力, 并具有一定的浓度依赖性。这些研究显示, 中药可以抑制乏氧调控基因HIF-1 α 等表达, 从而改善大肠癌乏氧状态, 抑制肿瘤生长或血管生成。

5 中医药对大肠癌胞外基质的作用

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌到胞外的大分子物质形成的动态网状结构, 由胶原、蛋白聚糖及糖蛋白等组成, 可分为基底膜和间隙结缔组织; 是肿瘤微环境的重要组成部分, 对肿瘤的发生、发展及转移均有重要作用^[56]。细胞外MMPs能够降解细胞外基质, 促使肿瘤转移; 组织金属蛋白酶抑

制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)是MMPs的抑制剂; MMPs和TIMPs与大肠癌预后直接相关^[57,58]。

人参皂苷Rg3能抑制人结肠癌HT-29细胞生长和迁移, 其机制可能与下调MMP-1表达、上调TIMP-1表达相关^[59]。人参皂苷Rh2可抑制结肠癌LoVo细胞迁移和转移, 并可下调CD44、MMP-2蛋白表达, 上调TIMP-2、E-Cadherin和 β -catenin蛋白表达^[60]。黄芩苷可能通过下调MMP-9和COX-2蛋白的表达, 从而抑制SW480细胞增殖、迁移和侵袭^[61]。青蒿琥酯可抑制Lovo细胞增殖和侵袭, 同时伴随高迁移率蛋白1和MMP-2蛋白表达降低^[62]。

肠益煎方(太子参、白术、茯苓、木香、枳实、半枝莲、白花蛇舌草、蜀羊泉、甘草等)能降低大肠癌化疗患者血清MMP-2和MMP-9^[63]。健脾补肾方(黄芪、白术、熟地黄、补骨脂、蛇六谷、神曲、甘草等)具有抑制小鼠肠癌原位移植瘤模型肺转移的作用, 可能与下调MMP-2蛋白表达有关^[64]。健脾解毒汤(黄芪、山药、生薏苡仁、炒薏苡仁、红藤、蛇舌草、炒白术、败酱草等)及其加减方对大肠癌细胞的增殖、侵袭及转移具有抑制作用, 其机制可能与下调肿瘤细胞MMP-9相关^[65]。这些研究表明, 中药可以调控肿瘤基质重构蛋白MMPs和TIMPs等蛋白表达, 从而抑制大肠癌转移。

总之, 中医药, 包括中药复方、单药和单体, 可以从不同角度调控大肠癌微环境, 对CD4⁺T和CD8⁺T细胞、调节性T细胞、NK细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞、血管生成、乏氧微环境、胞外基质等均有调控作用; 这些研究从肿瘤微环境的角度明确了相关中药的作用机制, 为进一步应用中药治疗大肠癌提供了基础; 并为研究其他中药对大肠癌微环境的作用提供了重要的参考。值得注意的是, 其中相当部分研究为中药单药或单体, 在常规辨证论治基础上合理配伍这些中药/单体是否会提高疗效值得进一步研究。此外, 这些中药联合化疗或靶向治疗, 是否可提高大肠癌治疗疗效也值得研究。

6 参考文献

- Gkretsi V, Stylianou A, Papageorgis P, Polydorou C, Stylianopoulos T. Remodeling Components of the Tumor Microenvironment to Enhance Cancer Therapy. *Front Oncol* 2015; 5: 214 [PMID: 26528429]

■名词解释

肿瘤微环境: 肿瘤所处的局部细胞环境, 由基质细胞、胞外基质、血管、淋巴管、细胞/趋化因子等组成, 其中基质细胞包括免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。

同行评价

本文选题较为新颖, 结合所在课题组的科研成果进行阐述, 能较好地反映近年来中医药研究肿瘤微环境的水平, 内容全面、丰富, 可读性高; 为中医药治疗大肠癌提供了新的基础, 并为大肠癌治疗研究提供了新的线索。

- DOI: 10.3389/fonc.2015.00214]
- 2 Martin M, Wei H, Lu T. Targeting microenvironment in cancer therapeutics. *Oncotarget* 2016; 7: 52575-52583 [PMID: 27270649 DOI: 10.18632/oncotarget.9824]
- 3 Bahrami A, Khazaei M, Hassanian SM, ShahidSales S, Joudi-Mashhad M, Maftouh M, Jazayeri MH, Parizade MR, Ferns GA, Avan A. Targeting the tumor microenvironment as a potential therapeutic approach in colorectal cancer: Rational and progress. *J Cell Physiol* 2017 Jun 2. [Epub ahead of print] [PMID: 28574572 DOI: 10.1002/jcp.26041]
- 4 Deng S, Hu B, An HM. Traditional Chinese medicinal syndromes and treatment in colorectal cancer. *J Cancer Ther* 2012; 3: 888-897 [DOI: 10.4236/jct.2012.326114]
- 5 胡兵, 李刚, 安红梅, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者Th1型免疫反应作用. *中国中西医结合消化杂志* 2014; 22: 434-436, 439
- 6 沈克平, 胡兵, 张晖, 周浩, 顾贤, 潘传芳, 祝利民, 阮广欣. 黄芪注射液联合IL-2改善大肠癌患者免疫功能研究. *中药药理与临床* 2008; 24: 99-101
- 7 樊慧婷, 丁世兰, 裴迎霞, 关念波, 祁鑫, 李杰, 林洪生. 康艾注射液调节荷瘤机体免疫功能的研究. *中国新药杂志* 2016; 25: 2154-2160
- 8 贾燕丽, 唐晓霞, 宋霄宏. 芪蟾口服结肠靶向片中有效组分联合5-FU对结肠癌移植瘤小鼠的干预治疗. *中国实验方剂学杂志* 2016; 22: 132-136
- 9 Girardin A, McCall J, Black MA, Edwards F, Phillips V, Taylor ES, Reeve AE, Kemp RA. Inflammatory and regulatory T cells contribute to a unique immune microenvironment in tumor tissue of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: 1842-1850 [PMID: 23002055 DOI: 10.1002/ijc.27855]
- 10 Jang TJ. Progressive Increase of Regulatory T Cells and Decrease of CD8+ T Cells and CD8+ T Cells/Regulatory T Cells Ratio during Colorectal Cancer Development. *Korean J Pathol* 2013; 47: 443-451 [PMID: 24255632 DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.5.443]
- 11 Pastille E, Bardini K, Fleissner D, Adamczyk A, Frede A, Wadwa M, von Smolinski D, Kasper S, Sparwasser T, Gruber AD, Schuler M, Sakaguchi S, Roers A, Müller W, Hansen W, Buer J, Westendorf AM. Transient ablation of regulatory T cells improves antitumor immunity in colitis-associated colon cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 4258-4269 [PMID: 24906621 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3065]
- 12 Wang L, Hu X, Xu Y, Liu Z. Arsenic trioxide inhibits lung metastasis of mouse colon cancer via reducing the infiltration of regulatory T cells. *Tumour Biol* 2016; 37: 15165-15173 [PMID: 27677289 DOI: 10.1007/s13277-016-5377-3]
- 13 胡兵, 安红梅, 李刚, 杜琴, 沈克平, 许玲, 魏蒙蒙, 王双双. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性T细胞作用临床研究. *世界中西医结合杂志* 2014; 9: 294-296
- 14 顾贤, 何宝仪, 沈克平, 朱凌宇. 胃肠安对大肠癌术后化疗后患者调节性T细胞及生存质量的影响. *上海中医药杂志* 2011; 45: 54-56
- 15 农巧红. 艾迪注射液联合FOLFIRI方案改善晚期大肠癌免疫功能研究. *吉林医学* 2015; 36: 2045-2047
- 16 刘声, 王笑民, 杨国旺, 王皓. 扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响. *世界中医药* 2015; 10: 209-211
- 17 高成生, 孙树领, 彭元美, 李海玲. 扶正益气汤辅助化疗对大肠癌术后患者的影响. *辽宁中医杂志* 2013; 40: 2536-2538
- 18 马明, 孔棣, 陈晓东, 柴有龙. 益气扶正类中药辅助化疗对结肠癌术后CD4+ CD25+ Treg的影响. *陕西中医* 2010; 31: 3-5
- 19 Peng YP, Zhu Y, Zhang JJ, Xu ZK, Qian ZY, Dai CC, Jiang KR, Wu JL, Gao WT, Li Q, Du Q, Miao Y. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patients with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 262 [PMID: 24138752 DOI: 10.1186/1479-5876-11-262]
- 20 Radice E, Miranda V, Bellone G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon- γ enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 66-73 [PMID: 24369312 DOI: 10.1016/j.intimp.2013.12.011]
- 21 Subramani B, Pullai CR, Krishnan K, Sugadan SD, Deng X, Hiroshi T, Ratnavelu K. Efficacy of ex vivo activated and expanded natural killer cells and T lymphocytes for colorectal cancer patients. *Biomed Rep* 2014; 2: 505-508 [PMID: 24944796 DOI: 10.3892/br.2014.264]
- 22 胡兵, 安红梅, 李刚, 沈克平, 杜琴, 魏蒙蒙. 藤龙补中汤加减对大肠癌患者免疫功能影响的临床研究. *世界中西医结合杂志* 2013; 8: 178-180
- 23 王文萍, 姜良铎, 王垂杰, 饭乡正明. 中药复方肠安胶囊对大肠癌肺转移模型小鼠肠粘膜T细胞及NK细胞的诱导. *北京中医药大学学报* 2001; 24: 34-36
- 24 王辉, 徐斌. 参芪扶正注射液在结肠癌患者术后化疗中的应用效果分析. *中药材* 2016; 39: 1896-1898
- 25 祝利民, 沈克平, 周浩, 潘传芳, 卢艳琳. 华蟾素注射液和艾迪注射液治疗脾气虚型晚期大肠癌的对照研究. *上海交通大学学报(医学版)* 2013; 33: 1625
- 26 刘宗瑜, 李伟冬, 周荣耀. 养正消积胶囊联合化疗治疗大肠癌. *结直肠肛门外科* 2016; 22: 111-113
- 27 Deng S, Hu B, Shen KP, Xu L. Inflammation, macrophage in cancer progression and chinese herbal treatment. *J Basic Clin Pharm* 2012; 3: 269-272 [PMID: 24826036 DOI: 10.4103/0976-0105.103820]
- 28 田同德, 杨峰, 唐静雯, 蒋立峰, 高启龙. 肿瘤相关巨噬细胞在晚期结肠癌组织中的计数与肿瘤转移及患者生存时间相关性研究. *中医学报* 2012; 27: 933-935
- 29 邓珊, 安红梅, 胡兵. 藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用. *中国中西医结合消化杂志* 2016; 24: 515-519
- 30 张玉丽, 谢伟, 李军, 谢伟, 李军, 薛晓鸥. 小檗碱CT26对皮下移植瘤组织中肿瘤相关巨噬细胞的影响. *中国组织化学与细胞化学杂志* 2011; 20: 203-206
- 31 Huang L, Xu AM, Liu S, Liu W, Li TJ. Cancer-associated fibroblasts in digestive tumors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17804-17818 [PMID: 25548479 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17804]
- 32 Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis. *Biochem Soc Trans* 2017; 45: 229-236

- [PMID: 28202677 DOI: 10.1042/BST20160387]
- 33 Li XY, Hu SQ, Xiao L. The cancer-associated fibroblasts and drug resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2112-2119 [PMID: 26125276]
 - 34 Cheng M, Ho S, Yoo JH, Tran DH, Bakirtzi K, Su B, Tran DH, Kubota Y, Ichikawa R, Koon HW. Cathelicidin suppresses colon cancer development by inhibition of cancer associated fibroblasts. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 8: 13-29 [PMID: 25565877 DOI: 10.2147/CEG.S70906]
 - 35 阮善明, 沈敏鹤, 林红, 郑丽萍, 王益, 李梦婷. 解毒三根汤干预肿瘤相关成纤维细胞及抑制结肠癌侵袭转移的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2013; 33: 1242-1246
 - 36 阮善明, 廖昊均, 严卿莹, 沈敏鹤, 孙钰, 吴辰. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞Sirt1-NF- κ B途径抗结肠癌侵袭转移. *中华中医药杂志* 2015; 30: 3082-3086
 - 37 阮善明, 孙钰, 张恺, 孙磊涛, 沈敏鹤. 解毒三根汤调节肿瘤相关成纤维细胞抗结肠癌侵袭转移及其对 α -SMA、Sirt1、Ki67的影响. *浙江中医药大学学报* 2016; 40: 184-189
 - 38 姚子涵, 邱艳艳, 贺雪, 袁玉霞, 唐雪瑶, 张祎稀, 殷佩浩. 蟾毒灵对裸鼠人结肠癌血管新生相关VEGFA蛋白表达的影响. *上海中医药大学学报* 2017; 31: 54-56
 - 39 杨雪峰, 邓冬雪, 张桃, 宁伟伟, 郑兴斌, 谢铭. 龙葵碱联合VEGF抗体对人结肠癌鸡胚移植模型血管生成的影响. *重庆医学* 2016; 45: 342-344
 - 40 袁昌劲, 余涛, 侯风刚, 李丹, 刘礼, 吕秀玮, 任丽. 去甲斑蝥素对裸鼠结肠癌移植瘤血管生成的影响及其机制. *华中科技大学学报(医学版)* 2013; 42: 278-281
 - 41 Lin J, Wei L, Shen A, Cai Q, Xu W, Li H, Zhan Y, Hong Z, Peng J. Hedyotis diffusa Willd extract suppresses Sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis. *Int J Oncol* 2013; 42: 651-656 [PMID: 23291612 DOI: 10.3892/ijo.2012.1753]
 - 42 Wei L, Lin J, Xu W, Cai Q, Shen A, Hong Z, Peng J. Scutellaria barbata D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9419-9430 [PMID: 22949805 DOI: 10.3390/ijms13089419]
 - 43 Qian X, Zhu L, Hu J, Li M, Xie L, Wang L, Yu L, Liu B. Rhizoma Paradis ethanol extract selectively inhibits the proliferation of HUVECs comparing to Lovo cells and shows anti-angiogenesis effects in a mouse model. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 256-261 [PMID: 22750432 DOI: 10.1016/j.jep.2012.06.032]
 - 44 胡静, 钱晓萍, 刘宝瑞, 胡文静, 孙婧, 禹立霞. 白头翁醇提物抑制血管生成的体外实验研究. *临床肿瘤学杂志* 2012; 17: 494-497
 - 45 Deng S, Hu B, An HM, Du Q, Xu L, Shen KP, Shi XF, Wei MM, Wu Y. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang, a Chinese herbal formula, enhances anticancer effects of 5-Fluorouracil in CT26 colon carcinoma. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 128 [PMID: 23758730 DOI: 10.1186/1472-6882-13-128]
 - 46 Chen H, Feng J, Zhang Y, Shen A, Chen Y, Lin J, Lin W, Sferri TJ, Peng J. Pien Tze Huang Inhibits Hypoxia-Induced Angiogenesis via HIF-1 α /VEGF-A Pathway in Colorectal Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 454279 [PMID: 25649293 DOI: 10.1155/2015/454279]
 - 47 刘宣, 王炎, 隋华, 殷佩浩, 王一斐, 范忠泽, 李琦. 健脾解毒方通过COX-2-Wnt/ β -catenin信号通路抑制裸鼠人结肠癌血管新生. *中华中医药杂志(原中国医药学报)* 2013; 28: 1276-1280
 - 48 刘曼曼, 余涛, 陈旻, 侯风刚, 余清清, 方媛. 抑癌方对小鼠肠癌移植瘤微血管生成及VEGF、HIF-1 α 表达的影响. *辽宁中医药大学学报* 2011; 13: 73-76
 - 49 Ioannou M, Paraskeva E, Baxevanidou K, Simos G, Papamichali R, Papacharalambous C, Samara M, Koukoulis G. HIF-1 α in colorectal carcinoma: review of the literature. *J BUON* 2015; 20: 680-689 [PMID: 26214618]
 - 50 Qiu YY, Hu SJ, Bao YJ, Liang B, Yan CN, Shi XJ, Yu H, Zou Y, Tang LR, Tang QF, Feng W, Yin PH. Anti-angiogenic and anti-proliferative effects of inhibition of HIF-1 α by p-HIF-1 α RNAi in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 7913-7920 [PMID: 26339356]
 - 51 李雷宇, 张俊华, 张银旭, 李伟. 川芎嗪抗大肠癌sw620裸鼠移植瘤血管生成及抑瘤机制的实验研究. *东南大学学报(医学版)* 2010; 29: 519-523
 - 52 王耀烜, 张培彤, 杨栋, 韩海英, 郭秀伟, 祁鑫, 张芸. 不同剂量川芎对PG干细胞样细胞低氧微环境改善的研究. *中国肿瘤* 2016; 25: 547-552
 - 53 毛丹, 雷三林, 马进安, 施利, 张绍钊, 黄建华, 刘新义, 丁登峰, 张英进, 冯磊, 张四方. 健脾解毒方对大肠癌肿瘤血管形成相关基因表达的影响. *中南大学学报(医学版)* 2016; 41: 1297-1304
 - 54 梁慧, 李伟, 曾伟, 尚姣, 谢胜军, 李晓萍. “肠复方”对裸鼠肠癌原位移植瘤缺氧诱导因子-1 α 及基质金属蛋白酶-2的影响. *江苏中医药* 2016; 48: 75-77
 - 55 马宇霆, 王丹, 王瑞平, 邹玺. 健脾化痰方对缺氧微环境下结肠癌SW480细胞生物学行为的影响. *成都医学院学报* 2015; 10: 265-268
 - 56 Pickup MW, Mouw JK, Weaver VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Rep* 2014; 15: 1243-1253 [PMID: 25381661 DOI: 10.15252/embr.201439246]
 - 57 Herszényi L, Hritz I, Lakatos G, Varga MZ, Tulassay Z. The behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 13240-13263 [PMID: 23202950 DOI: 10.3390/ijms131013240]
 - 58 Yang B, Tang F, Zhang B, Zhao Y, Feng J, Rao Z. Matrix metalloproteinase-9 overexpression is closely related to poor prognosis in patients with colon cancer. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 24 [PMID: 24476461 DOI: 10.1186/1477-7819-12-24]
 - 59 杜卫东, 屠巍巍, 孙传. 人参皂苷Rg3对HT-29细胞株MMP-9和TIMP-1表达的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2012; 18: 154-157
 - 60 张晓圆, 李荣江, 孙继贤, 孙砚辉, 张苗苗, 伍志学, 张韧, 邝枣园. 人参皂苷Rh2对LoVo细胞迁移和转移能力的影响及机制. *广州中医药大学学报* 2016; 33: 545-551
 - 61 吴汪洋, 王卉, 卢忠心. 黄芩苷对结肠癌细胞迁移与侵袭能力的抑制作用及其机制研究. *现代预防医学* 2016; 43: 708-710
 - 62 郭颖, 郭建华, 符航, 田芝瑜, 罗强, 刘芳, 张林西. 青蒿琥酯对人大肠癌Lovo细胞侵袭影响的初步研究. *中国药理学通报* 2016; 32: 60-63
 - 63 李佳, 王文海, 曾宝珠. 肠益煎对大肠癌化疗患者血清基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9及血管内皮生长因子的影响. *中医杂志* 2016; 57: 316-318
 - 64 石晓静, 包益洁, 胡送娇, 梁波, 于卉, 郭晓玲, 邱艳

