

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 18 日 第 25 卷 第 26 期 (Volume 25 Number 26)



26 / 2017

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

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

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1035位专家组成。其中，上海市142位、北京市131位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省30位、四川省30位、河北省28位、天津市27位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省19位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区14位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省3位、香港特别行政区1位及美国1位。

总顾问

陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编

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

编委

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

陈源副教授

程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
董卫菊教授
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
王魁副教授
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
张秋瓚主任医师
张涛副主任医师

张伟副主任医师	范应方主任医师	李宗芳教授	孙学英教授	许建新副主任医师
张炜副教授	范跃祖教授	梁道明副教授	孙勇副主任医师	许剑民教授
张小晋主任医师	方哲平主任医师	梁力建教授	孙勇伟主任医师	许庆文主任医师
张雅丽主任医师	房学东教授	梁廷波主任医师	孙昀副主任医师	薛东波教授
张艳丽副主任医师	傅红副教授	刘宝林教授	谭晓冬副教授	薛英威教授
张燕主任医师	傅廷亮教授	刘超教授	汤朝晖主任医师	闫峰副教授
张志宏副主任医师	傅小云副主任医师	刘飞德副主任医师	汤绍涛教授	杨柏霖副主任医师
郑家驹主任医师	傅晓辉副教授	刘刚主任医师	唐南洪教授	杨家和教授
郑培永研究员	高军副主任医师	刘宏斌主任医师	唐哲教授	杨晓军副主任医师
郑鹏远教授	高毅教授	刘宏鸣副教授	陶凯雄教授	姚英民教授
郑盛副教授	葛海燕教授	刘厚宝主任医师	田虎主任医师	殷佩浩副主任医师
郑素军教授	耿庆教授	刘江文主任医师	佟立权教授	殷正丰教授
邵敏副教授	耿智敏主任医师	刘金钢教授	万赤丹教授	于则利教授
钟碧慧教授	宫轲教授	刘金华副主任医师	汪波主任医师	俞富祥副教授
钟捷教授	龚建平主任医师	刘亮副主任医师	汪昱主任医师	禹正杨副教授
钟卫一副主任医师	顾国利副主任医师	刘权焰教授	王长森教授	喻春钊教授
钟英强教授	顾晋教授	刘三光副教授	王从俊副教授	元海成主治医师
周国雄主任医师	顾岩教授	刘尚国副教授	王道荣教授	袁周副主任医师
周力主任医师	管小青教授	刘逸副主任医师	王德盛教授	臧璐副主任医师
周新民教授	韩天权教授	刘作金教授	王凤山教授	翟博副主任医师
周莹群副主任医师	郝纯毅主任医师	卢实春教授	王刚副研究员	张安平副教授
朱强教授	何向辉主任医师	陆才德主任医师	王宏副主任医师	张丰深主任医师
朱小三主治医师	何裕隆教授	禄韶英副教授	王坚教授	张宏教授
朱元民主任医师	侯纯升主任医师	骆成玉教授	王健生副教授	张建文主任医师
左秀丽教授	胡安斌副教授	吕云福教授	王蒙副教授	张进祥主任医师
	黄成副主任医师	麻勇副主任医师	王巍主任医师	张俊副教授
消化外科学	黄耿文副主任医师	孟繁杰教授	王卫东主任医师	张力为教授
白日星主任医师	黄恺主任医师	孟庆成副教授	王小明教授	张连阳教授
白松主任医师	计勇教授	牟一平教授	王晓锋副主任医师	张鹏副研究员
白雪副主任医师	英卫东教授	倪俊副主任医师	王晓鹏副主任医师	张万广副教授
白雪巍副主任医师	贾云鹤教授	牛伟新教授	王雪峰主任医师	张西波副教授
白玉作教授	江艺主任医师	潘光栋主任医师	王毅军教授	张新晨教授
白月至主任医师	姜波健教授	潘明新主任医师	王永兵教授	张振海副主任医师
卜献民教授	姜洪伟主任医师	彭利教授	王悦华副主任医师	赵宝生主任医师
蔡建春教授	蒋小华副教授	彭南海教授	王振军教授	赵礼金主任医师
蔡建辉教授	焦作义教授	彭松林副教授	王征副主任医师	赵青川教授
蔡金贞教授	金黑鹰教授	齐清会教授	王铮副研究员	郑建勇副教授
柴新群主任医师	金山主任医师	乔世峰主任医师	王志明教授	郑民华教授
陈炳官教授	靖昌庆主任医师	秦华东教授	王忠裕教授	支巧明主治医师
陈大伟主任医师	鞠少卿教授	秦建民主任医师	尉继伟教授	智绪亭教授
陈光教授	康春博主任医师	秦仁义教授	魏东主任医师	周进学副教授
陈海龙教授	孔静副教授	邱成志教授	魏益平副主任医师	周平红教授
陈积圣教授	兰平主任医师	邱江锋主任医师	邬林泉教授	周彤教授
陈进宏主任医师	李德宇主任医师	邱伟华主任医师	吴德全教授	周伟平教授
陈凇教授	李富宇教授	邱云峰主任医师	吴帆副主任医师	周翔宇副主任医师
陈龙奇主任医师	李革副教授	曲兴龙副主任医师	吴立胜副主任医师	周志祥教授
陈平教授	李海民教授	任宁主任医师	吴硕东主任医师	朱海宏副主任医师
陈汝福教授	李华副教授	阮翊主任医师	吴伟顶副主任医师	朱继业教授
陈思曾教授	李华山教授	尚东主任医师	吴文川副主任医师	朱建平主任医师
陈晓鹏教授	李江涛主任医师	邵万金主任医师	吴文溪教授	朱建伟教授
陈钟教授	李靖教授	申占龙副教授	吴晓峰副主任医师	朱世凯副教授
程树群副教授	李宁主任医师	沈世强教授	吴学东教授	朱小朝副主任医师
迟天毅副教授	李胜研究员	沈志勇主任医师	伍晓汀主任医师	朱正纲教授
仇毓东教授	李涛主任医师	施宝民教授	向国安主任医师	朱志军教授
褚海波主任医师	李文岗教授	施诚仁教授	向进见副主任医师	邹小明教授
崔清波副教授	李小荣教授	石毓君副研究员	肖江卫主任医师	
崔彦主任医师	李晓武教授	帅晓明副教授	肖卫东副教授	消化感染病学
崔云甫教授	李徐奇副教授	宋京海主任医师	谢斌辉主任医师	白浪副教授
戴朝六教授	李旭副教授	宋武教授	谢敏主任医师	陈国凤主任医师
戴冬秋教授	李训教授	宋新明教授	谢义民副主任医师	陈红松研究员
单云峰主任医师	李勇教授	宋振顺教授	谢于副主任医师	陈建杰教授
丁健华主任医师	李幼生教授	苏松副教授	徐阿曼教授	陈良主任医师
丁义涛教授	李玉民教授	孙诚谊教授	徐锋副教授	陈茂伟教授
丁永斌主任医师	李元新教授	孙光副主任医师	徐进副教授	程明亮教授
杜国盛主任医师	李云龙副教授	孙文兵教授	徐迅迪教授	程书权教授
杜顺达副教授	李哲夫主任医师	孙象军副主任医师	徐泱副主任医师	戴二黑教授
杜潇副教授	李正荣副教授	孙星副主任医师	许洪卫主任医师	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
马赞副教授
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
祝晨薇教授
消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员

胡国清教授
华东教授
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
聂颢副主任医师
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
王阎教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔·夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静姝研究员
张侗主任医师
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
周建教教授

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

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

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

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

金凤娟副主任护师
 金爽主任护师
 靳雁副主任护师
 孔德玲副主任护师
 李金娜主任护师
 李俊玲主任护师
 李卡副主任护师
 李丽副主任护师
 李连红主任护师
 李珑主任护师
 李敏香副主任护师
 李雯副主任护师
 李秀芬副教授
 李淳副主任护师
 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
 周谊霞教授
 朱秀琴副主任护师
 朱颖副主任护师

述评

- 2315 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展

王荣福, 陈雪祺

- 2322 HBsAg定量检测技术进展及其临床意义

戴二黑, 李敏然

- 2329 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

- 2341 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展

张震, 牛伟新

- 2353 EUS引导下介入治疗现状

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌

临床研究

- 2360 核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响

尹迎辉, 王玫

文献综述

- 2366 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展

顾俊菁, 胡林, 李红浪

- 2372 局部进展期胰腺癌的放化疗进展

王盼盼, 曹妮达, 郑坚

2380 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展

闫丽辉, 穆标

研究快报

2387 静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值

王明友

临床实践

2394 鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫

2401 全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2340 《世界华人消化杂志》参考文献要求
2352 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2359 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
2365 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2379 《世界华人消化杂志》修回稿须知
2393 《世界华人消化杂志》正文要求
2400 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
2406 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委,戴二黑,教授,医学博士,博士生导师,050021,河北省石家庄市裕华区塔南路42号,石家庄市第五医院.主要从事肝炎病毒的分子生物学检测、慢性乙型肝炎自然史与母婴阻断、肝纤维化发病机制的研究.石家庄市第五医院副院长,美国哈佛大学访问学者.兼任中华医学会检验医学分会委员、河北省医学会检验分会候任主任委员等职务,现任《世界华人消化杂志》常务副主编.在慢性乙型肝炎自然史及母婴阻断、手足口病发病机制等方面成果丰硕.荣获河北省优秀科技工作者等荣誉称号.主研课题20余项,获得省部级科技进步奖4项.出版学术著作12部,发表学术论文180余篇,其中SCI收录30余篇,单篇SCI影响因子达59.6.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 马亚娟; 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 2017-09-18

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(Cheical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 2315 Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function

Wang RF, Chen XQ

- 2322 HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance

Dai EH, Li MR

- 2329 Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma

Huang YQ

- 2341 Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases

Zhang Z, Niu WX

- 2353 Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy

Wang JL, Chen Q, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Cheng B

CLINICAL RESEARCH

- 2360 Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B

Yin YH, Wang M

REVIEW

- 2366 Tumor-derived exosomes in gastric cancer

Gu JJ, Hu L, Li HL

- 2372 Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer

Wang PP, Cao ND, Zheng J

2380 Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus

Yan LH, Mu B

RAPID COMMUNICATION

2387 Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding

Wang MY

CLINICAL PRACTICE

2394 Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography

Jin L, Dai M, Dun SS, Wu J, Li SY

2401 Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens

Cui YM, Liu W, Wu ZZ, Liu JQ, Zheng ZY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 26 September 18, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Er-Hei Dai, Professor, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ya-Juan Ma* 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 18, 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.

核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展

王荣福, 陈雪祺

王荣福, 陈雪祺, 北京大学第一医院核医学科 北京市 100034

王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事临床核医学与分子核医学的应用与研究.

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项基金资助项目, No. 2011YQ03011409; 十二五国家支撑计划基金资助项目, No. 2014BAA03B03.

作者贡献分布: 本文由王荣福与陈雪祺共同撰稿; 王荣福负责审阅; 陈雪祺负责文献汇总.

通讯作者: 王荣福, 教授, 主任医师, 博士生导师, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院核医学科. rongfu_wang@bjmu.edu.cn
电话: 010-83572594

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-06-04

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen

Rong-Fu Wang, Xue-Qi Chen, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Supported by: National Special Fund for the Development of Major Research Equipment and Instruments, No. 2011YQ03011409; Twelfth "Five-Year" Plan for Science & Technology Support, No. 2014BAA03B03.

Correspondence to: Rong-Fu Wang, Professor, Chief Physician, Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. rongfu_wang@bjmu.edu.cn

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-06-04

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

Abstract

Radionuclide tracing techniques have been applied for gastrointestinal motility assessment for decades and these techniques are characterized by safe, noninvasive, reproducible, and physiologic evaluations. Radionuclide gastric emptying study has been the gold standard for evaluating gastric motility, playing an important role in clinical practice. Here, we review the clinical application of radionuclide tracing techniques in gastric emptying study, small intestinal transit time measurement and colonic transit time measurement in patients with gastrointestinal dysfunction.

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

Key Words: Radionuclide tracing techniques; Gastric emptying study; Small intestinal transit time measurement; Colonic transit time measurement; Gastrointestinal dysfunction

Wang RF, Chen XQ. Clinical application of radionuclide tracing techniques in evaluation of gastrointestinal function. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2315-2321 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2315.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2315>

摘要

在胃肠功能障碍患者的影像学评估手段中, 利用核素示踪技术所进行的胃肠动力评估具

背景资料

胃肠道症状如腹痛腹胀、恶心呕吐、消化不良、腹泻、便秘等在日常生活中十分普遍且常见, 但引起这些症状的原因可能也是多方面的, 常用的诊断性影像学方法多种多样, 也各具优缺点. 其中, 核素示踪技术是真正在生理状态下、非侵入性地评估胃肠功能的方法, 就有其不可替代性.

同行评议者

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; 任刚, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属新华医院放射科

□ 研发前沿

胃排空功能测定作为评估胃动力的“金标准”, 其试餐标准、图像采集时间及分析手段仍在不断地研究及改进中, 相应指南规范的确立对于指导临床工作的开展十分必要, 但由于各地区、机构的实际情况不同, 就要求在各个临床机构在实际应用中, 能在大规范下适度调整, 建立自己的正常参考值及范围。

有安全性、非侵入性、可重复性、符合生理状况等特点, 因此具有特定的临床意义和价值。尤其是胃排空功能测定, 作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值。本文将重点对胃排空功能测定、小肠通过功能测定、结肠通过功能测定在临床胃肠功能评价的应用及进展进行述评。

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

关键词: 核素示踪技术; 胃排空功能测定; 小肠通过功能测定; 结肠通过功能测定; 胃肠功能障碍

核心提要: 胃排空功能测定, 近几十年来始终作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值。同样利用放射性核素标记开展的小肠通过功能测定及结肠通过功能测定应用虽不如胃排空功能测定广泛, 但在临床中也具有不可替代的价值。近年来, 在原有胃肠功能评价的基础上, 国内外学者及临床专家就核素示踪技术检查开展的方法、图像判读及临床应用进行了更为细致和标准的研究。

王荣福, 陈雪祺. 核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用及研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2315-2321
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2315.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2315>

0 引言

患者常见的胃肠道症状包括吞咽困难、腹痛腹胀、恶心呕吐、消化不良、腹泻、便秘等症状, 由于这些症状相当常见且非特异性, 引起这些症状的原因可能也是多方面的, 并且许多发病机制又互相关联, 因此, 如何准确对这些患者进行评估常常充满了挑战。这些患者在临床中常归为胃肠道功能障碍, 常用的诊断性影像学方法包括内窥镜检查、胃肠道压力测定、胃肠道造影、胃电图及利用核素示踪技术的核医学评估手段等, 这些方法各自具有优缺点^[1]。以无线胶囊内镜^[2,3]为例, 检查方法本身具有安全、有效及诊断率高等优点, 但存在胶囊滞留或误吞进入气管等风险, 此外, 吞入胶囊内镜的检查并不能完全代表生理状态下的胃肠功能情况, 且一般检查周期较长, 不便于实时观察, 并且相对昂贵, 因此限制了其广泛应用。而从原理上来说, 核医学评价手段

与其他方法最明显的不同就在于他是真正在生理状态下、非侵入性地评估胃肠功能的方法, 可以呈现出放射性核素标记食物在胃肠道内的完整过程并进行直接观察及量化分析。核素示踪技术在胃肠功能评价领域的应用多种多样, 本文将对近年来胃排空功能测定、小肠通过功能测定(small intestinal transit time study, SITT)及结肠通过功能测定(colonic transit study, CTS)等方向的临床应用研究及进展作一综述。

1 胃排空功能测定

目前临床上检测胃排空的方法包括非放射性的胃电图、十二指肠测压、胶囊内镜^[4]、磁共振成像^[5]和超声检查及放射性核素标记的胃排空功能测定等^[6], 其中放射性核素标记的胃排空显像近几十年来一直作为评估胃排空功能的金标准被临床广泛认可和采纳^[7,8]。临床操作时, 可采用不被胃黏膜吸收的放射性核素标记固体食物、液体食物或固体-液体混合食物等不同的试餐进行检测, 不同成分的食物其排空时间也存在较大差异。在Stevens等^[9]对食物排空方式的研究中, 固体食物最初常存在20-40 min的延迟期, 而液体食物没有显著的滞后期; 低营养成分的液体食物常以单指数形式排空; 然而, 高营养成分的液体食物排出是以线性的形式。固体排空的排空速度受共同摄入的液体成分的体积及营养成分的影响, 在摄入混合的固体和液体试验餐后, 约80%的液体成分排空优先于固体成分排空。

胃排空功能测定的一个主要临床应用为胃轻瘫患者的诊断及评估, 诊断时可能需要内镜检查等帮助排除可能导致类似上消化道症状的阻塞性疾病和其他障碍。胃排空功能测定除了可确定摄入的固体或液体食物的胃内分布及排出外, 还可提供胃底和胃窦功能的相关信息^[10]。胃轻瘫在1型糖尿病及2型糖尿病中均可发生, 其流行病学发病率约在30%-50%, 是糖尿病患者的常见慢性并发症之一^[11,12]。糖尿病胃轻瘫主要与糖尿病胃肠植物神经病变有关, 早期可表现为胃肠运动减慢、胃排空时间延长等, 后期可表现出胃轻瘫、肠道功能严重低下等。虽然胃肠运动功能障碍并不能直接威胁糖尿病患者的生命, 但这些胃肠功能障碍会引起患者餐后血糖波动, 严重时会影响患

者的生活质量^[13,14], 这一点也被DiBaise等^[15]的研究所证实. 在糖尿病胃轻瘫患者中, 不同的试餐食物对患者症状也会产生影响. 与低脂食物相比, 高脂食物会明显加重胃轻瘫患者的症状, 容易使患者因出现恶心而不能承受检查, 在这些患者中, 对液体食物的耐受性也好于固体食物^[16]. 因此通过不同试餐食物的胃排空功能测定, 可提示临床对于胃轻瘫患者的饮食建议宜以低脂及液体成分较多的食物为主. 此外, 胃排空功能测定也已应用于指导改善胃轻瘫症状的相关药物研究中^[17].

近几年的胃排空功能测定研究中, 国内学者对其在糖尿病胃轻瘫中的应用进行了系列研究. 梁申菊等^[18]研究发现, 糖尿病组患者的胃排空时间及小肠通过时间均较对照组明显延长, 且通过多元逐步回归法分析得出, 口服葡萄糖耐量试验2 h血糖、总胆固醇及三酰甘油等血脂指标均为胃排空及小肠通过时间延迟的独立危险因素. 曹艺明^[19]还借助胃排空功能测定进行了相关糖尿病胃轻瘫发病机理的研究, 研究发现高血糖素样肽-1可降低血糖水平, 可能延缓糖尿病胃轻瘫的疾病进展. 刘俊峰等^[20]研究者对食管癌术后患者进行了胃电图和核素胃排空功能测定, 他们在比较中发现, 胃排空的恢复迟于胃电活动的恢复, 代表胃排空功能的受限可能与术后胃壁缺血、水肿等诸多因素有关, 可提供思路以指导临床对术后胃排空功能障碍患者进行干预的时机. 李晓雯等^[21]通过对100例2型糖尿病患者进行的半流质食物胃排空功能测定, 发现测定结果异常的50余例糖尿病患者中, 发生胃肠植物神经病变的概率也明显增加, 因此及时给予糖尿病患者胃排空功能测定, 对于防治胃肠植物神经病变也具有相当重要的临床意义.

胃排空功能测定在临床应用时的一个较大的不足之处为缺乏均一的标准化, 即采用不同的试餐食物、图像采集及分析方法时都会产生不同的结果, 因此难以直接比较不同临床机构间的检查数据. 在采集时间的规定中, 我国倾向于从进食后开始计时, 连续观察2 h, 当2 h的放射性计数未下降50%时, 可继续延长观察时间^[22]. 美国神经胃肠疾病与动力学协会及核医学协会共同发布的共识性推荐^[23,24]中, 建议固体食物胃排空功能测定的评估进行4 h以上以更好地诊断胃轻瘫, 但美国的临床实践中

有时仅采集进食放射性核素标记食物2 h, 甚至进食后1 h的图像来进行相关诊断, 因此多篇最新研究也对胃排空功能测定的显像时间进行了相关验证. Bonta等^[25]回顾性地分析了摄入标准膳食后接受胃排空功能测定的174名患者, 结果证实2 h胃滞留值超过65%及<45%可分别作为胃排空延迟及正常的标准, 这些患者与4 h检测的金标准结果相比总体准确率可达96.6%, 否则应进行标准4 h检测. 在此基础上, Pelletier-Galarneau等^[26]进一步进行了多中心、超过300例患者中的验证工作, 并确认了Bonta标准诊断的灵敏度, 特异性和准确率分别为92.4%、96.9%和95.8%, 将平均测定时间由3.1 h缩短至2.5 h, 总机器使用率减少了15.7%, 从而能减少过度的资源使用, 提高患者的接受度. Pathikonda等^[27]对超过1000例患者的胃排空功能测定及统计中发现, 进食后4 h的胃滞留与3 h时的结果明显相关, 与进食后2 h的相关性也较好, 但与进食后1 h的结果并不明显相关($R = 0.510$), 因此认为进食后较短时间即进行胃排空功能测定将会漏诊相当数量的胃排空延迟患者, 进食后1 h的漏诊率为36%, 2 h时检测则为25.6%. 基于此结果, 研究者仍推荐用于胃轻瘫患者的评估时, 胃排空功能测定显像至4 h. Ardila-Hani等^[28]进行的前瞻性研究结果也显示, 具有胃排空延迟相关症状的患者最好进行进食后2 h及4 h显像, 而30 min和1 h时显像则可用于胃排空率加快的患者评估中. 以上的研究初步表明延长胃排空功能测定至4 h可在一定程度上增加诊断胃排空延迟的效能, 但对于儿童患者而言, 进行进食后4 h的显像评估具有一定难度. 但Chogle等^[29]的研究中分析了71例平均年龄10.8岁的男性儿童患者的胃排空功能测定结果, 他们认为将评估时间延长至4 h显著增加了胃轻瘫的诊断, 并且从卫生经济学的角度看也并未显著增加成本, 没有明显限制预约患者的数量等.

除了显像时间之外, 采集图像后的计算方法也会对胃排空功能测定的结果产生影响. 张悦等^[30]对功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的患者及正常对照者进行了放射性核素锝(^{99m}Tc)标记的二乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid, ^{99m}Tc -DTPA)鸡蛋固体试餐检查, 并采取了不同计算半排时间的方法, 其中当采取试餐前、后位放射性的

□ 同行评价
胃排空功能测定作为评价胃动力的“金标准”, 具有重要的诊断价值和临床应用价值. 本文选题精当, 思路清晰, 行文流畅, 代表了目前国内外主流观点, 有一定的临床参考价值和学术价值.

几何平均数为纵坐标、时间为横坐标时得到的胃排空曲线, 及所计算的半排时间及胃排空率诊断效能最高, 可达90.5%。但对于FD患者来说, 简单的测量排空时间常常不足以提供足够确定病因的依据, 包括胃底、胃窦功能的不同作用及其与近段小肠及中枢神经系统的复杂相互作用等, 常需要其他胃动力学方法的补充^[31]。对于FD患者, 除了胃排空功能障碍外, 近端胃适应性舒张也与症状关系密切, Tomita等^[32]通过研究证实胃排空功能检测也可以用于FD患者的胃适应性舒张评估, 结果可靠且重复性好。另外, FD患者一般并不具有器质性疾病方面的改变, 因此也常受患者的心理健康状态、生活质量、情绪障碍等因素影响^[33], 但胃排空功能检测往往无法提供更多鉴别信息^[34]。

除了胃轻瘫、FD中的临床应用外, 胃排空功能测定也可应用于其他涉及胃肠功能障碍的疾病中。Kalkan等^[35]分析了165例诊断为自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis, AIG)患者及作为对照的65例FD患者的胃排空测定结果。结果显示, AIG患者的中位半排时间为127.43 min, 而FD患者仅为81 min($P < 0.001$)。且血清胃泌素水平、慢性炎症及胃黏膜萎缩程度是直接影响胃排空测定中半排时间的参数。在囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)、胰腺功能不全的儿童患者中, 胃肠道紊乱是常见的症状。前期的研究中曾使用过呼吸实验、胶囊内镜及核磁显像等方法评估成人CF患者的胃肠动力情况, 但结果存在一定争议。费城儿童医院的研究者首次将胃排空功能测定及SITT用于儿童CF患者中, 结果发现CF和胰腺功能不全的儿童患者-进食试餐前服用胰酶胃排空的改变与对照组相比并无显著差异, 但却表现出明显的小肠通过时间延长, 进食后6 h时 $37.2\% \pm 25.4\%$ 的示踪剂到达CF患者的末端回肠及结肠, 但在对照组中这一数值为 $68.6\% \pm 13.1\%$ ($P < 0.002$)^[36]。Yu等^[37]评估了偏头痛患者的胃排空情况及其与FD患者的对比, 结果发现FD患者中胃滞留的比例较高($P = 0.035$), 但与正常对照组相比, 偏头痛患者仍表现出模型的胃排空延迟或滞留增加, 但相关的胃排空参数并未发现与不同病因之间的明显相关性。研究^[38]发现, 在胃食管反流的患儿中, 胃半排时间也明显延长, 核素显像显示出较好的重复性和准确率。

上文中我们谈到, 用于胃排空功能测定的

试餐食物不同时, 胃排空的数值标准即会发生改变, 这要求各个临床机构在实际应用中, 最好能在大规范下适度调整, 建立自己的正常参考值及范围^[39]。临床应用也需考虑到不同地区、不同人群的饮食习惯, 设计有地区化特色的试餐标准。Somasundaram等^[40]评估^{99m}Tc-硫胶体标记的蛋糕-含黑扁豆及米饭可作为蛋白三明治的替代固体试餐用于鸡蛋或乳糖等过敏的患者, 并建立了健康志愿者和糖尿病胃轻瘫患者中的参考值。我国台湾的研究者^[41]建立了基于速溶燕麦的胃排空功能测定正常参考值, 且验证了中国人人群中胃排空相关参数与糖尿病患者的呕吐($R = 0.621$)及恶心($R = 0.566$)相关性较高。泰国的研究者^[42]选择了符合亚洲饮食习惯的蒸米饭作为固体试餐, 进行了189名志愿者中的胃排空功能测定。这些健康志愿者中, 女性的半排时间明显长于男性(74 min vs 63 min)、处于月经周期黄体期的女性志愿者胃排空减慢[85 min vs 63 min(卵泡期或围绝经期)], 这些差异均具有统计学意义。此外, 男性志愿者中, 吸烟者较非吸烟者而言, 其胃排空明显加快(半排时间: 56 min vs 67 min), 但是年龄、饮酒及体重指数等指标并不能明显改变胃排空的动力学结果。

2 SITT及CTS

SITT及CTS是用于了解小肠及结肠运动功能的方法^[43], 临床中的应用虽不如胃排空功能测定广泛, 但目前在美国及欧洲核医学与分子影像学会共同认可采用的规范指南^[44,45]中, 小肠及CTS的相关方法也有了不断的更新和进步。临床常用的诊断手段包括乳果糖呼吸试验、胶囊内镜及钡餐造影等, 应用这些方法也需要考虑辐射剂量及使用成本等方面的因素, 但最重要的一个局限点仍在于这些方法均没有评估生理状态下的肠道运动情况, 而这是核素示踪方法显像鉴定的突出优点, 呈现的是符合肠道生理状况下处理食物的动力情况。

SITT最常见的临床适应证为肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)。有学者同时在研究中同时应用了乳果糖氢呼吸试验和加入^{99m}Tc-DTPA的试餐SITT, 证实了2种方法测量的IBS患者口-盲通过时间具有较好的相关性^[46]。CTS常用于慢性便秘患者的功能评估中。Carmo等^[47]使用含^{99m}Tc-植酸盐的液体试餐于

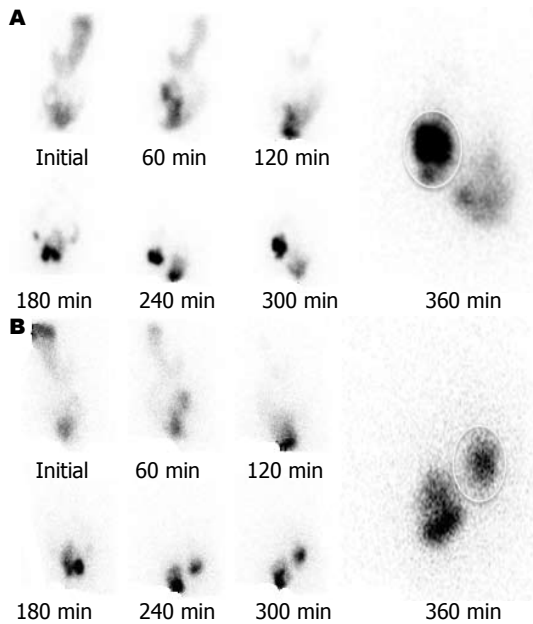


图1 正常的小肠通过图像. A: 前位; B: 后位. 圈中于回盲部及盲肠位置勾画出感兴趣区并以此计算小肠通过指数^[50].