艳, 殷佩浩, 张雪梅. 健脾补肾方对小鼠肠癌原位移植瘤肺转移及MMP-2蛋白表达的影响. 上海中医药大学学报 2015; 29: 49-52

65 徐磊, 杨静, 吕茜, 韩东. 健脾解毒汤对人大肠癌细胞HT-29基质裂解蛋白-9基因表达及蛋白分泌影响的实验研究. 中国肿瘤外科杂志 2014; 6: 170-173

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示

徐心田, 陆为民

徐心田, 陆为民, 南京中医药大学附属医院 江苏省南京市 210029

徐心田, 在读硕士, 主要从事中医脾胃病方向的研究.

基金项目: 国家中医药管理局“国医大师徐景藩学术经验传承研究室”建设基金资助项目, No. 国中医药人教发[2010]59号; 江苏省“六大人才高峰”基金资助项目, No. WS2010-009.

作者贡献分布: 本文由徐心田完成; 陆为民审校.

通讯作者: 陆为民, 主任中医师, 博士生导师, 210029, 江苏省南京市秦淮区汉中路155号, 南京中医药大学附属医院.

wmlu@163.com

电话: 025-86618941

传真: 025-86618941

收稿日期: 2017-06-23

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-08-01

在线出版日期: 2017-09-08

Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine

Xin-Tian Xu, Wei-Min Lu

Xin-Tian Xu, Wei-Min Lu, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: Construction Project of “Research Institute of Academic Experience of Chinese Medicine Master Xu Jingfan” of State Administration of Traditional Chinese Medicine, No. [2010]59; “Six Talents Summit” Project of Jiangsu Province, No. WS2010-009.

Correspondence to: Wei-Min Lu, Chief Physician of TCM, Affiliated Hospital of Nanjing University of

Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Qinhua District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. wmlu@163.com

Received: 2017-06-23

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-08

Abstract

Food can affect multiple physiologic factors relevant to the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS), including motility, visceral sensation, brain-gut interactions, microbiome, permeability, immune activation, and neuro-endocrine function, thus playing an important role in the pathogenesis and treatment of IBS. In recent years, diet therapy has gained increasing attention. Studies have demonstrated improved efficacy in IBS treatment with dietary restriction of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs). Since traditional Chinese medicine (TCM) has a theory of drug and food homology, the research on low-FODMAP diet in IBS suggests that TCM-based diet therapy might have certain advantages in improving the symptoms of IBS. “Drug-food integration” can improve and adjust the constitutions of patients with IBS to a great extent, providing preconditions for the recovery of the physiological state in these patients.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-

背景资料

临床主诉中肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的引发或症状加重多与进食相关, 本文以低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食为切入点, 试图阐明其影响IBS症状的可能机制, 并根据祖国医学“药食同源”理论, 通过中医辨证施食弥补现代医学饮食干预IBS的不足, 从而为该疾病的防治提供新思路、新途径.

同行评议者

李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属市中医院消化科; 罗和生, 教授, 武汉大学人民医院消化内科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院

■ 研发前沿

本文以可能改善临床IBS症状的饮食疗法——低FODMAPs饮食为探讨热点, 全面系统阐释低FODMAPs饮食对IBS影响的作用机制尚未建立, 而低FODMAPs饮食及其他相关饮食疗法的临床有效性尚缺乏充足证据和统一意见, 有待进一步研究挖掘。

FODMAP diet; Traditional Chinese medicine

Xu XT, Lu WM. Low-FODMAP diet improves symptoms of irritable bowel syndrome: Implications for treatment of IBS by traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2289-2295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2289>

摘要

食物在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者发病和治疗中发挥重要作用。食物可以影响IBS发病机制相关的多种生理因素, 包括胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、渗透性、免疫活性以及神经-内分泌功能等。近年来, IBS的饮食疗法广受关注, 有研究表明低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食可有效改善IBS症状。中医有药食同源之理论, 低FODMAPs饮食的研究为我们提供了新思路, 提示中医食疗对改善IBS症状有一定优势, “药食一体化”可在很大程度上改善和调节患者体质, 从而为恢复IBS患病个体的生理状态提供条件。

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

关键词: 肠易激综合征; 低FODMAPs; 中医药治疗

核心提要: 近年来, 改善肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)症状的饮食疗法广受关注, 低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇饮食即其中之一。中医有药食同源之理论, 两者互参互用, 为食疗干预IBS提供一些新思路。

徐心田, 陆为民. 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2289-2295 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2289.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2289>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是消化系统最常见的疾病之一。IBS的诊断以症状为基础, 主要表现为腹痛、腹泻、排便习惯的改变。虽然临床表现相似, 但IBS发病机制各不相同, 胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、黏膜免疫功能、胆汁酸代谢以

及渗透性均参与其中^[1]。传统一线治疗主要针对患者主诉, 包括非处方类药(如纤维素类、轻泻剂、止泻剂、益生菌和薄荷油)及处方药(如抗抑郁药、解痉药、促分泌药、抗生素类和5-HT₃受体拮抗剂), 前者疗效并不显著^[2], 后者存在不同不良反应。随着发病率的增高, 患者亟需整体性的对策, 近年来, 生活方式和饮食干预的研究逐渐深入。

1 食物与胃肠道症状

根据成分, 医学界通常将食物分为五类, 包括糖类、蛋白质、脂类、维生素和矿物质。美国农业部的分类方式为-水果、蔬菜、谷物、蛋白质食物和奶制品(<http://fnswb01.edc.usda.gov/food-groups/>)。在这些分类中, 一种食物成分和另一种食物成分可能在胃肠道发生相互作用而产生不同结果。众多因素均能影响进食感受, 除食物成分之外, 还有进食量、食物的硬度、进食时间以及宿主微生物菌群和情绪。越来越多的证据^[3-5]表明, 所有胃肠症状发病机制中互有牵涉的因素对胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、渗透性、免疫活性以及神经-内分泌功能均产生影响。

2 食物与IBS

IBS患者临床主诉中进食引发或加重症状(如腹痛、腹胀、胃肠胀气以及餐后腹泻)者不在少数。瑞典研究者^[6]发现, 超过80%的IBS患者症状发作与食物相关。2010年亚洲IBS共识意见^[7]亦强调饮食与IBS症状之间的关系密切, 在亚洲IBS人群中, 患者的症状发作和恶化常在进食后迅速发生, 有28%的IBS患者于15 min内发作, 且其中93%的患者持续时间长达3 h。IBS与进食关系之密切, 严重影响患者生活质量, 62%的患者希望能够了解哪些食物属“忌口”范围^[8]。

食物过敏及食物不耐受是饮食与IBS关系中的两种特殊情况。真正食物过敏引起IBS的情况很少, 而食物不耐受在IBS患者中更常见。西方人群中, 加重IBS症状的两大类食物是乳制品和谷类, 而亚洲人群中乳糖不耐受现象更为常见, 且相较于西方人群, 亚洲人群进食红辣椒和咖喱更可能引发IBS患者消化不良样上腹痛^[7]。尽管小麦的成分尚未知, 但这类谷物是与诱发IBS关系最密切的食物之一^[9]。另一种小麦蛋白——麸质, 如淀粉酶胰蛋白酶

抑制剂和果聚糖, 亦可能引起症状发作或加重, 其中后者属于低可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)^[10]. FODMAPs是难以吸收的短链糖类, 而短链糖类在许多食物成分中都存在, 包括蔬菜和水果, 因此近年来对FODMAPs的研究越来越多, 这有助于我们控制食物引起的IBS发作或加重. 换言之, 我们可以通过剔除食物中的某些成分, 从而采取饮食疗法以达到减轻或控制IBS症状的目的.

3 FODMAPs饮食与IBS

3.1 FODMAPs饮食引起IBS症状的可能机制 FODMAPs是糖类的变异链, 在人体小肠内不能被充分消化, 而在结肠内经微生物发酵产生短链脂肪酸和一些气体, 包括氢气和甲烷^[11]. 一项来自北卡大学的研究^[12]使用无线自动pH胶囊测得, IBS患者小肠的pH值与健康志愿者的数值相近, 但结肠pH值较健康人低, 提示患者和健康人之间结肠的发酵作用不同. 这些观察都和FODMAPs相关, 因为FODMAPs是种难以被消化或吸收且直接发挥渗透作用的糖类, 并在结肠内发酵, 产生短链脂肪酸和气体.

事实上, FODMAPs是一类多样的、能在胃肠道不同部位发挥不同作用的糖类物质. 一项在健康志愿者中的功能磁共振成像研究^[13]发现, 果糖能引起小肠分泌和扩张, 而菊粉则导致气体产生和主要在结肠部的肠腔扩张. 更多较新的研究证实健康志愿者则无类似症状出现. 此外, FODMAPs诱导的肠腔微环境的改变能够影响消化道菌群^[14-16], 也可能影响胆汁酸代谢, 这些都与IBS患者症状的发展相互牵连^[17]. 许多IBS患者存在运动性、运输性和内脏感觉异常及肠腔pH、排泄物含水量改变, 肠腔扩张更可能引发典型症状, 如腹胀、绞痛、胃肠胀气和排便习惯改变等^[18].

3.2 低FODMAPs饮食对IBS的影响 越来越多随机对照试验认为, 低FODMAPs饮食能使1/2到2/3 IBS患者的症状得到改善^[18-20]. 多项研究^[14,18,21-23]一致表明低FODMAPs饮食能使70%排便习惯改变型IBS患者获得疗效. 其中一项观察性研究^[23]表示疗效持续时间平均超过12 mo.

多数IBS患者在开始低FODMAPs饮食后

1-2 wk内显示疗效^[24]. 部分在开始低FODMAPs饮食后数天症状开始改善. 症状改善是生理效果还是安慰剂作用尚不明确. 几周以上的疗程症状改善更加明显. 许多患者开始低FODMAPs饮食后不久就出现反应, 但也有些患者要3-4 wk后才起效. 这对理解低FODMAPs饮食是一把“钝器”尤为重要, 他较适用于对FODMAPs敏感的患者.

此外, 美国最新一项随机对照研究^[25]比较了腹泻型IBS(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)成人患者分别采取低FODMAP饮食与以改良后的国家健康临床优化研究院指南(modified National Institute for Health and Care Excellence guidelines, mNICE)为基础的饮食后的疗效. 在这项试验中, 40%-50%患者表示, 不论采取低FODMAP饮食, 还是以改良后的NICE指南为基础的饮食, IBS-D症状均得以明显缓解. 与mNICE饮食相比, 低FODMAP饮食可显著改善个体的IBS症状, 尤其是疼痛和腹胀. 另一项研究^[26]则评估了IBS患者的生存质量, 这项前瞻性的单中心、单盲试验将92例IBS-D成年患者(其中65例女性; 中年; 42.6岁)随机采取为期4 wk的低FODMAP饮食或改良后的NICE饮食指南(mNICE). 结果显示, 相比传统饮食推荐, 低FODMAP饮食可显著改善IBS-D患者健康相关性生存质量, 包括焦虑及活动障碍.

3.3 IBS患者低FODMAPs饮食策略的安全性 一般来说, IBS患者低FODMAPs饮食在诱导期限限制所有类别FODMAPs, 如有效则4-6 wk后减少限制, 但这样的设计方案还需得到更多研究证实^[27-29]. 广泛性饮食限制或有以下几种风险: (1)低FODMAPs饮食营养充分性较差, 一些患者因饮食中限制乳糖而致钙摄入缺乏. 低FODMAPs饮食减少纤维摄入的前提是在营养师的指导下找到不含小麦源的纤维物质. 对于自我指导改变饮食结构的患者来说, 低FODMAPs饮食的营养充分性尤其需要在大样本中进行评估; (2)饮食改变或有社会心理学风险. 包括对社交人士和外食一族造成困扰, 以及产生健康食品强迫症^[30]; (3)除去症状改善, 减少FODMAPs摄入产生的生理效应或有其他临床意义. 主要影响是肠道菌群改变, 如总细菌丰富度改变和双歧杆菌丰富度相对改变^[14]. 不同FODMAPs成分的饮

■ 相关报道
the Monash University Low FODMAP Diet App可供自我指导改变饮食结构的IBS患者参考, 但需知其中关于FODMAPs的成分说明并不全面, 也不完全适用于亚洲人体质, 仍需以临床医生意见为主.