进食后2、6、24、30及48 h分别进行腹部图像采集, 结果可区分出巴西儿童和青少年慢性便秘患者中2种不同的结肠动力障碍模式, 模式一为缓慢结肠通过模式, 即在48 h显像时, 大部分示踪剂停留在近端结肠和横结肠中; 另一种模式为远端结肠潴留型, 即在进食后30 h时, 放射性示踪剂已通过横结肠, 至48 h成像时仍停留在直肠、乙状结肠。

虽然临床应用不如胃排空功能测定那样使用广泛, 也有学者持续致力于研究并改进小肠及CTS的方案, 美国的梅奥诊所和天普大学在此方面具有较多研究, 且着力于进行“全消化道通过功能”评估。梅奥诊所使用了一种对值敏感的甲基丙烯酸酯胶囊, 当胶囊到达远端回肠pH为7.2的环境时, 胶囊会释放出¹¹¹In活性炭颗粒^[48]; 天普大学使用双核素双相-固体试餐及液体试餐同时摄入胃排空研究, 即同时进食¹¹¹In-DTPA液体试餐及^{99m}Tc-硫胶体结合的固体试餐, 进食后1 h时即进行液体成分的定量分析, 固体成分则根据标准化的固体食物胃排空方案进行定量分析(进食后即刻、1、2及4 h)。继续将显像延长至6 h时可评估小肠通过功能, 延长至24、48及72 h可评估大肠通过功能^[49]。约翰·霍普金斯的研究者也采用了类似的方案, 但进一步简化了大肠通过功能测定的定量方法(图1)。与计算放射性的几何平均数的方法不同, 他们计算各个时间点的结肠排空百分比进行

量化评估。目前的分析中已初步确立了各项指标的正常参考值, 并通过这一分析改变了62%第一批患者中的临床决策^[50]。天普大学的另一项研究^[51]则回顾性地分析了30例全肠道通过功能测定的数据, 确定了进食后6 h内平均全腹放射性计数的变异系数为3.3%(1.1%-6.3%), 从而认为显像初期6 h内各个时间点-从进食后即刻至6 h共7个时间点全腹计数的几何均数并无显著差异性, 因此仅一个时间点的全腹计数就可以进行更简化但同样可靠的分析, 相当于对目前指南中推荐的检测6 h内全腹计数的方法进行了进一步简化。

3 结论

核素示踪技术在胃肠功能评价的临床应用已有四五十年历史, 限制其广泛应用的一个主要因素仍是由于试验方案、图像采集方法、处理技术的不同导致的标准化不一, 不利于不同机构间的综合比较。但由于核素示踪技术具有的非侵入性、简便、安全、符合生理状况等特点, 在临床应用中仍具有一定的需求。胃肠道的常见症状与表现缺乏特异性, 常常发生重叠, 因此包括食管通过功能、胃排空、肠道通过功能等的全胃肠道综合分析更具有全局性的意义, 可以向临床提供更多的信息以辅助临床决策的制定。

放射性核素标记的胃排空功能测定作为评价胃动力的“金标准”, 始终被临床广泛认可及采纳, 基于我们上述的引用及述评, 胃排空功能测定的实施方法、分析手段及临床应用范围仍在不断更新和完善, 相信会继续在临床诊治中发挥重要的价值。

4 参考文献

- 1 Parkman HP. Scintigraphy for evaluation of patients for GI motility disorders--the referring physician's perspective. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 76-78 [PMID: 22293162 DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.10.006]
- 2 Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M, Soffer E, Szarka L. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 8-23 [PMID: 21138500 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01612.x]
- 3 李磊, 沈燕如, 周云. 胶囊内镜研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志* 2016; 30: 108-110
- 4 Stein E, Berger Z, Hutfless S, Shah L, Wilson LM, Haberl EB, Bass EB, Clarke JO. Wireless Motility

- Capsule Versus Other Diagnostic Technologies for Evaluating Gastroparesis and Constipation: A Comparative Effectiveness Review. *AHRQ* 2013 [PMID: 23785726]
- 5 邱维吉, 李士通, 白刚, 罗禹, 孔宁, 花天放. 健康志愿者液体胃排空时间: 核磁共振法确定. *中华麻醉学杂志* 2015; 35: 16-18
- 6 林敏, 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 胃排空检测方法的研究进展. *国际消化病杂志* 2011; 31: 13-15
- 7 朱玫, 王荣福. 放射性核素胃排空显像. *国外医学-放射医学核医学分册* 2000; 24: 152-154
- 8 Vaillant P. Phonation and removable complete dentures. *Chir Dent Fr* 1986; 56: 51-55 [PMID: 3465511 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01972.x]
- 9 Stevens JE, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 1171-1186 [PMID: 23663133 DOI: 10.1517/14656566.2013.795948]
- 10 Shin AS, Camilleri M. Diagnostic assessment of diabetic gastroparesis. *Diabetes* 2013; 62: 2667-2673 [PMID: 23881199 DOI: 10.2337/db12-1706]
- 11 Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care* 2013; 36: 1396-1405 [PMID: 23613599 DOI: 10.2337/dc12-1609]
- 12 Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis and its impact on glycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 745-762 [PMID: 21095542 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.08.007]
- 13 Phillips LK, Deane AM, Jones KL, Rayner CK, Horowitz M. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 112-128 [PMID: 25421372 DOI: 10.1038/nrendo.2014.202]
- 14 Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Measurement of gastric emptying in diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 894-903 [PMID: 25047170 DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.06.005]
- 15 DiBaise JK, Patel N, Noelting J, Dueck AC, Roarke M, Crowell MD. The relationship among gastroparetic symptoms, quality of life, and gastric emptying in patients referred for gastric emptying testing. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 234-242 [PMID: 26547484 DOI: 10.1111/nmo.12718]
- 16 Homko CJ, Duffy F, Friedenbergh FK, Boden G, Parkman HP. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 501-508 [PMID: 25600163 DOI: 10.1111/nmo.12519]
- 17 Janssen P, Harris MS, Jones M, Masaoka T, Farré R, Törnblom H, Van Oudenhove L, Simré M, Tack J. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1382-1391 [PMID: 24005344 DOI: 10.1038/ajg.2013.118]
- 18 梁申菊, 梁霞, 周文, 钟健, 孙倩倩, 赵志钢, 陈静, 倪银星, 祝之明. 核素显像评价2型糖尿病胃肠运动障碍研究. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 440-442
- 19 曹艺明. 糖尿病胃轻瘫患者胰高血糖素样肽-1水平及胰岛功能的相关性研究. 河北: 河北医科大学, 2012
- 20 刘俊峰, 刘成军, 石志华, 刘新波, 姜涛, 王福顺, 曹富民, 李保庆. 红霉素对食管癌术后胃电活动与排空功能的影响. *中华胃肠外科杂志* 2013; 16: 878-880
- 21 李晓雯, 廖勇敢, 陈思思, 马娟. 糖尿病胃肠植物神经病变与胃动力学的相关性研究. *湖南师范大学学报(医学版)* 2016; 13: 61-63
- 22 王荣福, 李少林. 核医学-临床和教学参考书. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 383-393
- 23 Tougas G, Chen Y, Coates G, Paterson W, Dallaire C, Paré P, Boivin M, Watier A, Daniels S, Diamant N. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 78-86 [PMID: 10638563 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01703.x]
- 24 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763 [PMID: 18028513 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01636.x]
- 25 Bonta DV, Lee HY, Ziessman HA. Shortening the 4-hour gastric-emptying protocol. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 283-285 [PMID: 21368601 DOI: 10.1097/RLU.0b013e31820aa091]
- 26 Pelletier-Galarneau M, Sogbein OO, Pham X, Hao J, Le J, Strober MD, Middleton ML, Kikut J, Freeman LM, Zuckier LS. Multicenter validation of a shortened gastric-emptying protocol. *J Nucl Med* 2015; 56: 873-876 [PMID: 25883124 DOI: 10.2967/jnumed.115.155366]
- 27 Pathikonda M, Sachdeva P, Malhotra N, Fisher RS, Maurer AH, Parkman HP. Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 209-215 [PMID: 21959322 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31822f3ad2]
- 28 Ardila-Hani A, Arabyan M, Waxman A, Ih G, Berel D, Pimentel M, Conklin J, Soffer EE. Severity of dyspeptic symptoms correlates with delayed and early variables of gastric emptying. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 478-487 [PMID: 22918685 DOI: 10.1007/s10620-012-2355-5]
- 29 Chogle A, Saps M. Gastroparesis in children: the benefit of conducting 4-hour scintigraphic gastric-emptying studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 439-442 [PMID: 23111764 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31827a789c]
- 30 张悦, 张遵城, 董萍, 董华, 肖连东, 王国强. 核素胃排空检查在功能性消化不良患者中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 674-678
- 31 Maurer AH. Advancing gastric emptying studies: standardization and new parameters to assess gastric motility and function. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 101-112 [PMID: 22293165 DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.10.001]
- 32 Tomita T, Okugawa T, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Sakurai J, Oshima T, Fukui H, Daimon T, Watari J, Kashiwagi T, Matsumoto T, Miwa H. Use of scintigraphy to evaluate gastric accommodation and emptying: comparison with barostat. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;

- 28: 106-111 [PMID: 22989081 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07261.x]
- 33 Van Oudenhove L, Aziz Q. The role of psychosocial factors and psychiatric disorders in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 158-167 [PMID: 23358396 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.10]
- 34 Dibaise JK, Islam RS, Dueck AC, Roarke MC, Crowell MD. Psychological distress in Rome III functional dyspepsia patients presenting for testing of gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 196-205 [PMID: 26511077 DOI: 10.1111/nmo.12709]
- 35 Kalkan Ç, Soykan I, Soydal Ç, Özkan E, Kalkan E. Assessment of Gastric Emptying in Patients with Autoimmune Gastritis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1597-1602 [PMID: 26725066 DOI: 10.1007/s10620-015-4021-1]
- 36 Rovner AJ, Schall JI, Mondick JT, Zhuang H, Mascarenhas MR. Delayed small bowel transit in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 81-84 [PMID: 23492735 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318290d112]
- 37 Yu YH, Jo Y, Jung JY, Kim BK, Seok JW. Gastric emptying in migraine: a comparison with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 412-418 [PMID: 23106002 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.4.412]
- 38 杨晓诚, 王荣福. 胃食道反流的程度与胃排空率之间的关系研究. *国外医学(放射医学核医学分册)* 2000; 24: 270
- 39 Knight LC. Update on gastrointestinal radiopharmaceuticals and dosimetry estimates. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 138-144 [PMID: 22293168 DOI: 10.1053/j.semnucmed.2011.11.001]
- 40 Somasundaram VH, Subramanyam P, Palaniswamy SS. A gluten-free vegan meal for gastric emptying scintigraphy: establishment of reference values and its utilization in the evaluation of diabetic gastroparesis. *Clin Nucl Med* 2014; 39: 960-965 [PMID: 25140554 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000549]
- 41 Tseng PH, Wu YW, Lee YC, Cheng MF, Tzen KY, Wang HP, Lin JT, Hsieh ST, Yang WS, Wu MS. Normal values and symptom correlation of a simplified oatmeal-based gastric emptying study in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1873-1882 [PMID: 24909819 DOI: 10.1111/jgh.12640]
- 42 Vasavid P, Chaiwatanarat T, Pusuwan P, Sritara C, Roysri K, Namwongprom S, Kuanrakcharoen P, Premprabha T, Chunlertrith K, Thongsawat S, Sirinthornpunya S, Ovartharnporn B, Kachintorn U, Leelakusolvong S, Kositchaiwat C, Chakkaphak S, Gonlachanvit S. Normal Solid Gastric Emptying Values Measured by Scintigraphy Using Asian-style Meal: A Multicenter Study in Healthy Volunteers. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 371-378 [PMID: 24948129 DOI: 10.5056/jnm13114]
- 43 Szarka LA, Camilleri M. Methods for the assessment of small-bowel and colonic transit. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 113-123 [PMID: 22293166 DOI: 10.1053/j.semnucmed.2011.10.004]
- 44 Mariani G, Paglianiti I. Joint SNMMI and EANM guideline for small-bowel and colon transit: an important step towards long-awaited standardization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 405-407 [PMID: 24435771 DOI: 10.1007/s00259-013-2650-1]
- 45 Maurer AH, Camilleri M, Donohoe K, Knight LC, Madsen JL, Mariani G, Parkman HP, Van Dolsen J. The SNMMI and EANM practice guideline for small-bowel and colon transit 1.0. *J Nucl Med* 2013; 54: 2004-2013 [PMID: 24092937 DOI: 10.2967/jnumed.113.129973]
- 46 Ning Y, Lou C, Huang Z, Chen D, Huang H, Chen L, Zhang B, Dai N, Zhao J, Zhen X. Clinical value of radionuclide small intestine transit time measurement combined with lactulose hydrogen breath test for the diagnosis of bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome. *Hell J Nucl Med* 2016; 19: 124-129 [PMID: 27331205 DOI: 10.1967/s002449910365]
- 47 Carmo RL, Oliveira RP, Ribeiro AE, Lima MC, Amorim BJ, Ribeiro AF, Ramos CD, Bustorff-Silva JM, Lomazi EA. Colonic transit in children and adolescents with chronic constipation. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91: 386-391 [PMID: 25986613 DOI: 10.1016/j.jped.2014.10.007]
- 48 Charles F, Camilleri M, Phillips SF, Thomforde GM, Forstrom LA. Scintigraphy of the whole gut: clinical evaluation of transit disorders. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 113-118 [PMID: 7845035 DOI: 10.1016/S0025-6196(11)64277-8]
- 49 Bonapace ES, Maurer AH, Davidoff S, Krevsky B, Fisher RS, Parkman HP. Whole gut transit scintigraphy in the clinical evaluation of patients with upper and lower gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2838-2847 [PMID: 11051357 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03195.x]
- 50 Antoniou AJ, Raja S, El-Khouli R, Mena E, Lodge MA, Wahl RL, Clarke JO, Pasricha P, Ziessman HA. Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. *J Nucl Med* 2015; 56: 721-727 [PMID: 25766893 DOI: 10.2967/jnumed.114.152074]
- 51 Maurer AH, Parupalli R, Orthey P, Parkman HP. Validation of a Single-Time-Point Measurement of Total Abdominal Counts to Simplify Small Bowel and Colon Transit Analyses. *J Nucl Med Technol* 2016; 44: 239-242 [PMID: 27834724 DOI: 10.2967/jnmt.116.183368]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



HBsAg定量检测技术进展及其临床意义

戴二黑, 李敏然

背景资料

随着检测技术不断创新发展, 化学发光免疫分析技术的建立对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 实现了从定性到定量的转变。随着乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床的广泛应用, 学者们开始探索HBsAg在慢性HBV感染中的应用意义, 有鉴于此, 对于HBsAg定量检测技术及临床应用价值的最近进展作一总结, 以更好利用HBsAg定量来对慢性HBV感染者的病情与治疗作出合理判断及制定。

同行评议者

沈美龙, 主任医师, 江苏省泰州市人民医院肝病科

戴二黑, 李敏然, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021

戴二黑, 教授, 主任医师, 主要从事肝炎病毒的分子生物学检测、慢性乙型肝炎自然史与母婴阻断、肝纤维化发病机制的研究。

基金项目: 河北省重点研发计划资助项目, No. 17277758D.

作者贡献分布: 本文由戴二黑与李敏然共同完成。

通讯作者: 戴二黑, 教授, 主任医师, 050021, 河北省石家庄市裕华区塔南路42号, 石家庄市第五医院. daieh2008@126.com
电话: 0311-85925690

收稿日期: 2017-06-07
修回日期: 2017-07-11
接受日期: 2017-07-17
在线出版日期: 2017-09-18

HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance

Er-Hei Dai, Min-Ran Li

Er-Hei Dai, Min-Ran Li, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Research and Development Program, No.17277758D.

Correspondence to: Er-Hei Dai, Professor, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. daieh2008@126.com

Received: 2017-06-07
Revised: 2017-07-11
Accepted: 2017-07-17
Published online: 2017-09-18

Abstract

In recent years, the technique of serum hepatitis

B surface antigen (HBsAg) quantification has developed rapidly, and serum HBsAg levels have been tested extensively in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Serum HBsAg quantification can reflect the level of HBV replication, identify different phases of natural history of chronic HBV infection, and predict the progression of disease. Serum HBsAg quantification at baseline and its dynamic changes can help to predict the therapeutic effects of antiviral therapy and guide treatment withdrawal, thus improving the therapeutic strategy for patients with chronic hepatitis B in clinical practice. In this review, we summarize the most recent data regarding the technique and clinical utility of HBsAg quantification.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; Technique; Therapy

Dai EH, Li MR. HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

摘要

近年来, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测技术不断创新发展, 目前在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者中得到了广泛应用。血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展。实时监测HBsAg定量水平动态变化有

助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略。现就目前HBsAg定量检测技术及其在临床应用方面的最新进展做一综述。

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

关键词: 慢性乙型肝炎; HBsAg; 技术; 治疗

核心提要: 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床中应用日益广泛。血清HBsAg定量水平有助于全面了解慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染自然史与疾病进展规律, 亦可预测慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效及指导疗程, 在慢性HBV感染者诊治中有重要的临床应用价值。

戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

0 引言

近年来, 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染预防、诊断与治疗方面不断取得进展和突破, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性母亲所生新生儿接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白, 可将母婴传播率从90%降低至10%^[1]。高病毒载量(HBV DNA>10⁶ 拷贝/mL)母亲的新生儿更易发生母婴传播, 最新研究^[2]结果证实孕中晚期服用替诺福韦等抗病毒药物, 可以进一步提高高病毒载量孕妇母婴阻断成功率。抗病毒药物包括干扰素类和核苷(酸)类似物可有效抑制病毒复制, 促进血清乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴, 甚至血清HBsAg清除, 减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化。HBV感染的实验室检测方法也不断涌现和更新, HBV血清标志物与HBV DNA定量检测、基因型、基因突变位点检测方法相继出现并在临床迅速推广应用, 在HBV感染的诊断、疗效监测与预测、疾病进展判断等方面发挥着举足轻重的作用, 本文主要针对近年来HBsAg血清标志物定量检测技术所取得的进展及其临床意义进行简要综述。

1 HBsAg定量检测技术的进展

自从1965年美国巴鲁克·布伦博格博士(Baruch Blumberg)发现澳大利亚抗原即HBsAg以来, 至今已有近50年的历史。随着科学技术的不断进步, HBV血清学标志物的检测技术不断创新, 从最初的免疫扩散技术相继建立了对流免疫电泳技术、红细胞凝集试验、放射免疫分析试验、酶联免疫吸附试验等, 近年来又发明了时间分辨荧光免疫分析技术和化学发光免疫分析技术。特别是化学发光免疫分析技术的建立, 对HBV血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 不但灵敏度与特异性得到大幅度提高, 而且实现了全自动化, 出报告时间大幅度降低, 最快可达到20 min。最重要的是实现了从定性到定量的转变。然而, 由于进口仪器、试剂价格昂贵, 在临床的应用仅局限于一些标本量较多的三级大型医院。近年来, 国产化学发光试剂的研制成功和上市不但降低了成本, 同时为定量检测HBV血清学标志物项目在国内临床的广泛应用推广提供了可能。目前, 国外进口化学发光免疫分析系统仅能对HBsAg和抗-HBs进行定量检测, 而以郑州安图生物工程有限公司为代表的国产系统实现了对乙肝五项即HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc的全定量检测。

国内外研究均证实雅培公司的Architect检测系统和罗氏公司的Elecsys检测系统在HBsAg定量检测方面有着极高的相关性和高度的符合率^[3-6]。蒋玲丽等比较了4种国产HBsAg定量检测试剂与ARCHITECT i2000免疫检测系统对弱阳性样本检测结果的一致性, 结果显示国产检测系统的分析灵敏度略低于i2000检测系统, 对于i2000测定值低于0.80 IU/mL的样本, 4个国产检测系统均检测不出, 这与周诚等报道的国产试剂只能检测到0.70 IU/mL以上的样本的数据较为接近^[7]。i2000测定值介于0.8-7.93 IU/mL之间的样本, 1个或2-3个国产系统会出现不一致的结果, 因此对于这一区间的样本, 国产检测系统应采取相应的复检措施。对于i2000测定值≥7.93 IU/mL的样本, 国产试剂均可给出与i2000一致的结果。国产试剂检测结果之间的相关性分析结果显示, 其相关系数为0.8629-0.9265。由于在常规的临床实验室, 弱阳性样本出现的概率是0.089%, 所以对弱阳性样

□ 研发前沿

目前血清HBsAg定量检测在慢性HBV感染者临床诊治中已逐渐普遍开展, 其定量水平在自然史不同阶段处于变化之中, 结合HBV DNA等指标可以判断病情转归, 亦可预测抗病毒疗效及停药时机, 但在不同乙型肝炎e抗原状态及基因型患者群体中存在差异, 需进一步研究。

□ 相关报道

既往在慢性HBV感染诊疗中医生常综合生化学、病毒学指标对患者的病情及治疗方案进行判断、制定, 随着HBV血清标志物定量技术发展, 研究发现HBsAg定量也具有的临床应用价值. 2015年国内HBV防治指南更新版中关于疾病进展及疗效预测均涉及HBsAg定量.

本10%左右的漏检, 实际漏检率应不足万分之一, 因此, 不应该影响对国产试剂使用的信心^[8]. 既往国产化学发光免疫分析系统采用微孔板包被技术, 致使灵敏度受到一定影响, 目前通过采用磁微粒包被技术, 灵敏度、反应速度、自动化程度等有了大幅度提高, 已经逐渐接近国际水平.

除了技术方面的因素外, 很多其他因素也影响HBsAg定量检测结果, 例如HBsAg逃逸性突变株占优势的慢性HBV感染^[9]、HBsAg/抗-HBs免疫复合物中的HBsAg常常部分被遮蔽^[10]. Verheyen等将HBV D基因型的野生型和35种HBsAg突变子采用表达载体在HuH7细胞系中表达, 同时采用Architect系统和Elecsys系统定量检测培养上清液中HBsAg含量, 所有突变子均可被两种检测系统检出. 尽管两个系统检测HBsAg突变株的符合率较高, 但是Architect系统检测HBsAg T123A突变株的值偏低, 而Elecsys系统检测HBsAg P142L、P142S和G145K突变株的值偏低. 提示应用2个不同定量检测系统检测同1个患者标本时应慎重考虑. 尽管已有定性检测preS1、preS2和S蛋白的ELISA或Western blot方法, 但目前市场上的HBsAg定量检测试剂盒尚不能区分主蛋白、中蛋白和大蛋白^[11].

2 血清HBsAg定量测定的临床意义

2.1 血清HBsAg定量水平与HBV复制的关系

HBV S基因编码HBsAg, S基因分为前S1、前S2和S区, 其中S基因编码的多肽称为主蛋白, 前S2基因和S基因连续编码的多肽称为中蛋白, 前S1、前S2基因和S基因连续编码的多肽称为大蛋白. HBV感染者血清中存在三种不同形态的病毒颗粒, 即大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒. Dane颗粒是有感染性的完整的HBV颗粒, 主要含有主蛋白, 约占2/3左右, 另外1/3由等量的中蛋白和大蛋白构成. 小球形颗粒主要由主蛋白和中蛋白组成, 而管形颗粒主要含有主蛋白并含有等量的中蛋白和大蛋白, 两者是中空颗粒, 因此又统称为亚病毒颗粒(sub-viral particles, SVPs). SVPs在慢乙肝发病中的作用仍然不是十分清楚, 可能通过阻断中和表面抗体方式发挥机体免疫系统的诱饵作用, 从而促进病毒在机体内播散和持续存在^[12].

每个HBV只需要约100个HBsAg分子作为

它的外膜蛋白, HBV产生的HBsAg较病毒所需要的约多10万倍. 因此, 即使在病毒复制活跃的患者, 血清中Dane颗粒也较中空颗粒少很多. 肝组织HBV共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是各种长度不同mRNA的模板, 因此, cccDNA是病毒复制最直接、最可靠的指标. 血清HBsAg既可由具有转录活性的cccDNA转录成mRNA翻译产生, 也来源于整合入宿主基因组的HBV DNA序列转录翻译而来. 大量研究^[13-16]证实HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA和HBV DNA呈正相关, 而HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA不相关. 动物试验^[17]证实HBeAg阳性黑猩猩肝组织中病毒mRNA主要来源于cccDNA, 而HBeAg阴性黑猩猩肝内90%以上病毒mRNA来自整合的HBV DNA, 仅10%来自HBV cccDNA. 这可能是HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝组织内cccDNA缺乏相关性的主要原因之一.

2.2 血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中的变化

婴幼儿期HBV感染的自然史一般可人为划分为4个期, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期. HBsAg水平在慢性HBV自然史中不同时期存在明显差异. 分别来自亚洲(B、C基因型)和欧洲(A、D基因型)的前瞻性研究报道了慢性HBV感染自然史的不同阶段血清HBsAg水平及其与病毒学和临床转归的关系. 结果均显示免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平显著高于非活动或低(非)复制期和再活动期, 而且再活动期显著高于非活动或低(非)复制期. 亚洲结果以上4期HBsAg水平分别为4.53、4.03、2.86、3.35 log₁₀IU/mL, $P = 0.001$ ^[18], 欧洲的结果分别为4.96、4.37、3.09、3.87 log₁₀IU/mL, $P < 0.001$ ^[19]. Chan等研究结果也之基本一致, 且发现免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平基本保持稳定状态, 而非活动或低(非)复制期和再活动期HBsAg水平有缓慢降低趋势, 每年分别平均降低0.043 log IU/mL和0.041 log IU/mL. 此外, 最后一次随访时有22例(17%)患者HBsAg水平降低超过1 log IU/mL, 其中很多患者HBV DNA水平明显降低, 8例患者HBsAg清除, 提示患者免疫控制得到改善^[20].

2.3 血清HBsAg定量水平在判断慢性HBV感

染者病情进展中的意义 很多研究^[21]都证明血清HBsAg水平可准确诊断和预测低病毒血症慢性HBV感染者的病情状况. 在B和C基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA<2000 IU/mL提示非活动携带状态. 在D基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA≤2000 IU/mL诊断非活动携带状态的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为94.3%、91.1%、95.4%、87.9%和96.7%^[22]. 在C基因型HBeAg阴性患者中, 年龄大于40岁的患者如HBsAg<50 IU/mL或患者年龄小于40岁而HBsAg<400 IU/mL者, 其非活动性携带者的预测特异度均为100%. HBsAg<350 IU/mL结合HBV DNA<125 IU/mL, 预测处于非活动性携带者状态的特异度及PPV均为100%, 且上述患者在1年的随访过程中都没有出现病毒再活动^[23]. 在一项针对1068例HBeAg阴性且基线HBV DNA<2000 IU/mL患者的研究^[21]中, HBeAg阴性CHB的年发病率为2%, 而HBsAg<1000 IU/mL且丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)正常者的发病率降低至1.1%. 这些患者肝硬化和HCC发病率均显著低于HBsAg≥1000 IU/mL患者^[24].

HBsAg水平可预测HBeAg阳性初治CHB患者肝纤维化程度. 法国学者的研究^[25]结果显示在B和C基因型的HBeAg阳性患者中, 血清HBsAg水平与肝纤维化严重程度呈显著负相关关系($r = 0.43, P < 0.0001$), 以血清HBsAg水平 $3.85 \log_{10}$ IU/mL为界限值可区分轻度肝纤维化(≤F1)与中度以上肝纤维化(≥F2), 敏感性、特异性和NPV分别达到100%、86%和100%. 国内学者也得出了相近研究结果, 与轻微肝纤维化(S0-1)的HBeAg阳性患者相比较, 中、重度肝纤维化(S2-4)的HBeAg阳性患者HBsAg水平显著降低($P < 0.01$). 受试者工作特征曲线分析数据显示: HBsAg>4.46 \log_{10} IU/mL的截断值(28800 IU/mL), 用于预测肝纤维化S0-1期的敏感度为76.3%, 特异度为70.5%^[26]. Xun等^[27]研究者也得到了与之相似的结果, 但是A、D基因型患者的界限值更高一些^[28]. 虽然大多数研究结果显示HBeAg阳性患者血清HBsAg定量水平与肝纤维化程度呈负相关关系, 但Hong等^[29]的研究结果证实氨基比林呼吸试验校正的血清HBsAg水平, 因不受残存肝细胞数量的影响,

而与肝纤维化严重程度呈正相关关系. 尽管在HBeAg阴性患者中血清HBsAg水平与肝纤维化程度之间缺乏相关性, 但是, 很多研究^[22,30,31]结果显示肝硬化患者一般有血清HBsAg水平低的趋势, 可能是长期持续的免疫清除期导致前S/S突变株占优势有关. 因此, 在低水平复制的慢性HBV感染者, HBsAg水平越低病情越轻, 而在长期持续的高复制患者, HBsAg水平越低病情越差.

以往研究证实HBV DNA>2000 IU/mL、HBeAg持续阳性、C基因型等是肝硬化、肝癌发生的危险因素. 较低的HBsAg水平常反映宿主对HBV复制和感染具有较好的免疫控制. 最近研究表明, HBV DNA<2000 IU/mL的HBeAg阴性的患者中, HBsAg水平与原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率明显相关, HBsAg>1000 IU/mL发生HCC概率(8%)明显高于HBsAg<1000 IU/mL(2%). 因此, HBsAg高水平但HBV DNA低水平的HBeAg阴性CHB患者发展为HCC的危险性高.

血清HBsAg水平也可作为预测慢性重型乙型肝炎预后的重要因子. Lai等^[32]发现慢加急性肝衰竭患者中HBsAg水平低的患者较HBsAg高的患者病死率高, 并提出HBsAg水平可能间接反映了肝细胞存活数目, HBsAg低的患者可能基础肝细胞数量较少. 国内学者的研究^[33]结果与之相近, HBsAg<1.63 \log_{10} IU/mL组的90天生存率显著低于2.61-3.62 \log_{10} IU/mL组($\chi^2 = 10.283, P = 0.001$)和HBsAg>3.62 \log_{10} IU/mL组($\chi^2 = 17.236, P < 0.001$).

2.4 HBsAg自发清除与基线血清HBsAg定量水平密切相关 低水平的HBsAg可作为自发性血清学转换的预测因子, 但是不同研究之间界限值相差很大. 台湾的一项长达11.6年对B和C基因型HBeAg阴性且HBV DNA小于2000 IU/mL患者的随访研究^[34]结果显示, HBsAg小于10 IU/mL是预测其自发清除的最佳界限值. 香港学者^[35]对HBeAg阴性患者的研究结果显示不但基线HBsAg水平而且其动力学变化也对其清除有预测作用, 基线血清HBsAg<200 IU/mL和每年下降0.5 \log_{10} IU/mL是3年内HBsAg自发清除的界限值.

2.5 血清HBsAg定量水平在CHB患者抗病毒治疗中的评估作用 抗病毒是CHB患者治疗的关键, 有效的抗病毒治疗不仅可以抑制

创新盘点

目前关于血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染者诊治中的研究报告较多, 但对于病情判断及疗效预测价值还没有达成共识, 详细了解血清HBsAg定量检测技术及在不同特征患者群体中的特点, 有利于优化治疗.