■创新盘点

本文将国外有关FODMAPs最新研究进展与祖国医学“药食同源”理论相联系, 两者互参互用, 从而为食疗干预IBS提供一些新思路。

食也会改变强产丁酸型梭状杆菌或黏液相关型细菌Akkermansia muciniphila的相对丰富度, 两者皆对健康有益^[15]。对于长期严格限制FODMAPs的IBS患者来说, 这些改变需要引起重视。

3.4 IBS患者低FODMAPs饮食方案的建议及其展望 FODMAPs天然存在于一些食物中, 包括牛奶(乳糖)、芒果和蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、洋葱、大蒜、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类[半乳糖-低聚糖(galactooligosaccharides, GOS)], 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)。肠内配方也常添加FODMAPs形成胰岛素和低聚果糖, 两者的果聚糖和GOS链长不同^[31]。

减少FODMAPs摄入的饮食方案是找到每组食物群中的低FODMAPs部分。同时建议IBS患者采用其他减少FODMAPs摄入的辅助方法, 如在食物中使用乳糖分解酵素或减少口服含乳糖成分的食物, 以及同时摄取葡萄糖和含过量游离果糖的食物^[32]。目前对食物中FODMAPs成分的了解尚不完整且有限, 还需规划详细的食品分析以纠正当前错误的假设并填补许多空白领域^[33-35]。相关内容已经能在某些应用程序获取更新的信息, 如the Monash University Low FODMAP Diet App。同时, 还需从以下几方面完善IBS的饮食疗法:

首先, 鉴于IBS患者低FODMAPs饮食策略的局限性, 临床医生应该指导对低FODMAPs饮食治疗有反应的IBS患者循序渐进引入含FODMAPs食物, 一方面便于分辨何种FODMAPs累积导致症状产生, 抑或由某种特定FODMAPs导致症状出现; 另一方面允许患者放宽食物控制可提高依从性^[36]。

其次, 强调将胃肠营养师并入IBS患者卫生保健团队的重要性, 以确保患者使用的饮食方案在可靠的医学指导下进行。有研究^[20]表明, 对于任何饮食干预, 与专业胃肠营养师合作, 即使是群体培训也能获得较大成效。网络引入和基于app的教学工具提供了多种途径, 可能成为管理IBS患者低FODMAPs饮食新模式;

再者, 生物标志物或用以完善IBS患者的饮食疗法。例如, 通过测量短链脂肪酸或挥发性气体获取改变结果, 从而明确不同饮食干预对IBS患者症状改善程度。近期研究^[16]表明IBS儿童对低FODMAPs饮食产生反应支持了这一可

能性。尽管大多现有研究停留在低FODMAPs后对菌群和发酵作用的影响, 但也有可能这些临床效果和排除蛋白质有关而不是FODMAPs本身(譬如谷物和牛奶的混合食品)^[37]。

4 低FODMAPs饮食改善IBS症状对中医药治疗的启示

4.1 基于“药食同源”理论中医药改善IBS症状 尽管低FODMAPs饮食改善IBS症状的有效性还有待深入探讨, 但其研究暗示了临床治疗IBS正趋向寻求更多自然的、整体的解决方法。在这场转向整体论的巨变中, 医学界自然而然地看向了对治疗IBS、尤其是IBS-D, 具有一定优势的中医药。

《黄帝内经》云: “饮食自倍, 肠胃乃伤”, 若素体虚弱, 劳倦内伤或长期饮食不节, 脾胃受戕, 脾胃虚弱, 运化失司, 则小肠无以分清泌浊, 大肠无以传导变化, 水反为湿, 谷反为滞, 合污而下, 则发生泄泻, 如《素问·脏气法时论》曰: “脾病者……虚则腹满肠鸣, 飧泄食不化。”《景岳全书·泄泻》所说: “泄泻之本, 无不由于脾胃。”^[38]可见脾虚是IBS-D发病之本。

中国历代医家均重视饮食调护。《神农本草经》记载有部分关于治疗泄泻的食物, 山药被列为“补虚、除寒、长肌肉、久食耳目聪明”之上品。李时珍认为“枣为脾之果, 脾病宜食之”, 可见脾虚泄泻可食大枣以治之。《本草纲目》中记载的常用药粥有62方, 其中用于治疗泄泻的有“薏苡仁粥, 除湿热, 利肠胃”; “莲子粉粥, 健脾胃, 止泄痢”。明代《士材三书》中载有莲肉糕, 用莲子肉、茯苓、糯米制成, 主治脾胃虚弱、饮食不化、大便稀溏等^[39]。

故根据“药食同源”理论, IBS-D的具体干预措施集中在以脾虚理论为基础, 选用健脾化湿止泻如山药、薏苡仁、大枣等“药食同源”之品, 以粥为载体长期服用为多。罗荣华等^[40]帮助患者制定可以改善体质和病情的食物, 探讨中医调养和自我管理在改善IBS患者病情的意义, 认为饮食调理一方面可以减少胃肠道对脑部神经的负性反馈, 另一方面可以加强对脏腑的调理, 从而达到更好改善病情的目的。

此外, IBS常可因饮食不节、情志不畅、劳倦过度、感受外寒而诱发或加重, 因此还需

要在生活上谨慎调摄, 防治并举. 尤其应注意饮食有节, 苔腻者不可服用滋腻之品, 阴虚者少食辛辣之物, 脾肾阳虚者不要贪凉饮冷, 大便稀薄者少食粗纤维蔬菜, 平时注意劳逸结合, 保持心情舒畅, 防止外感^[41].

4.2 “药食同源”之品改善IBS症状的相关药理学依据 朱自平等^[42]研究发现薏苡仁75%醇提物可抑制番泻叶性小鼠腹泻, 不抑制蓖麻油性小鼠腹泻和胃肠推进运动, 缓慢促进大鼠胆汁分泌, 为薏苡仁的健脾、益肠胃的中医功效提供了实验依据. 另一项研究^[43]表明, 给大鼠喂饲含5%、20%和40%薏苡仁饲料30 d, 电镜检查显示薏苡仁不损伤肠壁, 也不影响大鼠体质量增加或盲肠pH值, 动物无腹泻和其他异常症状, 却显著提高大鼠盲肠和粪便中短链脂肪酸含量及粪便中乳酸菌数量, 显著减少机会性致病菌数量. 表明薏苡仁有增加肠道有益菌数量和清除有害菌的肠道清理作用. 山药调节胃肠功能的作用亦有其药理学依据. 怀山药水煎剂19.5、39.0 g/kg灌胃给药, 增加利血平致脾虚模型小鼠脑去甲肾上腺素、5-羟色胺^[44]. 山药醇提物5、10 g/kg灌胃给药, 抑制大黄致脾虚模型小鼠胃排空及肠管推进运动; 体外抑制氯化乙酰胆碱及氯化钡引起的离体回肠强直性收缩^[45]. 山药粥(含山药4 g/kg)灌胃给药, 增加食醋致脾虚模型大鼠体质量、摄食量、活动次数、尿D-木糖, 升高体温、改善便糖^[46]. 山药生、制品粗多糖10 g/kg灌胃给药, 抑制大黄致脾虚模型小鼠胃排空及小肠推进^[47].

尽管薏苡仁、山药等“药食同源”之品调节胃肠功能已有一定的药理学依据支撑, 但相关食品的成分及其影响胃肠道生理状态的作用机制尚待进一步明确, 食品安全问题也尚待落实, 譬如山药、薏苡仁的多糖成分是否归为FODMAPs; 薏苡仁油含80%以上不饱和脂肪酸, 其活性的损失和氧化又该如何避免^[48]等.

4.3 药食并举, 提高疗效 陈彤君等^[49]随机设中医调肝理脾通腑法结合饮食治疗组(50例)和聚乙二醇4000对照组(50例)治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBD-C), 对治疗前后的结肠症状问卷表积分疗效评定进行比较, 结果发现治疗组在症状疗效方面有良好的作用, 显著优于西药对照组($P<0.01$). 其中药食同源之品如陈皮理气除满, 半夏曲健脾和胃、消食调中, 槟榔破气消积,

起到通腑作用, 干姜温中为佐药, 以防苦寒伤胃, 诸药合用, 共奏调肝理脾通腑之效. 同时使用燕麦甘缓和, 润肠通便, 而不致滋腻碍胃, 其中所富含的 β -葡聚糖还具有益生元作用, 是治疗便秘型IBS的首选. 枳实消痞丸结合食疗治疗IBD-C临床亦可取得佳效^[50]. 膳食纤维可改善大便干结症状, 纤维素包括可溶性纤维素与不可溶性纤维素两种, 可溶性纤维素制剂如燕麦片、车前草等, 其主要作用是保持粪便中的水分而使大便处于松软状态; 不可溶性纤维素制剂有植物纤维素、木质素等, 其主要作用可增加粪便的量. 药食并举, 常常能提高患者依从性, 更易于达到预期的疗效.

总之, 在整体观念、“药食同源”理论指导下, 中医为IBS提供个体化治疗具有潜在优势. 低FODMAPs饮食作为诸多饮食疗法中的一种, 以及祖国医学中“药食同源”之品的临床有效性及其对胃动力、内脏感觉、脑-肠相互作用、微生物、黏膜免疫功能、胆汁酸代谢以及渗透性等的作用机制尚待深入研究.

5 结论

近年来, 饮食和营养在肠胃病学中的重要性日益得到重视, 已经逐渐成为一门医学专业. 这一趋势的推动者不仅有内科医生和知识分子, 更有普通大众, 为此寻求更多自然的、整体的解决方法应对业已发生的健康问题. 中医药治疗IBS的原则与现代医学从整体论出发关于饮食和行为干预的探讨相契合, 通过饮食干预配合药物及其他疗法, 从很大程度上改善和调节患者体质, 为恢复患病个体的生理状态提供条件, 也为疾病的防治提供一条新途径. 未来有望通过中医辨证施食弥补现代医学饮食干预IBS的不足.

6 参考文献

- 1 Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA* 2015; 313: 949-958 [PMID: 25734736 DOI: 10.1001/jama.2015.0954]
- 2 Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 Suppl 1: S2-S26; quiz S27 [PMID: 25091148 DOI: 10.1038/ajg.2014.187]

应用要点

本文根据现有的FODMAPs相关研究结果, 选择性剔除部分确切引发或加重IBS症状的食物, 同时结合中医食疗进行日常调摄, 整体改善IBS患者胃肠道功能状态. 未来随着临床大样本验证和进一步深入研究, 有望探讨中医辨证施食与现代食疗相结合防治IBS的途径.

■名词解释

可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(FODMAPs): 天然存在于一些食物中, 包括牛奶(乳糖)、芒果和蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、洋葱、大蒜、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类(半乳糖-低聚糖), 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)。

- 3 Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 698-706 [PMID: 23458851 DOI: 10.1038/ajg.2013.24]
- 4 Corley DA, Schuppan D. Food, the immune system, and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2015; 148: 1083-1086 [PMID: 25835098 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.043]
- 5 Spencer M, Chey WD, Eswaran S. Dietary Renaissance in IBS: Has Food Replaced Medications as a Primary Treatment Strategy? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014; 12: 424-440 [PMID: 25219357 DOI: 10.1007/s11938-014-0031-x]
- 6 Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, Bengtsson U, Simré M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634-641 [PMID: 23644955 DOI: 10.1038/ajg.2013.105]
- 7 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M; Asian Neurogastroenterology and Motility Association. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]
- 8 王维达, 方秀才, 柯美云. 饮食在肠易激综合征症状发作和治疗中的作用. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1531-1536
- 9 Golley S, Corsini N, Topping D, Morell M, Mohr P. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr* 2015; 18: 490-499 [PMID: 24739252 DOI: 10.1017/S1368980014000652]
- 10 De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016; 65: 169-178 [PMID: 26078292 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309757]
- 11 Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 707-717 [PMID: 23588241 DOI: 10.1038/ajg.2013.96]
- 12 Ringel-Kulka T, Choi CH, Temas D, Kim A, Maier DM, Scott K, Galanko JA, Ringel Y. Altered Colonic Bacterial Fermentation as a Potential Pathophysiological Factor in Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1339-1346 [PMID: 26303129 DOI: 10.1038/ajg.2015.220]
- 13 Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, Marciani L, Gowland P, Spiller RC. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 110-119 [PMID: 24247211 DOI: 10.1038/ajg.2013.386]
- 14 Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518 [PMID: 22739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]
- 15 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
- 16 Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, Versalovic J, Shulman RJ. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 418-427 [PMID: 26104013 DOI: 10.1111/apt.13286]
- 17 Gibson PR, Varney J, Malakar S, Muir JG. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148: 1158-1174.e4 [PMID: 25680668 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.005]
- 18 Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.e5 [PMID: 24076059 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.046]
- 19 Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simré M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-1407.e2 [PMID: 26255043 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054]
- 20 Whigham L, Joyce T, Harper G, Irving PM, Staudacher HM, Whelan K, Lomer MC. Clinical effectiveness and economic costs of group versus one-to-one education for short-chain fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in the management of irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2015; 28: 687-696 [PMID: 25871564 DOI: 10.1111/jhn.12318]
- 21 Pedersen N, Vegh Z, Burisch J, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Andersen NN, Munkholm P. Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6680-6684 [PMID: 24914395 DOI: 10.3748/wjg.v20.i21.6680]
- 22 Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215-16226 [PMID: 25473176 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16215]
- 23 de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O'Brien LA, Leeper JA, Hebblethwaite CR, Gearry RB. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 895-903 [PMID: 23701141 DOI: 10.1111/ijcp.12128]
- 24 Azpiroz F, Hernandez C, Guyonnet D, Accarino A, Santos J, Malagelada JR, Guarner F. Effect of a low-flatulogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 779-785 [PMID: 24739368 DOI: 10.3945/jn.112.159285]

- 24548289 DOI: 10.1111/nmo.12324]
- 25 Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1824-1832 [PMID: 27725652 DOI: 10.1038/ajg.2016.434]
 - 26 Eswaran S, Chey WD, Jackson K, Pillai S, Chey SW, Han-Markey T. A Diet Low in Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides and Polyols Improves Quality of Life and Reduces Activity Impairment in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 Jun 28. [Epub ahead of print] [PMID: 28668539 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.044]
 - 27 Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, Forné M, Espinós JC, Maria Viver J. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25: 824-831 [PMID: 16410032 DOI: 10.1016/j.clnu.2005.11.010]
 - 28 Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1048-1052 [PMID: 11099057 DOI: 10.1080/003655200451162]
 - 29 Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 583-587 [PMID: 10979349]
 - 30 Koven NS, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 385-394 [PMID: 25733839 DOI: 10.2147/NDT.S61665]
 - 31 Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 4: 25-28 [PMID: 24251699 DOI: 10.1111/jgh.12272]
 - 32 Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 819-834 [PMID: 24830318 DOI: 10.1586/17474124.2014.917956]
 - 33 Muir JG, Shepherd SJ, Rosella O, Rose R, Barrett JS, Gibson PR. Fructan and free fructose content of common Australian vegetables and fruit. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 6619-6627 [PMID: 17625872 DOI: 10.1021/jf070623x]
 - 34 Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem* 2009; 57: 554-565 [PMID: 19123815 DOI: 10.1021/jf802700e]
 - 35 Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 154-176 [PMID: 21332832 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2010.01139.x]
 - 36 Chey WD. Food: The Main Course to Wellness and Illness in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 366-371 [PMID: 26856749 DOI: 10.1038/ajg.2016.12]
 - 37 Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, Bethge J, Böttner M, Klose J, Milla PJ. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.e4 [PMID: 25083606 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.046]
 - 38 陆为民, 徐丹华, 周晓波, 沈洪, 叶柏, 戴路明, 宁丽琴, 曹晶, 陈敏. 徐景藩教授论治腹泻型肠易激综合征的经验. *江苏中医药* 2012; 44: 1-3
 - 39 臧婷婷, 田耀洲. 腹泻型肠易激综合征的饮食干预中西医研究近况. *中国医学创新* 2015; 12: 143-145
 - 40 罗荣华, 蔡玉明, 曾铁辉. 中医调养和自我管理在改善肠易激综合征病情的意义探讨. *当代医学* 2013; 19: 149-151
 - 41 叶柏, 陈静. 国医大师徐景藩教授治疗肠易激综合征临床经验. *中华中医药杂志* 2013; 28: 1746-1748
 - 42 朱自平, 王红武, 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁的消化系统药理研究. *基层中药杂志* 1998; 12: 36-38
 - 43 Chiang W, Cheng Cy, Chiang Mt, Chung KT. Effects of dehulled adlay on the culture count of some microbiota and their metabolism in the gastrointestinal tract of rats. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 829-832 [PMID: 10725158 DOI: 10.1021/jf990473t]
 - 44 陈金秀, 高松颖, 马培志. 怀庆山药对小鼠脑内单胺递质水平的影响. *中国中药杂志* 1998; 23: 53-54
 - 45 李树英, 陈家畅, 苗利军, 梁拥军, 王学超. 山药健脾胃作用的研究. *中药药理与临床* 1994; (1): 19-21
 - 46 彭成, 欧芳春, 罗光宇, 张朝明. 大鼠脾虚造模及山药粥对其影响的实验研究. *成都中医学院学报* 1990; 13: 38-42
 - 47 傅紫琴, 蔡宝昌, 卞长霞, 王明艳. 山药及其麸炒品的多糖成分对脾虚小鼠胃肠功能的影响. *药学与临床研究* 2008; 16: 181-183
 - 48 胡少华, 肖小年, 易醒, 张建平. 薏苡仁的研究新进展. *时珍国医国药* 2009; 20: 1059-1060
 - 49 陈彤君, 朱叶珊, 褚志敏, 蔡春江, 石志敏, 赵红伟. 调肝理脾通腑法配合饮食疗法治疗便秘型肠易激综合征50例. *陕西中医* 2010; 31: 1148-1149
 - 50 苏月嫻. 枳实消痞丸配合饮食治疗便秘型肠易激综合征(脾虚气滞证)的临床观察. 成都: 成都中医药大学, 2014

同行评价

本文由FODMAPs饮食与IBS相关性研究联想到中医“药食同源”理论, 阐发食疗可能在治疗IBS中发挥重要作用, 从而为食疗干预IBS提供了一些新思路, 具有较好的科学意义。

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响

傅淑君, 季向荣

背景资料

腰椎间盘突出症是临床常见病,病情严重者需要采取手术治疗。但是手术后会出现不同程度的胃肠功能障碍,如食欲减退、腹胀、便秘等,不利于患者恢复。因此,实施合理的护理干预非常有必要。

傅淑君, 季向荣, 义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

傅淑君, 主管护师, 主要从事临床骨科护理工作。

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项基金, No. 320-2745-16-173.

作者贡献分布: 本文写作、数据统计、实施过程主要由傅淑君完成; 季向荣参与课题指导。

通讯作者: 傅淑君, 主管护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院. zyjwztw@163.com

收稿日期: 2017-07-03

修回日期: 2017-07-28

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-08

Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation

Shu-Jun Fu, Xiang-Rong Ji

Shu-Jun Fu, Xiang-Rong Ji, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Supported by: Wu Ben-Ping Medical Foundation Clinical Research Special Fund Funding Project, No. 320-2745-16-173.

Correspondence to: Shu-Jun Fu, Nurse-in-Charge, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zyjwztw@163.com

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-07-28

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-08

同行评议者

吉建华, 副主任护师, 昆明医科大学第一附属医院; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

Abstract

AIM

To observe the effect of traditional Chinese medicine (TCM)-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation.

METHODS

Eighty patients who underwent surgery for lumbar disc prolapse from February 2015 to April 2017 at the Central Hospital of Yiwu City were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 40 cases in each group. Both groups were given routine nursing, and the observation group was additionally given TCM-based nursing intervention.

RESULTS

Times to disappearance of abdominal distention, anal exhaust, and defecation were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the scores before intervention, the Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) scores were significantly lower after intervention in both groups ($P < 0.05$). After intervention, SAS and SDS scores were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Compared with the scores before intervention, Visual Analogue Scale (VAS) scores at 1 and 2 wk after intervention were significantly lower in both groups ($P < 0.05$), and the decrease was significantly better in the observation group than in the

control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

TCM-based nursing intervention can improve gastrointestinal function, and reduce anxiety, depression, and postoperative pain in patients after surgery for lumbar disc herniation.

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

Key Words: TCM-based nursing intervention; Lumbar disc herniation; Gastrointestinal function; Psychological score; Pain score

Fu SJ, Ji XR. Effect of traditional Chinese medicine-based nursing intervention on gastrointestinal function, psychological mood, and pain in patients after surgery for lumbar disc herniation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2296-2300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2296>

摘要

目的

观察中医护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响分析。

方法

选取2015-02/2017-04在义乌市中心医院住院的腰椎间盘突出症术后患者80例, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例, 对照组进行常规护理, 观察组在对照组基础上进行中医护理干预。

结果

干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与干预前比较, 2组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。干预1、2 wk视觉模拟评分均较干预前明显下降($P < 0.05$); 观察组干预1、2 wk后明显优于对照组($P < 0.05$)。

结论

中医护理干预能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分。

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

关键词: 中医护理干预; 腰椎间盘突出症; 胃肠功能; 心理评分; 疼痛评分

核心提要: 本文通过中西医结合护理干预来改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分, 值得临床护理借鉴。

傅淑君, 季向荣. 中西医结合护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能、心理情绪和疼痛的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2296-2300 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2296.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2296>

0 引言

腰椎间盘突出症是临床常见病, 多见于中老年人, 主要由椎间盘变性, 纤维环破裂, 髓核突出刺激或压迫神经根、马尾神经的一种综合征^[1]。腰突严重者, 需要采取手术治疗。但是手术后会不同出现不同程度的胃肠功能障碍, 不利于患者恢复。有研究^[2]表明, 腰突术后胃肠功能障碍最常表现的症状是食欲减退、腹胀、便秘等。因此如何预防腰突术后患者胃肠道功能障碍是骨科医护人员关注的重要问题。本研究采用中医护理干预对腰椎间盘突出症术后患者胃肠功能进行干预, 旨在提高护理疗效, 降低术后患者负面情绪和减少疼痛程度。现总结如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-02/2017-04在义乌市中心医院住院的腰椎间盘突出症术后患者80例, 按照住院顺序编号, 采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各40例, 对照组男25例, 女15例; 年龄43-77岁, 平均年龄59.6岁 \pm 12.4岁; 病程2-8年, 平均病程5.4年 \pm 2.7年; 病变部位L₄₋₅突出22例, L₅/S₁突出18例; 左侧突出16例, 右侧突出18例, 中央型突出6例。观察组中男26例, 女14例; 年龄44-78岁, 平均年龄58.4岁 \pm 12.3岁; 病程3-9年, 平均病程5.5年 \pm 2.8年; 病变部位L₄₋₅突出24例, L₅/S₁突出16例; 左侧突出14例, 右侧突出18例, 中央型突出8例。2组患者性别、年龄、病程、病变部位及椎间盘突出类型等一般资料经统计学分析, 差异无显著性($P > 0.05$), 具有可比性。诊断均符合《脊柱外科学(第2版)》^[3]中的标准, 且均行手术治疗。

■ 研究前沿

目前关于腰突术后的护理干预报道较多, 但是通过中西医结合护理干预较少, 本研究通过中西医结合对腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的胃肠功能、心理情绪和术后疼痛进行护理干预, 疗效明显。

■ 相关报道

黄芳等研究报道, 通过中医护理干预后能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后患者的护理效果, 促进患者恢复。

■ 创新盘点

通过中医护理来丰富腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗后患者的护理内容, 提高护理效果, 对临床护理深入研究有一定的使用价值。

表 1 2组患者胃肠功能情况比较 (n = 40, mean ± SD, h)

分组	腹胀时间	排气时间	排便时间
对照组	36.8 ± 6.5	43.8 ± 7.2	39.1 ± 4.3
观察组	22.3 ± 5.1 ^a	24.3 ± 6.3 ^a	20.6 ± 3.9 ^a
t值	2.465	3.891	3.679
P值	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 对照组.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合上述诊断标准者; (2)年龄43-78岁者; (3)均签署知情同意书者; (4)对本研究依从性好. 排除标准: (1)不适宜行手术者; (2)严重心肝肾功能不全及恶性肿瘤疾病者; (3)有手术禁忌病症者; (4)中途退出、转院治疗者或参加其他研究者; (5)服用胃肠动力药物或其他促排便者; (6)有精神或神经系统疾病者.

1.2.2 分组与护理: (1)对照组给予椎间孔镜下手术治疗和常规护理. 手术治疗按照手术方案进行操作, 如常规麻醉、穿刺、椎间盘摘除、缝合伤口等. 常规护理给予生命体征护理, 术后局部护理, 如碘伏擦洗、换药等, 心理护理, 如有耐心开导安抚患者, 积极配合治疗会尽早康复, 饮食护理要求忌辛辣刺激食物, 以清淡为主, 用药护理要求患者正确口服止痛药、出院指导等护理; (2)观察组在对照组基础上行中医护理干预. 方法如下: (1)情志护理. 护理人员通过讲笑话、做可爱表情、姿势等方式取悦患者, 以减轻患者的疼痛, 改善害怕和焦虑、抑郁等心理变化. 因此, 进行情志护理尤为必要, 如思可用怒情绪进行治疗, 恐可用思情绪改善等, 从而调节患者心理情绪; (2)饮食干预. 对于寒湿症者以热性饮食水果为主, 如羊肉、樱桃、干姜、桔子等; 对于气滞血瘀者, 多食山楂、桃仁、醋等; 对于肝肾亏虚者, 多食羊肉、动物内脏、骨头汤、桂圆、枸杞等; (3)生活起居. 护士要求患者在日常生活中要注意随季节变化采取保暖措施, 避免阴冷潮湿的生活和工作环境. 鼓励患者多晒太阳, “阳气者, 精则养神, 柔则养筋”, 通过吸收自然界阳气辅助机体阳气, 祛除体内寒湿之邪. 除此, 护士还要多叮嘱患者采取正确的坐卧位, 避免姿势不良; (4)熏蒸护理. 结合腰突患者发病因素, 护士可以给予热性和活血化瘀中药熏蒸疗法, 如秦

芎、丹参、红花等. 将中药煎煮后盛入保温桶中, 待温度适宜后将肢体置于桶上熏蒸, 可改善肢体血液循环, 通络止痛. 术后第2天开始熏蒸, 1次/d, 30 min/次; (5)中医康复运动干预. 术后要求患者平卧2-3 h即可下床轻微活动, 最好佩戴硬性腰围保护1-2 wk. 术后早期指导患者进行腰、腿部肌肉锻炼, 改善血液循环, 增强骶棘肌韧带的力量, 如采取腰背肌功能训练、太极拳训练、慢走、骑车、游泳等适量运动. 2次/d, 30 min/次; (6)穴位按压. 按压穴位可以改善经络气血的运行和减缓疼痛. 护士可以对患者进行穴位柔和按压, 如肾俞、腰俞、委中、阿是穴等, 每穴按压2-3 min, 1次/d.

1.2.3 观察指标与评定标准: 观察2组患者胃肠功能情况、心理情绪评分和疼痛评分情况. 心理评分采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)^[4]评分. SAS和SDS均由20个评分项目组成, 评分越高, 表明焦虑、抑郁状态越严重; 疼痛评分采用视觉模拟法(visual analogue score, VAS)^[5], 无痛: 0分; 轻度痛: 1-3分; 中度痛: 4-7分; 剧痛: 8-10分.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 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为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者胃肠功能情况比较 干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 与干预前比较, 2组SAS、SDS评分均明显降低, 差异有统计学意义(P<0.05); 且观察组干预后SAS、SDS评分明显低于对照组(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者术后VAS评分比较 干预1、2 wk后

表 2 2组患者焦虑、抑郁量表评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	SAS		SDS	
	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	61.23 \pm 7.49	46.58 \pm 6.68 ^a	57.46 \pm 7.24	47.56 \pm 6.48 ^a
观察组	62.41 \pm 7.73	35.92 \pm 5.92 ^{bc}	58.31 \pm 7.18	36.74 \pm 6.03 ^{bc}
<i>t</i> 值	0.681	6.544	0.357	4.396
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预后. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

表 3 2组患者干预前后VAS评分比较 ($n = 40$, mean \pm SD, 分)

分组	干预前	干预1 wk	干预2 wk
对照组	7.85 \pm 2.65	5.49 \pm 2.27 ^a	3.84 \pm 1.22 ^a
观察组	7.94 \pm 2.72	4.13 \pm 2.11 ^{bc}	2.06 \pm 1.13 ^{bc}
<i>t</i> 值	1.288	2.249	2.021
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

^a $P < 0.05$ vs 干预前; ^c $P < 0.05$ vs 对照组干预1、2 wk后. VAS: 视觉模拟法.

2组VAS评分均较干预前明显下降($P < 0.05$); 且观察组干预1、2 wk后明显优于对照组($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

胃肠道功能障碍是腰突术后患者最常见的并发症之一. 由于手术时麻醉药物的使用, 对胃肠道蠕动功能有抑制作用, 从而出现腹胀、腹痛等症状. 另外, 由于手术的应激作用, 会导致胃肠道缺血缺氧也会引起胃肠道功能紊乱^[6]. 有文献报道, 腰椎术后腹胀发生率为44%-88%^[7], 主要是由手术创伤、麻醉、术后卧床及精神因素等多种原因造成肠内源性运动活性的神经性抑制和肠道有效推进性蠕动消失, 导致肠蠕动减慢, 出现胃肠道功能障碍症状^[8]. 长时间的胃肠道功能受到抑制, 容易发生胃肠黏膜屏障受损, 进一步加重胃肠道功能障碍^[9]. 再加上腰椎术后患者长时间卧床, 胃肠蠕动功能减弱, 提肛肌和肛门括约肌松弛无力, 使粪便滞留于肠腔内, 大量有毒物质刺激肠黏膜, 黏膜功能减弱. 长期的胃肠道功能障碍将会引起患者多种并发症的出现, 如焦虑、抑郁等. 因此采取合理的护理干预非常重要.

本研究通过中医情志护理、饮食护理、生活起居、中药熏蒸护理、中医康复运动干预及穴位按压等对腰椎间盘突出症术后患者

胃肠道功能障碍, 心理情绪和疼痛进行了护理干预. 结果表明, 干预后观察组腹胀时间、排气时间和排便时间均短于对照组($P < 0.05$). 同时通过情志护理能降低患者内心焦虑、抑郁等负面心理情绪评分, 明显低于对照组($P < 0.05$); 对患者术后VAS评分也明显下降($P < 0.05$). 情志因素对疾病的恢复和预后具有重要影响, 郁结的情志容易损伤脏腑导致气机阻滞, 内耗气血, 致使濡养筋骨作用减弱, 故通过调节情志因素改善患者焦虑、抑郁等负面心理来提高腰突疗效, 减轻腰腿疼痛的症状^[9]. 术后患者的饮食安排和生活起居对患者恢复非常重要, 合理的饮食安排和生活起居能促进疾病早日康复, 尤其通过结合辨证施护进行饮食护理能促进术后伤口的恢复, 如寒湿明显者, 可多进食羊肉等热性之品. 辨证和施护是相互联系不可分割的, 是中医护理的精华, 同时通过辨证采用中药进行熏蒸护理, 能明显改善患者疗效和减少疾病负面情况的发生^[10,11]. 在日常生活中, 尽可能避免与疾病诱因相关的环境因素. 当然术后疾病的康复功能训练也非常重要, 通过功能训练可以舒筋活络, 促进血液的流通, 减体内气机的郁结和疼痛的发生^[12,13]. 因此与常规护理相比, 中医护理有着独特优势, 能体现针对性的辨证施护干预^[14,15].