应用要点

本文对HBsAg定量检测技术与其在临床中的应用价值进行了简要叙述及总结, 同时为HBV研究者提供最新的血清HBsAg定量水平研究进展。

HBV的复制, 还可延缓病情进展, 减少肝炎肝硬化、HCC的发生几率。聚乙二醇化干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)具有直接抗病毒和免疫调节双重作用, 但其持续病毒学应答率低, 因此预测疗效非常有意义。1项欧洲研究表明, HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时如HBsAg水平较基线无下降, 仅少于5%会出现病毒学应答, 且无1例患者实现HBsAg阴转。近期Meta分析^[36]显示A或D基因型HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时, 如HBsAg水平无下降可以考虑停止治疗, 而C或B基因型HBeAg阳性CHB患者治疗12 wk时, 如HBsAg水平>20000 IU/mL极少出现病毒学应答。对于所有基因型HBeAg阳性CHB患者, 在PEG-IFN抗病毒治疗12或24 wk时, 如HBsAg水平≤1500 IU/mL则多数会出现病毒学应答。与HBeAg阳性患者一样, HBeAg阴性CHB患者治疗期间HBsAg水平持续下降更易实现持续病毒学应答。但HBeAg阴性CHB患者停用PEG-IFN后易复发。HBsAg定量是HBeAg阴性CHB患者实现病毒学应答后唯一可定量监测的指标。Rijckborst等研究者进行了一项随机研究, 该研究纳入了107例应用PEG-IFN抗病毒48 wk的HBeAg阴性CHB患者, 结果显示治疗12 wk时, HBsAg定量水平未下降且HBV DNA下降<2 log₁₀ IU/mL的患者均未实现持续病毒学应答, 阴性预测值达到100%。根据上述联合预测指标, 建议20%患者可在治疗12 wk时停止治疗^[37]。但是上述研究中多数(85%)患者为基因D型, 因此有待于在其他基因型中进一步验证。

与PEG-IFN相比, 核苷类似物(nucleoside analogues, NAs)虽可更有效抑制病毒复制, 但HBsAg滴度下降缓慢且不显著。研究表明应用NAs抗病毒治疗需长达30年的时间才能实现HBsAg清除, 因此利用HBsAg水平预测停药时机非常有意义。Wurstthorn等^[38]报道应用替比夫定抗病毒1年后HBsAg下降超过1 log可用于预测HBsAg阴转。应用替诺福韦、恩替卡韦也曾有类似的报道。Hadziyannis等^[39]研究表明HBeAg阴性CHB患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗4-5年后, 如ALT持续正常及HBV DNA低于检测值下限, 55%患者会在停药后实现持续病毒学应答及39%患者会出现HBsAg阴转。停药前HBsAg水平越低则HBsAg阴转可能性越

大。NAs停药后机体反应比预期复杂, 多数患者在停药后会出现短暂HBV DNA升高, 诱发免疫应答导致ALT出现波动, 随后可能会出现免疫控制及HBsAg阴转。由于肝硬化患者的储备功能不足, 终止治疗后可能发展为肝衰竭, 故不建议停用NAs。

HBsAg定量同样对于应用PEG-IFN联合NAs治疗也存在预测价值。PEG-IFN联合替诺福韦治疗12 wk时HBsAg水平下降超过1 log或<100 IU/mL, 分别有对应43%及50%患者在72 wk时出现HBsAg阴转, 其对应的NPV分别为97%与95%, 因此该研究^[40]建议未达到上述预测指标的患者可以停用PEG-IFN, 单用替诺福韦治疗。同样, HBsAg水平也可帮助应用NAs抗病毒治疗患者换用PEG-IFN序贯治疗。HBeAg阳性CHB患者应用恩替卡韦治疗时如HBsAg<1500 IU/mL, 20%会在序贯PEG-IFN治疗48 wk出现HBsAg转换, 相反则有仅2%患者出现HBsAg转换。因此应用NAs期间如果HBsAg高水平表达, 不建议换用PEG-IFN。

3 结论

随着检测技术的不断进步, HBsAg定量检测已被广泛应用于临床中。研究显示HBsAg定量与HBV复制相关, 可以反映肝细胞内cccDNA水平, 尤其是HBeAg阳性CHB患者。HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中不同阶段存在差异, 一定程度上反映了疾病的自然进程, 与疾病的进展有较高的关联性。HBsAg定量水平的监测有助于对CHB患者个体化抗病毒治疗进行指导。在PEG-IFN与NAs治疗中, 可以预测应答率及停药复发, 但各种界定值可能因HBV基因型而异, 仍需大量的临床试验进行验证。综上所述, HBsAg定量检测在CHB患者临床实际管理中的价值都得到了体现, 将来与转氨酶、HBV DNA等指标更好结合, 有助于提高医生对CHB患者的管理效果。

4 参考文献

- 1 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S25-S29 [PMID: 19465706 DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06]
- 2 Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High

- Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-2334 [PMID: 27305192 DOI: 10.1056/NEJMoa1508660]
- 3 Liu WW, Wang AZ, Xie FY, Hu TT, Zhong Q, Huang S. Comparison between Elecsys HBsAg II and Architect assays for quantification of serum hepatitis B surface antigen in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab* 2015; 61: 141-147 [PMID: 25807647 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140722]
- 4 Liao CC, Hsu CW, Gu PW, Yeh CT, Lin SM, Chiu CT. Comparison of the elecsys HBsAg II assay and the architect assay for quantification of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients. *Biomed J* 2015; 38: 250-256 [PMID: 25355387 DOI: 10.4103/2319-4170.143485]
- 5 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Zwang L, Beersma MF, Hansen BE, Janssen HL. A comparison of two assays for quantification of Hepatitis B surface Antigen in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2011; 51: 175-178 [PMID: 21592855 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.04.005]
- 6 王洁, 汪茂荣. 两种免疫分析系统对乙型肝炎表面抗原定量测定的比较. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 192-195
- 7 周诚, 吴星, 黄维金, 蓝海云, 辜文洁, 祁自柏, 李河民. 应用IU标准对HBsAg检测试剂的分析. *中国生物制品学杂志* 2008; 21: 615-617
- 8 蒋玲丽, 陈慧英, 肖艳, 陆银华, 邵维杰, 简敏华, 徐翀, 张健. 四种国产乙型肝炎表面抗原定量检测试剂对弱阳性样本检测结果的一致性比较. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 98-101
- 9 Verheyen J, Neumann-Fraune M, Berg T, Kaiser R, Obermeier M. The detection of HBsAg mutants expressed in vitro using two different quantitative HBsAg assays. *J Clin Virol* 2012; 54: 279-281 [PMID: 22595307 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.010]
- 10 Madalinski K, Burczynska B, Heermann KH, Uy A, Gerlich WH. Analysis of viral proteins in circulating immune complexes from chronic carriers of hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 493-500 [PMID: 2044231]
- 11 Rinker F, Bremer C, Bremer B, Manns MP, Wedemeyer H, Yang L, Pavlovic V, Wat C, Kraft A.R, Glebe D, Cornberg M. Evaluation of large, middle and small hepatitis B surface (HBS) proteins in HBeAg positive patients. *J Hepatol* 2015; 62: S524-S525 [DOI: 10.1016/S0168-8278(15)30766-2]
- 12 Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 65-73 [PMID: 17206755 DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.65]
- 13 Lin LY, Wong VW, Zhou HJ, Chan HY, Gui HL, Guo SM, Wang H, Huang L, Bao SS, Xie Q, Chan HL. Relationship between serum hepatitis B virus DNA and surface antigen with covalently closed circular DNA in HBeAg-negative patients. *J Med Virol* 2010; 82: 1494-1500 [PMID: 20648602 DOI: 10.1002/jmv.21863]
- 14 Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, Slavin J, Bowden S, Gane EJ, Abbott W, Lau GK, Lewin SR, Visvanathan K, Desmond PV, Locarnini SA. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933-1944 [PMID: 20512987 DOI: 10.1002/hep.23571]
- 15 Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulos OP, Syminelaki T, Papaioannou C, Nastos T, Karayiannis P. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 61-68 [PMID: 21145875 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.027]
- 16 Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Lindh M. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2014; 34: e238-e245 [PMID: 24118747 DOI: 10.1111/liv.12345]
- 17 Woodell C, Chavez D, Goetzmann JE, Guerra B, Peterson RM, Lee H, Hegge J, Gish R, Locarnini S, Anzalone C, Lanford R, Lewis D. Reductions in cccDNA under NUC and ARC-520 therapy in chimpanzees with chronic hepatitis B virus infection implicate integrated DNA in maintaining circulating HBsAg. *Hepatology* 2015; 62: 222A-223A
- 18 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508-513 [PMID: 20206400 DOI: 10.1016/j.jhep.2010]
- 19 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522 [PMID: 20207438 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.014]
- 20 Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 1232-1241 [PMID: 20648555 DOI: 10.1002/hep.23803]
- 21 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013; 57: 441-450 [PMID: 22941922 DOI: 10.1002/hep.26041]
- 22 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, Cherubini B, Moscato G, Maina AM, Cavallone D, Bonino F. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-490 [PMID: 20451520 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.052]
- 23 Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, Chun HJ, Jeon YT, Kim CD, Keum B, Lee HS. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 166-171 [PMID: 24045280 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a4711d]
- 24 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS,

□ 同行评价

血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展. 实时监测HBsAg定量水平动态变化有助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略. 作者从HBsAg定量检测技术的进展, 血清HBsAg定量测定的临床意义多个角度综述HBsAg定量检查的意义.

- Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.e3; quiz e13-e14 [PMID: 22333950 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.007]
- 25 Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, Krause F, Asselah T, Marcellin P. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 2013; 58: 1089-1095 [PMID: 23369792 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.028]
- 26 邵玉峰, 邹桂舟, 叶琨, 潘高峰, 饶建国, 李芳, 魏艳艳, 李旭. HBsAg和HBV DNA定量水平与肝纤维化程度的关系. *中华肝病杂志* 2015; 23: 254-257
- 27 Xun YH, Zang GQ, Guo JC, Yu XL, Liu H, Xiang J, Liu J, Shi JP. Serum hepatitis B surface antigen quantification as a useful assessment for significant fibrosis in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1746-1755 [PMID: 23800140 DOI: 10.1111/jgh.12304]
- 28 Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, Shukla SK, Kumar M, Ghosh J, Ranjan A, Gupta N, Tripathi M. HBsAg Level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 213-220 [PMID: 26628839 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.04.008]
- 29 Hong MZ, Huang WQ, Min F, Xu JC, Lin Z, Fang KN, Pan JS. Enhanced HBsAg synthesis correlates with increased severity of fibrosis in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2014; 9: e87344 [PMID: 24498079 DOI: 10.1371/journal.pone.0087344]
- 30 Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. *Hepatology* 2012; 56: 434-443 [PMID: 22271491 DOI: 10.1002/hep.25592]
- 31 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9178]
- 32 Lai J, Sun HX, Jie YS, Zhang K, Ke WM. Serum HBsAg level and its clinical significance in lamivudine treatment for patients with HBeAg-negative acute-on-chronic liver failure. *Int J Infect Dis* 2014; 22: 78-82 [PMID: 24518440 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.018]
- 33 高娜, 吴瑞红, 王晓美, 牛俊奇. HBsAg定量检测对慢性重型乙型肝炎患者预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 695-699
- 34 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012; 55: 68-76 [PMID: 21858846 DOI: 10.1002/hep.24615]
- 35 Seto WK, Wong DK, Fung J, Hung IF, Fong DY, Yuen JC, Tong T, Lai CL, Yuen MF. A large case-control study on the predictability of hepatitis B surface antigen levels three years before hepatitis B surface antigen seroclearance. *Hepatology* 2012; 56: 812-819 [PMID: 22422518 DOI: 10.1002/hep.25718]
- 36 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 37 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 38 Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, Manns MP, Wedemeyer H, Naoumov NV. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010; 52: 1611-1620 [PMID: 20931556 DOI: 10.1002/hep.23905]
- 39 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-636.e1 [PMID: 22659218 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039]
- 40 Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Lee CM, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Lin L, Dinh P, Martins EB, Charumorn P. Predictors of clinical response: Results from a large, randomized controlled study with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2015; 62: S251-252

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状

黄颖秋

黄颖秋, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科 辽宁省本溪市 117000

黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事胃肠道动力疾病、消化系统肿瘤及肝硬化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本述评由黄颖秋独立完成.

通讯作者: 黄颖秋, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 117000, 辽宁省本溪市平山区人民路29号, 中国医科大学第五临床学院, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科. huangyingqiu_bx@126.com
电话: 024-42215137

收稿日期: 2017-04-19

修回日期: 2017-05-22

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma

Ying-Qiu Huang

Ying-Qiu Huang, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, Benxi 117000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Ying-Qiu Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Benxi Steel and Iron (Group), the Fifth Clinical College of China Medical University, 29 Renmin Road, Pingshan District, Benxi 117000, Liaoning Province, China. huangyingqiu_bx@126.com

Received: 2017-04-19

Revised: 2017-05-22

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

Abstract

Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare malignant neoplasm that arises from

mesothelial cells that line the peritoneal cavity. It is typically associated with exposure to asbestos and has a poor prognosis (average survival time of 6 to 12 mo), presenting huge difficulties in early diagnosis and effective treatment. MPM represents approximately 10% to 15% of all malignant mesothelioma diagnoses. The most common symptoms in MPM patients include abdominal pain, abdominal distension, abdominal mass, ascites, weight loss, fever, and vomiting. Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, positron emission tomography/CT, serum tumor markers, molecular biomarkers, laparoscopic biopsy, histopathology, cytology, immunohistochemistry, and electron microscopy are often used in diagnosis and follow-up. The therapies for MPM include cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), chemotherapy, radiotherapy, targeted molecular therapy, paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle targeted therapy, and immunotherapy. Currently, CRS/HIPEC remains the only optimal choice with acknowledged treatment efficiency for advanced MPM patients.

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

Key Words: Malignant peritoneal mesothelioma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Huang YQ. Recent advances in diagnosis and treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2329>

背景资料

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是发生于腹膜间皮细胞和间皮下层组织的罕见肿瘤,分为弥漫型和局限型,以前者为主.组织学上又将MPM分为上皮样型、肉瘤样型和混合型,以上皮样型最为多见.流行病学研究显示,接触石棉是MPM的主要致病因素.MPM主要表现为腹痛、腹胀、腹水、腹部包块及肠梗阻等,早期诊断十分困难,预后较差,中位生存期大多不超过1年.随着新的治疗手段的联合应用,生存期有所延长.

同行评议者

董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

研发前沿

纳米粒子是一种新的药物传输和控释载体, 纳米粒子药物载体与恶性肿瘤靶向在化疗方面的应用, 能够有效提高药物利用率和抗肿瘤活性, 降低不良反应, 进而提高肿瘤化疗效果. 采用紫杉醇膨胀性纳米粒子对MPM动物模型的治疗已取得初步成果, 有望在不久的将来应用于MPM患者的治疗.

摘要

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的一种罕见恶性肿瘤, 通常与接触石棉有关, 预后不良, 平均生存期6-12 mo, 早期诊断和有效治疗十分困难. MPM大约占全部恶性间皮瘤的10%-15%. 其主要症状为腹痛、腹胀、腹部包块、腹水、体质量减轻、发热和呕吐等. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像、正电子发射计算机断层扫描/CT、血清肿瘤标志物、分子生物标志物、腹腔镜活检、组织病理学、细胞学、免疫组织化学以及电子显微镜技术已被用于MPM的诊断和随访. 此外, 本文还重点阐述了MPM的治疗进展, 包括细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子靶向治疗、免疫治疗等. 目前, CRS/HIPEC仍是治疗晚期MPM患者的唯一有效方法.

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

关键词: 恶性腹膜间皮瘤; 发病机制; 诊断; 治疗; 细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗

核心提要: 恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)是原发于腹膜间皮细胞的罕见恶性肿瘤, 本文结合大量国外文献重点阐述了MPM的发病机制、诊断、细胞减灭术/腹腔热灌注联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、免疫治疗以及预后等最新进展.

黄颖秋. 恶性腹膜间皮瘤的诊断和治疗现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2329-2340 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2329.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2329>

0 引言

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPM)又称原发性腹膜间皮瘤, 是起源于腹膜上皮和间皮组织的一种罕见的进展性恶性肿瘤, 分为弥漫型和局限型2种类型, 以前者较为多见^[1]. MPM约占所有间皮瘤的10%-15%, 年发病率约为1-2/100万, 常侵及

腹部器官, 晚期症状包括腹胀、恶心、呕吐、肠梗阻等^[2], 预后不良, 多数患者在诊断后1年内死亡, 潜伏期可长达20-40年^[3,4], 最长可达71年^[4]. MPM与职业或环境中吸入石棉纤维和其他细长矿物颗粒(elongate mineral particles, EMPs)密切相关^[4,5], 平均发病年龄78岁, 中位生存期8 mo(1-69 mo)^[5]. 接触石棉已成为MPM的主要致病因素. 有研究^[6]显示, 作为人均石棉消耗率最高的国家之一, 最近27年间, 澳大利亚已诊断MPM 640例. 近年来MPM的发病率及死亡率呈明显增加趋势^[4-6]. 本文就MPM的诊断和治疗现状概述如下.

1 病因和发病机制

多项流行病学研究^[4-10]显示, 接触石棉是导致MPM的主要致病因素, 大约60%的MPM病例被认为可能与职业环境中接触石棉有关, 而大约84%的MPM病例被认为可能与非职业性接触石棉有关^[7], 前者主要发生于男性^[8], 后者则主要发生于女性^[8,9]. 此外, 与石棉相似的其他EMPs纤维也可能是MPM的诱发因素^[5]. MPM的发病机制目前仍不十分清楚^[11-13]. 某些抑癌基因的突变以及经典信号通路的激活在MPM的发病机制中可能发挥重要作用^[11-16]. 分子遗传学分析显示, 细胞周期素依赖性激酶抑制基因(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, *CDKN2A*)/可变速框基因(alternative reading frame, *ARF*)、神经纤维瘤病2型基因(neurofibromatosis type 2, *NF2*)以及BRCA1相关蛋白1基因(BRCA1-associated protein-1, *BAP1*)的突变是MPM细胞中被检测到的最常见的肿瘤抑制基因突变, 这几个关键基因的变异与MPM的发生、发展密切相关^[11]. 此外, *SETD2*基因和*DDX3X*基因突变也被证实与MPM发病密切相关^[12]. 某些抑癌基因的变异以及细胞信号通路的激活还可能影响MPM的预后^[13]. Singhi等^[13]研究发现, *CDKN2A*基因纯合子缺失或*NF2*基因半合子丢失与MPM无进展生存期及总生存期缩短密切相关. *NF2*基因编码的Merlin蛋白通过调节包括Hippo和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径的多种细胞信号级联, 以调节细胞增殖和生长^[11]. *BAP1*基因编码的泛素分解酶通过调节细胞周期、细胞分化、转录以及DNA损伤反应等关键细胞通路^[14], 参

与组蛋白修饰和基因表达调控^[11]. Hama等^[15]研究发现, *KAZALDI*基因的DNA高度甲基化在肉瘤型MPM的发病中可能发挥重要作用. 磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)参与细胞生长、增殖、迁移、存活和血管生成等多种细胞功能的调控, PI3K/mTOR信号通路激活不仅与肿瘤的发生发展密切相关, 而且可能影响其预后^[16]. Varghese等^[16]研究显示, PI3K/mTOR信号通路激活与MPM的生存期缩短密切相关. 另外, 雌性激素也可能与MPM的预后有关^[17]. Huang等^[17]研究发现, 女性MPM患者的生存期显著高于男性, 而绝经后女性MPM患者的生存期却与男性相似, 提示较好的生存期可能与女性体内较高水平的雌二醇和孕酮有关. 进一步研究^[18]发现, 雌二醇受体 β (oestrogen receptor- β , ER- β)表达于细胞核者预后较好, 而表达于细胞质者预后较差, 这可能与ER- β 触发细胞内肿瘤发生的分子机制有关. 此外, 免疫系统通过氧化剂和细胞因子产物的失衡、间皮细胞DNA的损伤、肿瘤血管形成的促进以及免疫抑制等相关机制, 参与MPM的发生、发展和转移^[19].

2 临床特征

MPM起病隐匿, 临床表现多种多样, 无特异性, 早期诊断十分困难, 预后极差^[20-22]. 腹痛、腹水、腹部肿块、无力、体质减轻、厌食、发热、腹泻、呕吐、不完全性肠梗阻是MPM最常见的临床表现^[20,21]. Eltabbakh等^[22]对15例MPM回顾性研究显示, 腹痛约占40%、腹水占60%, 腹部或盆腔肿块占93%, 腹胀约占73%, 血小板增多占27%, 静脉血栓栓塞症占20%. MPM常伴有血小板增多, 有时还伴发其他肿瘤, 使诊断面临困难^[20]. Manzini等^[20]对81例MPM观察发现, 59例伴有血小板增多, 2例伴有结肠直肠癌, 其他则分别伴有颊癌、甲状腺癌、舌癌、膀胱癌、睾丸精原细胞瘤等. 一些散在的病例报告也证实, MPM偶尔伴有其他肿瘤或疾病, 这会使临床表现更为复杂, 无疑增加了诊断难度. Vanni等^[23]通过全外显子组测序发现1例MPM、肺腺癌、肺鳞状细胞癌的3重癌病例. Candura等^[24]报道1例MPM伴发肾细胞癌的病例. Chao等^[25]发现1例MPM合并子宫内膜癌病例. Uemoto等^[26]报告1例MPM合并肝细胞癌病例. 此外, MPM还可合并包裹性腹

膜硬化症^[27]、子宫颈涂片砂粒体型钙化^[28]、肺结核^[29]等疾病而表现出相应的临床症状. MPM大多为弥漫型病例, 侵及全部或部分腹膜, 具有沿腹膜浆膜层和间皮下组织扩散的特性, 很少直接侵及脏器, 少数MPM病例可经血液或淋巴途径转移至远隔器官、组织或淋巴结而以相应的首发症状为临床表现入院^[20-22], 如转移至舌^[30]、胸^[31]、胃^[32]、肝^[33]、脐^[34]、皮下组织^[35]、锁骨上淋巴结^[36]、胸骨旁淋巴结^[37]等. 此外, 根据其临床表现, MPM通常被分为3种类型: 经典型(腹痛、腹胀、腹水、腹部肿块); 外科型(绞窄疝、肠梗阻); 内科型(腹痛、腹泻、体质减轻、发热)^[21]. De Pangher Manzini等^[21]对15例MPM研究发现, 经典型约占40%(6/15), 外科型约占33%(5/15), 内科型约占27%(4/15).

3 血清肿瘤标志物

尽管目前MPM尚无敏感和特异的血清肿瘤标志物, 但多数MPM患者被证实其血清糖类抗原CA-125显著升高^[22,38]. CA-125通常被作为卵巢癌的首选肿瘤标志物, 但也见于非妇科肿瘤和少数良性疾病患者^[38]. Eltabbakh等^[22]对15例MPM患者观察发现, 血清CA-125升高者达100%. Kebapci等^[38]对11例MPM回顾性研究也显示, 血清CA-125的均值高达230 U/mL, 显著高于正常值的1.2-32 U/mL, 故血清CA-125可作为MPM的一种潜在肿瘤标志物. Hotta等^[39]研究证实, 血清透明质酸水平升高与MPM的瘤体大小密切相关, 并可作为MPM的随访标志物. Tabata等^[40,41]研究发现, 硫氧还蛋白-1(Thioredoxin-1, TRX1)^[40]、高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)^[41]在MPM患者的血清中均显著升高, 因此TRX1和HMGB1可作为MPM的诊断标志物. 此外, 血管生成素-1^[42]、II型肺泡细胞表面抗原(krebs von den lungen-6, KL-6)^[43]在MPM患者的血清中均显著升高, 因此2者可作为其潜在的肿瘤标志物.

4 影像学特征

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography)/CT等影像学特征有助于MPM的诊断和鉴别诊断^[44-50]. Haliloglu

□ 相关报道

2012年, 国际间皮瘤学会发表了“恶性间皮瘤病理诊断指南-2012年国际间皮瘤学会共同声明更新”一文, 对于规范MPM的病理诊断具有重要指导意义.

创新视点

本文结合大量最新国外文献, 全面系统地阐述了MPM的发病机制、血清学标记物、细胞分子标记物、临床特征、影像学特征、组织学特征、细胞学特征、电子显微镜特征、诊断、治疗以及预后的最新研究进展, 提供了大量有价值的信息.

等^[44]观察发现, 脂肪饱和T2加权MRI有助于确定MPM患者的腹膜肿瘤浸润. 1例以腹部巨大肿块为临床表现的MPM患者的MRI显示, 腹前壁内巨大软组织肿块, 网膜受累, T1加权像肿块呈中等信号密度, 而T2加权像则呈低信号^[45]. MPM的典型CT特征为腹膜不规则增厚、大网膜呈饼状受累、肠系膜密度增高、腹部脏器浸润、心膈膜区淋巴结肿大、肠壁黏连固定^[46,47]、腹膜多结节样病变、肠系膜增厚^[48]. 此外, 45%的MPM患者CT扫描可见胸膜斑^[48]. 依据CT的扫描特点, MPM不仅应与结核性腹膜炎和腹膜转移癌鉴别^[46,47], 而且对于侵及肝脏的MPM还应与原发性肝脏间皮瘤鉴别^[49]. CT扫描显示光滑的腹膜增厚、胸腔积液、腹膜外结核者则倾向于结核性腹膜炎诊断^[46], 而CT扫描显示腹膜及大网膜结节状改变、明显强化、腹膜后淋巴结肿大融合以及远隔淋巴结转移者则更倾向于腹膜转移癌诊断^[47]. MPM侵及肝脏的CT表现为肿块沿包膜在肝内生长或突破肝包膜向外浸润, 而原发性肝脏间皮瘤的CT表现则为肝脏的不均质实性团块^[49]. 根据CT扫描的影像学特征, MPM通常被分为3种类型^[48]: (1)湿型, 主要表现为腹膜弥漫性小结节, 腹水, 肠梗阻; (2)干型, 主要表现为腹腔内单发或多发的较大肿块, 无腹水; (3)混合型, 同时兼有上述2种CT的影像学特征. PET/CT在MPM的诊断和鉴别诊断中可能有一定价值^[50]. Claimon等^[50]发现, 18F-FDG正电子发射计算机断层扫描有助于确诊酷似腹膜转移癌的MPM. 此外, 超声内镜引导下的细针穿刺活检(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration, EUS-FNA)也有助于MPM的诊断^[51].

5 组织学特征

2012年, 国际间皮瘤小组(International Mesothelioma Interest Group, IMIG)对2009年版“恶性间皮瘤病理诊断指南”进行了补充和完善, 新的共识意见^[52]如下: MPM在组织学上分为上皮样型、肉瘤样型和混合型(双相型)3种亚型. 上皮样型约占94%(46/49)^[53], 肉瘤样型约占4%(2/49)^[53]或6%(15/248)^[54]. 上皮样型的组织学结构包括管状乳头状、微乳头状、梁柱状、腺泡状、腺瘤样、实体状、透明细胞样、蜕膜样、腺囊性、印戒细胞型、小细胞

型、横纹肌样型、多形性^[52], 肉瘤样型的组织学结构包括普通型、梭形细胞、促结缔组织增生性、异源性分化(骨肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤等)、淋巴组织细胞样型^[52]; 混合型的组织学结构同时兼具上皮样型和肉瘤样型两种成分, 有双相分化特征, 并有2种成分过渡^[52]. 此外, MPM应与反应性间皮增生(reactive mesothelial hyperplasia, RMH)鉴别, 2者的组织学鉴别要点如下^[52]: MPM间质浸润明显, 间质中可见高度密集的细胞分布, 复杂的乳头状结构, 被覆细胞管状排列, 周围多被间质包绕, 常见坏死组织, 无明显炎症反应, 可见膨胀性的瘤结节, 细胞排列紊乱, 免疫组织化学标记的上皮细胞膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)(+)^[52]、p53蛋白(+)^[52]、葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporters-1, GLUT-1)(+)^[52]、胰岛素样生长因子II mRNA结合蛋白3(insulin like growth factor-II mRNA binding protein3, IMP3)(+)^[52]、KL-6(+)^[43]、结蛋白(Desmin)(-)^[52], RMH无间质浸润, 密集排列的细胞位于间皮或腹膜腔表面, 而非间质中, 简单的乳头状结构, 被覆单层细胞, 呈松散的小片状排列, 周围无间质包绕, 常伴有炎症反应, 免疫组织化学标记的EMA(-)^[52]、p53(-)^[52]、GLUT-1(-)^[52]、IMP3(-)^[52]、Desmin(+)^[52]. MPM最常见的基因改变是9p21位点的纯合性缺失, 细胞学检测p16FISH的敏感性为56%-79%, 阳性预测值100%, 比免疫组化GLUT-1标记的敏感性和特异性更高^[52]. MPM应与原发性腹膜浆液性癌(primary peritoneal serous carcinoma, PPSC)鉴别^[55]. 2者的组织学鉴别要点如下: 100%的PPSC患者其免疫组织化学标记的BerEP4(+), Claudin-4(+), PAX8(+), 其特异性分别为100%、95%和95%, 而MPM则均显示(-)^[55]; 91%的MPM患者其免疫组织化学标记的钙网膜蛋白(Calretinin)(+), 而PPSC则为(-), 特异性为100%^[55]. Nakamura等^[56]研究发现, PAX8(-)可能是区别MPM与PPSC或卵巢癌(ovarian carcinoma, OC)的一个有用的诊断标志物. 此外, 免疫组织化学标记的EMA、IMP3、GLUT-1在MPM患者的敏感性分别为68%、64%和50%, 特异性均较高, 荧光原位杂交分析显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点的纯合性缺失, 而RMH则皆为阴性, 以此MPM可与RMH鉴别^[55]. 基于其敏感性和特异

性, Calretinin、细胞角蛋白、Wilms肿瘤基因-1、D2-40被视为MPM的较好阳性标志物, 而MOC-31、BerEP4、CEA、BG8、p63则被视为鳞状细胞癌的较好阳性标志物, 这些有助于2者的鉴别^[52].

6 细胞学特征

上皮样型MPM常伴有大量的腹腔积液, 这有利于开展腹水中的细胞学检测, 细胞学诊断的灵敏性大约为32%-76%, 肉瘤样型MPM一般无腹腔积液, 其细胞学检测则往往依赖于EUS-FNA^[52]. 上皮样型MPM的细胞学特征为外形呈浆果样的较大细胞团或成簇状的细胞团, 可见多核细胞及核异型性, 多数MPM细胞直径不仅大于一般的间皮细胞, 而且其胞质、核及核仁也明显增大^[52]. 透明细胞上皮样型MPM罕见, 其特征为大量富含透明细胞质的非典型细胞^[57]. 蜕膜样上皮样型MPM也非常罕见, 其细胞学特征为多角形细胞呈小梁状排列和含有小囊腔的巢状结构, 偶有槽形核和小核仁^[58]. 此外, 细胞核分级和有丝分裂水平可能与上皮样型MPM的预后密切相关^[59]. Valente等^[59]证实, 低级别MPM与高级别MPM的总体生存期和5年生存率均有显著差异($P = 0.002$).