总之, 中医护理干预能提高腰椎间盘突出

应用要点

中医护理干预能改善腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗后患者的腹胀、排气、排便情况, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分.

■同行评价

本文把中医护理引入到该类患者的护理中, 有一定的创新性。

症椎间孔镜治疗术后患者的临床疗效, 降低患者焦虑、抑郁心理变化和术后疼痛评分。

4 参考文献

- 1 Zhang Y, Tang S, Chen G, Liu Y. Chinese massage combined with core stability exercises for nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2015; 23: 1-6 [PMID: 25637146 DOI: 10.1016/j.ctim.2014.12.005]
- 2 赵冬梅, 阮海军. 三维正脊复位治疗腰椎间盘突出症的预见性护理. *中医正骨* 2014; 26: 72-73
- 3 胡有谷, 党耕町, 唐天驯. 脊柱外科学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1453
- 4 方积乾. 生存质量测定方法及应用. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 28-30
- 5 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
- 6 阿布力米提·居马, 吐尔逊江·买提努尔, 艾力江·吾斯满, 阿布拉江·艾木都拉. 腹部手术后胃肠功

- 7 能紊乱的研究现状. *中国医药* 2016; 11: 618-621
- 8 张玉梅, 陆海华, 梅芳瑞. 胸腰椎术后胃肠功能紊乱的研究进展. *中国矫形外科杂志* 2007; 15: 1230-232
- 9 张平平, 谈瑜, 刘吾婷. 早期护理干预对全麻腰椎术后患者腹胀的影响. *安徽医学* 2014; 35: 844-845
- 10 戈阳华. 腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后的中医护理. *中国中医药现代远程教育* 2014; 12: 106-107
- 11 陈广秀, 郑雪芳, 张红. 多层次护理需求的手术全期护理在腰椎间盘突出症经皮椎间孔镜治疗病人中的应用. *全科护理* 2016; 14: 130-132
- 12 黄芳, 鲍朝辉. 中医综合护理在经皮椎间孔镜术后护理中的临床观察. *中国医药指南* 2016; 14: 248-248
- 13 杨爱玲, 周云仙, 庞清江, 范丽霞, 单亚唯, 刘江涛. 椎间孔镜治疗老年患者腰椎间盘突出症的早期康复护理效果. *现代实用医学* 2016; 28: 262-263
- 14 闫晓, 张慧琴, 常雪均. 经皮椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症的护理经验. *中西医结合护理杂志* 2016; 2: 126
- 15 陈昊. 腰椎间盘突出症椎间孔镜治疗术后的中医护理干预. *吉林医学* 2011; 32: 7176-7177
- 16 黄芳. 椎间孔镜靶向技术治疗腰椎间盘突出症术后的中医综合护理. *中医临床研究* 2014; 6: 90

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, 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。

微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用

杨群英, 楼莲青

杨群英, 楼莲青, 义乌市中心医院 浙江省义乌市 322000

杨群英, 副主任护师, 主要从事临床疾病的护理.

作者贡献分布: 本文写作、数据统计、实施过程主要由杨群英完成; 楼莲青参与课题指导.

通讯作者: 杨群英, 副主任护师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院. yangqunyingyiwu@126.com
电话: 0579-85209619

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-28

接受日期: 2017-08-01

在线出版日期: 2017-09-08

Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis

Qun-Ying Yang, Lian-Qing Lou

Qun-Ying Yang, Lian-Qing Lou, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qun-Ying Yang, Associate Chief Nurse, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. yangqunyingyiwu@126.com

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-28

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-08

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients

with hepatitis B cirrhosis.

METHODS

One hundred and twenty patients with hepatitis B cirrhosis hospitalized from October 2014 to February 2017 at our hospital were randomly divided into either a control group ($n = 60$) or an observation group ($n = 60$). Both groups were given traditional healthy education, and the observation group was additionally given platform-based continuity nursing. The quality of life, self-care ability and psychological mood changes were assessed and compared between the two groups.

RESULTS

After nursing intervention, abdominal symptoms, fatigue, systemic symptoms, activity ability, and emotional score of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). Self-concept, self-responsibility, self-care skills, health knowledge level, and total score were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The scores of SAS and SDS in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

WeChat platform-based continuity nursing can improve the quality of life and self-care ability and reduce anxiety and depression scores in patients with hepatitis B cirrhosis.

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

背景资料

乙型肝炎病毒感染机体后可损伤肝细胞, 分泌炎症因子, 进而激活肝星状细胞, 导致大量细胞外基质过度沉积形成肝纤维化, 或肝硬化的发生, 严重者将影响患者的生活质量和心理情绪.

同行评议者

江萍, 主任护师, 上海市浦东新区人民医院; 肖爽, 讲师, 重庆医科大学附属第一医院

■ 相关报道

据世界卫生组织报道, 全球乙型肝炎病毒的慢性感染者约2.4亿例, 每年约有65万人死于乙型肝炎相关的并发症。

Key Words: WeChat platform; Continuing nursing; Health education; Hepatitis B cirrhosis; Quality of life

Yang QY, Lou LQ. Clinical effects of WeChat platform-based continuity nursing in patients with hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2301-2305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2301>

摘要

目的

观察微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者应用分析。

方法

选取2014-10/2017-02在义乌市中心医院感染科住院的120例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 按照出院时间顺序, 随机分为对照组和观察组各60例。对照组给予传统的健康教育, 观察组在对照组基础上通过微信平台实施延续性护理管理。观察2组患者出院3 mo的生活质量、自我护理能力和心理情绪变化。

结果

通过微信平台实施延续性护理管理干预后, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组($P<0.05$); 且观察组自我概念、自我责任感、自我护理技能、健康知识水平及总分均高于对照组($P<0.05$); 观察组焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分均低于对照组($P<0.05$)。

结论

基于微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者SAS、SDS评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用。

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

关键词: 微信平台; 延续性护理管理; 健康教育; 乙型肝炎肝硬化; 生活质量

核心提要: 本文通过微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用。

杨群英, 楼莲青. 微信平台延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化出院患者的应用. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2301-2305 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2301.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2301>

0 引言

乙型肝炎病毒是引起肝硬化的主要原因之一。乙型肝炎病毒感染机体后可损伤肝细胞, 分泌炎症因子, 进而激活肝星状细胞, 导致大量细胞外基质过度沉积形成肝纤维化, 或肝硬化的发生。据世界卫生组织报道^[1], 全球乙型肝炎病毒的慢性感染者约2.4亿例, 每年约有65万人死于乙型肝炎相关的并发症。我们从事感染科肝病护理工作, 发现很多患者对疾病相关知识的不了解对疾病的恢复是一个不利因素。患者对健康知识的缺乏不仅是导致疾病传播的重要原因, 也是造成肝硬化患者病情进展、迁延、加重, 生活质量下降的重要因素^[2]。近年来, 随着通信技术的快速发展, 人与人之间的交流方式也发生了很多变化, 而微信平台对交流作出的贡献已经得到人们的认可和普及^[3]。因此, 我们通过微信平台采用延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化患者进行干预, 疗效满意。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2014-10/2017-02在义乌市中心医院感染科住院的120例乙型肝炎肝硬化出院患者作为研究对象, 按照出院时间顺序, 随机分为对照组和观察组各60例。对照组男36例, 女24例, 年龄38-62岁, 平均年龄为53.8岁 \pm 9.4岁; 病程3-8年, 平均病程5.3年 \pm 2.6年; 文化程度: 小学14例, 初中18例, 高中及以上28例。观察组男35例, 女25例, 年龄40-64岁, 平均年龄为54.6岁 \pm 9.1岁; 病程3-9年, 平均病程为5.5年 \pm 2.7年; 文化程度: 小学13例, 初中17例, 高中及以上30例。2组年龄、性别、文化程度、病程等资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 诊断、纳入与排除标准: 诊断标准: 均符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》中“乙型肝炎肝硬化”诊断标准^[4]。纳入标准: (1)符合上述诊断标准; (2)年龄38-64岁; (3)自理能力Basether指数90分以上; (4)熟练使用手机微信

表 1 2组患者出院3 mo生活治疗比较 ($n = 60$, mean \pm SD, 分)

分组	腹部症状	乏力	系统症状	活动能力	情感
对照组	13.98 \pm 2.14	22.48 \pm 2.83	21.31 \pm 2.46	13.92 \pm 1.87	34.98 \pm 3.82
观察组	19.13 \pm 2.03 ^a	29.56 \pm 2.71 ^a	28.54 \pm 2.29 ^a	19.02 \pm 2.03 ^a	42.56 \pm 4.12 ^a
<i>t</i> 值	8.356	7.854	5.032	6.984	9.945
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

或微信网页版者; (5)均知情同意, 且愿意参与填写调查问卷者; (6)通过医院伦理委员会同意者. 排除标准: (1)非乙型肝炎肝硬化者; (2)严重心肾疾病者及恶性肿瘤疾病者; (3)文盲者, 或不会使用微信者; (4)中途退出、或接受其他试验研究者.

1.2.2 分组与护理: 对照组: 出院时责任护士对患者分发健康知识宣教卡片, 同时要求患者能多通过网络或电视等途径获取疾病相关知识. 叮嘱患者按时服药, 保证充足休息和合理饮食, 必要时定期复查肝功能指标. 忌过度劳累. 出院后责任护士电话随访一次, 以详细询问病情和用药、饮食等情况, 温馨的呵护和耐心的开导也是必不可少的. 观察组: 在对照组基础上通过建立微信平台采取延续性护理管理. 具体如下: (1)微信主要具有群体推送、自动回复、一对一交流、群发助手4个方面的功能. 以其方便、灵活、简单、快捷等特点, 入院时由擅于编辑微信或使用微信网页版的责任护士建立微信群, 邀请乙型肝炎肝硬化患者和课题人员加群. 课题护士可以制定群公告, 禁止任何人在群内做广告或拉动力人员帮助投票等活动; (2)责任护士记录自己管理的患者用药情况、疾病情况、心理情绪及各种检查情况, 以备在微信群内针对性的回答患者; (3)出院后课题护士可以通过微信群定期强化乙型肝炎肝硬化疾病的健康知识宣传教育, 介绍乙型肝炎的传播途径与防护、肝硬化饮食指导等基本知识. 有条件或能力者可从网上搜集相关简短动画视频在微信群定期播放, 以增加患者吸引力和关注度; (4)熟悉使用电脑的责任护士可以通过微信电脑版编辑乙型肝炎肝硬化用药注意事项、定期复查肝功能和肝病常用辅助检查, 对检查的结果帮助解答. 责任护士可以将常见的问题整理编辑好定期发送; (5)责任护士可以通过微信群鼓励患者之间相关沟通交流和开导, 患者

之间也可以相互探讨疾病方面的知识, 把疗效好的方法相互传递, 大家共同战胜疾病. 责任护士每天早晨定期发送问候语或问候图片, 时刻让患者意识到医护人员的关心; 定期发送心理健康、情绪调节等方面的知识, 开导患者, 使患者心情愉悦. 患者之间也可以分享开心的事情.

1.2.3 观察指标与评价方法: 观察2组患者出院3 mo的生活质量、自我护理能力和心理情绪情况. 2组患者均同意在出院3 mo返院复查时接受问卷调查. (1)生活质量评价采用中文版慢性肝病问卷评定^[5], 包括腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感共5个维度24个问题, 每个问题采用Likert 7级计分法, 得分越高说明生活质量越高; (2)自我护理能力评价采用自我护理能力测定量表进行评定^[5], 包括自我概念、自我责护感、自我护理技能、健康知识水平共有43个条目, 每个项目采用Likert 5级进行计分, 其中有11个反向项目, 需进行分数换算, 得分越高说明自护能力越强; (3)心理情绪采用Zung焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评定焦虑、抑郁状态^[6]. 评分越高焦虑、抑郁程度越重.

统计学处理 采用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean \pm 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组患者出院3 mo后生活质量比较 通过微信平台干预后, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表1).

2.2 2组患者出院3 mo自我护理能力 通过微信平台干预后, 观察组自我概念、自我责护感、自我护理技能、健康知识水平及总分均高于

应用要点

通过微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用.

■ 同行评价

本文研究的内容是切合目前互联网+医疗及延续护理的热门主题, 有一定临床借鉴意义. 该文章在研究思路逻辑清楚, 研究步骤可行, 符合伦理要求.

表 2 2组患者出院3 mo自我护理能力比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	自我概念	自我责护感	自我护理技能	健康知识水平	总分
对照组	15.78 ± 3.25	11.86 ± 2.96	24.37 ± 3.84	47.19 ± 4.32	94.32 ± 6.43
观察组	26.32 ± 3.12 ^a	17.82 ± 2.73 ^a	38.12 ± 3.79 ^a	63.27 ± 4.51 ^a	142.56 ± 7.08 ^a
t值	12.934	8.354	13.877	18.683	26.385
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 对照组.

表 3 2组患者焦虑、抑郁评分比较 (n = 60, mean ± SD, 分)

分组	SAS	SDS
对照组	48.63 ± 6.72	49.83 ± 5.64
观察组	36.79 ± 5.91 ^a	40.81 ± 4.76 ^a
t值	11.763	12.023
P值	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 对照组. SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表.

对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2).

2.3 2组患者出院3 mo SAS、SDS评分比较 通过微信平台干预后, 观察组SAS、SDS评分均低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05, 表3).

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是乙型肝炎最常见的并发症之一, 早期抗病毒治疗能有效干预肝硬化的发生发展. 但是由于乙型肝炎我国发病率较高, 每年有100余万的新发乙型肝炎患者, 由于治疗不当或延误治疗, 最终导致肝脏弥漫性病变, 肝星状细胞活化, 假小叶形成, 发展为肝硬化. 研究表明, 乙型肝炎肝硬化病程迁延难愈, 容易复发, 积极合理的健康宣教可有效减缓肝硬化疾病的进程, 提高患者生活质量, 降低再入院率. 如何有效保证健康宣教的实施, 是护理人员所关注的重要问题. 随着大数据时代和信息社会的到来, 微信已经成为人们交流的重要通信工具, 微信可以视频聊天, 可以播放视频、音乐、图片等内容. 因此将微信平台应用于乙型肝炎肝硬化的护理管理方式对改善患者的生活质量和护理能力具有重要意义.

本研究通过微信平台采用延续性护理管理对乙型肝炎肝硬化患者进行干预^[7,8], 结果表明, 观察组腹部症状、乏力、系统症状、活动能力、情感评分均高于对照组(P<0.05); 且观察组自我概念、自我责护感、自我护理

技能、健康知识水平及总分均高于对照组(P<0.05); 观察组SAS、SDS评分均低于对照组(P<0.05). 可见微信平台管理的重要性. 如今随着经济条件的提高, 手机已经人人具备, 手机微信能方便患者之间的交流和沟通, 并随时、随地动态观察微信平台的信息, 寓学于乐, 方便患者全面了解各种信息^[9]. 通过微信, 使患者直接方便沟通交流, 患者之间的关系也亲密无间, 相互鼓励, 共同战胜疾病^[10]. 同时, 也容易拉近护患关系, 方便患者随时在微信群向患者提问, 减少去医院的次数, 方便患者在家就医, 减少诸多矛盾^[11,12], 提高患者生活质量. 对护理工作也给予高度的认可和评价, 使护士获得了更高的职业认同感和价值感^[13,14], 在一定程度上也促进了护士直接的交流沟通学习, 不仅提高自身专科护理知识水平, 也提高了护士的职业素养和道德水准^[15].