7 细胞分子标记物

9p21位点纯合子缺失是MPM最常见的基因突变. 涉及*CDKN2A(p16INK4a)*、*CDKN2A(p14ARF)*、*CDKN2B(p15INK4b)*、甲硫腺苷磷酸化酶等基因^[52]. Kawai等^[55]研究显示, 大约85%(11/13)的MPM患者9p21位点纯合子缺失, 而11例RMH患者则皆为阴性, 提示9p21位点纯合子缺失可能有助于MPM与RMH鉴别. 大约25%的MPM患者存在*p16/CDKN2A*基因缺失^[52]. Ito等^[60]发现, 约47.4%(9/19)的MPM患者*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 敏感性为32%, 特异性100%, 而全部RMH和上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)病例则均无*p16/CDKN2A*纯合子缺失, 以此可与RMH及EOC鉴别. *p16/CDKN2A*基因纯合子缺失不仅用于MPM诊断, 而且还可用于评估MPM的预后^[52]. 目前认为, *p16*基因纯合子缺失对MPM的特异性为100%^[60,61]. Dominiak等^[58]采用分析细胞遗传学研究显示, 蜕膜样上皮样型MPM患者的12p、1q、16p染色体平衡易位. Teixeira

等^[62]发现, MPM存在t(3;3)(p14;q29)染色体平衡易位. 这2项分子细胞遗传学研究^[58,62]表明, 不同MPM组织学亚型之间并无密切的相关性, 提示MPM存在染色体异常的复杂性和异质性, 这可能是导致多个抑癌基因失活的主要原因.

8 电子显微镜特征

2012年版IMIG的诊断共识意见强调了电子显微镜对MPM诊断的重要性, 目前MPM尚无单一的超微结构特征, 而是几个超微结构特征的组合用于MPM的诊断^[52]. 电子显微镜的超微结构特征有助于上皮样型MPM与腺癌鉴别^[52]. 上皮样型MPM的主要特征包括瘤细胞表面不含多糖-蛋白质复合物的细长刷状微绒毛、细胞核周围的成束张力微丝、细胞外基板的存在、细长的细胞桥粒^[52,57,58], 腺癌的主要特征为细胞表面含有多糖-蛋白质复合物的短棒状微绒毛^[52], 而肉瘤样型MPM在很大程度上并无特异性的超微结构特征, 因此电子显微镜对其诊断价值不大^[52]. 当免疫组织化学结果模棱两可时, 电子显微镜对进一步确定上皮样型MPM抑或是腺癌的诊断是十分必要的^[52].

9 诊断

对于出现腹胀、腹痛、腹部肿块、腹水及体质量减轻等症状和体征, CT或MRI显示为弥漫性网膜肿块、肠系膜结节或结节样包块、腹膜弥漫性或局限性增厚的患者, 应高度怀疑有MPM的可能^[63]. MPM的确定诊断有赖于CT引导下的腹膜活检、腹腔镜或手术探查活检、组织形态学检查以及恰当的免疫组织化学染色, 其中后者对MPM的诊断尤为重要^[63]. 2012年, IMIG建议, MPM的病理学诊断不仅应基于确切的组织形态学特征, 也应基于恰当的免疫组织化学染色^[52]. 建议使用2个或2个以上的间皮瘤免疫组织化学标记来建立MPM诊断^[52,63]. MPM细胞分子生物学技术的广泛应用有助于特殊MPM病例的诊断^[52,55,58,60,61]. 电子显微镜的应用对于特殊的MPM病例也有重要的诊断价值^[52,57,58]. 总之, 对于少数疑难MPM病例, 应综合考虑临床、影像、细胞分子标记、病理形态学以及免疫组织化学特征进行诊断^[52]. 通常只有很少的MPM患者是通过腹水中查到恶性间皮瘤细胞而得以诊断^[63]. CT扫描不仅能评估疾病程度和协助治疗计划, 而且也有助于

应用要点

本文结合大量最新国外文献, 重点阐述了MPM的诊断、肿瘤细胞减灭术/腹腔热灌注化疗联合治疗、化学治疗、放射治疗、分子靶向治疗、纳米粒子靶向治疗、生物免疫治疗等最新研究进展, 对于临床工作具有重要指导意义.

■名词解释

腹膜间皮瘤(PM): 是原发于腹膜上皮和间皮组织的罕见肿瘤, 组织病理学将其分为腹膜腺瘤样间皮瘤、腹膜囊性间皮瘤和恶性腹膜间皮瘤, 前2者属于良性肿瘤, 后者属于恶性肿瘤。

MPM与结核性腹膜炎以及胃癌、胰腺癌、结肠癌和卵巢癌等其他恶性肿瘤导致的腹膜转移进行鉴别^[46,47,63]。此外, CT还有助于侵及肝脏的MPM与原发性肝脏恶性间皮瘤的鉴别^[49,64]。目前, PET/CT在MPM早期诊断或分期中的价值尚不十分确切^[63]。

10 治疗

姑息减瘤手术、腹腔内化疗、全身化疗等较早应用的治疗方案使MPM的中位生存期仅大约升至1年^[65]。而肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)这一全新的治疗方案则使MPM的中位生存期显著升至2.5-9.0年^[65]。此外, Yan等^[66]以腹膜癌扩散指数(peritoneal cancer index, PCI)为基础, 前瞻性收集了294例MPM的完整数据, 首次创建了与MPM相关的TNM分期系统, 并详细制定了MPM的I、II、III期临床分期, 对于规范和指导MPM的治疗以及预后评估均有十分重要的价值。目前, CRS/HIPEC联合治疗仍为MPM的首选治疗方案。

10.1 CRS/HIPEC联合治疗 CRS/HIPEC作为治疗MPM的有效措施已引起了广泛关注^[67-71]。由于MPM的腹膜局限性和低转移率, CRS/HIPEC作为局部根治性手术已使MPM的5年总体生存率达到29%-63%^[67]。这种局部治疗可最大限度地分离黏连脏器和切除肿块, 并使残余的微小瘤体更容易被局部化疗药物杀灭^[67]。业已证实, CRS/HIPEC(使用顺铂和阿霉素)治疗MPM有显著的生存优势^[67]。Sugarbaker等^[68]发现, CRS/HIPEC联合治疗不仅可以使MPM的中位生存期达到3-5年, 甚至可以长期无进展生存并缓解症状。Aydin等^[69]对CRS/HIPEC治疗的23例MPM单变量分析显示, 细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)不仅是唯一重要的预后因素, 而且也是长期生存的最重要预后因素。Helm等^[70]对CRS/HIPEC治疗的1047例MPM患者进行Meta分析发现, PCI中位评分为19(16-23), CC 0-1分的MPM患者为67%(46%-93%), 1、3和5年生存率分别为84%、59%和42%。Alexander等^[71]对CRS/HIPEC治疗的211例MPM研究发现, 与生存期相关的因素包括年龄、肿块完整切除或接近完整切除、肿瘤组织学分级以及HIPEC(采

用顺铂)。与丝裂霉素C比较, 顺铂不仅与改善MPM的生存期独立相关, 而且更加安全有效。Li等^[72]对CRS/HIPEC治疗的100例MPM多变量分析发现, 次优切除术(CCR>1)、高肿瘤负荷(PCI>20)、术前血小板数增多($>367000/\text{mm}^3$)与总体生存期(overall survival, OS)缩短独立相关($P<0.05$)。血小板增多者的平均OS较血小板正常者明显缩短($P<0.001$), 前者的术后病灶残留也显著大于后者($P=0.008$), 提示术前血小板增多与预后不良有关, 对于MPM患者选择CRS/HIPEC治疗时应给予考虑^[72]。尽管该治疗为MPM的首选方案, 但CRS/HIPEC的并发症发生率约为30%-46%^[65]。

10.2 化学治疗 对于不能根治性手术的MPM患者应采取姑息性的单独化疗^[67]。目前MPM最有前途的非手术方法是抗叶酸制剂(培美曲塞、雷替曲塞)与铂类制剂(顺铂)的联合化疗, 可使中位生存期达12-14 mo^[67]。过去20年间, 针对CRS术后的辅助化疗方案有3种^[73]:(1)CRS围手术期阿霉素+顺铂HIPEC治疗;(2)CRS术后第5天, 紫杉醇术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC);(3)首先进行HIPEC, 然后进行EPIC, 之后长期进行腹腔内注射(intraperitoneal, IP)紫杉醇或IP培美曲塞+静脉注射顺铂作为一种辅助性常温下腹腔化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC)^[73]。Sugarbaker等^[73]采用上述3种治疗方案对MPM研究发现, 42例接受CRS/HIPEC治疗的5年生存率为44%, 58例接受EPIC/HIPEC治疗的5年生存率为52%, 29例接受HIPEC/EPIC/NIPEC治疗的5年生存率为75%($P=0.0374$)。此研究表明, 长期局部化疗可明显改善MPM患者的生存期。Kepenekian等^[74]对126例接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者, 根据围手术期的治疗情况依次将其分为新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NA)组、辅助化疗(adjuvant chemotherapy, ADJ)组、围手术期化疗(perioperative chemotherapy, PO)组、无化疗(no chemotherapy, NoC)组。MPM的5年OS分别为NA组40%、ADJ组67%、PO组62%、NoC组56%($P=0.049$)^[74]。其主要并发症发生率分别为NA组41%、ADJ组45%、PO组35%、NoC组41%($P=0.299$)^[74]。此研究表明, 辅助化疗对接受CRS/HIPEC治疗的MPM患者可能会延迟复发并提高其生存率, 而新辅助化疗则可能对

其生存率产生负面影响. Demiroglu-Zergeroglu等^[75]研究显示, 槲皮素或槲皮素+顺铂能调节细胞周期蛋白基因、细胞周期蛋白依赖性激酶以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达. 除参与氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的这些基因外, p38和MAPK/ERK信号通路也被上调^[75]. 此外, 槲皮素+顺铂能增加p38和JNK磷酸化水平, 而降低ERK磷酸化水平^[75]. 此研究^[75]揭示了槲皮素单独或联合顺铂对MPM细胞的潜在抗癌机制.

10.3 放射治疗 放射治疗对MPM患者的疗效尚不确切, 仅被用作其他多种治疗方法的辅助手段, 以达到对MPM患者病情更为积极有效的控制, 主要用于CRS残留病灶或无法手术患者的全腹或局部照射^[76]. Hesdorffer等^[77]对27例减瘤术后的MPM患者首先采取各自4个疗程的顺铂和阿霉素腹腔内交替注射, 然后采取4个剂量的 γ 干扰素腹腔内注射, 之后2次切除腹腔残留包块联合腹腔内热灌注丝裂霉素和顺铂治疗, 最后采取全腹放射治疗的序贯疗法. 其3年生存率为67%^[77].

10.4 分子靶向治疗 近年来, 随着人们对分子靶点认识的不断加强, 对MPM患者开展分子靶向治疗的兴趣日益浓厚^[65,78]. Merlin蛋白是NF2基因产物, 在调控细胞运动、增殖中起重要作用, 他的缺失可诱发多种恶性肿瘤的发生^[78]. 黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一类胞质非受体蛋白酪氨酸激酶, 在细胞信号转导中十分重要^[78]. 目前证据^[78]显示, 抑制Merlin蛋白缺失以及抑制Pi3K/mTOR、FAK等信号通路可能是最有前途的靶向治疗. 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, SIP)作为细胞膜鞘磷脂的代谢产物之一, 在包括MPM在内的多种恶性肿瘤的形成、转化和进展中可能起重要作用, 而鞘氨醇激酶1(sphingosine kinase 1, SphK1)就是调节SIP生成的新靶点^[65]. 特异性SphK抑制剂对MPM的作用效果仍有待于进一步研究^[65]. 核输出蛋白1(expotin1, XPO1)/CRM1是最重要的出核转运蛋白, 负责多种蛋白和RNAs的出核转运. 选择性核输出抑制剂(selective inhibitor of nuclear export, SINE)介导的XPO1/CRM1抑制剂能通过抑制肿瘤细胞核中的蛋白质, 激活肿瘤抑制因子杀死肿瘤细胞^[79]. De Cesare等^[79]研究发现, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂通过干扰生存素在细胞内

的分布和功能对弥漫性MPM的临床前模型有显著功效. 提示, SINE1介导的XPO1/CRM1抑制剂可作为MPM一种新的治疗选择.

10.5 纳米粒子靶向治疗 纳米粒子作为一种新的药物传输和控释载体, 是一种微观的胶质体系, 将化疗药物连结在纳米粒子上可以使其在肿瘤组织中的分布得到有效控制, 从而增加药物的抗肿瘤功效, 减小不良反应, 促进治疗成功^[80]. Liu等^[80]采用pH敏感的紫杉醇膨胀性纳米粒子(paclitaxel-loaded pH-responsive expansile nanoparticle, PTX-eNP)对MPM动物治疗发现, 腹腔注射后, PTX-eNP迅速并特异性的定位于肿瘤部位, 肿瘤细胞PTX-eNP摄取率的数量级显著快于非肿瘤细胞, 随后在自噬体积累并中断自噬体运输, 从而延长PTX-eNP在细胞内的存留. 这些联合作用的净效应表现为PTX-eNP注射4 h内即迅速定位于腹膜肿瘤并在瘤体持续存留长达14 d以上^[80]. 此外, 肿瘤高特异性PTX-eNPs注射导致的肿瘤内传输药物浓度较单独注射PTX高出100倍以上, 且至少维持7 d^[80]. 采用PTX-eNPs治疗的MPM动物总体生存期较等剂量PTX治疗或对PTX-eNPs治疗无反应的MPM动物高出2倍^[80].

10.6 生物免疫治疗 细胞免疫在机体对恶性间皮瘤的免疫应答中可能发挥重要作用. 细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)通过抑制T细胞激活, 参与免疫反应的负调节^[81]. 因此通过单克隆抗体阻断CTLA-4可刺激免疫细胞大量增殖, 从而加强对恶性间皮瘤的免疫应答^[81]. Calabrò等^[82]对29例化疗耐药的恶性间皮瘤患者采用加强剂量的CTLA-4抑制剂(tremelimumab)单臂、开放标签的II期临床研究发现, tremelimumab对进展期恶性间皮瘤患者安全有效. 但Guazzelli等^[81]认为, tremelimumab在对571例恶性间皮瘤患者参与的随机、双盲、安慰剂对照的2b临床试验中并未显示出生物学和临床活性. 因此, 对于MPM的免疫治疗在很大程度上仍存在问题 and 缺乏证据支持, 相关的研究仍有待于进一步加强.

11 预后

MPM总体预后不良, 大多数患者在诊断后1年内死亡^[3,4]. MPM与胃肠道和盆腔脏器黏连导致肠梗阻以及并发大量腹水是其死亡原因^[2-4].

□ 同行评价
本文在大量相关文献的基础之上, 综述了恶性腹膜间皮瘤的发病机制、诊断、治疗及预后等, 内容丰富充实, 具有重要临床指导意义.

CRS/HIPEC联合治疗使MPM的中位生存期显著升高, 预后明显改善^[65,67-71]. 女性MPM患者的预后普遍好于男性, 提示雌激素受体可能与MPM预后有关^[18]. 影响MPM的预后因素较多. Kaya等^[83]对35例MPM患者的回顾性研究发现, 年龄>60岁、暴露于石棉>20年、美国东部肿瘤协作组体能状况评分为3分的MPM患者预后很差. Krasinskas等^[84]对84例上皮样MPM患者的细胞形态学生长模式和有丝分离指数研究发现, 实体状MPM患者的OS较管状乳头状及微乳头状MPM的OS明显缩短(分别为29、51、53 mo, $P = 0.053$), 有丝分裂指数升高(>5/50高倍视野)与OS减少显著相关($P < 0.03$). Ki67是一种参与细胞增殖调控的核蛋白, 其功能与有丝分裂密切相关. Pillai等^[85]研究显示, Ki67的高度表达与MPM患者的OS缩短显著相关($P = 0.001$). 提示, Ki67的高度表达影响MPM患者的预后, 有助于预测各种临床病理类型的生存期.

12 结论

MPM是发生于腹膜间皮细胞的恶性肿瘤, 临床极为罕见, 近年来发病率有所增加, 因其临床表现多种多样, 早期诊断十分困难, 治疗效果欠佳, 预后较差. 随着分子生物学、细胞生物学、组织病理学技术的进步, 以及各种新的治疗手段的联合应用, MPM的早期诊断和治疗已取得一些进步. 目前, 分子靶向治疗、生物免疫治疗是研究热点, 多个临床前试验和 I 期临床试验已经取得令人鼓舞的效果, 有望取得进一步突破, 前景值得期待.

13 参考文献

- 1 Magge D, Zenati MS, Austin F, Mavanur A, Sathiah M, Ramalingam L, Jones H, Zureikat AH, Holtzman M, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1159-1165 [PMID: 24322529 DOI: 10.1245/s10434-013-3358-y]
- 2 Shavelle R, Vavra-Musser K, Lee J, Brooks J. Life Expectancy in Pleural and Peritoneal Mesothelioma. *Lung Cancer Int* 2017; 2017: 2782590 [PMID: 28239496 DOI: 10.1155/2017/2782590]
- 3 Berry G, Reid A, Aboagye-Sarfo P, de Klerk NH, Olsen NJ, Merler E, Franklin P, Musk AW. Malignant mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom (Western Australia) after more than 50 years follow-up. *Br J Cancer* 2012; 106: 1016-1020 [PMID: 22315054 DOI: 10.1038/bjc.2012.23]
- 4 Mazurek JM, Syamlal G, Wood JM, Hendricks SA, Weston A. Malignant Mesothelioma Mortality - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 214-218 [PMID: 28253224 DOI: 10.15585/mmwr.mm6608a3]
- 5 Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, Dalvi TB, Garabrant DH, Schwartz AG, Gadgeel S. Mesothelioma in the United States: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol* 2016; 8: 743-750 [PMID: 27822122 DOI: 10.2147/CLEP.S105396]
- 6 Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, Armstrong B, Young JM, van Zandwijk N. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982-2009. *Occup Environ Med* 2016; 73: 187-194 [PMID: 26800709 DOI: 10.1136/oemed-2015-103309]
- 7 Soeberg MJ, Leigh J, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma in Australia 2015: Current incidence and asbestos exposure trends. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2016;19: 173-189 [PMID: 27705544 DOI: 10.1080/10937404.2016.1194254]
- 8 Mensi C, De Matteis S, Dallari B, Riboldi L, Bertazzi PA, Consonni D. Incidence of mesothelioma in Lombardy, Italy: exposure to asbestos, time patterns and future projections. *Occup Environ Med* 2016; 73: 607-613 [PMID: 27312399 DOI: 10.1136/oemed-2016-103652]
- 9 Gao Z, Hiroshima K, Wu X, Zhang J, Shao D, Shao H, Yang H, Yusa T, Kiyokawa T, Kobayashi M, Shinohara Y, Røe OD, Zhang X, Morinaga K. Asbestos textile production linked to malignant peritoneal and pleural mesothelioma in women: Analysis of 28 cases in Southeast China. *Am J Ind Med* 2015; 58: 1040-1049 [PMID: 26147229 DOI: 10.1002/ajim.22494]
- 10 Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 2012;103: 483-490 [PMID: 22126592 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02165.x]
- 11 Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1413-1419 [PMID: 23677068 DOI: 10.1093/carcin/bgt166]
- 12 Joseph NM, Chen YY, Nasr A, Yeh I, Talevich E, Onodera C, Bastian BC, Rabban JT, Garg K, Zaloudek C, Solomon DA. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X. *Mod Pathol* 2017; 30: 246-254 [PMID: 27813512 DOI: 10.1038/modpathol.2016.188]
- 13 Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, Bartlett DL, Pingpank JF, Zeh HJ, Luvison A, Fuhrer K, Bahary N, Seethala RR, Dacic S. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol* 2016; 29: 14-24 [PMID: 26493618 DOI: 10.1038/modpathol.2015.121]
- 14 Wang A, Papneja A, Hyrcza M, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Gene of the month: BAP1. *J Clin Pathol* 2016; 69: 750-753 [PMID: 27235536 DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203866]
- 15 Hama R, Watanabe Y, Shinada K, Yamada Y,

- Ogata Y, Yoshida Y, Tamura T, Hiraishi T, Oikawa R, Sakurai J, Maehata T, Koizumi H, Itoh F. Characterization of DNA hypermethylation in two cases of peritoneal mesothelioma. *Tumour Biol* 2012; 33: 2031-2040 [PMID: 22836805 DOI: 10.1007/s13277-012-0462-8]
- 16 Varghese S, Chen Z, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Steinberg SM, Wunderlich J, Alexander HR Jr. Activation of the phosphoinositide-3-kinase and mammalian target of rapamycin signaling pathways are associated with shortened survival in patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer* 2011; 117: 361-371 [PMID: 20839315 DOI: 10.1002/cncr.25555]
- 17 Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 210 [PMID: 26111523 DOI: 10.1186/s12957-015-0624-4]
- 18 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Oestrogen receptors are prognostic factors in malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 987-994 [PMID: 23463097 DOI: 10.1007/s00432-013-1408-2]
- 19 Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, Foti C, Modesti A, Bei R. Immunity and malignant mesothelioma: from mesothelial cell damage to tumor development and immune response-based therapies. *Cancer Lett* 2012; 322: 18-34 [PMID: 22394996 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.02.034]
- 20 Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol* 2010; 21: 348-353 [PMID: 19635740 DOI: 10.1093/annonc/mdp307]
- 21 De Pangher Manzini V. Malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005; 91: 1-5 [PMID: 15849996]
- 22 Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 6-12 [PMID: 9989414 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9098(199901)70:1<6::AID-JSO2>3.0.CO;2-X]
- 23 Vanni I, Coco S, Bonfiglio S, Cittaro D, Genova C, Biello F, Mora M, Rossella V, Dal Bello MG, Truini A, Banelli B, Lazarevic D, Alama A, Rijavec E, Barletta G, Grossi F. Whole exome sequencing of independent lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, and malignant peritoneal mesothelioma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5447 [PMID: 27902597 DOI: 10.1097/MD.00000000000005447]
- 24 Candura SM, Boeri R, Teragni C, Chen Y, Scafa F. Renal cell carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma after occupational asbestos exposure: case report. *Med Lav* 2016; 107: 172-177 [PMID: 27240221]
- 25 Chao A, Lai CH, Lee YS, Ueng SH, Lin CY, Wang TH. Molecular characteristics of endometrial cancer coexisting with peritoneal malignant mesothelioma in Li-Fraumeni-like syndrome. *BMC Cancer* 2015; 15: 8 [PMID: 25588929 DOI: 10.1186/s12885-015-1010-x]
- 26 Uemoto J, Hoshi N, Hirabayashi K, Hoshi S, Onodera K, Nishi T, Tomikawa M, Igarashi S. Collision tumors of hepatocellular carcinoma and malignant peritoneal mesothelioma. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 177-183 [PMID: 23571781 DOI: 10.1007/s00795-013-0041-0]
- 27 Kanai G, Kakuta T, Hirukawa T, Okamatsu C, Fukagawa M. A Case of Encapsulating Peritoneal Sclerosis Complicated by Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Tokai J Exp Clin Med* 2016; 41: 135-138 [PMID: 27628605]
- 28 Tan A, Cohen P, Raoofi M, Tan J, Mesbah Ardakani N, Sterrett G. Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Presenting with Psammomatous Calcification on a Cervical Smear. *Acta Cytol* 2015; 59: 498-504 [PMID: 26845517 DOI: 10.1159/000443389]
- 29 Kumar P, Chawla K, Khosla P, Jain S. Co-existing tuberculosis and malignant mesothelioma with multiple sites venous thrombosis: a case report. *BMC Res Notes* 2016; 9: 409 [PMID: 27543099 DOI: 10.1186/s13104-016-2215-z]
- 30 Vazquez MV, Selvendran S, Cheluvappa R, McKay MJ. Peritoneal mesothelioma metastasis to the tongue - Comparison with 8 pleural mesothelioma reports with tongue metastases. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 5: 101-105 [PMID: 26900461 DOI: 10.1016/j.amsu.2015.12.059]
- 31 Saraya T, Yokoyama T, Ishii H, Tanaka Y, Tsujimoto N, Ogawa Y, Soharu E, Nakajima A, Inui T, Sayuki H, Fujiwara M, Oka T, Kawachi R, Goya T, Takizawa H, Goto H. A case of malignant peritoneal mesothelioma revealed with limitation of PET-CT in the diagnosis of thoracic metastasis. *J Thorac Dis* 2013; 5: E11-E16 [PMID: 23372960 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.08.19]
- 32 Daniele L, Righi A, Ferraris A, Macri L, Asioli S. Metastasis of malignant peritoneal epithelioid mesothelioma in endoscopic gastric biopsy: a diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2011; 19: 217-219 [PMID: 18794170 DOI: 10.1177/1066896908324257]
- 33 Etoh T, Baba H, Adachi E, Kohnoe S, Seo Y, Saito T, Tomoda H, Fukuda T, Tsukamoto N. A case of liver metastasis of malignant peritoneal mesothelioma successfully treated by surgery. *Oncol Rep* 1997; 4: 803-805 [PMID: 21590144 DOI: 10.3892/or.4.4.803]
- 34 Tsuruya K, Matsushima M, Nakajima T, Fujisawa M, Shirakura K, Igarashi M, Koike J, Suzuki T, Mine T. Malignant peritoneal mesothelioma presenting umbilical hernia and Sister Mary Joseph's nodule. *World J Gastrointest Endosc* 2013; 5: 407-411 [PMID: 23951397 DOI: 10.4253/wjge.v5.i8.407]
- 35 Pappa L, Machera M, Tsanou E, Damala C, Peschos D, Bafa M, Malamou-Mitsi V. Subcutaneous metastasis of peritoneal mesothelioma diagnosed by fine-needle aspiration. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 247-250 [PMID: 17189990]
- 36 Zannella S, Testi MA, Cattoretti G, Pelosi G, Zucchini N. Peritoneal malignant mesothelioma metastatic to supraclavicular lymph nodes. *Int J Surg Pathol* 2014; 22: 552-554 [PMID: 24474244 DOI: 10.1177/1066896913520037]
- 37 Ito S, Isowa N, Li M, Hasegawa S, Wada H. Parasternal lymph node metastasis of malignant peritoneal mesothelioma: report of a case. *Surg*

- Today 2005; 35: 782-784 [PMID: 16133676 DOI: 10.1007/s00595-005-2991-x]
- 38 Kebapci M, Vardareli E, Adapinar B, Acikalin M. CT findings and serum ca 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* 2003; 13: 2620-2626 [PMID: 14634783 DOI: 10.1007/s00330-003-1851-6]
- 39 Hotta T, Taniguchi K, Kobayashi Y, Johata K, Sahara M, Naka T, Tanimura H, Tsubota YT. Chemotherapy and serum hyaluronic acid levels in malignant peritoneal mesothelioma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1073-1083 [PMID: 15239250]
- 40 Tabata C, Terada T, Tabata R, Yamada S, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Serum thioredoxin-1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: e7-11 [PMID: 22460164 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824e901b]
- 41 Tabata C, Kanemura S, Tabata R, Masachika E, Shibata E, Otsuki T, Nishizaki T, Nakano T. Serum HMGB1 as a diagnostic marker for malignant peritoneal mesothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 684-688 [PMID: 23685846 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318297fa65]
- 42 Mikami K, Tabata C, Tabata R, Nogi Y, Terada T, Honda M, Kamiya H, Nishizaki T, Nakano T. Clinical significance of serum angiopoietin-1 in malignant peritoneal mesothelioma. *Cancer Invest* 2013; 31: 511-515 [PMID: 24010773 DOI: 10.3109/07357907.2013.830734]
- 43 Nahar S, Nakamoto M, Hokama A, Kobashigawa C, Kaida M, Kinjo T, Hirata T, Kinjo N, Saio M, Yoshimi N, Ohtsuki Y, Fujita J. Peritoneal Malignant Mesothelioma with Epithelioid Type, Demonstrating High Serum and Ascitic KL-6 Levels: Immunohistochemical Analyses. *Rare Tumors* 2015; 7: 5947 [PMID: 26500734 DOI: 10.4081/rt.2015.5947]
- 44 Haliloglu M, Hoffer FA, Fletcher BD. Malignant peritoneal mesothelioma in two pediatric patients: MR imaging findings. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 251-255 [PMID: 10789904 DOI: 10.1007/s002470050732]
- 45 Hashim S, Abdullah BJ, Jayaram G. MRI appearances of peritoneal mesothelioma--a case report. *Med J Malaysia* 1999; 54: 358-360 [PMID: 11045063]
- 46 Yin WJ, Zheng GQ, Chen YF, Chen DQ, Sun NN, Yang YX, Sun XY, Kang LQ. CT differentiation of malignant peritoneal mesothelioma and tuberculous peritonitis. *Radiol Med* 2016; 121: 253-260 [PMID: 26661955 DOI: 10.1007/s11547-015-0609-y]
- 47 Liang YF, Zheng GQ, Chen YF, Song H, Yin WJ, Zhang L. CT differentiation of diffuse malignant peritoneal mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 709-715 [PMID: 26645426 DOI: 10.1111/jgh.13260]
- 48 Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Res* 2016; 36: 1067-1072 [PMID: 26976999]
- 49 Su SS, Zheng GQ, Liu YG, Chen YF, Song ZW, Yu SJ, Sun NN, Yang YX. Malignant Peritoneum Mesothelioma with Hepatic Involvement: A Single Institution Experience in 5 Patients and Review of the Literature. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 6242149 [PMID: 27069474 DOI: 10.1155/2016/6242149]
- 50 Claimon A, Bang JI, Cheon GJ, Kim EE, Lee DS. Malignant Peritoneal Mesothelioma Masquerades as Peritoneal Metastasis on (18)F-FDG PET/CT Scans; a Rare Diagnosis that Should Not Be Missed. *Nucl Med Mol Imaging* 2015; 49: 325-328 [PMID: 26550054 DOI: 10.1007/s13139-015-0360-2]
- 51 Mohri D, Nakai Y, Isayama H, Koike K. Malignant peritoneal mesothelioma diagnosed by EUS-guided tissue acquisition. *Endosc Ultrasound* 2015; 4: 353-354 [PMID: 26643708 DOI: 10.4103/2303-9027.170453]
- 52 Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 647-667 [PMID: 22929121 DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA]
- 53 Patel NP, Taylor CA, Levine EA, Trupiano JK, Geisinger KR. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens: examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 414-422 [PMID: 17709315 DOI: 10.1309/DV1JYBL8LLYYT4J5]
- 54 Pavlisko EN, Roggli VL. Sarcomatoid Peritoneal Mesothelioma: Clinicopathologic Correlation of 13 Cases. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1568-1575 [PMID: 26371785 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000495]
- 55 Kawai T, Tominaga S, Hiroi S, Ogata S, Nakanishi K, Kawahara K, Sonobe H, Hiroshima K. Peritoneal malignant mesothelioma (PMM), and primary peritoneal serous carcinoma (PPSC) and reactive mesothelial hyperplasia (RMH) of the peritoneum. Immunohistochemical and fluorescence in situ hybridisation (FISH) analyses. *J Clin Pathol* 2016; 69: 706-712 [PMID: 26729015 DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203211]
- 56 Nakamura K, Nakayama K, Nagaoka R, Nishisako K, Ishikawa M, Katagiri H, Ishibashi T, Sato E, Amano C, Kyo S. The diagnostic utility of PAX8 immunostaining of malignant peritoneal mesothelioma presenting as serous ovarian carcinoma: A single-center report of two cases. *Oncol Lett* 2017; 13: 263-266 [PMID: 28123552 DOI: 10.3892/ol.2016.5444]
- 57 Hayashi H, Kawata T, Shimokawa I. Malignant peritoneal mesothelioma, clear cell variant, in a female and its differentiation from clear cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2017; 213: 580-584 [PMID: 28215643 DOI: 10.1016/j.prp.2016.12.025]
- 58 Dominiak N, Graybill W, Gunning W 3rd, Richardson MS, Spruill LS. Peritoneal Deciduioid Mesothelioma: An Unusual Presentation Complicating an Already Challenging Diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 352-356 [PMID: 28112042 DOI: 10.1177/1066896916688084]
- 59 Valente K, Blackham AU, Levine E, Russell G,

- Votanopoulos KI, Stewart JH, Shen P, Geisinger KR, Sirintrapun SJ. A Histomorphologic Grading System That Predicts Overall Survival in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma With Epithelioid Subtype. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1243-1248 [PMID: 27438989 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000696]
- 60 Ito T, Hamasaki M, Matsumoto S, Hiroshima K, Tsujimura T, Kawai T, Shimao Y, Marutsuka K, Moriguchi S, Maruyama R, Miyamoto S, Nabeshima K. p16/CDKN2A FISH in Differentiation of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma From Mesothelial Hyperplasia and Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Clin Pathol* 2015; 143: 830-838 [PMID: 25972325 DOI: 10.1309/AJCPOATJ9L4GCGDA]
- 61 Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 318-321 [PMID: 26288396 DOI: 10.5858/arpa.2015-0240-SA]
- 62 Teixeira MR, Giercksky KE, Ikonomou IM, Heim S. Translocation (3;3)(p14;q29) as the primary chromosome abnormality in a peritoneal mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 103: 73-75 [PMID: 9595051 DOI: 10.1016/S0165-4608(97)00368-3]
- 63 Alexander HR Jr, Burke AP. Diagnosis and management of patients with malignant peritoneal mesothelioma. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7: 79-86 [PMID: 26941986 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.134]
- 64 Haji Ali R, Khalife M, El Nounou G, Zuhri Yafi R, Nassar H, Aidibe Z, Raad R, Abou Eid R, Faraj W. Giant primary malignant mesothelioma of the liver: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017; 30: 58-61 [PMID: 27907819 DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.001]
- 65 Raza A, Huang WC, Takabe K. Advances in the management of peritoneal mesothelioma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 11700-11712 [PMID: 25206274 DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11700]
- 66 Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. *Cancer* 2011; 117: 1855-1863 [PMID: 21509762 DOI: 10.1002/cncr.25640]
- 67 Mirarabshahii P, Pillai K, Chua TC, Pourgholami MH, Morris DL. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma--an update on treatment. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 605-612 [PMID: 22104079 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.10.006]
- 68 Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *J Oncol Pract* 2016; 12: 928-935 [PMID: 27858561 DOI: 10.1200/JOP.2016.011908]
- 69 Aydin N, Sardi A, Milovanov V, Nieroda C, Sittig M, Nunez MF, Jimenez W, Gushchin V. Outcomes of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Mesothelioma: Experience of a Peritoneal Surface Malignancy Center. *Am Surg* 2015; 81: 1253-1259 [PMID: 26736164]
- 70 Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, Donahue AE, Gamblin TC, Turaga KK, Johnston FM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1686-1693 [PMID: 25124472 DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x]
- 71 Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, Holtzman M, Hanna N, Turner K, Beresneva T, Zhu Y. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153: 779-786 [PMID: 23489943 DOI: 10.1016/j.surg.2013.01.001]
- 72 Li YC, Khashab T, Terhune J, Eckert RL, Hanna N, Burke A, Richard Alexander H. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2259-2265 [PMID: 28324285 DOI: 10.1245/s10434-017-5834-2]
- 73 Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1228-1235 [PMID: 28189456 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.01.009]
- 74 Kepenekian V, Elias D, Passot G, Mery E, Goere D, Delroeux D, Quenet F, Ferron G, Pezet D, Guilloit JM, Meeus P, Pocard M, Bereder JM, Abboud K, Arvieux C, Brigand C, Marchal F, Classe JM, Lorimier G, De Chaisemartin C, Guyon F, Mariani P, Ortega-Deballon P, Isaac S, Maurice C, Gilly FN, Glehen O; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE). Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer* 2016; 65: 69-79 [PMID: 27472649 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.002]
- 75 Demiroglu-Zergeroglu A, Ergene E, Ayvali N, Kuete V, Sivas H. Quercetin and Cisplatin combined treatment altered cell cycle and mitogen activated protein kinase expressions in malignant mesothelioma cells. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 281 [PMID: 27514524 DOI: 10.1186/s12906-016-1267-x]
- 76 Cao S, Jin S, Cao J, Shen J, Hu J, Che D, Pan B, Zhang J, He X, Ding D, Gu F, Yu Y. Advances in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1-10 [PMID: 25331029 DOI: 10.1007/s00384-014-2029-1]
- 77 Hesdorffer ME, Chabot JA, Keohan ML, Fountain K, Talbot S, Gabay M, Valentin C, Lee SM, Taub RN. Combined resection, intraperitoneal chemotherapy, and whole abdominal radiation for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 49-54 [PMID: 18376228 DOI: 10.1097/COC.0b013e3180684181]
- 78 Stahel RA, Weder W, Felley-Bosco E, Petrausch U, Curioni-Fontecedro A, Schmitt-Opitz I, Peters S. Searching for targets for the systemic therapy

- of mesothelioma. *Ann Oncol* 2015; 26: 1649-1660 [PMID: 25722383 DOI: 10.1093/annonc/mdv101]
- 79 De Cesare M, Cominetti D, Doldi V, Lopercolo A, Deraco M, Gandellini P, Friedlander S, Landesman Y, Kauffman MG, Shacham S, Pennati M, Zaffaroni N. Anti-tumor activity of selective inhibitors of XPO1/CRM1-mediated nuclear export in diffuse malignant peritoneal mesothelioma: the role of survivin. *Oncotarget* 2015; 6: 13119-13132 [PMID: 25948791 DOI: 10.18632/oncotarget.3761]
- 80 Liu R, Colby AH, Gilmore D, Schulz M, Zeng J, Padera RF, Shirihai O, Grinstaff MW, Colson YL. Nanoparticle tumor localization, disruption of autophagosomal trafficking, and prolonged drug delivery improve survival in peritoneal mesothelioma. *Biomaterials* 2016; 102: 175-186 [PMID: 27343465 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.031]
- 81 Guazzelli A, Bakker E, Krstic-Demonacos M, Lisanti MP, Sotgia F, Mutti L. Anti-CTLA-4 therapy for malignant mesothelioma. *Immunotherapy* 2017; 9: 273-280 [PMID: 28231719 DOI: 10.2217/imt-2016-0123]
- 82 Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Fazio C, Annesi D, Lenoci M, Amato G, Danielli R, Altomonte M, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Maio M. Efficacy and safety of an intensified schedule of tremelimumab for chemotherapy-resistant malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 301-309 [PMID: 25819643 DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00092-2]
- 83 Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, Taylan M, Abakay O, Sen HS, Abakay A, Kucukoner M, Kapan M. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasia* 2014; 61: 433-438 [PMID: 24645844 DOI: 10.4149/neo_2014_053]
- 84 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, Pingpank J, Bartlett D, Dacic S. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology* 2016; 68: 729-737 [PMID: 26272336 DOI: 10.1111/his.12807]
- 85 Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Prognostic significance of Ki67 expression in malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38: 388-394 [PMID: 26214083 DOI: 10.1097/COC.0b013e3182a0e867]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展

张震, 牛伟新

张震, 复旦大学附属中山医院内镜中心 上海市 200032

牛伟新, 复旦大学附属中山医院普外科 上海市 200032

牛伟新, 教授, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤的外科临床工作的研究。

作者贡献分布: 本文由张震撰写; 牛伟新审核完成。

通讯作者: 牛伟新, 教授, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路180号, 复旦大学附属中山医院普外科。
niu.weixin@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990

收稿日期: 2017-04-16

修回日期: 2017-05-15

接受日期: 2017-06-12

在线出版日期: 2017-09-18

Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases

Zhen Zhang, Wei-Xin Niu

Zhen Zhang, Endoscopy Center, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Wei-Xin Niu, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Wei-Xin Niu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. niu.weixin@zs-hospital.sh.cn

Received: 2017-04-16

Revised: 2017-05-15

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-09-18

Abstract

Since the emergence of digestive endoscopy,

the development of diagnostic and therapeutic equipment has changed greatly. Gastrointestinal endoscopists nearly all over the world can use the most basic endoscopic techniques including endoscopic submucosal dissection, endoscopic ultrasound, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. At present, endoscopic surgery is the most representative minimally invasive surgery, leading to the branching of "mucosal surgery" and "serosal surgery". In addition, endoscopic surgery has also changed the pattern of treatment in some gastrointestinal diseases. For all digestive system diseases, endoscopic treatment follows the principles of being minimally invasive, safer, easy to operate, and effective, to ensure that patients could benefit more physically, psychologically, and economically. This article summarizes the role of endoscopy in the treatment of digestive system diseases.

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

Key Words: Endoscopic treatment; Digestive system diseases; Neoplastic disease; Non-neoplastic disease

Zhang Z, Niu WX. Role of endoscopy in treatment of digestive system diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2341-2352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2341.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2341>

摘要

自从消化内镜诞生以来, 诊断设备以及治疗设备和器械的发展日新月异, 全世界的消化内镜医生运用最基本的三E技术(黏膜下剥离术、内镜下超声及内镜下逆行胰胆管造

背景资料

虽然消化内镜的发展日益蓬勃, 但仍有大量的基层医疗工作者甚至大医院的相关科室临床医生对内镜的诊疗范围以及相关的适应证不甚了解。近十年来大量的临床研究和创新不断涌现, 使内镜成为消化疾病诊疗领域不可忽视的生力军, 而内镜治疗可能在将来取代大多数消化外科的工作成为主流的治疗手段。

同行评议者

崔梅花, 主任医师, 航天中心医院消化科, 北京大学航天临床医学院; 刘文天, 教授, 天津医科大学总医院消化科

□ 研发前沿

消化系早癌的诊断、消化系相关疾病内镜下治疗的有效性和安全性优势以及部分疾病治疗的适应证以及新技术和器械的发展是该领域亟待解决的问题。

影)不断的开拓内镜下治疗的疆土。目前, 内镜技术是微创外科领域内最具有代表性的技术, 直接导致了“黏膜外科”和“浆膜外科”分庭抗礼的局面。此外, 在一些传统的消化内科疾病的治疗方面也改变了治疗方式的格局。无论在消化外科还是在消化内科疾病方面的治疗, 内镜治疗的发展都遵循着小创伤、更安全、易操作、重疗效的要求, 目的是使得患者在躯体、心理以及经济上得到最大的获益。本文就当前内镜在消化系统疾病治疗中的作用作一概述。

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

关键词: 内镜; 消化系统疾病; 肿瘤性疾病; 非肿瘤性疾病

核心提要: 内镜在消化系统疾病的诊疗中发挥的作用日益重要, 随着内镜新技术的出现和新器械的发展, 三E技术(黏膜下剥离术、内镜下超声及内镜下逆行胰胆管造影)取得了巨大的进步。因此, 消化内科医生和外科医生需要了解和掌握消化内镜的基本知识和技能, 才能在今后的诊疗工作中为患者提供更好的诊疗措施, 提升患者的诊疗质量及满意度。

张震, 牛伟新. 内镜在消化系统疾病治疗中的作用及新进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2341-2352 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2341.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2341>

0 引言

随着内镜的发展, 消化内镜医师不再满足于单纯的内镜下观察及诊断, 逐步开展了从活检到治疗的一系列努力, 并在内镜治疗设备和器械的蓬勃发展下, 出现了以黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD), 内镜下超声(endoscopic ultrasound, EUS)及内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为基础的大量消化疾病治疗创新技术的涌现。目前, 内镜治疗逐渐得到消化外科及内科医生的认可。在外科领域出现了将内镜下手术称为“黏膜外科”, 将传统的外科手术和腔镜手术称为“浆膜外科”, 这种纷争的局面不仅仅代表了手术入路的不同, 更是体现了2种手术方法的理念上的差异^[1]。目前越来越多的消化外科医生转而投身内镜下治疗, 内镜技术的发展给消化系

统疾病治疗带来的广阔前景可见一斑。本文就将当前内镜诊疗技术在消化系统疾病治疗中的作用作一概述。

1 消化系肿瘤的内镜下治疗

肿瘤的来源主要包括上皮组织来源, 间叶组织来源, 淋巴造血组织来源, 神经组织来源及其他来源的肿瘤。目前除了淋巴造血组织来源及其他来源(包括黑色素瘤, 畸胎瘤, 葡萄胎等), 消化系统其余不同来源的肿瘤均有在内镜下治疗的适应证, 特别是上皮来源的肿瘤的内镜下切除在欧美日本以及我国均开展了大量的研究并制定了相关的指南及专家共识^[2-7]。消化道间叶来源及神经来源的肿瘤的内镜下治疗目前尚无非常完整的指南规范, 目前在国内已经广为开展并有大量的研究^[8-10]证明其安全性及有效性, 但仍需多中心的研究及Meta分析来证明。欧美及日本虽有开展, 但因技术限制、对于新技术准入的过于严格以及样本量较少, 目前尚无整体的共识及指南的推荐。

1.1 上皮来源肿瘤 上皮组织覆盖于整个消化系统管腔的内表面, 形成肿瘤的主要为被覆上皮及腺上皮。目前, 内镜下切除对于上皮来源肿瘤的治疗主要适应证为早癌, 此概念包括了低/高级别上皮内瘤变, 而内镜下治疗的早癌概念与传统意义上的早癌又有所区别, 主要为T1期且无淋巴结转移的病灶。此外, 对于胆管和胰腺的上皮肿瘤则主要采取冷冻, 电灼等非切除手段, 且大多应用于晚期恶性肿瘤的姑息性治疗。随着高分辨电子内镜以及内镜电子染色技术(包括窄带成像技术、智能光学染色技术及智能分光比色技术等)的逐渐成熟, 食管、胃及结直肠前病变以及早癌的发现率明显升高, 为内镜下治疗提供了有利的时机。

1.1.1 食管: 食管癌是一种治疗手段丰富但预后较差的恶性肿瘤, 其5年生存率<20%^[11,12]。我国食管癌发生率占全球50%以上, 而手术切除率仅20%, 因此食管癌的早诊早治是目前我国较为艰巨的一项临床任务。根据目前常用的内镜下分型包括白光下的巴黎分型^[13]和NBI结合放大内镜的IPCL分型^[14]并结合EUS和计算机断层扫描等检查手段, 我们可以筛选出适合的患者进行内镜下治疗。如果没有相关的高级内镜设备, 那食管碘染色结合病理活检测是相对可靠的方法。

目前较为公认的早期食管癌内镜下切除

的适应证由日本在2012年颁布的指南^[4]中提出, 但淋巴结转移情况目前没有非常良好的手段进行确认, 因此诊断性的病灶切除为判断淋巴结转移的概率提供了依据. 食管癌淋巴结转移的风险主要包括低分化、微血管及淋巴管的浸润以及病灶 $>2\text{ cm}$ ^[15]. T1a期的肿瘤淋巴结转移概率为0%-2%(腺癌)及7.7%(鳞癌)^[16,17], 而黏膜下层侵犯的肿瘤淋巴结转移概率直线上升. 因此, 由于内镜下病灶切除获得的标本可以作为判断淋巴结转移概率的依据, 使得这种手段成为是否需要进一步治疗的诊断方法, 达到了集诊断和治疗于一身的价值^[18].

食管早癌的内镜治疗的方法主要包括ESD、内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、氩离子束凝固术(argon plasma coagulation, APC)、光动力疗法、射频消融等^[19]. 由于可以获得组织标本, 因此ESD和EMR是目前较为主流的治疗手段并且其整块切除(en-bloc resection)率高, 特别适用于病灶 $>2\text{ cm}$ 的食管早癌. EMR操作相对简单, 但可能导致切缘阳性影响实际情况的判断, 主要适用于病灶较小的情况. 对于食管早癌术后病理判断不符合治愈性切除标准的, 可根据具体情况追加补救性放疗或转外科行手术治疗.

虽然食管ESD术能够安全有效地治疗食管早癌, 但超过半圈的黏膜下剥离可使得术后食管狭窄发生率明显提高^[20]. 因此, 如何预防ESD术后的食管狭窄是当前亟待解决的问题.

1.1.2 胃: 根据世界卫生组织统计显示, 胃癌位居我国恶性肿瘤发病的第2位, 病死率则排在第3位, 这跟我国胃早癌的诊断率低下有很大的关系. 但是随着观念的改变以及先进内镜设备的引入, 目前我国胃早癌的诊断率也在逐步提高. 除了使用先进的胃镜设备进行诊断以外, 单纯使用内镜下喷洒染色技术, 也可以发现胃早癌并确定大多数病灶癌变的范围^[21].

日本消化内镜协会和日本胃癌协会在2015年发布了早期胃癌内镜黏膜下剥离术及内镜黏膜切除术的指南^[2], 明确了胃早癌内镜下治疗的适应证及扩大适应证范围, 并确定了根病理结果分析术后治愈性切除的标准.

ESD及EMR同样是进行内镜下胃早癌切除的主要方法, 但由于胃黏膜层较厚活动度相对较差, 因此EMR的整块切除率明显低于ESD^[22], 特别是在肿瘤直径 $>1\text{ cm}$ 的情况下, 这

种情况非常明显^[23-25], 因此在胃早癌的治疗手段的选择上更偏向于应用ESD. 此外, 胃内的良性息肉(包括炎症性或增生性)可以根据具体情况选择EMR、直接圈套电切以及APC等方法进行治疗. 对于早癌术后病理学评估为到达治愈性切除标准的, 根据具体情况决定进行补救性ESD切除或转外科行手术治疗.

1.1.3 十二指肠: 十二指肠肿瘤性息肉在胃肠道中是比较少见的, 往往是在进行上消化道内镜检查时偶然发现的^[26]. 十二指肠息肉表现出多样的病理学类型, 其中最常见是十二指肠腺瘤^[27]. 由于手术切除创伤较大(特别是乳头附近的肿瘤需行胰十二指肠切除术), 而内镜下切除的器械和技术手段逐渐提高, 目前对于十二指肠良性息肉的治疗方法由原来的外科手术逐渐向内镜下切除转变^[28]. 但乳头附近的肿瘤的内镜下切除由于缺少大样本的研究以及并发症较为复杂, 因此还处于研究探索阶段.

内镜下切除十二指肠息肉目前主要是应用EMR的方法进行, 但完整切除率较低且复发率相对较高, 往往需要采取分片切除(endoscopic piecemeal mucosal resection, EPMR)的方式完成病灶切除. 由于十二指肠管腔较为狭窄, 肠壁较薄, 后壁固定使得ESD在十二指肠中的应用受到了一定的限制^[29,30]. 但ESD在 $>1\text{ cm}$ 的十二指肠腺瘤性息肉中的完整切除率明显高于EMR, 且在多数研究中未见明显复发表现, 因此ESD将逐渐替代EPMR作为降低复发率的治疗手段^[31,32].

1.1.4 结直肠: 我国结直肠癌的发病率随着人民生活水平的提高以及饮食结构向高脂饮食的转变逐年提高. 由于结直肠肿瘤基本遵循腺瘤到腺癌这样一个发展规律, 因此结直肠息肉的切除降低了腺瘤向腺癌转变这样一个过程^[33]. 结肠镜检查时对发现的病灶采用放大结合NBI的方法观察腺管开口的pit pattern分型或黏膜毛细血管的Sano分型, 可有效判断病灶是否癌变及垂直侵犯的程度^[34,35], 指导进一步的治疗.

EMR因其穿孔并发症发生率较低而作为治疗 $>1\text{ cm}$ 的结直肠息肉的常规手段得以普及^[36,37]. 然而对于 $>2\text{ cm}$ 的息肉特别是侧向发育型肿瘤, EMR往往难以完成整块切除使, 因此常需采取EPMR的方法切除残余病灶. 随着ESD的出现及发展, 目前在东亚地区基本采用ESD的方法来切除这类较大的结直肠上皮来

□ 相关报道

目前, 每年有大量的针对消化内镜领域方面的临床文献得以发表. 其中, 日本消化内镜协会和日本胃癌协会在食管早癌及胃早癌内镜下切除的指南提供了非常详细的内镜下治疗适应证以及后续处理措施, 而美国消化内镜协会在胆总管结石的处理、胃底食管静脉曲张的处理、结直肠癌的筛查以及胃食管反流病等疾病方面的指南则非常全面的描述了疾病现状、目前诊疗的金标准以及最新出现的治疗方法等, 都是非常值得关注的内容.

创新盘点

本文较为概括地评述了目前内镜在消化系统疾病诊疗方面的作用及新进展。相较于其他的文章或报道, 覆盖面更广, 可使得读者选择性自己领域方面的内容进行阅读并了解相关的内容, 为进一步深入学习和研究提供打下基础。

源肿瘤^[38-41]。对于病灶较小的息肉, 可以采用冷圈套切除的方法进行治疗, 这种方法可以缩短手术时间并减少迟发性出血的发生^[42,43], APC则可以用来治疗那些明确良性病变的小息肉。结直肠壁相对菲薄, 术毕若能采用金属夹或其他器械关闭创面, 可有效减少迟发性出血及穿孔的发生。此外, 部分患者术后可出现发热, 局限性腹痛以及影像学发现为少量游离气体, 需考虑电凝综合征, 是由于电凝造成的肠壁全层灼伤引起的肠壁坏死, 在密切观察患者体征的情况下, 可行保守治疗。

对于内镜下切除的适应证以及切除后的病灶是否为治愈性切除, 目前没有国际统一的标准。我国于2015年发表了《中国在早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》, 推荐结直肠癌和黏膜内癌为内镜下治疗的绝对适应证, 向黏膜下层轻微浸润的SM1癌为相对适应证^[44]。日本结直肠癌协会于2014年发表了相关指南意见^[45], 将符合以下标准的定义为治愈性切除: (I)整块R0切除; (II)黏膜下浸润 $<1000\ \mu\text{m}$; (III)脉管无侵犯; (IV)分化型腺癌; (V)侵犯最深处出芽为1。对于接受内镜下切除治疗的患者, 应对其切除标本进行严格的病理评估, 最终决定下一步的诊疗方案。

1.2 非上皮来源肿瘤 消化道的非上皮来源肿瘤主要包括间叶来源、淋巴造血来源、神经组织来源及其他来源的肿瘤。其中其他来源的肿瘤包括黑色素瘤及畸胎瘤等主要以外科手术治疗为主, 而淋巴造血来源的肿瘤则以化疗为主要治疗手段。只有部分间叶来源及神经组织来源的肿瘤适合进行内镜下切除治疗, 此类肿瘤主要以间质瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤等, 此外异位胰腺以及神经内分泌肿瘤也可通过类似的方法进行治疗。

随着内镜技术发展, 在ESD的基础上衍生出了内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR), 内镜下肿瘤挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE), 经隧道内镜下切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)以及双镜联合等新技术来治疗消化道黏膜下及固有肌层来源的非上皮来源肿瘤^[8,9,46-48], 而其中EFTR、ESE、STER等技术则涵盖在广义的经自然腔道内镜外科(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)的范围内^[49]。人体的第1例NOTES手术是胃胃

的阑尾切除术^[50], 之后这项技术逐渐开展到了经消化道纵隔肿瘤切除, 胆囊切除等方面。

非上皮来源肿瘤的内镜下切除因其穿孔率发生高, 因此在处理穿孔的技术及设备上的革新日新月异。单纯金属夹夹闭, 金属夹结合尼龙绳封闭等技术以及OTSC, 内镜下缝合装置(Plicator and GERDIX)等新设备的出现, 使得内镜医生逐渐放开了手脚, 能做到“不怕穿”和“穿不怕”。技术创新上目前最使医生及患者受益的莫过于经隧道内镜下切除术的出现^[9], 这一技术由经口内镜下肌切开(peroral endoscopic myotomy, POEM)这一治疗贲门失迟缓症的手术衍生而来, 通过黏膜层开口内镜钻入黏膜下层并逐步分离肿块周围组织完全切除肿瘤, 解决了因肿块尺寸大导致穿孔创面无法闭合的困难。此外, 由于黏膜层的张力较小, 隧道口封闭后因消化道蠕动导致的创面撕裂也鲜有发生。这一技术缩短了医生的手术操作时间, 降低患者因穿孔较大导致的支架置入或住院时间延长等经济方面的损失。

虽然在黏膜下非上皮来源肿瘤的切除正在如火如荼地展开, 但目前尚无统一的指南来规范这一技术在肿瘤大小, 性质以及部位等方面的适应证。希望在不久的将来, 经过多中心随机对照研究的不断开展, 能在这一治疗领域能出现合适的指南和规范。

2 消化系非肿瘤疾病的内镜下治疗

除了胃底食管静脉曲张的治疗, 内镜在消化系非肿瘤疾病领域大多都在解决“通道”问题, 例如Zenker憩室、贲门失迟缓症、胃食管反流病、胃轻瘫、胆总管结石等治疗。这些疾病主要分为解剖异常和功能异常2类, 下面主要就内镜在治疗这2类消化系疾病进行介绍。

2.1 Zenker憩室 Zenker憩室是下咽部黏膜通过Killian三角外翻形成解剖改变的一种少见疾病, 目前认为可能是由于环咽肌功能障碍引起的后遗症^[51,52]。他主要发生在老年人群中, 发病率估计在每年2/100000人^[53]。如果因反流误吸导致呼吸系统的风险, 即使患者年龄较大或者有其他合并症, 也需要考虑进行憩室治疗^[54,55]。

目前Zenker憩室主要有3种治疗方法: (1)经颈开放手术行肌切开; (2)经口硬式憩室镜行切割吻合或激光电切; (3)应用各种切开器械经软式内镜行隔膜切开。经软式内镜由于操作视

野清晰, 并发症少适用于有外科手术禁忌证或者驼背等无法进行硬式内镜操作的患者^[56-58]。

2.2 贲门失弛缓症 贲门失弛缓症是一种与食管神经肌肉相关的动力障碍性疾病, 主要以食管下端括约肌张力升高伴松弛不全, 食管蠕动缺乏蠕动导致食物无法顺利通过贲门为主要特征, 但明确诊断前需排除食管肿瘤及纤维化等引起的食管狭窄^[59-61]。该病是一种少见病(每万人中约1人患病), 其临床表现主要包括吞咽困难、食物反流以及胸骨后疼痛等, 严重可导致营养不良、吸入性肺炎甚至食管癌的发生。传统治疗方法有内科保守治疗(钙通道阻滞剂、硝酸酯类及抗胆碱能药物)食管探条扩张及手术治疗(Hellar肌切开术)等^[62]。

POEM自从2010年首次运用于临床治疗贲门失弛缓症以来, 在全世界范围内得到了广泛的应用及发展, 其全称是经口内镜下肌切开术, 操作方式主要是通过贲门近端8-13 cm的食管黏膜内镜开窗建立黏膜下隧道后逐步分离黏膜下层至胃底过食管下端括约肌2-3 cm处, 然后进行食管贲门的括约肌切开, 最后关闭开窗处黏膜, 也可称之为“腔内Hellar术”^[63]。POEM术对于贲门失弛缓症具有良好的疗效以及较低的手术并发症(包括出血、皮下气肿、气胸、气腹及纵膈气肿等)^[64-66], 与Hellar手术相比其有创伤小, 恢复快等优势, 且在临床疗效及安全性上与Hellar术基本一致^[67]。除了微创的优势, 对于Hellar术或POEM术后复发的患者均可采用POEM术进行再次治疗, 且从目前的效果来看效果是令人满意的, 而无论是外科手术还是内镜手术后的患者再次行外科手术的可能性则微乎其微^[68,69]。鉴于外科行食管肌切开可以治疗食管痉挛性疾病, 因此POEM的临床适应证逐步扩展到了少见的食管痉挛性功能障碍疾病, 包括弥漫性食管痉挛, 高收缩食管以及高压性食管^[70,71]。

此外, 内镜下可以进行食管的球囊扩张, 金属支架置入以及肉毒素的注射等治疗缓解症状, 但因效果不佳且造成的局部炎症黏连可增加手术难度, 一般不作为一线治疗方法。

2.3 胃底食管静脉曲张 胃底食管静脉曲张是由不同原因导致的门静脉高压引起侧枝开放而形成的一种疾病, 是造成非溃疡性上消化道出血的主要原因。在我国, 门静脉高压的主要病因是乙肝肝硬化, 其出血后的死亡率高达50%, 而

再发出血事件导致的死亡达到了30%^[72]。传统的治疗方法包括内科保守治疗、介入栓塞、外科断流或分流手术和肝移植等。随着血管活性药物、内镜和预防性抗生素的应用, 静脉曲张引起的死亡率有所下降, 但首次治疗6 wk后的食管静脉曲张出血导致的死亡率仍达到20%^[73-76]。因此, 胃底食管静脉曲张仍是当前比较棘手的肝硬化并发症之一。