总之, 基于微信平台采用延续性护理管理能提高乙型肝炎肝硬化患者的生活质量和自我护理能力, 同时降低患者焦虑、抑郁评分, 对乙型肝炎肝硬化患者的身体康复有积极作用.

4 参考文献

- 1 张国民, 孙校金, 王富珍, 郑徽, 龚晓红, 缪宁, 贾元熙. 中国18~59岁人群乙型病毒性肝炎流行病学特征分析及乙型肝炎疫苗免疫策略探讨. 中国疫苗和免疫 2013; 19: 266-270
- 2 Chan KS, Li HC, Chan SW, Lopez V. Herth hope index: psychometric testing of the Chinese version. J Adv Nurs 2012; 68: 2079-2085 [PMID: 22111952 DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05887.x]
- 3 胡竹芳, 万承贤, 徐璐, 黄英. 运用微信对强直性脊柱炎出院患者行延续护理的效果. 中华护理杂志 2015; 50: 175-178
- 4 王贵强, 王福生, 成军, 任红, 庄辉, 孙剑, 李杰. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版). 中华实验和临床感染杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
- 5 王莹莹. 微信健康教育方式在慢性肝病护理中的运用研究. 中国卫生标准管理 2017; 8: 140-143
- 6 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生出版社, 1999: 235-237
- 7 毕春晖, 刘素莲, 谭霞, 马兆玲. 延续护理对经皮冠

- 状动脉支架植入术后患者自我护理能力和健康行为的影响. 中华护理杂志 2013; 48: 503-506
- 8 崔丽艳, 丁淑贞. 出院患者延续护理的研究现状及进展. 护理实践与研究 2016; 13: 31-33
- 9 Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 512-518 [PMID: 25869468 DOI: 10.1002/jhbp.245]
- 10 黄邵薇. 基于微信平台的延续性护理干预对肝癌病人自我护理能力和睡眠的影响. 全科护理 2016; 14: 2067-2069
- 11 吕云霞, 陈琪尔, 谭坚铃. 门诊乙型病毒性肝炎肝硬化患者自我护理能力及影响因素研究. 护理学报 2013; 20: 21-23
- 12 禹艳群, 刘怡素, 杨义江. 延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者心理状态的影响. 海南医学 2015; 12: 1867-1868
- 13 郭文娟. 微信在乙型肝炎肝硬化患者延伸护理中的应用效果. 中医临床研究 2016; 8: 78-81
- 14 杨建梅, 黄冬梅. 延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者遵医依从性及生活质量的影响与意义. 临床医药文献杂志(电子版) 2016; 3: 7423-7424
- 15 李俊秋, 贾永芬. 探讨延伸护理对乙型肝炎肝硬化患者遵医行为及病情的影响. 中国继续医学教育 2016; 8: 212-214

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。

超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义

张含君

背景资料

乙型肝炎肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一,随着病情的加重,引起门静脉高压症,进而出现食管静脉曲张破裂,导致上消化道出血。脾切除后能明显缓解门脉高压症情况,通过超声检测门静脉和肝固有动脉血流参数变化对评估临床疗效有重要意义。

张含君, 义乌市中心医院超声科 浙江省义乌市 322000

张含君, 主管技师, 主要从事临床超声工作。

作者贡献分布: 本文由张含君独立完成。

通讯作者: 张含君, 主管技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院超声科。14333771@qq.com

收稿日期: 2017-07-01

修回日期: 2017-07-14

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-08

Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis

Han-Jun Zhang

Han-Jun Zhang, Department of Ultrasonography, Central Hospital of Yiwu City, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Han-Jun Zhang, Technician-in-Charge, Department of Ultrasonography, Central Hospital of Yiwu City, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 14333771@qq.com

Received: 2017-07-01

Revised: 2017-07-14

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-08

Abstract

AIM

To detect the hemodynamic changes in the

portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis by color Doppler ultrasound.

METHODS

Seventy patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis who underwent splenectomy from June 2015 to April 2017 at the Central Hospital of Yiwu City were included. All patients underwent color Doppler ultrasound examinations before and 1 and 4 wk after surgery to observe the changes in the inner diameter, peak systolic velocity, end-diastolic velocity, and resistance index of the portal vein and proper hepatic artery.

RESULTS

Postoperatively, the inner diameter, peak systolic velocity, end-diastolic velocity, and resistance index of the portal vein significantly decreased compared with preoperative values ($P < 0.05$ for all), and the changes were more significant at postoperative 4 wk than at postoperative 1 wk ($P < 0.05$ for all). The postoperative inner diameter, peak systolic velocity, and end-diastolic velocity of the proper hepatic artery significantly increased ($P < 0.05$ for all), but resistance index significantly decreased ($P < 0.05$) compared with preoperative values, and the changes were more significant at postoperative 4 wk than at postoperative 1 wk ($P < 0.05$ for all).

CONCLUSION

Color Doppler ultrasound allows for real-time, dynamic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery

同行评议者

李健丁, 教授, 山西医科大学第一医院放射科CT室;
王学梅, 教授, 中国医科大学附属第一医院超声科

in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis.

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

Key Words: Hepatitis B cirrhosis; Portal hypertension; Splenectomy; Portal vein; Proper hepatic artery; Hemodynamics

Zhang HJ. Ultrasonographic detection of hemodynamic changes in the portal vein and proper hepatic artery in patients with portal hypertension due to hepatitis B cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2306-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2306>

摘要

目的

通过彩色超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化情况。

方法

选择2015-06/2017-04在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 均需行脾脏切除术, 分别在术前、术后1、4 wk采用彩色多普勒超声观察肝脏门静脉和固有动脉的内径变化、收缩期峰值流速、舒张末期流速、阻力指数等变化情况。

结果

术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均 $P<0.05$), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均 $P<0.05$)。术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速均较术前增加(均 $P<0.05$), 而阻力指数较术前下降(均 $P<0.05$), 且术后4 wk变化明显于术后1 wk(均 $P<0.05$)。

结论

彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

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

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 门脉高压症; 脾脏切除; 门静脉; 肝固有动脉; 血流动力学

核心提要: 本研究通过彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

张含君. 超声检测乙型肝炎肝硬化门脉高压症患者脾脏切除后门静脉和肝固有动脉血流动力学变化的意义. *世界华人消化杂志* 2017; 25(25): 2306-2309 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2306.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2306>

0 引言

乙型肝炎肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一, 随着病情的加重, 引起门静脉高压症, 进而食管静脉曲张破裂, 导致上消化道出血。而上消化道出血是最常见的死亡原因之一^[1,2]。药物治疗和内镜下套扎是治疗门静脉高压导致上消化道出血的一线方案, 适用于病情较轻者。而对于一线治疗无效者, 常需要手术治疗。脾切除术后对于肝血流动力学变化的影响是临床医生判断疗效的重要指标之一^[3]。因此, 我们在工作期间采用彩色多普勒超声实时、动态监测乙型肝炎肝硬化门静脉高压症患者脾脏切除术后肝脏门静脉和固有动脉血流动力学参数的变化, 旨在为临床判断疗效提供客观依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-06/2017-04在浙江省义乌市中心医院住院的70例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象, 且均需行脾脏切除术。其中男36例, 女34例, 年龄42-64岁, 平均年龄52.4岁 \pm 9.6岁; 病程4-9年, 平均病程6.5年 \pm 3.4年; 肝功能Child-Pugh分级: A级38例, B级22例。使用PHILIPS IU22超声诊断仪, 探头频率3-5 MHz, 增益和深度可随患者胖瘦情况进行自由调节, 以使图像质量达到最佳。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准: 纳入标准: (1)均符合乙型肝炎肝硬化诊断标准, 且均需行脾脏切除术者; (2)肝功能Child-Pugh分级A-B级; (3)均配合本研究进行超声检查者。排除标准: (1)非乙型肝炎后肝硬化者; (2)有肝脏肿瘤疾病者; (3)门静脉有血栓形成者; (4)不配合进行超声检查者; (5)中途退出者。

1.2.2 检查: 分别在术前、术后1、4 wk对所有患者行彩色多普勒超声检查。检查前要求患者

■ 研究前沿

对于一线治疗无效的乙型肝炎肝硬化患者, 常需要手术治疗。脾切除术后对于肝血流动力学变化的影响是临床医生判断疗效的重要指标之一。

■ 相关报道

研究表明, 肝硬化后会引发肝脏血流动力学的变化, 血流动力学变化对于评估临床疗效判定有重要意义。脾切除术是有效治疗门静脉高压症患者上消化道出血及脾功能亢进的主要方法。

■ 创新盘点

彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

表 1 不同时期门静脉宽度及血流参数变化比较 (n = 70, mean ± SD)				
时间	内径(mm)	收缩期峰值流速(cm/s)	舒张末期流速(cm/s)	阻力指数(RI)
术前	18.45 ± 2.13	28.32 ± 4.22	22.35 ± 3.94	0.88 ± 0.16
术后1 wk	14.94 ± 1.85 ^a	21.39 ± 3.54 ^a	16.48 ± 3.25 ^a	0.75 ± 0.12 ^a
术后4 wk	11.23 ± 1.05 ^{ac}	14.52 ± 3.12 ^{ac}	9.85 ± 2.86 ^{ac}	0.64 ± 0.08 ^{ac}
F值	2.744	13.167	8.232	1.146
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 术前; ^cP<0.05 vs 术后1 wk.

表 2 不同时期肝固有动脉宽度及血流参数变化比较 (n = 70, mean ± SD)				
时间	内径(mm)	收缩期峰值流速(cm/s)	舒张末期流速(cm/s)	阻力指数(RI)
术前	3.67 ± 0.56	48.93 ± 10.27	15.29 ± 4.12	0.78 ± 0.19
术后1 wk	4.12 ± 0.63 ^a	61.27 ± 9.48 ^a	20.28 ± 5.24 ^a	0.69 ± 0.11 ^a
术后4 wk	4.49 ± 0.48 ^{ac}	77.53 ± 11.82 ^{ac}	28.36 ± 6.19 ^{ac}	0.64 ± 0.04 ^{ac}
F值	2.325	9.768	13.435	2.354
P值	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^aP<0.05 vs 术前; ^cP<0.05 vs 术后1 wk.

禁食12 h以上, 检查时患者取仰卧位或左侧卧位, 平静呼吸, 涂抹耦合剂, 将探头在检查部位做扇形扫查, 以最佳断面获取门静脉和肝固有动脉图像, 然后进行内径测量和血流动力学检测, 测量时患者须屏气以减少呼吸时肝脏的上下移动导致血管的移位. 门静脉取样容积置于门静脉主干距离门静脉左右分支1-2 cm处, 肝固有动脉取样置于靠近门静脉, 取样容积置于血管腔中央, 超声波束和血管长轴的夹角<60度, 所有检查均由同一名高年资超声医师规范操作, 均测量3次求平均值. 分别测量门静脉和肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数.

统计学处理 应用SPSS21.0软件分析, 计量资料以mean±SD表示. 符合正态分布且方差齐的数据采用配对t检验; 其中两两比较采用q检验. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 不同时期门静脉宽度及血流参数变化比较 术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均P<0.05), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均P<0.05, 表1).

2.2 不同时期肝固有动脉宽度及血流参数变化比较 术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值

流速、舒张末期流速均较术前增加(均P<0.05), 而阻力指数较术前下降(均P<0.05), 且术后4 wk变化明显于术后1 wk(均P<0.05, 表2).

3 讨论

肝硬化是常见的慢性肝脏疾病之一, 由于我国是乙型肝炎高发国家, 乙型肝炎不正确的治疗能加速肝硬化病情, 导致多种并发症的出现, 尤其是上消化道出血. 研究表明, 肝硬化后会引起肝脏血流动力学的变化, 血流动力学变化对于评估临床疗效判定有重要意义. 脾切除术是有效治疗门静脉高压症患者上消化道出血及脾功能亢进的主要方法^[4], 但对于脾切除术后患者门静脉和肝固有动脉血流参数的变化尚存在争议^[5,6]. 而监测患者肝脏血流参数的变化的主要手段是彩色多普勒超声检查, 能方便、实时、动态检测, 通过超声能多断面了解血管的走行、血流速度和方向等, 同时可检测是否有门静脉血栓.

为了进一步能为临床评估手术疗效提供重要依据, 我们对70例乙型肝炎肝硬化门脉高压症脾切除术后患者门静脉和肝固有动脉血流参数的变化进行了动态检测. 门静脉血流是向肝血流, 主要接受脾静脉、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉的血液, 当脾脏切除后, 回流血液减少, 可有效降低门静脉压力. 还有研究^[7]表

■ 应用要点

本研究通过彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值。

明, 脾切除和周围血管离断术后, 部分侧支循环血流被阻断, 引起机体释放一些血管活性物, 导致血管舒张, 从而门静脉压力下降. 本次研究结果表明, 术后患者门静脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速和阻力指数均较术前下降(均 $P<0.05$), 且术后4 wk下降程度明显于术后1 wk(均 $P<0.05$). 与报道^[8,9]一致. 通过彩色多普勒超声监测门静脉高压症患者门静脉血流参数, 可以预估患者门静脉高压的程度.

除此, 门静脉和肝动脉对肝脏的供血比例各占50%^[10-12]. 脾切除后, 门静脉压力下降, 肝窦压力随之降低, 对肝动脉的压力也降低, 肝动脉流速均增加; 同时脾动脉的结扎, 也增加了肝动脉的血流量, 流速也相应增快. 术后患者肝固有动脉内径、收缩期峰值流速、舒张末期流速均较术前增加(均 $P<0.05$), 而阻力指数较术前下降(均 $P<0.05$), 且术后4 wk变化明显于术后1wk(均 $P<0.05$). 与文献报道^[13-15]一致.

总之, 彩色多普勒超声能实时、动态观察乙型肝炎肝硬化脾脏切除患者门静脉和肝固有动脉的内径变化和血流动力学变化, 对评估临床疗效具有重要价值.