内镜是目前诊断和监测胃底食管静脉曲张进展的主要手段, 此外内镜下套扎(endoscopic variceal ligation, EVL)以及内镜下硬化(endoscopic variceal sclerosis, EVS)和组织胶的注射也是预防和治疗胃底食管静脉曲张的可选方法。内镜下套扎虽然作为二线预防以及治疗出血的手段, 但适用于那些有无法耐受β受体阻滞剂或由使用禁忌证, 且存在巨大静脉曲张红色征或Child分级为B或C级的患者进行一级预防^[77,78]。与内镜下硬化治疗相比, EVL消除静脉曲张更快, 再发出血概率更低并发症更少^[79,80]。EVS控制食管静脉曲张活动性出血的有效率可达90%并且在降低复发性出血的频率和严重程度方面有一定的作用^[81,82], 可以在EVL操作困难情况下进行EVS治疗^[78], 特别是胃底静脉曲张的患者。

胃底食管静脉曲张预防和治疗的观念在不断更新, 消化科、放射介入科及外科医生共同决策后的个性化治疗对患者而言是极有必要的。

2.4 胃食管反流病 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是由胃食管连接处功能受损而胃内容物反流至食管导致的一系列症状(最常见的是反流与烧心)以及不良事件(例如腐蚀性食管炎)的一种疾病^[83]。同时他也是导致患者寻求胃镜检查的最常见的一种疾病^[84]。GERD最常见的症状是反流以及烧心, 他们对患者的生活质量会造成严重的影响, 同时他会导致一系列的并发症比如食管狭窄、Barrett食管以及食管癌, 这迫使医生需要对这一疾病进行准确的诊断以及及时的治疗^[85]。GERD最主要的治疗方式是在改善生活方式(减轻体重、抬高床头、戒烟)的基础上首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗。对于PPI治疗失败的患者, 腹腔镜下胃底折叠术是一种可以考虑的抗反流手术。但是这一手术后并发症的发生率较高, 并且相当一部分的患者在几年后需要重新接受抗反流治疗。由于胃底折

应用要点
本文通过全面了解内镜目前在消化疾病领域方面的作用, 更好地为患者提供合适的诊疗手段, 提高患者诊疗质量和满意程度。此外, 结合内镜目前的技术手段和进展, 开拓广大医生的思路, 进而开发出更有效, 更安全及更微创的治疗手段。

■名词解释

内镜黏膜下剥离术(ESD): 通过消化系黏膜下注射各种液体介质(生理盐水、甘油果糖及透明质酸钠等)抬举病灶, 沿病灶周围正常组织环状切开黏膜后, 逐步分离黏膜下层并完整切除病灶的一种手术方法;
内镜下超声(EUS): 运用超声内镜观察消化系病灶或者消化系周围脏器病变情况的一种诊断方法, 通过EUS也可以进行各种细针穿刺活检, 注射药物, 留置支架等诊疗措施;
内镜下逆行胰胆管造影(ERCP): 是在内镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂, 从而逆行显示胰胆管的造影技术, 是目前公认的诊断胰胆管疾病的金标准。此外, 通过逆行插管可以进行支架置入、球囊扩张、取石及消融等治疗。

叠术并不能减少GERD某些并发症的发生, 因此只有不足5%的慢性GERD患者最终选择了这一手术治疗^[86,87]。

内镜下治疗GERD的主要手段是用过缝合术、射频治疗以及注射或者植入技术完成的。目前通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)许可运用最广泛的是射频治疗以及经口不切开胃底折叠术。射频治疗是通过射频消融使得食管下括约肌处的组织发生肿胀和僵硬, 从而减少组织的顺应性以及减少一过性的食管下括约肌松弛, 有效缓解GERD所导致的反流、烧心等症状但是其并不能使得食管免于胃酸的侵蚀, 同时也不能增加食管下括约肌的压力^[88-90]。经口不切开胃底折叠术是通过EsophyX™装置释放一种聚丙烯固件来完成一个全层的胃底折叠术, 1项平均随访时间为8.3 mo的研究患者术后GERD相关生活质量评分有所好转并且一半以上的患者不用接受进一步的PPI治疗, 目前该已进行了多次更新, 需要进一步研究来证明其有效性和安全性^[91]。2014年, Medigus公司的MUSE™内镜下胃底折叠术手术系统通过了美国FDA许可, 他的主要原理是在胃底选择2个以上的位置将胃底钉钉至食管下端进行一个局部的胃底折叠术, 通过将胃底部分包绕在食管下端增加胃食管连接处的压力, 恢复His角, 最终恢复有效的胃食管抗反流屏障, 其长期的有效性和安全性还有待进一步观察^[92]。

2.5 胃轻瘫 胃轻瘫被定义为有胃排空延迟证据并且具有早饱、餐后上腹饱胀、恶心、呕吐^[93]。他的常见病因有糖尿病、甲状腺功能障碍、神经系统疾病、胃部手术以及一些自身免疫性疾病, 对于疑有胃轻瘫的患者, 需要对这些病因进行筛查。胃轻瘫的主要诊断方法为闪烁照相、无线动力胶囊内镜和呼气试验。这些检查需要在停用影响胃排空的药物后48-72 h进行^[94,95]。对于胃轻瘫的治疗, 需要以营养支持、控制血糖以及维持水、电解质平衡为主的支持治疗, 辅以促进胃动力药如甲氧氯普胺等。住院患者也可考虑静脉给予红霉素治疗。

对于难治性的胃轻瘫患者, 可以行空肠造口术及胃造口术来维持患者的营养状况并保持小肠功能^[96]。也可以考虑使用胃部电刺激疗法进行治疗, 但他仅能改善糖尿病性胃轻瘫患者的症状, 对术后胃轻瘫及自发性胃轻瘫无效^[97]。

幽门成形术及部分胃切除术对胃轻瘫而言是一种较为激进的治疗方式, 应当慎重选择合适的患者。当POEM手术运用于贲门失弛缓越发成熟后, 内镜医生可以运用类似的技术进行内镜下幽门成形术又称经口幽门环及切开术, 同样是在黏膜切开后分离黏膜下层建立隧道, 从而切开幽门环, 他可以取得和幽门成形术相近的效果但是创伤更小^[98]。

2.6 胆胰管梗阻/狭窄和胆总管结石 胆总管的梗阻和狭窄主要有胆总管结石引起, 其他病因包括胆管恶性肿瘤、先天性胆管异常、原发性硬化性胆管炎、术后胆总管狭窄以及Oddis括约肌功能异常等。胰管狭窄主要病因则是慢性胰腺炎。在经ERCP治疗手段出现之前手术或经皮肝穿刺胆道引流是主要的治疗方法, 但两者的创伤都相对较大。

ERCP作为胆胰疾病诊断手段的出现可以追溯到1968年^[99], 而随着1974年十二指肠乳头括约肌切开术的出现, ERCP迅速成为了治疗部分胆胰的主要手段^[100,101]。直至今日, ERCP从单一的诊断方法以及发展成几乎只用来进行治疗的一种内镜操作技术。不同原因引起的胆总管狭窄均可导致急性胆管炎的发生, 通过ERCP放置塑料内引流支架或鼻胆管支架可以解除胆管炎的病因并为进一步的诊治提供了机会。部分胆源性胰腺炎的患者接受ERCP及支架的置入可以显著减少局部并发症并降低死亡率^[102]。医源性胆总管瘘的患者接受ERCP支架置入是一种十分有效且受到普遍接受的治疗方法^[103-105], 但胆总管瘘愈合后因局部的缺血性损伤及纤维化可导致胆总管狭窄^[106], 目前较为可行治疗方法就是反复的更换内引流支架, 而这一过程可能会长达一年^[107,108]。全覆膜金属支架的出现除了可以更好的封堵瘘口促进早期愈合, 也可避免了塑料支架的定期更换。胆管恶性肿瘤及胰腺恶性肿瘤引起的胆总管梗阻的治疗一般视情况而定。有手术机会的患者一般采用塑料支架引流来解除黄疸改善肝功能, 为限期手术创造有利的内环境。失去手术机会的患者则采用金属支架置入进行姑息性治疗。

ERCP目前最为广泛的应用集中在胆总管结石取石术。内镜下乳头括约肌切开、乳头球囊扩张、巨大结石碎石术(机械、电脉冲及激光)等均是迎合不同尺寸和性质的结石达到

安全有效的取石而诞生的内镜技术^[109-113], 伴随着胆道子镜系统的出现, 使得直视下处理胆道结石成为可能, 也使得胆总管病变的活检更为精确。

此外, 随着内镜超声技术的发展以及治疗配件的升级, ERCP结合EUS解决各种疑难的胆道梗阻问题也已经成为了可能。

2.7 其他 内镜下治疗消化系统疾病的方法及创新蓬勃发展。内镜经胃穿刺行胰腺假性囊肿/胆囊的内引流, 内镜逆行性阑尾炎治疗, 超声内镜引导下胃空肠吻合术解决恶性肿瘤导致的胃十二指肠梗阻, 内镜下肠梗阻导管置入术/小肠营养管置入术, 内镜下球囊扩张/金属支架置入术解决消化道梗阻等技术不但开拓了消化疾病的治疗疆土, 也不断地为患者解除疾患的痛苦。

当然, 除了内镜本身的治疗作用, 作为传统的诊断工具, 内镜在胃十二指肠溃疡、炎症性肠病等消化系统疾病在内科治疗过程中的检测评估也起到了指导维持或是变更治疗方案的重要作用。

3 结论

内镜在消化系统疾病的诊疗中已经成为了一个无法替代的角色, 无论是消化内科还是外科医生都渴望摘取这颗微创治疗的明珠, 但唯有扎实临床知识基础并磨练内镜基本技术才能在内镜治疗发展和创新的道路上披荆斩棘勇往直前。

4 参考文献

- 1 苗毅, 高文涛, 肖斌. 当浆膜外科遇见黏膜外科: 消化外科的机遇与挑战. *中华消化外科杂志* 2016; 15: 18-21
- 2 Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2016; 28: 3-15 [PMID: 26234303 DOI: 10.1111/den.12518]
- 3 ASGE Standards of Practice Committee., Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Lightdale JR, Pasha SF, Sharaf R, Shergill AK, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1-8 [PMID: 25935705 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1967]
- 4 Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan

- Esophageal Society. *Esophagus* 2015; 12: 1-30 [PMID: 25620903 DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1]
- 5 Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v50-v57 [PMID: 27664261 DOI: 10.1093/annonc/mdw329]
- 6 柏愚, 杨帆, 马丹, 邹文斌. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014年, 北京). *胃肠病学* 2015; 6: 007
- 7 周平红, 蔡明琰, 姚礼庆, 执笔. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术的专家共识意见. *诊断学理论与实践* 2012; 11: 531-535
- 8 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]
- 9 Xu MD, Cai MY, Zhou PH, Qin XY, Zhong YS, Chen WF, Hu JW, Zhang YQ, Ma LL, Qin WZ, Yao LQ. Submucosal tunneling endoscopic resection: a new technique for treating upper GI submucosal tumors originating from the muscularis propria layer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 195-199 [PMID: 22056087 DOI: 10.1016/j.gie.2011.08.018]
- 10 Ye LP, Yu Z, Mao XL, Zhu LH, Zhou XB. Endoscopic full-thickness resection with defect closure using clips and an endoloop for gastric subepithelial tumors arising from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2014; 28: 1978-1983 [PMID: 24619327 DOI: 10.1007/s00464-014-3421-1]
- 11 Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansal A, Yen R, Sharma P, Das A. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 224-232.e1 [PMID: 24060519 DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.002]
- 12 Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157: 808-816 [PMID: 23208168 DOI: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00008]
- 13 Endoscopic Classification Review Group.. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37: 570-578 [PMID: 15933932 DOI: 10.1055/s-2005-861352]
- 14 Inoue H, Kaga M, Ikeda H, Sato C, Sato H, Minami H, Santi EG, Hayee B, Eleftheriadis N. Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 41-48 [PMID: 25608626]
- 15 Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, Klipfel N, Ayazi S, Abate E, Zehetner J, Lipham JC, Chan L, Hagen JA, DeMeester TR. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective

□ 同行评价

本文对应用消化内镜开展消化系统疾病的微创治疗进行了系统的回顾和总结, 尤其介绍了近年开展的一些新技术及临床研究进展, 对于全面系统了解消化内镜的临床应用有较好的价值。

- review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011; 253: 271-278 [PMID: 21119508 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fbad42]
- 16 Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 850-862; quiz 863 [PMID: 22488081 DOI: 10.1038/ajg.2012.78]
- 17 Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, Siewert JR. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 2005; 242: 566-573; discussion 573-575 [PMID: 16192817 DOI: 10.1097/01.sla.0000184211.75970.85]
- 18 Pech O, Manner H, Ell C. Endoscopic resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 81-94 [PMID: 21112499 DOI: 10.1016/j.giec.2010.10.001]
- 19 Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic Management of Early Esophagogastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017; 26: 179-191 [PMID: 28279463 DOI: 10.1016/j.soc.2016.10.007]
- 20 Jain D, Singhal S. Esophageal stricture prevention after endoscopic submucosal dissection. *Clin Endosc* 2016; 49: 241-256 [DOI: 10.5946/ce.2015.099]
- 21 Nagahama T, Yao K, Maki S, Yasaka M, Takaki Y, Matsui T, Tanabe H, Iwashita A, Ota A. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining the horizontal extent of early gastric cancer when there is an unclear margin by chromoendoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1259-1267 [PMID: 22136775 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.005]
- 22 Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666-2677 [PMID: 21424201 DOI: 10.1007/s00464-011-1627-z]
- 23 Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, Kondo F, Ooka Y, Kato K, Arai M, Suzuki T, Matsumura T, Bekku D, Ito K, Tanaka T, Yokosuka O. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2009; 41: 746-750 [PMID: 19681023 DOI: 10.1055/s-0029-1215010]
- 24 Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Oshima T, Ogasawara N, Wada T, Kubota E, Yamada T, Mori Y, Fujita F, Nakao H, Ohara H, Inukai M, Kasugai K, Joh T. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 821-826 [PMID: 17565635 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04505.x]
- 25 Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwaru T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 776-782 [PMID: 16650537 DOI: 10.1016/j.gie.2005.08.049]
- 26 Culver EL, McIntyre AS. Sporadic duodenal polyps: classification, investigation, and management. *Endoscopy* 2011; 43: 144-155 [PMID: 21271466 DOI: 10.1055/s-0030-1255925]
- 27 Basford PJ, Bhandari P. Endoscopic management of nonampullary duodenal polyps. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 127-138 [PMID: 22423261 DOI: 10.1177/1756283x11429590]
- 28 van Heumen BW, Mul K, Nagtegaal ID, van Kouwen MC, Nagengast FM. Management of sporadic duodenal adenomas and the association with colorectal neoplasms: a retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 390-396 [PMID: 22178960 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318238e72d]
- 29 Honda T, Yamamoto H, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Sunada K, Hanatsuka K, Sugano K. Endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal neoplasms. *Dig Endosc* 2009; 21: 270-274 [PMID: 19961529 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00908.x]
- 30 Shinoda M, Makino A, Wada M, Kabeshima Y, Takahashi T, Kawakubo H, Shito M, Sugiura H, Omori T. Successful endoscopic submucosal dissection for mucosal cancer of the duodenum. *Dig Endosc* 2010; 22: 49-52 [PMID: 20078665 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00917.x]
- 31 Kim HK, Chung WC, Lee BI, Cho YS. Efficacy and long-term outcome of endoscopic treatment of sporadic nonampullary duodenal adenoma. *Gut Liver* 2010; 4: 373-377 [PMID: 20981216 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.373]
- 32 Endo M, Abiko Y, Oana S, Kudara N, Chiba T, Suzuki K, Koizuka H, Uesugi N, Sugai T. Usefulness of endoscopic treatment for duodenal adenoma. *Dig Endosc* 2010; 22: 360-365 [PMID: 21175499 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01014.x]
- 33 Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687-696 [PMID: 22356322 DOI: 10.1056/NEJMoa1100370]
- 34 Tanaka S, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Endoscopic assessment of colorectal cancer with superficial or deep submucosal invasion using magnifying colonoscopy. *Clin Endosc* 2013; 46: 138-146 [PMID: 23614123 DOI: 10.5946/ce.2013.46.2.138]
- 35 Oba S, Tanaka S, Sano Y, Oka S, Chayama K. Current status of narrow-band imaging magnifying colonoscopy for colorectal neoplasia in Japan. *Digestion* 2011; 83: 167-172 [PMID: 21266811 DOI: 10.1159/000321807]
- 36 Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592-1597 [PMID: 16682427 DOI: 10.1136/gut.2005.087452]
- 37 Park JJ, Cheon JH, Kwon JE, Shin JK, Jeon SM, Bok HJ, Lee JH, Moon CM, Hong SP, Kim TI, Kim H, Kim WH. Clinical outcomes and factors related to resectability and curability of EMR for early colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1337-1346 [PMID: 22136778 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.069]

- 38 Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Sekine Y, Kita H, Iwamoto M, Yano T, Onishi N, Kuno A, Ido K. Endoscopic submucosal dissection using sodium hyaluronate for large superficial tumors in the colon. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 178-181 [DOI: 10.1111/j.1443-1661.2003.00337.x]
- 39 Tanaka S, Oka S, Chayama K. Colorectal endoscopic submucosal dissection: present status and future perspective, including its differentiation from endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol* 2008; 43: 641-651 [PMID: 18807125 DOI: 10.1007/s00535-008-2223-4]
- 40 Tanaka S, Tamegai Y, Tsuda S, Saito Y, Yahagi N, Yamano HO. Multicenter questionnaire survey on the current situation of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan. *Dig Endosc* 2010; 22 Suppl 1: S2-S8 [PMID: 20590765 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.00952.x]
- 41 Sakamoto T, Takamaru H, Mori G, Yamada M, Kinjo Y, So E, Abe S, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasms. *Ann Transl Med* 2014; 2: 26 [PMID: 25333002 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.03.02]
- 42 Uraoka T, Rambaran H, Matsuda T, Fujii T, Yahagi N. Cold polypectomy techniques for diminutive polyps in the colorectum. *Dig Endosc* 2014; 26 Suppl 2: 98-103 [PMID: 24750157 DOI: 10.1111/den.12252]
- 43 Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion* 2011; 84: 78-81 [PMID: 21494037 DOI: 10.1159/000323959]
- 44 李鹏, 王拥军, 陈光勇, 许昌芹. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识. *中国实用内科杂志* 2015; 35: 211-227
- 45 Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-239 [PMID: 25782566 DOI: 10.1007/s10147-015-0801-z]
- 46 Suzuki H, Ikeda K. Endoscopic mucosal resection and full thickness resection with complete defect closure for early gastrointestinal malignancies. *Endoscopy* 2001; 33: 437-439 [PMID: 11396763 DOI: 10.1055/s-2001-14269]
- 47 Abe N, Takeuchi H, Ooki A, Nagao G, Masaki T, Mori T, Sugiyama M. Recent developments in gastric endoscopic submucosal dissection: towards the era of endoscopic resection of layers deeper than the submucosa. *Dig Endosc* 2013; 25 Suppl 1: 64-70 [PMID: 23368096 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01387.x]
- 48 Zhou PH, Shi Q, Zhong YS, Yao LQ. New progress in endoscopic treatment of esophageal diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6962-6968 [PMID: 24222940 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6962]
- 49 Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 114-117 [PMID: 15229442 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01309-4]
- 50 Rao GV, Reddy DN, Banerjee R. NOTES: human experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 361-370; x [PMID: 18381176 DOI: 10.1016/j.giec.2008.01.007]
- 51 Ferreira LE, Simmons DT, Baron TH. Zenker's diverticula: pathophysiology, clinical presentation, and flexible endoscopic management. *Dis Esophagus* 2008; 21: 1-8 [PMID: 18197932 DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00795.x]
- 52 Zaninotto G, Costantini M, Boccù C, Anselmino M, Parenti A, Guidolin D, Ancona E. Functional and morphological study of the cricopharyngeal muscle in patients with Zenker's diverticulum. *Br J Surg* 1996; 83: 1263-1267 [PMID: 8983625 DOI: 10.1002/bjs.1800830928]
- 53 Herbella FA, Patti MG. Modern pathophysiology and treatment of esophageal diverticula. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 29-35 [PMID: 21887578 DOI: 10.1007/s00423-011-0843-2]
- 54 Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Kato N, Kamijima T, Ichise Y, Tanaka N. Video capsule retention in a Zenker diverticulum. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5: 361-365 [PMID: 21769288 DOI: 10.1159/000329882]
- 55 Kapila A, Kalra A, Chhabra L, Murthy R. The man who got wedded to his Zenker's diverticulum. *Dis Esophagus* 2016; 29: 699 [PMID: 24602030 DOI: 10.1111/dote.12205]
- 56 Huberty V, El Bacha S, Blero D, Le Moine O, Hassid S, Devière J. Endoscopic treatment for Zenker's diverticulum: long-term results (with video). *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 701-707 [PMID: 23394840 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.008]
- 57 Costamagna G, Iacopini F, Tringali A, Marchese M, Spada C, Familiari P, Mutignani M, Bella A. Flexible endoscopic Zenker's diverticulotomy: cap-assisted technique vs. diverticuloscope-assisted technique. *Endoscopy* 2007; 39: 146-152 [PMID: 17327973 DOI: 10.1055/s-2007-966140]
- 58 Mulder CJ, den Hartog G, Robijn RJ, Thies JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: a new approach. *Endoscopy* 1995; 27: 438-442 [PMID: 8549441 DOI: 10.1055/s-2007-1005737]
- 59 Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1404-1414 [PMID: 15929777 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41775.x]
- 60 Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; 49: 145-151 [PMID: 11413123 DOI: 10.1136/gut.49.1.145]
- 61 Pandolfino JE, Kahrilas PJ; American Gastroenterological Association. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128: 209-224 [PMID: 15633138 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.11.008]
- 62 Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 1841-1852 [PMID: 25965233 DOI: 10.1001/jama.2015.2996]

- 63 Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42: 265-271 [PMID: 20354937 DOI: 10.1055/s-0029-1244080]
- 64 Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, Vassiliou MC, Werner YB, Fried G, Breithaupt W, Heinrich H, Bredenoord AJ, Kersten JF, Verlaan T, Trevisonno M, Rösch T. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2013; 145: 309-311.e1-e3 [PMID: 23665071 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.057]
- 65 Werner YB, Costamagna G, Swanström LL, von Renteln D, Familiari P, Sharata AM, Noder T, Schachschal G, Kersten JF, Rösch T. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut* 2016; 65: 899-906 [PMID: 25934759 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308649]
- 66 Inoue H, Sato H, Ikeda H, Onimaru M, Sato C, Minami H, Yokomichi H, Kobayashi Y, Grimes KL, Kudo SE. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 256-264 [PMID: 26206634 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.057]
- 67 Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, Rieder E, Swanstrom LL. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259: 1098-1103 [PMID: 24169175 DOI: 10.1097/sla.0000000000000268]
- 68 Zhou PH, Li QL, Yao LQ, Xu MD, Chen WF, Cai MY, Hu JW, Li L, Zhang YQ, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Cui Z. Peroral endoscopic remyotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013; 45: 161-166 [PMID: 23389963 DOI: 10.1055/s-0032-1326203]
- 69 Li QL, Yao LQ, Xu XY, Zhu JY, Xu MD, Zhang YQ, Chen WF, Zhou PH. Repeat peroral endoscopic myotomy: a salvage option for persistent/recurrent symptoms. *Endoscopy* 2016; 48: 134-140 [PMID: 26349067 DOI: 10.1055/s-0034-1393095]
- 70 Shiwaku H, Inoue H, Beppu R, Nakashima R, Minami H, Shiroshta T, Yamauchi Y, Hoshino S, Yamashita Y. Successful treatment of diffuse esophageal spasm by peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 149-150 [PMID: 22482919 DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.008]
- 71 Khashab MA, Messallam AA, Onimaru M, Teitelbaum EN, Ujiki MB, Gitelis ME, Modayil RJ, Hungness ES, Stavropoulos SN, El Zein MH, Shiwaku H, Kunda R, Repici A, Minami H, Chiu PW, Ponsky J, Kumbhari V, Saxena P, Mayo AP, Inoue H. International multicenter experience with peroral endoscopic myotomy for the treatment of spastic esophageal disorders refractory to medical therapy (with video). *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1170-1177 [PMID: 25634487 DOI: 10.1016/j.gie.2014.10.011]
- 72 North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices.. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989 [PMID: 3262200 DOI: 10.1056/nejm198810133191505]
- 73 Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659 [PMID: 15349904 DOI: 10.1002/hep.20339]
- 74 Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952 [PMID: 7026343]
- 75 D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612 [PMID: 12939586 DOI: 10.1053/jhep.2003.50385]
- 76 El-Serag HB, Everhart JE. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3566-3573 [PMID: 11151893 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03376.x]
- 77 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938 [PMID: 17879356 DOI: 10.1002/hep.21907]
- 78 de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53: 762-768 [PMID: 20638742 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.004]
- 79 Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1-7 [PMID: 8498757 DOI: 10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00001]
- 80 Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471 [PMID: 7635414 DOI: 10.1002/hep.1840220215]
- 81 Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttrop MJ, Edelstein MA, Gralnek IM. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 399-406 [PMID: 15745108 DOI: 10.1007/s10620-005-1618-9]
- 82 Paquet KJ, Feussner H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985; 5: 580-583 [PMID: 3894199 DOI: 10.1002/hep.1840050409]
- 83 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1200; quiz 1943 [PMID: 16894762 DOI: 10.1111/j.1365-2035.2006.02631.x]

- 16928254 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x]
- 84 Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e1-e3 [PMID: 22885331 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002]
 - 85 Becher A, El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 618-627 [PMID: 21770991 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04774.x]
 - 86 Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338 [PMID: 11343480 DOI: 10.1001/jama.285.18.2331]
 - 87 Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 280-287; quiz 288 [PMID: 17970835 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01606.x]
 - 88 Auyang ED, Carter P, Rauth T, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2013; 27: 2658-2672 [PMID: 23801538 DOI: 10.1007/s00464-013-3010-8]
 - 89 Perry KA, Banerjee A, Melvin WS. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 283-288 [PMID: 22874675 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182582e92]
 - 90 Noar M, Squires P, Noar E, Lee M. Long-term maintenance effect of radiofrequency energy delivery for refractory GERD: a decade later. *Surg Endosc* 2014; 28: 2323-2333 [PMID: 24562599 DOI: 10.1007/s00464-014-3461-6]
 - 91 Wendling MR, Melvin WS, Perry KA. Impact of transoral incisionless fundoplication (TIF) on subjective and objective GERD indices: a systematic review of the published literature. *Surg Endosc* 2013; 27: 3754-3761 [PMID: 23644835 DOI: 10.1007/s00464-013-2961-0]
 - 92 Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, Bapaye A, Kiesslich R, Schoppmann SF, Kessler WR, Selzer DJ, Broderick RC, Lehman GA, Horgan S. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc* 2015; 29: 220-229 [PMID: 25135443 DOI: 10.1007/s00464-014-3731-3]
 - 93 Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G. Epidemiology, mechanisms, and management of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12; quiz e7 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]
 - 94 Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356: 820-829 [PMID: 17314341 DOI: 10.1056/NEJMc062614]
 - 95 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, McCallum RW, Nowak T, Nusynowitz ML, Parkman HP, Shreve P, Szarka LA, Snape WJ Jr, Ziessman HA; American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008; 36: 44-54 [PMID: 18287197 DOI: 10.2967/jnmt.107.048116]
 - 96 Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589-1591 [PMID: 15521025 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.054]
 - 97 Gonzalez HC, Velanovich V. Enterra Therapy: gastric neurostimulator for gastroparesis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7: 319-332 [PMID: 20420555 DOI: 10.1586/erd.10.4]
 - 98 Soares RV, Swanstrom LL. Endoscopic approaches to gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 368-373 [PMID: 26131923 DOI: 10.1097/mog.0000000000000207]
 - 99 McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-756 [PMID: 5646296 DOI: 10.1097/00000658-196805000-00013]
 - 100 Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Koli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20: 148-151 [PMID: 4825160 DOI: 10.1016/S0016-5107(74)73914-1]
 - 101 Demling L, Koch H, Classen M, Belohlavek D, Schaffner O, Schwamberger K, Stolte M. Endoscopic papillotomy and removal of gallstones: animal experiments and first clinical results (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 2255-2257 [PMID: 4448131 DOI: 10.1055/s-0028-1108120]
 - 102 Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD009779 [PMID: 22592743 DOI: 10.1002/14651858.CD009779.pub2]
 - 103 Sugiyama M, Mori T, Atomi Y. Endoscopic nasobiliary drainage for treating bile leak after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 762-765 [PMID: 10370607]
 - 104 Costamagna G, Shah SK, Tringali A. Current management of postoperative complications and benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13: 635-648, ix [PMID: 14986791 DOI: 10.1016/S1052-5157(03)00103-X]
 - 105 De Palma GD, Galloro G, Iuliano G, Puzziello A, Persico F, Masone S, Persico G. Leaks from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 924-925 [PMID: 12143242]
 - 106 Zepeda-Gómez S, Baron TH. Benign biliary strictures: current endoscopic management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 573-581 [PMID: 20951838 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.022]

- 21894200 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.154]
- 107 Kassab C, Prat F, Liguory C, Meduri B, Ducot B, Fritsch J, Choury AD, Pelletier G. Endoscopic management of post-laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long-term outcome in a multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 124-129 [PMID: 16514393 DOI: 10.1016/S0399-8320(06)73127-X]
 - 108 Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 162-168 [PMID: 11474384 DOI: 10.1067/mge.2001.116876]
 - 109 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-918 [PMID: 8782497 DOI: 10.1056/NEJM199609263351301]
 - 110 Meine GC, Baron TH. Endoscopic papillary large-balloon dilation combined with endoscopic biliary sphincterotomy for the removal of bile duct stones (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1119-1126; quiz 1115.e1-5 [PMID: 21944309 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.042]
 - 111 Leung JW, Tu R. Mechanical lithotripsy for large bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 688-690 [PMID: 15114312 DOI: 10.1016/S0016-5107(04)00174-9]
 - 112 Attila T, May GR, Kortan P. Nonsurgical management of an impacted mechanical lithotripter with fractured traction wires: endoscopic intracorporeal electrohydraulic shock wave lithotripsy followed by extra-endoscopic mechanical lithotripsy. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 699-702 [PMID: 18701948 DOI: 10.1155/2008/798527]
 - 113 Neuhaus H, Hoffmann W, Classen M. Endoscopic laser lithotripsy with an automatic stone recognition system for basket impaction in the common bile duct. *Endoscopy* 1992; 24: 596-599 [PMID: 1356755 DOI: 10.1055/s-2007-1010554]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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*-methylethanilide(*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} *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。

EUS引导下介入治疗现状

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

程斌, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事超声内镜与肝病的研究.

作者贡献分布: 文章设计由王金林与程斌完成; 文献查阅由王金林、王云、侯伟及郭巧珍完成; 文章修改由陈倩与王金林完成.

通讯作者: 程斌, 教授, 主任医师, 430030, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn
电话: 027-83663334

收稿日期: 2017-05-20

修回日期: 2017-06-20

接受日期: 2017-07-03

在线出版日期: 2017-09-18

Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Bin Cheng

Jin-Lin Wang, Qian Chen, Yun Wang, Wei Hou, Qiao-Zhen Guo, Bin Cheng, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Bin Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430030, Hubei Province, China. b.cheng@tjh.tjmu.edu.cn

Received: 2017-05-20

Revised: 2017-06-20

Accepted: 2017-07-03

Published online: 2017-09-18

Abstract

Endoscopic ultrasound (EUS)-guided

interventional therapy is an important research direction of EUS, and it mainly includes EUS-guided celiac plexus neurolysis (EUS-CPN), EUS-guided pseudocyst drainage, EUS-guided biliary drainage (EUS-BD), and EUS-guided fine needle injection (EUS-FNI). The therapeutic effect of EUS-CPN was superior to that of traditional analgesic therapy. No matter whether the first CPN therapy is effective, the effect of a second CPN is limited. Choosing unilateral or bilateral injection is related to operators' habits and proficiency, and there is no obvious difference in therapeutic effect. EUS-guided pseudocyst drainage is the best choice for patients who have the indications for drainage. The efficacy and safety of EUS-BD have been confirmed. EUS-guided ethanol injection is currently the best therapeutic method for patients with pancreatic neuroendocrine tumors who are not suitable for or unwilling to undergo surgery. The therapeutic value of EUS-RFA and EUS-FNI for pancreatic cancer remains to be further confirmed.

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

Key Words: EUS-guided interventional therapy; EUS-guided celiac plexus neurolysis; EUS-guided pseudocyst drainage; EUS-guided biliary drainage; EUS-guided fine needle injection

Wang JL, Chen Q, Wang Y, Hou W, Guo QZ, Cheng B. Progress in research of endoscopic ultrasound-guided interventional therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2353-2359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2353>

背景资料

近几年, 超声内镜的应用范围逐渐扩展至介入治疗领域, 主要包括EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)、超声内镜引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流(EUS guided biliary drainage, EUS-BD)、胰腺肿瘤超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI)等, 各种治疗方法效果及实用价值存在争议.

同行评议者

姜海行, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 广西医科大学第一附属医院消化内科; 卢光荣, 温州医科大学附属第二医院消化内科

■ 研究前沿

EUS引导下介入治疗是EUS领域热门方向, 各种新的治疗方式不断出现, 其治疗方式的选择以及疗效存在诸多争议, 本文将系统地阐述EUS引导下介入治疗现状, 探讨相关热点问题。

摘要

内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下介入治疗是目前EUS发展的重要方向, 主要包括EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)、EUS引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流(EUS guided biliary drainage, EUS-BD)、超声内镜引导下肿瘤注射治疗等。EUS-CPN效果优于传统镇痛治疗; 无论是首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限; 选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上目前无明显差异。EUS引导下假性囊肿引流为符合引流条件的患者首选方法。EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了认可。EUS引导下酒精注射治疗目前是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择; 内镜超声引导下射频消融与EUS引导下胰腺癌注射治疗价值有待进一步证实。

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

关键词: 超声内镜引导下介入治疗; EUS引导下腹腔神经丛阻滞术; EUS引导下胰腺假性囊肿引流; EUS引导下胆管引流; EUS引导下肿瘤注射治疗

核心提要: 内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下腹腔神经丛阻滞术、EUS引导下胰腺假性囊肿引流、EUS引导下胆管引流的治疗有效性和安全性基本已经得到了认可, 值得临床推广。超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI)是值得进一步研究的方向, 目前EUS引导下酒精注射治疗是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择; 胰腺癌内镜超声引导下射频消融与EUS-FNI治疗价值有待进一步证实。

王金林, 陈倩, 王云, 侯伟, 郭巧珍, 程斌. EUS引导下介入治疗现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2353-2359 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2353.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2353>

0 引言

随着超声内镜引导下细针穿刺活检[内镜超声检查术(endoscopic ultrasonography, EUS) guided fine needle aspiration, EUS-FNA]技术的发展与

广泛普及, 超声内镜的诊断价值已经得到临床医生的广泛认可, 近几年, 超声内镜的应用范围逐渐扩展至介入治疗领域, 主要包括腹腔神经丛阻滞术(celiac plexus neurolysis, CPN)、假性囊肿、胆管引流(biliary drainage, BD)、肿瘤注射治疗等^[1,2], 下文我们将进一步探讨超声内镜引导下介入治疗的应用现状。

1 EUS引导下腹腔神经丛阻滞术

CPN是指将无水乙醇或者苯酚注射到神经丛或神经节里面或者周边, 从而永久性破坏神经丛或神经节。CPN治疗一般用来缓解疼痛及减少麻醉类药品的使用剂量。CPN操作可经皮穿刺注射、术中注射以及EUS引导下注射, EUS引导下腹腔神经丛阻滞术(EUS-guided celiac plexus neurolysis, EUS-CPN)的优势在于穿刺距离短, 通过多普勒显像可精确的避开血管。Wiersema等^[3]在1996年首次报道了EUS-CPN, 研究中纳入30例腹膜后恶性疾病导致腹痛的患者, 结果显示EUS-CPN治疗后患者疼痛评分显著降低。此后, 多个随机对照研究^[4-6]及荟萃分析结果证明, 与传统镇痛治疗相比, EUS-CPN效果更好。

一般EUS-CPN缓解疼痛有效期限一般为12 wk^[7], 当疼痛再次加剧, 部分患者会选择再行CPN治疗。1项纳入96例患者的随机对照研究^[8]结果显示, 实验组接受EUS-CPN的患者在3 mo后吗啡平均使用剂量低于未接受EUS-CPN对照组患者, 但实验组有15%的患者吗啡使用剂量没有减少, 这部分患者再次进行EUS-CPN治疗后吗啡剂量依旧没有减少。1项纳入24例患者的临床研究^[7]结果显示, 首次行CPN治疗疼痛缓解率为69%, 再次行CPN治疗疼痛缓解率仅为24%。无论是首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限。

在进行EUS-CPN治疗时, 我们一般选择腹腔干与腹主动脉夹角处进针注射, 目前有单侧注射和双侧注射两种方法。1项随机对照研究^[9]结果显示, 2种方法在疼痛缓解持续时间、完全缓解患者比例及麻醉药物使用剂量减低这几个疗效评估指标的差异均没有统计学意义。选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上目前并没有发现明显差异。

传统EUS-CPN是进行腹腔神经丛注射, 有

学者^[10]认为, 直接进行腹腔神经节注射效果会更好. 80%的患者腹腔神经节可通过超声显像, 表现为位于腹主动脉与左侧肾上腺之间腹腔干左肾动脉水平, 椭圆形低回声结节状结构. 最近一项随机对照研究^[11]结果显示, 腹腔神经节注射效果优于腹腔神经丛注射. 目前关于腹腔神经丛注射与腹腔神经节注射效果的优劣比较研究较少, 需要更大规模的临床研究验证以上结论.

2 EUS引导下胰腺假性囊肿引流

对于假性囊肿, 如果直径>6 cm, 持续6 wk以上并且出现症状, 囊壁与消化道管壁距离<1 cm, 可以进行EUS引导下引流. 对于符合条件的假性囊肿引流, EUS引导下引流成功率超过90%^[12,13]. 与手术引流、经皮穿刺引流相比, EUS引导下引流具有显著优势. 一篇综述^[14]数据显示, 手术引流并发症发生率28%-34%、死亡率1.0%-8.5%, 经皮穿刺引流并发症发生率18%、死亡率2%, EUS引导下穿刺引流并发症发生率1.5%、死亡率0%. EUS引导下胰腺假性囊肿引流传统一般使用双猪尾塑料支架, 近年来出现了全覆膜金属支架, 对于两种支架的选择, 存在诸多争议. 一项回顾性研究^[15]结果显示, 塑料支架和金属支架在技术成功率、引流成功率、并发症发生率方面均无显著差异, 但是金属支架操作时间更短. 虽然金属支架更易于操作, 直径更粗, 引流更充分, 但是其价格昂贵并且容易移位. 最新出现的蘑菇头全覆膜金属支架, 两端有凸缘用于固定, 形似哑铃. 已有多个研究^[16-18]结果显示, 这种新式的金属支架对于胰腺假性囊肿的引流安全并且有效. 最近的一项回顾性临床研究^[19]结果显示, 蘑菇头全覆膜金属支架技术成功率及引流成功率均高于传统金属支架. 目前EUS引导下假性囊肿引流已经成为符合条件的患者首选方法^[20].

3 EUS引导下胆管引流

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为胆管梗阻引流的首选方法^[21], 对于插管困难、ERCP操作失败的患者, 可以进行乳头切开、经皮穿刺引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)及手术引流, 近期出现了一种新的可选择方案-EUS引导下胆管引流(EUS

guided biliary drainage, EUS-BD). 在2001年, Giovannini等^[22]首次提出EUS-BD的概念, EUS-BD可以让患者免于经皮穿刺引流的不便, 并且可以在ERCP失败后立刻进行操作, 减少了患者获得有效治疗的等待时间. EUS-BD主要包括2种路径, 即肝外胆管引流和肝内胆管引流. 肝外胆管引流时, 一般直接经消化道官腔穿刺胆总管后放置支架实现胆管引流, 或者穿刺胆总管后将导丝经乳头引出实现对接, 这样可以避免经胃肠壁放置支架. 经消化道穿刺肝外胆管引流时, 可以经胃穿刺, 也可经十二指肠穿刺, 对于穿刺路径的选择, 一项荟萃分析^[23]结果显示, 两种穿刺方法其有效性、成功率及并发症发生率都没有显著差异. 因此, 穿刺路径的选择, 主要还是依赖于操作医生个人经验. 肝内胆管引流一般是经胃穿刺肝左叶, 偶尔也会经食管或空肠穿刺. 目前的临床研究^[24-27]结果显示, EUS-BD的成功率波动在93%-100%, 术后并发症发生率波动在9%-19%. 最近的一项荟萃分析^[28]结果显示, EUS-BD成功率为90%, 并发症发生率为17%. EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了广大临床医师的认可. 但是, 需要注意的是, EUS-BD的高成功率主要是针对胆总管远端梗阻, 即肝外胆管引流, 肝内胆管穿刺引流并发症非常高且成功率很低^[29].

根据目前的研究结果显示, EUS-BD并发症发生率高于ERCP, 因此, ERCP依旧为胆管梗阻引流首选方法, 只有在ERCP失败时, 才考虑选择EUS-BD. 对于ERCP失败后是选择PTBD还是EUS-BD, 目前没有统一意见. Khashab等^[30]研究结果显示接受了PTBD治疗的患者约45.1%的患者需再次进行介入治疗, 高于EUS-BD(15.3%). Bapaye等^[31]的研究结果显示EUS-BD(92%)引流成功率高于PTBD(46%). 一项随机对照研究结果显示, 并发症发生率PTBD高于EUS-BD(25% vs 15.3%). 目前, 大部分研究认为, EUS-BD并发症发生率低于PTBD, 其有效性及操作成功率相当, 需要大规模多中心前瞻性研究明确2种方法的优劣.

4 EUS引导下肿瘤治疗

随着超声内镜引导下细针穿刺技术的广泛普及, 以穿刺技术为基础的肿瘤介入治疗迅速发

创新盘点
本文阐述了EUS引导下主要的介入治疗方法现状, 并针对各种治疗手段存在争议的问题进行了较为系统地探讨.

应用要点

EUS-CPN效果优于传统镇痛治疗, 无论首次CPN治疗是否有效, 再次进行CPN治疗价值有限, 选择单侧注射还是双侧注射与操作者习惯及熟练程度有关, 在治疗效果上没有明显差异. EUS引导下假性囊肿引流为符合引流条件的患者首选方法. EUS-BD的有效性和安全性基本已经得到了认可. EUS引导下酒精注射治疗目前是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择, 胰腺癌内镜超声引导下射频消融与EUS-FNI治疗价值有待进一步证实.

展, 目前主要包括射频消融、酒精注射、肿瘤注射治疗技术.

4.1 EUS引导下射频消融 最近的一项荟萃分析结果显示, 内镜超声引导下射频消融(EUS radio frequency ablation, EUS-RFA)治疗晚期胰腺癌技术成功率100%^[32], 这种方法可操作性强并且安全性良好^[33,34], 但目前没有疗效相关研究. 有专家^[33]认为, 胰腺癌射频消融治疗除直接杀伤肿瘤细胞外, 还可激发机体免疫系统增强抗肿瘤反应, 同时增强肿瘤血供. Pai等^[35]尝试将EUS-RFA应用于胰腺囊性肿瘤及胰腺神经内分泌肿瘤, 结果显示其安全性良好, 并且治疗效果良好, 治疗后病灶完全消失或直径减少一半以上. Lakhtakia等^[36]利用EUS-RFA技术治疗胰岛素瘤, 接受治疗的3例患者在3 mo后症状完全消失. 虽然EUS-RFA治疗相关研究较少, 但根据已有的研究结果, 这是一种值得期待的治疗手段.

4.2 EUS引导下酒精注射 EUS引导下酒精注射治疗胰腺神经内分泌肿瘤是一种新的微创治疗手段, Jürgensen等^[37]最先对EUS引导下酒精注射治疗胰岛素瘤进行了报道, 随后Levy等^[38]也进行了相关研究, 结果显示治疗后患者低血糖症状迅速改善. 我国教授Qin等^[39]也发表了EUS引导下究竟注射治疗胰岛素瘤的病例报道, 进一步验证了这种治疗方法的安全性以及有效性. 最近的一篇综述^[40]结果显示, 其技术成功率达100%, 对于有症状的胰岛素瘤, 临床症状缓解率达100%, 对于无症状的患者, 肿瘤完全消除率达70%. 术后并发症主要为轻度胰腺炎, 发生率大约16.5%^[41], 严重并发症主要包括出血和十二指肠溃疡及胰管溃疡, 发生率约4.6%^[42,43]. EUS引导下胰腺神经内分泌肿瘤治疗是一种稳定安全有效的微创治疗方法, 虽然其长期治疗效果有待观察, 但是目前这是不适合手术或不愿意接受手术的胰腺神经内分泌肿瘤患者最佳的选择.

4.3 EUS引导下肿瘤注射 胰腺癌富含结缔组织, 形成化疗抵抗的细胞屏障, 这可能是导致其传统化疗效果不佳的原因之一. 近几十年来, 临床医生尝试各种治疗方法, 但是胰腺癌的生存率依旧没有明显改善. 因此, 有专家提出, 在超声内镜引导下肿瘤注射治疗(EUS guided fine needle injection, EUS-FNI), 即在超声内镜引导下穿刺, 直接将抗肿瘤药物注入瘤体内

部, 希望能改善晚期胰腺癌治疗效果. 2000年, Chang等^[44]将T淋巴细胞在EUS引导下注入8例晚期胰腺癌患者瘤体, 结果显示2例部分应答, 1例轻微应答, 平均生存期13.2 mo, 后来一些小规模报道了较为严重的并发症, 且其治疗效果不确切, 抗肿瘤细胞注射治疗相关研究基本停止. 2003年, Hecht等^[45]尝试注射腺病毒ONYX-015, 研究纳入21例无法手术的胰腺癌患者, 同时接受系统性化疗, 治疗持续8 wk, 1次/wk, 2例患者病灶缩小, 2例无明显变化, 11例肿瘤进展, 其他患者因治疗过程中出现毒性反应中止治疗. 2007年, Irisawa等^[46]在EUS引导下将树突状细胞注入7例吉西他滨化疗失败的晚期胰腺癌患者瘤体内, 治疗过程中无明显不良反应, 但是其平均生存期仅9.9 mo. 2012年, Hecht等^[47]将包含人类肿瘤坏死因子基因的腺病毒注入胰腺癌患者瘤体内, 治疗持续5 wk, 同时进行系统性化疗, 毒性反应与注射剂量相关, 4例患者出现轻微不良反应, 包括2例胰腺炎, 1例低血压, 1例黄疸. 5例患者接受了最大剂量注射, 最终4例接受了手术治疗并且手术切缘阴性, 3例生存期超过24 mo. 其后, Levy等^[48]研究吉西他滨瘤内注射治疗的效果, 结果显示瘤内注射吉西他滨安全性良好, 但疗效有待进一步证实. 胰腺癌EUS-FNI作为一种姑息性辅助治疗方法, 相关研究还处于起步阶段, 存在很多问题和困难, 要想让更多患者从中受益, 任重而道远.

EUS引导下穿刺不仅可以向肿瘤内部注射药物, 还可以置入放射性粒子, 进行短距离放疗, 应用最为广泛的粒子包括碘125、钋103、铈192. Sun等^[49]将碘125粒子在超声引导下置入15例晚期胰腺癌患者瘤体内, 结果显示患者中位生存期为10.6 mo, 27%的患者对放疗部分反应. 另一项纳入22例晚期胰腺癌患者的研究^[50], 结合全身化疗, 结果显示患者生存期无明显改善. 这种治疗方式最大的问题是放射线泄露, 但是这些放射线在人体组织中穿透性差, 辐射范围很小, 放射性泄漏风险较小.

5 结论

EUS最初作为一种无创的影像学检查方法用于消化道疾病的辅助诊断, 随后出现EUS-FNA, 其发展成为消化道及其邻近器官疾病的定性诊断方法, 经过数年的探索与经验积累,

EUS-FNA的诊断水平趋于稳定, 为临床医生广泛接受。其后, 在EUS-FNA的基础上, 出现了EUS引导下的各种治疗手段, 目前EUS引导下的各种引流技术已经广泛开展。EUS引导下肿瘤治疗是EUS引导下介入治疗继续发展的重要方向, 目前, 需要更多的研究明确其疗效及应用指征。

6 参考文献

- 1 ASGE Training Committee., DiMaio CJ, Mishra G, McHenry L, Adler DG, Coyle WJ, Dua K, DeGregorio B, Enestvedt BK, Lee LS, Mullady DK, Pais SA, Rajan E, Sedlack RE, Tierney WM, Faulx AL. EUS core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 476-481 [PMID: 22898403 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.437]
- 2 Oh SY, Irani S, Kozarek RA. What are the current and potential future roles for endoscopic ultrasound in the treatment of pancreatic cancer? *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 319-329 [PMID: 27076870 DOI: 10.4253/wjge.v8.i7.319]
- 3 Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 656-662 [PMID: 8979053 DOI: 10.1016/S0016-5107(96)70047-0]
- 4 Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2330-2337 [PMID: 19137428 DOI: 10.1007/s10620-008-0651-x]
- 5 Kaufman M, Singh G, Das S, Concha-Parra R, Erber J, Micames C, Gress F. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 127-134 [PMID: 19826273 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181bb854d]
- 6 Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546 [PMID: 21844506 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2750]
- 7 McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, Auer MM, Li S, Cohen SP. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013; 13: 89-95 [PMID: 22568823 DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00557.x]
- 8 Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007519 [PMID: 21412903 DOI: 10.1002/14651858.CD007519.pub2]
- 9 LeBlanc JK, Al-Haddad M, McHenry L, Sherman S, Juan M, McGreevy K, Johnson C, Howard TJ, Lillemoe KD, DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1300-1307 [PMID: 22000795 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.073]
- 10 Levy M, Rajan E, Keeney G, Fletcher JG, Topazian M. Neural ganglia visualized by endoscopic ultrasound. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1787-1791 [PMID: 16780554 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00685.x]
- 11 Doi S, Yasuda I, Kawakami H, Hayashi T, Hisai H, Irisawa A, Mukai T, Katanuma A, Kubota K, Ohnishi T, Ryozaawa S, Hara K, Itoi T, Hanada K, Yamao K. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45: 362-369 [PMID: 23616126 DOI: 10.1055/s-0032-1326225]
- 12 Hookey LC, Debroux S, Delhaye M, Arvanitakis M, Le Moine O, Devière J. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 635-643 [PMID: 16564865 DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.028]
- 13 Lopes CV, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocysts. *Arg Gastroenterol* 2008;45: 17-21 [PMID: 18425223 DOI: 10.1590/S0004-28032008000100004]
- 14 Vosoghi M, Sial S, Garrett B, Feng J, Lee T, Stabile BE, Eysselein VE. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical Center. *MedGenMed* 2002; 4: 2 [PMID: 12466745]
- 15 Mukai S, Itoi T, Baron TH, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Tanaka R, Umeda J, Tonoza R, Honjo M, Gotoda T, Moriyasu F, Yasuda I. Endoscopic ultrasound-guided placement of plastic vs. biflanged metal stents for therapy of walled-off necrosis: a retrospective single-center series. *Endoscopy* 2015; 47: 47-55 [PMID: 25264765 DOI: 10.1055/s-0034-1377966]
- 16 Binmoeller KF, Shah J. A novel lumen-apposing stent for transluminal drainage of nonadherent extraintestinal fluid collections. *Endoscopy* 2011; 43: 337-342 [PMID: 21264800 DOI: 10.1055/s-0030-1256127]
- 17 Itoi T, Binmoeller KF, Shah J, Sofuni A, Itokawa F, Kurihara T, Tsuchiya T, Ishii K, Tsuji S, Ikeuchi N, Moriyasu F. Clinical evaluation of a novel lumen-apposing metal stent for endosonography-guided pancreatic pseudocyst and gallbladder drainage (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 870-876 [PMID: 22301347 DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.020]
- 18 Shah RJ, Shah JN, Waxman I, Kowalski TE, Sanchez-Yague A, Nieto J, Brauer BC, Gaidhane M, Kahaleh M. Safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections with lumen-apposing covered self-expanding metal stents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 747-752 [PMID: 25290534 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.09.047]
- 19 Siddiqui AA, Adler DG, Nieto J, Shah JN, Binmoeller KF, Kane S, Yan L, Laique SN, Kowalski T, Loren DE, Taylor LJ, Munigala S, Bhat YM. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections and necrosis by using a novel

□ 同行评价
本文选题围绕超声内镜介入治疗最新研究进展, 选题紧跟临床前沿, 适合大部分消化科及介入科医师阅读, 有一定的发表价值。

- lumen-apposing stent: a large retrospective, multicenter U.S. experience (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 699-707 [PMID: 26515956 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.020]
- 20 Varadarajulu S, Christein JD, Tamhane A, Drelichman ER, Wilcox CM. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1102-1111 [PMID: 18640677 DOI: 10.1016/j.gie.2008.04.028]
- 21 Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M. Endoscopic guided biliary drainage: how can we achieve efficient biliary drainage? *Clin Endosc* 2013; 46: 543-551 [PMID: 24143319 DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.543]
- 22 Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delperio JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900 [PMID: 11571690 DOI: 10.1055/s-2001-17324]
- 23 Wang K, Zhu J, Xing L, Wang Y, Jin Z, Li Z. Assessment of efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1218-1227 [PMID: 26542374 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.033]
- 24 Weilert F. Prospective evaluation of simplified algorithm for EUS-guided intra-hepatic biliary access and antegrade interventions for failed ERCP. *Surg Endosc* 2014; 28: 3193-3199 [PMID: 24879144 DOI: 10.1007/s00464-014-3588-5]
- 25 Artifon EL, Marson FP, Gaidhane M, Kahaleh M, Otoch JP. Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference? *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 950-959 [PMID: 25500330 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.047]
- 26 Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, Messallam A, Varadarajulu S, Maydeo A. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-923 [PMID: 25484326 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.054]
- 27 Kawakubo K, Isayama H, Kato H, Itoi T, Kawakami H, Hanada K, Ishiwatari H, Yasuda I, Kawamoto H, Itokawa F, Kuwatani M, Iiboshi T, Hayashi T, Doi S, Nakai Y. Multicenter retrospective study of endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 328-334 [PMID: 24026963 DOI: 10.1002/jhbp.27]
- 28 Khan MA, Akbar A, Baron TH, Khan S, Kocak M, Alastal Y, Hammad T, Lee WM, Sofi A, Artifon EL, Nawras A, Ismail MK. Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 684-703 [PMID: 26518417 DOI: 10.1007/s10620-015-3933-0]
- 29 Dhir V, Artifon EL, Gupta K, Vila JJ, Maselli R, Frazao M, Maydeo A. Multicenter study on endoscopic ultrasound-guided expandable biliary metal stent placement: choice of access route, direction of stent insertion, and drainage route. *Dig Endosc* 2014; 26: 430-435 [PMID: 23941261 DOI: 10.1111/den.12153]
- 30 Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, Saxena P, El Zein M, Lennon AM, Canto MI, Kalloo AN. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565 [PMID: 25081224 DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6]
- 31 Bapaye A, Dubale N, Aher A. Comparison of endosonography-guided vs. percutaneous biliary stenting when papilla is inaccessible for ERCP. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 285-293 [PMID: 24917973 DOI: 10.1177/2050640613490928]
- 32 Changela K, Patil R, Duddempudi S, Gaduputi V. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of the Pancreatic Tumors: A Promising Tool in Management of Pancreatic Tumors. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4189358 [PMID: 27478820 DOI: 10.1155/2016/4189358]
- 33 Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. Initial experience of EUS-guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 440-443 [PMID: 26344883 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.048]
- 34 Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, Kim SH, Chae HJ, Jang JW, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1039-1043 [PMID: 23078928 DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.015]
- 35 Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, Kaba I, Beckebaum S, Drymoussis P, Kahaleh M, Brugge W. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 52-59 [PMID: 25914783 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52]
- 36 Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, Reddy DN. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 234-239 [PMID: 26394384 DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.085]
- 37 Jürgensen C, Schuppan D, Nesser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1059-1062 [PMID: 16733126 DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.034]
- 38 Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, Callstrom MR, Grant CS, Vella A. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 200-206 [PMID: 22078104 DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.019]
- 39 Qin SY, Lu XP, Jiang HX. EUS-guided ethanol ablation of insulinomas: case series and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e85 [PMID: 25255024 DOI: 10.1097/MD.0000000000000085]
- 40 Armellini E, Crinò SF, Ballarè M, Pallio S, Occhipinti P. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of pancreatic neuroendocrine tumours: A case study and literature review.

- World J Gastrointest Endosc* 2016; 8: 192-197 [PMID: 26862370 DOI: 10.4253/wjge.v8.i3.192]
- 41 Muscatiello N, Salcuni A, Macarini L, Cignarelli M, Prencipe S, di Maso M, Castriota M, D'Agnessa V, Ierardi E. Treatment of a pancreatic endocrine tumor by ethanol injection guided by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2008; 40 Suppl 2: E258-E259 [PMID: 19090457 DOI: 10.1055/s-2007-966962]
 - 42 Park DH, Choi JH, Oh D, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol ablation for small pancreatic neuroendocrine tumors: results of a pilot study. *Clin Endosc* 2015; 48: 158-164 [PMID: 25844345 DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.158]
 - 43 Deprez PH, Claessens A, Borbath I, Gigot JF, Maiter D. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71: 333-337 [PMID: 19198582]
 - 44 Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC, Granger GA. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1325-1335 [PMID: 10717613 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000315)88:6<1325::AID-CNCR8>3.0.CO;2-T]
 - 45 Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, Kirn DH, Freeman SM. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 555-561 [PMID: 12576418]
 - 46 Irisawa A, Takagi T, Kanazawa M, Ogata T, Sato Y, Takenoshita S, Ohto H, Ohira H. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection of immature dendritic cells into advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine: a pilot study. *Pancreas* 2007; 35: 189-190 [PMID: 17632329 DOI: 10.1097/01.mpa.0000250141.25639.e9]
 - 47 Hecht JR, Farrell JJ, Senzer N, Nemunaitis J, Rosemurgy A, Chung T, Hanna N, Chang KJ, Javle M, Posner M, Waxman I, Reid A, Erickson R, Canto M, Chak A, Blatner G, Kovacevic M, Thornton M. EUS or percutaneously guided intratumoral TNFerade biologic with 5-fluorouracil and radiotherapy for first-line treatment of locally advanced pancreatic cancer: a phase I/II study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 332-338 [PMID: 22248601 DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.007]
 - 48 Levy MJ, Alberts SR, Bamlet WR, Burch PA, Farnell MB, Gleeson FC, Haddock MG, Kendrick ML, Oberg AL, Petersen GM, Takahashi N, Chari ST. EUS-guided fine-needle injection of gemcitabine for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 161-169 [PMID: 27889543 DOI: 10.1016/j.gie.2016.11.014]
 - 49 Sun S, Qingjie L, Qiyong G, Mengchun W, Bo Q, Hong X. EUS-guided interstitial brachytherapy of the pancreas: a feasibility study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 775-779 [PMID: 16246695 DOI: 10.1016/j.gie.2005.06.050]
 - 50 Jin Z, Du Y, Li Z, Jiang Y, Chen J, Liu Y. Endoscopic ultrasonography-guided interstitial implantation of iodine 125-seeds combined with chemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic carcinoma: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2008; 40: 314-320 [PMID: 18283622 DOI: 10.1055/s-2007-995476]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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)

核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响

尹迎辉, 王 玫

背景资料

由于大量证据表明孕中晚期应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]能够增加乙肝母婴阻断效果,故该类药已经广泛应用于临床,但国内外尚未检索到关于NA对于慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)携带孕妇焦虑和抑郁状态影响的相关报道,故本研究旨在探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。

尹迎辉, 王玫, 解放军302医院妇产中心 北京市 100039

尹迎辉, 副主任医师, 主要从事乙肝母婴阻断、妇科微创方向的研究。

作者贡献分布: 此课题由尹迎辉与王玫设计; 研究过程、数据分析及论文写作由尹迎辉完成。

通讯作者: 王玫, 主任医师, 100039, 北京市丰台区西四环中路100号, 解放军302医院妇产中心。wangmei1965@126.com 电话: 010-66933129

收稿日期: 2017-06-08

修回日期: 2017-07-24

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B

Ying-Hui Yin, Mei Wang

Ying-Hui Yin, Mei Wang, Center of Maternal and Child Health, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

Correspondence to: Mei Wang, Chief Physician, Center of Maternal and Child Health, 302 Military Hospital of China, 100 Xisihuan, Fengtai District, Beijing 100039, China. wangmei1965@126.com

Received: 2017-06-08

Revised: 2017-07-24

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B (CHB), and identify the related factors.