4 参考文献

- Zheng X, Liu Q, Yao Y. Laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization is a safe, effective, minimally invasive alternative for the treatment of portal hypertension with refractory variceal bleeding. *Surg Innov* 2013; 20: 32-39 [PMID: 22461108 DOI: 10.1177/1553350612441863]
- Miñano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 681-695 [PMID: 20951924 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.015]
- de Franchis R, Dell'Era A. Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 293-302 [PMID: 24679495 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.015]
- 张鹰, 李志伟, 赵新, 肖朝辉, 刘虎, 余灵祥. 脾切除贲门周围血管离断术对患者肝功能及肝脏血流动力学的影响. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 170-172
- 骆旭航, 曾辉. 脾切除加贲门周围血管离断术对肝脏血流动力学及肝脏功能的影响. *中国现代医生* 2014; 52: 9-12
- Zong GQ, Fei Y, Chen J, Liu RM, Xu YF. Effects of selective double portazygous disconnection and devascularization on hemodynamics of the portal venous system. *Med Ultrason* 2014; 16: 291-297 [PMID: 25463880]
- Zeng DB, Dai CZ, Lu SC, He N, Wang W, Li HJ. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1292-1298 [PMID: 23483462 DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1292]
- de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
- Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraides JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, Pinzani M, Bosch J. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 102-111.e1 [PMID: 23058320 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.001]
- 薛帅, 张强, 刘嘉, 王培松, 陈光. 断流术后门静脉血栓的诊疗现状. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4063-4069
- 吕少诚, 顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓的防治研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 59-62
- 杨正茂, 张岭漪. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓形成的危险因素. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1173-1175
- Zuiki T, Hosoya Y, Sakuma Y, Hyodo M, Lefor AT, Sata N, Nagamine N, Isoda N, Sugano K, Yasuda Y. Laparoscopic gastric devascularization without splenectomy is effective for the treatment of gastric varices. *Int J Surg Case Rep* 2016; 19: 119-123 [PMID: 26745317 DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.12.036]
- Akahoshi T, Uehara H, Tomikawa M, Kawanaka H, Hashizume M, Maehara Y. Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted laparoscopic devascularization of the upper stomach and splenectomy for treatment of esophageal and gastric varices: a single-center experience. *Asian J Endosc Surg* 2014; 7: 138-144 [PMID: 24571442 DOI: 10.1111/ases.12096]
- Hong D, Cheng J, Wang Z, Shen G, Xie Z, Wu W, Zhang Y, Zhang Y, Liu X. Comparison of two laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization techniques for management of portal hypertension and hypersplenism. *Surg Endosc* 2015; 29: 3819-3826 [PMID: 25783835 DOI: 10.1007/s00464-015-4147-4]

■名词解释

肝硬化: 目前认为是由慢性乙型、丙型、丁型病毒性肝炎发展而成. 病理组织学上有广泛的肝细胞坏死、残存肝细胞结节性再生、结缔组织增生与纤维隔形成, 导致肝小叶结构破坏和假小叶形成, 肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化.

■同行评价

本文通过对乙型肝炎肝硬化门脉高压患者脾切除前后的门脉、肝动脉血流动力学变化进行测量, 并采用适当的统计学方法对术前、术后所得到的测量数据进行分析对比, 从而得到判断疗效的重要依据, 方便、经济、安全, 具有较好的临床实用性.

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



胃癌皮肤转移1例

彭 为, 朱军民, 王亚运, 张 勇, 王 龙, 郑鹏飞, 陈 刚, 程志斌

■背景资料

胃癌皮肤转移在临床上较少见, 确诊依赖于病理检查和免疫组织化学染色检查, 并结合患者既往病史, 如果既往有胃癌病史, 应考虑皮肤转移。该病的治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 但至今尚无更好的治疗方案。发生皮肤转移是肿瘤发展至晚期的征象, 生存期平均为11.4 wk。通过对本病例的报道, 有助于大家进一步认识该病, 减少误诊和漏诊。

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌, 兰州大学第二医院普外一科 甘肃省兰州市 730030

彭为, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤方向的研究。

作者贡献分布: 程志斌负责课题设计; 朱军民负责本病的诊断与治疗; 彭为负责临床资料收集与撰写论文; 王亚运、张勇及王龙负责查阅相关文献; 陈刚与郑鹏飞负责论文修改。

通讯作者: 程志斌, 教授, 主任医师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科。
zhubin_cheng@hotmail.com

收稿日期: 2017-07-10
修回日期: 2017-08-05
接受日期: 2017-08-16
在线出版日期: 2017-09-08

Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report

Wei Peng, Jun-Min Zhu, Ya-Yun Wang, Yong Zhang, Long Wang, Peng-Fei Zheng, Gang Chen, Zhi-Bin Cheng

Wei Peng, Jun-Min Zhu, Ya-Yun Wang, Yong Zhang, Long Wang, Peng-Fei Zheng, Gang Chen, Zhi-Bin Cheng, the First Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhi-Bin Cheng, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiying Door, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhubin_cheng@hotmail.com

Received: 2017-07-10
Revised: 2017-08-05
Accepted: 2017-08-16
Published online: 2017-09-08

Abstract

Gastric cancer is the most common malignant tumor of the digestive tract, and radical

surgery is one of the important treatment methods for this malignancy. Because the early diagnosis rate is relatively low, 40%-90% of the patients who have undergone radical surgery will suffer from regional lymphatic metastasis or distant metastasis frequently in the peritoneum, liver and ovary. However, there are fewer clinical cases of cutaneous metastasis, which accounts for only 2.7%-5.3% of the total clinical metastatic cases. Some patients seek medical treatment with cutaneous tumors as the initial symptoms. Consequently, it is likely to cause misdiagnosis or missed diagnosis and delay the optimum time for treatment. The present paper reports a case of cutaneous metastasis of gastric cancer treated at the Second Hospital of Lanzhou University.

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

Key Words: Gastric cancer; Cutaneous metastasis; Diagnosis

Peng W, Zhu JM, Wang YY, Zhang Y, Wang L, Zheng PF, Chen G, Cheng ZB. Cutaneous metastasis of gastric cancer: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(25): 2310-2314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2310.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i25.2310>

摘要

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤, 行根治性手术是其重要的治疗手段之一。由于早期诊断率低, 行根治性手术后仍有40%-90%患者发生局部或区域性淋巴转移, 发生转移常见有腹膜、肝脏、卵巢等部位, 发生皮肤转移的临床病例较少, 仅占2.7%-5.3%。有部分患者

■同行评议者

李云龙, 副教授, 哈尔滨医科大学附属二院普通外科; 牛伟新, 教授, 主任医师, 复旦大学附属中山医院普外科; 宋武, 教授, 主任医师, 中山大学附属第一医院胃肠外科

是以皮肤肿物为首发症状就诊, 容易造成误诊和漏诊, 延误治疗时机. 本文报道兰州大学第二医院收治的1例胃癌术后皮肤转移病例.

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

关键词: 胃癌术后; 皮肤转移; 诊断

核心提要: 胃癌皮肤转移通常发生在胃癌术后或确诊胃癌数月或数年内, 是肿瘤发展至晚期的征象, 预后不良. 本病例是行胃癌根治术后10 mo发现全身皮肤多发肿物, 伴有破溃、坏死, 质硬, 活动度差, 并有压痛. 取肿物活组织检查并行免疫组织化学染色, 结合患者既往胃癌病史, 最后诊断为胃癌皮肤转移.

彭为, 朱军民, 王亚运, 张勇, 王龙, 郑鹏飞, 陈刚, 程志斌. 胃癌皮肤转移1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(25): 2310-2314 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i25/2310.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i25.2310>

0 引言

胃癌皮肤转移病例在临床中较少见, 有部分患者是以皮肤肿物为首发症状而就诊, 首诊医师一定要仔细询问病史, 有胃癌病史时应考虑有无皮肤转移的可能. 胃癌皮肤转移需与神经内分泌肿瘤作鉴别诊断, 其诊断依赖病理检查和免疫组织化学染色. 本文通过对1例胃癌皮肤转移病例的报道, 进一步提高对该病的认识和诊断.

1 临床资料

患者, 男性, 57岁, 于2016-05因“行远端胃癌根治术后10 mo, 发现全身皮肤多发肿物1 mo”入院. 患者此次入院前10 mo于兰州大学第二医院明确诊断为胃癌并行远端胃癌根治术, 术前胃镜检查提示胃窦近小弯侧可见一巨大溃疡浸润性病变, 活检报告为中分化腺癌, 免疫组织化学染色: C-erbB-2(0)(图1A); 行胸部、腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查未发现远处转移病灶(图2A); 肿瘤标志物提示: 糖类抗原199(CA199)>1000 U/mL, 癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA): 379.9 ng/mL, 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)及糖类抗原125(carbohydrate antigen, CA125)结果正常. 术前分期为T3N0M0, II A期. 明确无

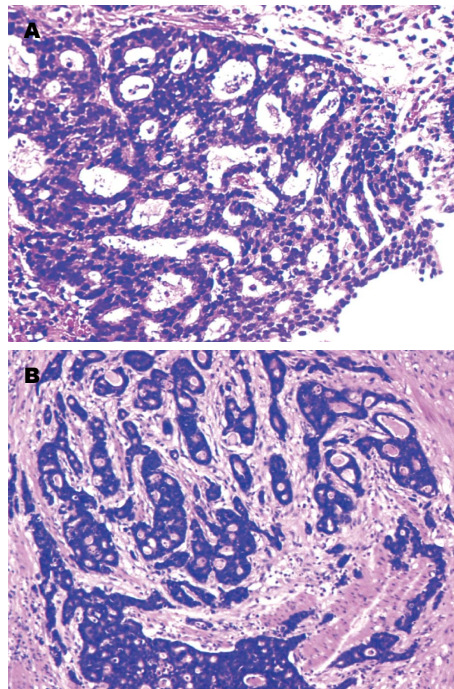


图1 病理组织学检查(HE, $\times 100$). A: 胃镜活组织; B: 手术标本.

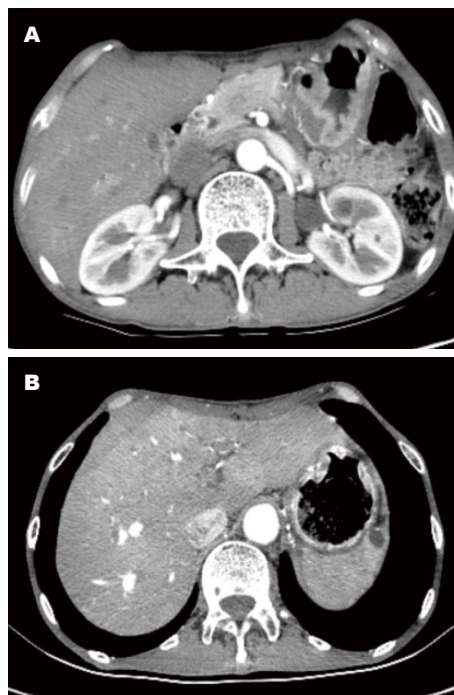


图2 患者术前、术后影像资料. A: 术前CT; B: 术后CT. CT: 计算机断层扫描.

手术禁忌后在2015-06-08在全麻下行远端胃癌根治术, 清扫淋巴结范围包括NO.1、NO.3、NO.4sb、NO.4d、NO.5、NO.6、NO.7、NO.8a、NO.9、NO.11p、NO.12a、NO.13.

术中见肿瘤约6 cm \times 5 cm大小, 溃疡型, 质

■ 研究前沿

胃癌发生皮肤转移目前其发病机制尚不清楚. 治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 但无明确的治疗方案, 如: (1)至今尚无规范、统一的化疗方案; (2)患者先进行放疗后再手术切除转移病灶还是先手术切除转移病灶后再进行放疗, 没有一个定论, 且治疗效果不清楚. 需要深入的研究其发病机制, 寻找更为有效的治疗方法.

■ 相关报道

Krathen等和Hashiro对皮肤转移癌病例进行汇总、分析, 得出胃癌皮肤转移发生率约为2.7%-5.3%, 其生存期平均为11.4 wk. Qiao等、Endo等、Kawai等和Chu等报道了胃癌皮肤转移治疗方法是化疗联合放疗后再行局部肿物的切除. van Vliet等和国内学者报道了对于合并其他脏器转移通常选择全身化疗, 联合化疗方案较单药化疗更有效, 且不良反应小.

■创新盘点

本文通过患者既往胃癌病史, 结合转移灶病理检查和免疫组织化学染色结果[CD56(-), syn(-)], 与神经内分泌肿瘤作出鉴别, 最终诊断胃癌皮肤转移。通过对本病例的报告, 系统的学习了该疾病的流行病学特点、临床表现、诊断依据和治疗方案及预后, 有助于提高对该病的认识和诊断。

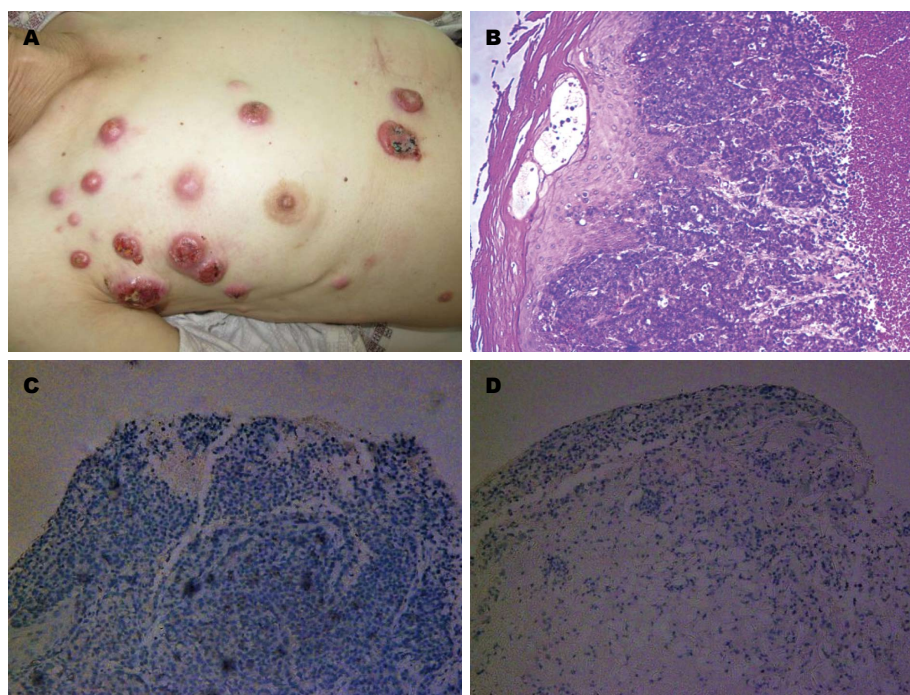


图3 转移病灶及病理组织学检查。A: 转移病灶; B: 转移病灶病理组织学检查(HE, ×100); C: 免疫组织化学染色 syn(-)(×20); D: 免疫组织化学染色CD56(-)(×20)。

硬; 侵及胃壁全层, 向后突破浆膜层侵及胰腺钩突部; 胃周多个淋巴结肿大, 并融合; 网膜未见异常。手术过程: 在横结肠上缘离断胃结肠韧带, 向上游离胰腺被摸直至胰腺上缘。游离胃网膜右动脉, 在胰十二指肠动脉根部将其离断并双重结扎, 清扫周围淋巴结。将肿瘤与从胰腺钩突部剝除, 使用PROLENE缝线修补胰腺组织, 在术中观察无胰漏及出血。在肝缘下切开小网膜, 解剖并离断胃右动脉, 断端双重结扎, 清扫周围淋巴结。在幽门环下2 cm处离断十二指肠, 断端间断缝闭, 残端包埋, 浆肌层加固, 网膜覆盖, 胃近端残口缝扎闭合。沿胃大弯向上游离胃近端, 在距癌灶边缘5 cm切除远端胃。以100 mm闭合器闭合近端胃断端, 以31 mm管状吻合器行胃后壁与屈氏韧带下15 cm空肠侧侧逆蠕动吻合, 浆肌层加固, 吻合口约3 cm。将胃管放置至空肠输入袢10 cm处以胃肠减压。术中清扫淋巴结33枚。术后病检结果: (1)肿瘤约8 cm×6 cm×1.5 cm, 溃疡型中分化腺癌, 部分为黏液腺癌(Lauren分型: 肠型为主)(图1B), 侵及胃壁全层并于网膜中形成瘤结节, 侵犯胰腺组织, 侵犯脉管、神经。共16枚淋巴结转移: 小弯网膜淋巴结(7/10)、大弯网膜淋巴结(6/18)、第6组淋巴结(3/3)见癌转移; (2)免疫组织化学染色: CK8/18(+++), Syn(-), GST-π(++), P-gp(-),

TOPO II α(-), TS(-), Tubulinβ-3(+), P53>70%+, Ki67>80%+, C-erbB-2(0)。术后病理分期为T4bN3bM0, IIIC期。

术后1-5 mo行规范DCF方案(多西他赛+奥沙利铂+替加氟+亚叶酸钙)化疗6次, 21 d为1个化疗周期, 化疗期间无严重药物不良反应。术后3 mo复查胸、腹部增强CT未见远处转移(图2B), 复查胃镜未见肿瘤复发。肿瘤标志物: CA199>1000 U/mL, CEA: 625.6 ng/mL, CA125及AFP结果正常。术后8 mo时复查胸、腹部增强CT未见远处转移, 肿瘤标志物: CA199>1000 U/mL, CEA: 172.2 ng/mL, CA125及AFP结果正常, 给予规范DCF方案化疗1次。术后10 mo时因发现皮肤肿物1 mo就诊于普外一科。入院查体: 双侧腋窝可扪及2-3枚花生豆大小淋巴结, 质硬, 活动度可, 无压痛。全身皮肤多发肿物, 主要集中在右前胸壁、右侧腋下、右上腹部, 最大者位于右侧腋窝下, 约3.2 cm×2.4 cm, 伴有破溃、坏死, 无渗液, 质硬, 活动度差, 并有压痛(图3A)。其他系统检查无异常。实验室及辅助检查: 血、尿、大便秘常规及肝、肾功能正常, CA199>1000 U/mL, CA125 39.31 U/mL, CEA 133.5 ng/mL, AFP结果正常。胸、腹部CT检查结果: (1)吻合口未见明显异常; 双侧腋窝及纵膈多发淋巴结肿大,

■应用要点

本文可给临床医师对胃癌皮肤转移患者的诊治提供一定的参考, 对于以皮肤肿物为首发症状就诊的患者, 需结合其既往病史, 完善胃镜、胸腹部增强计算机断层扫描, 同时需借助于病理检查和免疫组织化学染色, 以免在临床中造成漏诊和误诊。

胸骨下段及前胸壁多发软组织结节; (2)双肺未见明显异常。取右上腹皮肤肿物活检, 病理学检查结果: 表皮下见大量异性上皮组织浸润性生长, 细胞排列呈条索状、实团状结构, 胞核增大、深染, 核异型性明显, 符合胃低分化腺癌转移(图3B), 免疫组织化学染色: CD56(-), syn(-)(图3C, D)。诊断: 胃癌皮肤转移。

2 讨论

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 在全球为第四大高发恶性肿瘤, 在我国为第二大高发恶性肿瘤。由于未普及胃镜检查及早期缺乏特异性症状, 多数患者就诊时已发生局部或远处转移。胃癌发生转移的方式主要有直接蔓延浸润转移、淋巴转移、腹膜种植转移和血行转移, 发生皮肤转移较为少见, 有文献报道^[1]发生率约为2.7%-5.3%。通常发生在胃癌术后或确诊胃癌数月或数年内, 是肿瘤发展至晚期的征象, 提示预后不良, 生存期平均为11.4 wk^[2], 但也有研究^[3,4]表明, 恶性肿瘤发生皮肤转移的预后很大程度上基于原发肿瘤的部位。

胃癌皮肤转移最常见的转移部位为腹壁, 表现为脐周坚实的斑块或小结节, 称为Sister Mary Joseph结节, 又称脐周皮肤转移性结节^[5], 也可转移至背部、颈部、腋窝、胸壁、头面部、腹股沟区等部位, 可为单发或多发, 呈无痛性结节样改变^[6]。本例报告患者肿瘤转移发生在前胸壁、腋下及上腹部, 多集中在前胸壁, 患者自述疼痛明显。胃癌发生皮肤转移的机制尚不清楚。Paget^[7]最先提出了“土壤和种子”假说: 肿瘤细胞(种子)最先转移至适合肿瘤细胞生长环境(土壤)的部位, 可能的机制是肿瘤细胞和上皮细胞分泌的某种趋化因子和受体在肿瘤的转移中起重要作用, 还与机体免疫力低下或者肿瘤细胞表面的MHC I类分子表达降低有关。后来Abate等^[8]又提出癌细胞进入血液循环是转移的前提条件, 但进入循环系统中大部分肿瘤细胞被机体的免疫细胞攻击或被血流的冲击力破坏, 仅有0.05%的孤立肿瘤细胞能存活下来, 这些癌细胞在短时间内集中才有可能形成微小转移灶。一般微小转移灶多在肝脏、肺等血流较丰富的器官形成, 但部分患者可无重要器官转移, 直接在皮肤形成转移病灶。

胃癌皮肤转移的诊断主要依赖于转移灶病理学组织检查和免疫组织化学结果。可根

据结果来判断肿瘤的来源, 如CK7阳性可判断其来源于腺上皮, CK20阳性多见于胃癌等肿瘤^[9]。肿瘤标志物对其诊断也有一定作用, 如CA72-4、CEA等增高可能提示消化系肿瘤, 但由于肿瘤标志物的影响因素较多, 可进一步通过胃、肠镜, CT检查明确诊断。胃癌皮肤转移早期诊断相对比较困难, 部分患者是以皮肤肿物为首发症状而就诊, 容易造成误诊或漏诊, 因此临床医生一定要详细询问病史, 当就诊患者有胃癌病史伴皮肤肿物时, 应考虑皮肤转移的可能。

胃癌皮肤转移的治疗方法有局部肿物切除、放疗、化疗, 其方法的选择取决于患者的一般状况、原发肿瘤的大小、是否伴有其他脏器的转移、皮肤转移病灶的大小等因素。有文献报道^[10-13]治疗方法主要是化疗联合放疗后再行局部肿物的切除。对于合并其他脏器转移通常选择全身化疗, 联合化疗方案(依托泊甙+阿霉素+顺铂, 依托泊甙+丝裂霉素C+优福定+顺铂)较单药化疗更有效, 且不良反应小^[14,15]。我们普外一科收治的本例患者接受了2 mo的联合化疗(依托泊甙+阿霉素+顺铂)和格拉诺赛特联合治疗后, 复查CA199: 623 U/mL, CA125: 21.2 U/mL, CEA: 58.6 ng/mL, 病灶较前变小。但由于患者个人经济原因, 未进行后续治疗, 现在普外一科门诊随诊中。

3 参考文献

- Krathen RA, Orenco IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164-167 [PMID: 12630642 DOI: 10.1097/01.SMJ.0000053676.73249.E5]
- Park MK, Son IP, Park KY, Seo SJ. Metastatic gastric adenocarcinoma presenting as a solitary plaque on the palm. *Ann Dermatol* 2011; 23: S205-S207 [PMID: 22148051 DOI: 10.5021/ad.2011.23.S2.S205]
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-236 [PMID: 8335743 DOI: 10.1016/0190-9622(93)70173-Q]
- Schoenlaub P, Sarraux A, Grosshans E, Heid E, Cribier B. Survival after cutaneous metastasis: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 1310-1315 [PMID: 11908133]
- Tso S, Brockley J, Recica H, Ilchyshyn A. Sister Mary Joseph's nodule: an unusual but important physical finding characteristic of widespread internal malignancy. *Br J Gen Pract* 2013; 63: 551-552 [PMID: 24152477 DOI: 10.3399/bjgp13X673900]
- Sim JH, Kim JE, Lee SH, Cho MK, Lee JS, Lee

■名词解释

Sister Mary Joseph结节: 又称脐周皮肤转移性结节, 是腹、盆腔内恶性肿瘤的脐部转移性结节, 表现为脐周坚实的斑块或小结节。在脐转移癌中75%为腺癌, 大多数可明确原发肿瘤, 其中胃癌占20%-30%, 卵巢癌占10%-12%, 结肠癌占10%-14%, 胰腺癌占7%-11%, 其他比较少见的有乳腺癌、宫颈癌和前列腺癌。

■ 同行评价

本文报道了胃癌皮肤转移1例, 临床中较少见, 对于临床医师对该病的认识和诊断有一定的参考价值。

- 7 SY. Vulvar skin metastasis of lung squamous cell carcinoma. *Ann Dermatol* 2011; 23: S179-S181 [PMID: 22148044 DOI: 10.5021/ad.2011.23.S2.S179]
- 8 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 98-101 [PMID: 2673568]
- 9 Abati A, Liotta LA. Looking forward in diagnostic pathology: the molecular superhighway. *Cancer* 1996; 78: 1-3 [PMID: 8646703 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<1::AID-CNCR1>3.0.CO;2-S]
- 10 Misago N, Satoh T, Narisawa Y. Basal cell carcinoma with tricholemmal (at the lower portion) differentiation within seborrheic keratosis. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 196-201 [PMID: 12641780 DOI: 10.1034/j.1600-0560.2003.00020.x]
- 11 Qiao J, Fang H. Cutaneous nodule in a young man. *JAMA* 2012; 308: 812-813 [PMID: 22910759 DOI: 10.1001/jama.2012.9637]
- 12 Endo Y, Matsumoto R, Taki R, Toda K. Cutaneous metastasis of gastric adenocarcinoma presenting as carcinoma "en cuirasse". *Eur J Dermatol* 2013; 23: 287-288 [PMID: 23557647 DOI: 10.1684/ejd.2013.1950]
- 13 Kawai S, Nishida T, Hayashi Y, Ezaki H, Yamada T, Shinzaki S, Miyazaki M, Nakai K, Yakushijin T, Watabe K, Iijima H, Tsujii M, Nishida K, Takehara T. Choroidal and cutaneous metastasis from gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1485-1488 [PMID: 23538460 DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1485]
- 14 Chu LY, Hsia TC, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. Rare cutaneous metastases from gastric cancer. *Am J Med Sci* 2012; 344: 406 [PMID: 23095442 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31824b]
- 15 陶瑞雨, 余稳稳, 李正凯, 张轶, 李三党, 于建平, 许威, 韩晓鹏, 李洪涛, 刘宏斌. 胃癌皮肤转移2例. *中国现代普通外科进展* 2016; 4: 334-336
- 16 van Vliet EP, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Kuipers EJ, Siersema PD. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis. *Br J Cancer* 2007; 97: 868-876 [PMID: 17848957 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603960]

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.

• 书 讯 •

本刊讯 池肇春等主编的《幽门螺杆菌感染及其相关疾病的诊治》一书已由人民卫生出版社出版发行。本书由全国10余个医疗单位和医学院校从事幽门螺杆菌感染的专家集体撰写, 介绍当前幽门螺杆菌感染的诊治、预防现状和进展。全书分上下两篇: 上篇为总论, 介绍幽门螺杆菌病因学、诊治和预防, 包括最新进展与现状; 下篇介绍了以幽门螺杆菌与慢性胃炎为重点, 同时也介绍幽门螺杆菌与内外科疾病、皮肤疾病、口腔疾病及肿瘤等多系统疾病的相关性及其诊治。全书634千字, 每册定价78元。内容新颖实用, 可供幽门螺杆菌研究工作者、消化内科及相关的临床医师学习和参考。购书热线: 010-59787592, 010-059787584。也可直接从全国各地新华书店选购。

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, 创刊于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《药名词典》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA,

■ 《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{\frac{1}{2}}$, V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如 $37.6^{\circ}\text{C} \pm 1.2^{\circ}\text{C}$, $45.6\text{岁} \pm 24\text{岁}$, $56.4\text{ d} \pm 0.5\text{ d}$. $3.56 \pm 0.27\text{ pg/ml}$ 应为 $3.56\text{ ng/L} \pm 0.27\text{ ng/L}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $1 \times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成 $10\text{ cm} \times 6\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}\text{ g}$ 与 $5 \times 10^{-7}\text{ g}$ 之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 (1) t 检验用小写 t ; (2) F 检验用英文大写 F ; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写 r ; (5)自由度用希文小写 ν ; (6)样本数用英文小写 n ; (7)概率用英文斜体大写 P . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 \pm 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$, 平均数 \pm 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$. 统计学显著性用 $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP < 0.05$, $^dP < 0.01$; 第三套为 $^eP < 0.05$, $^fP < 0.01$ 等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 mmol/L \pm 0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如 $3614.5 \text{ g} \pm 420.8 \text{ g}$, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成 $3.6 \text{ kg} \pm 0.4 \text{ kg}$, 过多的位数并无意义. 又如 $8.4 \text{ cm} \pm 0.27 \text{ cm}$, 其 $\text{SD}/3 = 0.09 \text{ cm}$, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可1次完成, 不得多次完成. 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该 $23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24$. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写. 如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母 ≤ 100 , 百分数到个位; $101 \leq \text{分母} \leq 1000$, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486800.475 65. 完整的阿拉伯数字不移行!

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

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

3.9 英文摘要

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

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

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

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

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

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

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

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

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

4 参考文献 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接,包括首次提交的稿件,同行评议人报告,作者给审稿人回信和作者修回稿,以PDF格式上传。读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见,指出问题与不足;作者也可以随时修改完善自己发表的论文,使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程。

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229>

4.2 基础研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225>

4.3 临床研究写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228>

4.4 焦点论坛写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226>

4.5 文献综述写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230>

4.6 研究快报写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231>

4.7 临床经验写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227>

4.8 病例报告写作格式实例

<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224>

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.baishideng.com>

baishideng.com。无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助。投稿须知下载网址<http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222>。审稿过程平均时间需要14-28天。所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审,2位或以上通过为录用,否则将退稿或修改后再审。

6 修回稿须知

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

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后,认为内容需要修改、补充或删节时,本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改,而作者必须于15天内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部,同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统;逾期寄回,所造成的问题由作者承担责任。

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

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wjcd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

■ 《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式,编辑出版高质量文章,努力实现编委、作者和读者利益的最大化,努力推进本学科的繁荣和发展,向专业化、特色化和品牌化方向迈进。

2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://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.espgancongress.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/>

曾宪春 主任医师
贵州省人民医院影像科影像医学与核医学

陈鑫 副主任医师
天津医科大学总医院消化科

陈钟 教授
南通大学附属医院普外科

董卫国 教授
武汉大学人民医院消化内科

高道健 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高薇 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第一医院

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭强 主任医师
云南省第一人民医院消化内科

胡兵 教授
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

姜春萌 教授
大连医科大学附属第二医院消化内科

蒋波涛 副主任医师
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

李家平 教授
中山大学附属第一医院肿瘤介入科

李健丁 教授
山西医科大学第一医院放射科

李晓波 教授
上海交通大学药学院生药学

刘成海 教授
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

鲁玉辉 教授
福建中医药大学中医学院

陆才德 主任医师
宁波市医疗中心李惠利医院普外科/肝胆胰外科

吕维富 教授
安徽省立医院影像科

门秀丽 教授
河北联合大学(原华北煤炭医学院)病理生理学

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟庆成 副教授
航天中心医院普通外科

钦丹萍 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化内科

秦冬梅 副教授
石河子大学药学院

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院普外科

任浩 副教授
第二军医大学微生物学教研室

沈世强 教授
武汉大学人民医院普外科

孙光 副主任医师
海南省海口市人民医院胃肠外科

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

志谢

谭周进 教授
湖南中医药大学医学院

王坚 教授
上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学人文教研室

王学梅 教授
中国医科大学附属第一医院超声科超声医学

王艳红 主治医师
河北医科大学附属邢台人民医院内镜室消化内科

魏睦新 教授
南京医科大学第一附属医院中西医结合研究所

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

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

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室药理

严兴科 教授
甘肃中医药大学针灸推拿学院

杨江华 副教授
安徽省芜湖市皖南医学院弋矶山医院感染科

杨宗保 副教授
厦门大学医学院中医系针灸推拿学

袁红霞 教授
天津中医药大学消化

翟博 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

张新晨 教授
哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

张艳丽 副主任医师
中日友好医院消化内科

张志宏 副主任医师
成都市人民医院消化内科

赵秀英 副教授
清华大学北京清华长庚医院检验医学科

郑雪梅 副主任护师
西安交通大学第一附属医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院



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