METHODS

One hundred pregnant women with CHB treated at the 302 Hospital of PLA between June 1, 2016 and July 31, 2017 were included. Anxiety and depression were assessed with the self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS), respectively, before nucleos(t)ide analogue antiviral therapy and at 12 wk after antiviral therapy.

RESULTS

Before and after antiviral therapy, the SAS scores were (42.23 ± 4.61) vs (35.14 ± 5.60) ($t = 18.228$, $P < 0.01$), and the SDS scores were (44.81 ± 4.67) vs (38.02 ± 5.26) ($t = 20.896$, $P < 0.01$). After antiviral therapy, in patients of the two groups with hepatitis B virus (HBV) DNA $< 10^4$ IU/mL and $\geq 10^4$ IU/mL, the mean decline of SAS and SDS scores was (4.65 ± 2.22) vs (8.93 ± 3.55) ($F = 13.439$, $P < 0.01$) and (4.94 ± 2.20) vs (8.18 ± 3.23) ($F = 6.196$, $P < 0.05$), respectively. Multivariate Logistic regression analysis indicated that odds ratios of improvement of anxiety and depression in patients with a significant decline of HBV DNA were 6.078 ($P < 0.01$) and 3.314 ($P < 0.05$), respectively.

CONCLUSION

Nucleos(t)ide analogue antiviral therapy can improve anxiety and depression in pregnant women with CHB. The significant decline of HBV DNA is an independent factor of

同行评议者

林潮双, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院

Abstract

AIM

To explore the impact of nucleos(t)ide analogue

improvement of anxiety and depression in pregnant women with CHB.

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

Key Words: Hepatitis B virus; Nucleotides; Anxiety; Depression; Pregnancy; Mother-to-child vertical transmission

Yin YH, Wang M. Impact of nucleos(t)ide analogue antiviral therapy on anxiety and depression in pregnant women with chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2360-2365 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2360>

摘要

目的

探讨核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]抗病毒治疗对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响, 并分析其影响因素。

方法

2016-06/2017-03解放军302医院妇产科门诊产检的用NA抗病毒治疗的CHB感染孕妇共100例。通过问卷调查了解应用NA抗病毒治疗前后的CHB感染孕妇的精神状况。

结果

(1)CHB感染孕妇抗病毒治疗前后焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)得分为(42.23 ± 4.61) *vs* (35.14 ± 5.60)($t = 19.126$, $P < 0.01$), 治疗前后抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)得分为(44.81 ± 4.67) *vs* (38.02 ± 5.26)($t = 20.896$, $P < 0.01$); (2)抗病毒治疗后乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA $<10^4$ IU/mL和 $\geq 10^4$ IU/mL的SAS得分下降(4.65 ± 2.22) *vs* (8.93 ± 3.55), 差异有统计学意义($F = 13.439$, $P < 0.01$); SDS得分下降(4.94 ± 2.20) *vs* (8.18 ± 3.23), 差异有统计学意义($F = 6.196$, $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA显著下降是焦虑和抑郁改善的影响因素, OR值分别为6.078($P < 0.01$)和3.314($P < 0.05$)。

结论

NA治疗能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

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

关键词: 乙型肝炎病毒; 核苷酸类; 焦虑; 抑郁; 妊娠; 母婴垂直传播

核心提要: 核苷(酸)类似物抗病毒治疗能改善慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

尹迎辉, 王玫. 核苷(酸)类似物对慢性乙肝病毒感染孕妇焦虑和抑郁状态的影响. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2360-2365 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2360.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2360>

0 引言

我国是乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染高发国家, 2006年我国流行病学调查显示我国HBV感染率为7.18%, 其中女性感染者约占41.6%-47.6%, 妊娠女性中5%为慢性HBV感染者。诸多研究^[1-3]表明HBV感染影响患者的心理健康, 加之妊娠期女性体内激素水平的变化, 以及对于母婴传播的担心, 使得慢性HBV感染孕妇更容易产生焦虑、抑郁等不良情绪^[4], 而这些负面情绪对于妊娠结局和新生儿的生理及心理健康均可造成不良影响^[5,6]。目前, 大量证据表明孕期应用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]能够增加母婴阻断效果且已经广泛应用于临床。既往已有研究^[7]证实核苷(酸)类抗病毒药对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者生活质量的改善, 但迄今为止, 国内外尚未检索到关于NA对于慢性HBV携带孕妇焦虑和抑郁状态影响的相关报道。本研究通过问卷调查了解应用NA抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇的精神状况, 探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响, 并分析其影响因素。

1 材料和方法

1.1 材料: 2016-06/2017-03解放军302医院妇产科门诊产检的用NA抗病毒治疗的慢性HBV感染孕妇共100例。年龄21-41岁, 平均年龄 30.7 ± 4.9 岁。初婚72例, 再婚28例。教育程度初中及以下18例, 高中及中专21例, 本科及以上61例。意外妊娠10例, 计划妊娠90例。初产73例, 经产23例。不良孕产史10例。替比夫定65例, 替诺福韦35例。治疗前(孕24 wk)HBV DNA 1.03×10^8 IU/mL $\pm 1.81 \times 10^8$ IU/mL, 治疗后(孕37 wk) 3.30×10^4 IU/mL \pm

研究背景

目前核苷类抗病毒药, 包括拉米夫定、替比夫定以及替诺福韦被广泛应用于孕期抗病毒治疗。既往研究证实NA能改善慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的焦虑和抑郁状态, 而尚无相关研究证实NA亦能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑抑郁状态。

相关报道

解双双报道NA抗病毒药能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态, HBV DNA阴转是焦虑和抑郁状态的独立影响因素。既往研究表明焦虑和抑郁状态的改善对于慢性HBV感染孕妇生活质量、妊娠结局以及新生儿的生长、行为、智力以及情绪等有深远的意义。

创新点

既往研究焦点主要针对CHB对孕妇焦虑或抑郁状态的影响或NA对CHB焦虑或抑郁状态的影响,而本研究则聚焦于NA对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。

应用要点

基于本文观点,NA能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态主要基于HBV DNA的下降,故在临床中应注重通过孕妇学校或门诊面对面沟通过程中,向患者强调应用NA后HBV DNA的显著下降以及母婴阻断效果的显著提高,从而提高患者生活质量,使母婴获益。

表 1 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇核苷(酸)类抗病毒治疗前后焦虑和抑郁状态评分 (mean ± SD)

	SAS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	SDS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
治疗前	42.23 ± 4.61			44.81 ± 4.67		
国内常模	33.82 ± 5.97	18.228	0.004	41.88 ± 8.97	6.273	0.019
治疗后	35.14 ± 5.60	19.126	0.002	38.02 ± 5.26	20.896	0.000

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

6.09 × 10⁴ IU/mL。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: 慢性HBV感染孕妇; 乙型肝炎表面抗原阳性; 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) ≤ 40 U/L; HBV DNA ≥ 10⁶ IU/mL; 小学以上文化程度, 能进行语言及书面沟通并知情同意。排除标准: 肝硬化或肝癌; 合并人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、TORCH、甲型肝炎、戊型肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎等其他肝炎病毒感染; 精神或心理方面的疾病; 合并严重器质性疾病等。

1.2.2 问卷调查: 采用Zung编制的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)及自编的基本情况调查表进行焦虑和抑郁情绪的评定。所有患者均于孕24 wk和孕37 wk由经过培训的心理调查员进行问卷调查, 现场独立填写问卷, 当场收回。研究组患者自孕24-28 wk始应用NA抗病毒治疗。观察指标: 收集患者的年龄、婚姻状况、教育程度、意外妊娠、产次、不良孕产史、HBV DNA等内容。采取自评方式, SAS和SDS分别包括20个项目, 每个项目均按4级评分, 由被试者自评, 将20个项目的总分乘以1.25得到标准分, SAS和SDS的标准分大于50分为有焦虑或抑郁。焦虑和抑郁改善的标准为: 抗病毒治疗12 wk时SAS、SDS得分较入组时低。常模的定义: 指一定群体在测验所测特性上的普遍水平, 是一种供比较的标准量数, 由标准化样本测试结果而来, 即某一标准化样本的均数和标准差。

统计学处理 采用SPSS21.0软件进行统计分析。单因素分析: 计量资料用(mean ± SD)表示, 采用单样本*t*检验、配对*t*检验、重复测量数据的方差分析。计数资料采用χ²检验。多因素分析: 采用Logistic回归分析。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前SAS、SDS得分与国内常模的比较 慢性HBV感染孕妇治疗前(孕24 wk)SAS得分为42.23分 ± 4.61分, 高于国内常模33.82分 ± 5.97分, 差异有统计学意义(*t* = 18.228, *P* < 0.01)。SDS得分为44.81分 ± 4.67分, 高于国内常模41.88分 ± 8.97分, 差异有统计学意义(*t* = 6.273, *P* < 0.01, 表1)。

2.2 应用NA抗病毒治疗前、后SAS、SDS得分情况的比较 慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前后焦虑的SAS得分分别为42.23 ± 4.61、35.14 ± 5.60, 差异有统计学意义(*t* = 19.126, *P* < 0.01)。慢性HBV感染孕妇抗病毒治疗前后抑郁的SDS得分分别为44.81 ± 4.67、38.02 ± 5.26, 差异有统计学意义(*t* = 20.896, *P* < 0.01, 表1)。

2.3 慢性HBV感染孕妇NA抗病毒治疗后焦虑和抑郁改善的影响因素

2.3.1 单因素分析: 抗病毒治疗后HBV DNA < 10⁴ IU/mL和 ≥ 10⁴ IU/mL组孕妇的SAS分别降低8.93 ± 3.55、4.65 ± 2.22, 差异有统计学意义(*F* = 13.439, *P* < 0.01)。SDS分别降低8.18 ± 3.23、4.94 ± 2.20, 差异有统计学意义(*F* = 6.196, *P* < 0.05, 表2)。

2.3.2 多因素分析: 慢性HBV感染孕妇NA抗病毒治疗后SAS、SDS评分显著下降, 焦虑抑郁状态改善, 对其进行多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA显著下降对于焦虑和抑郁改善的OR值分别为6.078(*P* < 0.01)和3.314(*P* < 0.05), 而年龄、婚姻状况、教育程度、意外妊娠、产次、不良孕产史及抗病毒药均非抗病毒治疗后焦虑和抑郁改善的影响因素(*P* > 0.05, 表3)。

3 讨论

3.1 慢性HBV感染孕妇的焦虑、抑郁状态 HBV感染是个复杂的过程, 研究表明^[3,8]CHB患者存在不同程度的焦虑和抑郁情绪, 而处于

表 2 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇抗病毒治疗后焦虑和抑郁状态改善的影响因素

影响因素	<i>n</i>	治疗前后SAS差值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前后SDS差值	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)							
<35	75	6.70 ± 3.53	1.966	0.164	6.98 ± 3.14	1.420	0.236
35	25	8.25 ± 4.03			6.20 ± 3.56		
婚姻状况							
初婚	72	767 ± 368	0.756	0.387	7.08 ± 3.22	3.287	0.073
再婚	28	558 ± 339			6.03 ± 3.26		
教育程度							
初中以下	18	5.30 ± 1.37	0.717	0.491	5.44 ± 1.73	0.761	0.470
高中	21	5.88 ± 2.13			6.06 ± 3.12		
本科以上	61	6.67 ± 3.75			6.07 ± 2.99		
意外妊娠							
是	10	5.62 ± 2.90	2.803	0.097	5.13 ± 0.92	5.174	0.075
否	90	7.25 ± 3.76			6.97 ± 3.36		
产次							
初产	73	6.87 ± 3.58	1.063	0.305	7.05 ± 3.18	0.016	0.899
多产	27	7.68 ± 4.04			6.06 ± 3.35		
不良孕产史							
有	10	6.99 ± 3.67	0.430	0.514	6.69 ± 3.11	0.134	0.715
无	90	8.00 ± 4.22			7.62 ± 4.38		
抗病毒药							
替比夫定	65	8.82 ± 4.34	2.144	0.146	7.75 ± 4.04	0.055	0.815
替诺福韦	35	6.15 ± 2.95			6.27 ± 2.62		
HBV DNA(IU/mL)							
<10 ⁴	57	4.65 ± 2.22	13.439	0.000	4.94 ± 2.20	6.196	0.014
10 ⁴	43	8.93 ± 3.55			8.18 ± 3.23		

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; HBV: 乙型肝炎病毒。

表 3 慢性乙型肝炎病毒感染孕妇抗病毒治疗后焦虑和抑郁状态改善的logistic回归分析

影响因素	焦虑改善(<i>n</i> = 77(77%))				抑郁改善(<i>n</i> = 81(81%))			
	<i>b</i>	Wald	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>b</i>	Wald	<i>P</i> 值	OR(95%CI)
年龄	-0.472	0.573	0.449	0.624(0.184 - 2.115)	-0.754	1.563	0.211	0.471(0.144 - 1.534)
婚姻状况	-0.317	0.306	0.580	0.729(0.237 - 2.237)	-0.426	0.543	0.461	0.653(0.210 - 2.030)
教育程度	-0.066	0.027	0.869	0.936(0.428 - 2.049)	-0.211	0.245	0.621	0.809(0.350 - 1.870)
意外妊娠	-0.688	0.597	0.440	0.502(0.088 - 2.880)	0.003	0.000	0.998	1.003(0.179 - 5.642)
产次	-0.404	0.479	0.489	0.668(0.213 - 2.095)	-0.431	0.540	0.463	0.650(0.206 - 2.052)
不良孕产史	0.038	0.002	0.967	1.039(0.172 - 6.292)	0.700	0.390	0.532	2.013(0.224 - 18.009)
药物	0.561	0.807	0.369	1.752(0.515 - 5.956)	0.382	0.389	0.533	1.465(0.441 - 4.871)
HBV DNA	-1.805	7.288	0.007	6.078(1.640 - 22.534)	-1.198	3.058	0.046	3.314(1.265 - 12.691)

HBV: 乙型肝炎病毒。

特殊生理时期的孕妇则更易出现心理问题并对母儿的身心健康造成影响。怀孕对于多数孕妇来说本身就是一个持续而强烈的应激事件, 妊娠期间机体内环境整体变化, 包括血容量增加, 心率加快, 雌孕激素等分泌增加等, 全身各个系统功能均处于调试状态。中国2017年的1

项6个省4210名孕妇入组的横断面研究^[4]表明, 孕妇焦虑发生率8.5%, 抑郁发生率12.5%。而慢性HBV感染患者妊娠期间, 除了怀孕和疾病本身造成的心理负担, 还有对孩子健康、家庭稳固、社会支持等诸多方面的忧虑和担心, 这些必然在某种程度上增加了焦虑和抑郁情绪的

■名词解释

常模的定义: 指一定群体在测验所测特性上的普遍水平, 是一种供比较的标准量数, 由标准化样本测试结果而来, 即某一标准化样本的均数和标准差。

□ 同行评价

本文探讨NA抗病毒治疗对慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态的影响及其影响因素。研究内容具有临床实际意义和指导价值, 文字简明、精炼、重点突出。

发生。而张培等^[9]报道慢性HBV感染孕妇焦虑和抑郁发生率更显著高于普通孕妇。本研究结论与之相符。

3.2 孕期应用NA对慢性HBV感染孕妇焦虑和抑郁的影响 研究^[10,11]表明, 联合免疫方案HBV母婴阻断成功率可达85%-95%, 对于HBV DNA高病毒载量孕妇于孕晚期联合应用NA抗病毒可使母婴阻断成功率接近100%。所以, 目前NA抗病毒药, 包括拉米夫定、替比夫定以及替诺福韦被广泛应用于孕期抗病毒治疗。既往有研究^[7]证实NA能改善CHB患者的焦虑和抑郁状态, 而本研究证实NA亦能显著改善慢性HBV感染孕妇的焦虑抑郁状态。这对于改善慢性HBV感染孕妇生活质量、妊娠结局以及新生儿近期乃至远期的生长、行为、智力以及情绪等有深远的意义^[5,6,12-15]。

3.3 改善慢性HBV感染孕妇焦虑抑郁状态的影响因素 本研究显示, NA抗病毒治疗能显著改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, 治疗12 wk时, 经单因素分析, 患者焦虑和抑郁状态的改善与HBV DNA下降关系密切。经多因素Logistic回归分析显示, HBV DNA下降是慢性HBV感染患者焦虑、抑郁改善的影响因素, HBV DNA $<10^4$ IU/mL孕妇焦虑、抑郁改善的可能性是HBV DNA $\geq 10^4$ IU/mL患者的6.078、3.314倍。本研究还显示, HBV DNA降低患者的SAS、SDS得分总体上较治疗前降低。本研究未发现其他因素影响慢性HBV感染患者焦虑和抑郁状态的改善。

本研究的对象是处于免疫耐受期的HBV DAN $\geq 10^6$ IU/mL的孕妇, 所以未将ALT水平对焦虑、抑郁状态的影响纳入研究范围, 而解双双^[7]报道ALT复常患者抑郁改善的可能性是未复常患者的4.103倍, 但其对CHB孕妇的焦虑和抑郁的改善尚有待进一步研究。

总之, NA抗病毒治疗能改善慢性HBV感染孕妇的焦虑和抑郁状态, HBV DNA显著降低是患者焦虑和抑郁状态改善的独立影响因素。

4 参考文献

- 1 周丽, 孙健. 慢性传染性肝病患者的抑郁心理研究进展. 山西医药杂志 2016; 45: 2019-2021
- 2 凌宾芳, 吴尧, 卜美玲, 何俊会, 郭晓东. 慢性乙肝患者的心理健康情况调查分析. 现代生物医学进展 2014; 7: 1354-1356
- 3 Yilmaz A, Ucmak F, Dönmezdi S, Kaya MC, Tekin R, Günes M, Arslan N, Bulut M. Somatosensory

- Amplification, Anxiety, and Depression in Patients With Hepatitis B: Impact on Functionality. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3779 [PMID: 27227947 DOI: 10.1097/MD.0000000000003779]
- 4 Hu HQ, Zhang J, Zhao W, Tian T, Huang AQ, Wang LL. [The occurrence and determinants of anxiety and depression symptoms in women of six counties/ districts in China during pregnancy]. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2017; 51: 47-52 [PMID: 28056270 DOI: 10.1186/s12888-015-0452-7]
- 5 Pinto TM, Caldas F, Nogueira-Silva C, Figueiredo B. Maternal depression and anxiety and fetal-neonatal growth. *J Pediatr* (Rio J) 2017 Feb 20. [Epub ahead of print] [PMID: 28219626 DOI: 10.1016/j.jped.2016.11.005]
- 6 Yang S, Yang R, Liang S, Wang J, Weaver NL, Hu K, Hu R, Trevathan E, Huang Z, Zhang Y, Yin T, Chang JJ, Zhao J, Shen L, Dong G, Zheng T, Xu S, Qian Z, Zhang B. Symptoms of anxiety and depression during pregnancy and their association with low birth weight in Chinese women: a nested case control study. *Arch Womens Ment Health* 2017; 20: 283-290 [PMID: 28013409 DOI: 10.1007/s00737-016-0697-2]
- 7 解双双. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者焦虑和抑郁状态的影响. 中华传染病杂志 2011; 39: 34-37
- 8 Zhao X, Zhao L, Lai Y, Jiang S, Shen X, Liu S. Physiological and subjective responses after psychosocial stress in Chinese hepatitis B patients. *Stress Health* 2015; 31: 44-51 [PMID: 24027046 DOI: 10.1002/smi.2525]
- 9 张培, 王立峰, 陈素霞, 杜义敏, 张刚, 程月红. 乙肝病毒感染孕妇不同孕期情绪状况分析. 河北医药 2015; 37: 715-716
- 10 Han GR, Jiang HX, Wang CM, Ding Y, Wang GJ, Yue X, Zhou L, Zhao W. Long-term safety and efficacy of telbivudine in infants born to mothers treated during the second or third trimesters of pregnancy. *J Viral Hepat* 2017; 24: 514-521 [PMID: 28039902 DOI: 10.1111/jvh.12670]
- 11 Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 319-333 [PMID: 26565396 DOI: 10.1002/hep.28302]
- 12 Sharifi F, Nouraei S, Shahverdi E. The Relation of Pre and Postnatal Depression and Anxiety with Exclusive Breastfeeding. *Electron Physician* 2016; 8: 3234-3239 [PMID: 28070257 DOI: 10.19082/3234]
- 13 Vander Waerden J, Bernard JY, De Agostini M, Saurel-Cubizolles MJ, Peyre H, Heude B, Melchior M; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Persistent maternal depressive symptoms trajectories influence children's IQ: The EDEN mother-child cohort. *Depress Anxiety* 2017; 34: 105-117 [PMID: 27603172 DOI: 10.1002/da.22552]
- 14 Congdon JL, Adler NE, Epel ES, Laraia BA, Bush NR. A Prospective Investigation of Prenatal Mood and Childbirth Perceptions in an Ethnically Diverse, Low-Income Sample. *Birth* 2016; 43: 159-166 [PMID: 26948850 DOI: 10.1111/

birt.12221]
15 Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A.
Effect of maternal stress during pregnancy on the

risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth*
2016; 16: 5 [PMID: 26772181 DOI: 10.1186/s12884-
015-0775-x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展

顾俊菁, 胡林, 李红浪

背景资料

外泌体是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的。最初被人们认为是细胞排出废物的方式,但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质,可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内,并影响胞内信号转导,从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递。

顾俊菁, 胡林, 李红浪, 南昌大学第二附属医院胃肠外科江西省南昌市 330006

顾俊菁, 在读硕士, 主要从事胃癌的标准化治疗和靶向治疗方向的研究。

作者贡献分布: 本文由顾俊菁与胡林共同完成; 李红浪审校。

通讯作者: 李红浪, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市东湖区民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科。lihonglang6802@163.com

收稿日期: 2017-05-25

修回日期: 2017-08-08

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

Tumor-derived exosomes in gastric cancer

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li

Jun-Jing Gu, Lin Hu, Hong-Lang Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Hong-Lang Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Donghu District, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lihonglang6802@163.com

Received: 2017-05-25

Revised: 2017-08-08

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

Abstract

Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 30-100 nm secreted by various cells, which can exert diverse effects by transferring their contents to the recipient cells. Gastric cancer is one of the common malignant

tumors of the digestive system, with high morbidity and mortality. There is growing evidence that exosomes play a key role in the biological behavior of gastric cancer. This review describes the role of tumor-derived exosomes in the tumorigenesis, proliferation, recurrence, metastasis, immune escape, drug resistance, early diagnosis, and biotherapy in gastric cancer, and discusses their potential use in marker detection and treatment in this malignancy.

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

Key Words: Exosomes; Gastric cancer; Early diagnosis; Biological therapy

Gu JJ, Hu L, Li HL. Tumor-derived exosomes in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2366>

摘要

外泌体是一种由各种细胞分泌的直径在30-100 nm的胞外囊泡,这些囊泡能通过传递其内容物给受体细胞,从而产生相应的作用。胃癌是消化系常见恶性肿瘤之一,发病率和死亡率都很高。越来越多的证据表明外泌体在胃癌的生物学行为中起着关键作用,该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能。

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

同行评议者

丁永斌, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院普外科; 郭强, 主任医师, 云南省第一人民医院; 李玉民, 主任医师, 兰州医学院第一附属医院

关键词: 外泌体; 胃癌; 早期诊断; 生物治疗

核心提要: 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式. 肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式, 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制.

顾俊菁, 胡林, 李红浪. 肿瘤来源的外泌体在胃癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2366-2371 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2366.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2366>

0 引言

胃癌是消化系常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率均排在世界癌症中的前列, 严重威胁着人类的健康. 新近流行病学研究^[1]结果显示, 尽管胃癌5年生存率有所提高, 但仍不足30%, 尤其是对于晚期胃癌患者, 手术切除病灶已不再适用, 化疗是其主要的治疗手段, 但由于其不良反应大和肿瘤细胞耐药等因素, 所取得的临床疗效仍然有限, 其原因可能是缺乏对肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递过程的了解. 近几年来, 一类被学者称为外泌体的胞外囊泡^[2]逐渐进入人们的视野, 他是由细胞膜内吞作用形成的晚期核内体摄入了细胞质内的核酸、蛋白质等物质后演变成的多泡体释放到细胞外形成的. 最初被人们认为是细胞排出废物的方式^[3], 但是近几年的研究结果显示外泌体内含有多种核酸和蛋白质, 可以与多种细胞膜表面的受体结合并进入到这些细胞质内, 并影响胞内信号传导, 从而参与肿瘤与多种细胞间的信号和物质传递. 该综述就胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾, 探讨了其用于胃癌治疗、标志物检测等方面的潜能.

1 外泌体的生物学特性

生物学上, 把所有由细胞内分泌到细胞外的异质性的囊泡统称为胞外囊泡. 根据大小, 又可以分为外泌体、微粒及凋亡小体, 而其中外泌体是一种直径为30-100 nm的膜性小泡, 由浆膜向外出芽生殖形成, 并广泛分布于唾液、血浆和乳汁等体液中^[4]. 外泌体内容物种类繁多, 已经确定有4563种蛋白质、194种脂质、1639种mRNA和764种微小RNA(microRNA, miRNA)^[5-8]. 外泌体发挥作用的一个至关重要

的途径, 就是把其内容物由供体转运并释放到靶细胞或组织中, 从而因内容物的不同而产生相应的作用^[9].

2 外泌体在胃癌生物学行为中的影响

2.1 外泌体在胃癌发生、发展、转移过程中的作用 外泌体首次是在网织红细胞中被发现的, 当时只是简单地被认为是细胞碎片^[10]. 随着研究不断的深入, 人们逐步认识到外泌体在不同生理活动中具有重要作用, 在疾病诊断、药物释放等方面具有潜在的重大价值. 与正常组织比较, 肿瘤组织中外泌体分泌的量至少高出正常组织10倍^[11], 其通过转运一些生长因子、趋化因子、miRNA及其他分子的方式实现细胞间的信息交流; 另外, 外泌体还可通过促进转移性囊结构的形成, 进一步促进肿瘤的定居^[12]. 正因为外泌体的上述特点, 使其引起了肿瘤医师的格外注意, 并进行了一系列深入的研究, 继而发现外泌体在肿瘤的发生、发展、转移及免疫逃逸等过程中产生影响.

肿瘤微环境的形成是肿瘤发生过程中的重要条件, 有研究^[13-15]表明, 胃癌细胞来源的外泌体与肿瘤微环境的生成有关. Gu等^[16]研究发现, 胃癌细胞来源的外泌体具有诱导分化的能力, 他能够通过转运转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 之后与间充质干细胞表面的受体相互作用, 进一步激活TGF- β /Smad蛋白通路, 使脐带来源的间充质干细胞向肿瘤细胞相关成纤维细胞分化, 参与了肿瘤微环境的形成, 从而有利于肿瘤的发生、生长、浸润与转移.

肿瘤的发展依赖于肿瘤细胞的不断增殖, 这正是肿瘤的主要特征之一, 而外泌体可能参与了这一过程. Qu等^[17]研究表明胃癌细胞的外泌体可以通过自分泌机制负性调控小B淋巴细胞淋巴瘤, 减少了磷酸酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3'kinase, PI3K)的泛素化^[18]和丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化^[19], 从而持续激活PI3K/蛋白激酶B(又称Akt)和丝裂素活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖. 另一方面, 在曲晶磊等^[20]的研究中显示: 肿瘤来源的外泌体在体外促进肿瘤细胞增殖过程中, 以时间和剂量依赖性持续激活了Src蛋白激酶, 而Src激酶可能在胃癌细胞的恶性增殖和转移过程中起到促进作用^[21].

■研究前沿 此领域研究热点是外泌体作为各种炎症性疾病、恶性肿瘤细胞间通讯的重要介质, 参与原核生物和高等真核细胞之间的生物信号传递, 以调节不同范围的生物过程, 重点是外泌体与肿瘤的关系; 亟需研究的问题是: (1)将外泌体与其他类型的细胞外囊泡分开难题; (2)缺乏干扰外泌体内容物包装或囊泡释放的具体方法, 从而妨碍了对其体内生理相关性的探索; (3)通过对肿瘤来源外泌体的鉴定来确定对肿瘤来源、肿瘤类型确定诊断.

■相关报道 目前大部分关于外泌体的文章包括本文都是集中在理解外泌体生物学和在疾病中的作用方面的进展, 讨论新出现的治疗靶点, 而有些研究直接集中在外泌体的应用上, 如干细胞治疗载体、生物标志物等.

创新盘点

本文的创新之处在于能总结肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现。

在胃癌的转移过程中, 除了通过激活Src蛋白激酶可能对肿瘤转移起到促进作用以外, 外泌体还存在其他途径对这一过程产生作用。周燕虹等^[22]的研究表明: 相对于正常人血清中的外泌体, 胃癌腹水中的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性, 由于巨噬细胞的非特异性免疫和提呈作用被抑制, 导致胃癌患者腹腔免疫力下降, 从而促进了胃癌腹腔种植转移的发展。另一方面, Arita等^[23]的研究则显示: 肿瘤来源的外泌体在胃癌腹腔种植中的作用, 可能部分是通过诱导增加间皮细胞黏附分子的表达, 更有利于肿瘤细胞的吸附定植有关。更有研究^[24]证实, 胃癌细胞能将Let-7装载到外泌体中, 并选择性地释放进入细胞外环境中, 导致细胞内抗肿瘤的效应下降, 从而维持了肿瘤的发生和侵袭力, 促进了胃癌的恶性进展。

2.2 肿瘤来源的外泌体在胃癌免疫逃逸过程中的影响 除了上述的外泌体能显著抑制外周血来源的巨噬细胞活性以外, 肿瘤来源的外泌体还通过其他的方式在肿瘤的免疫逃逸中起重要作用, 其主要是通过外泌体与免疫细胞之间存在相互作用来实现^[25-27], 这也揭示了肿瘤抑制免疫功能的潜在机制。首先, 肿瘤来源的外泌体可能对天然免疫细胞的免疫活性具有抑制作用; Valenti等^[28]发现肿瘤来源的外泌体能够减少单核细胞向树突状细胞分化及促进向骨髓来源的抑制性免疫细胞群分化, Liu等^[29]研究也发现肿瘤来源外泌体能够通过抑制Jak3-依赖的信号通路以减少穿孔素的表达, 而细胞因子激活自然杀伤细胞杀伤肿瘤恰恰是以一种穿孔素依赖的方式进行的; 其次, 外泌体还能诱导T细胞的凋亡; Qu等^[30]研究发现胃癌细胞释放的外泌体不需要直接的细胞-细胞接触, 可直接向抗肿瘤的T细胞传递凋亡信号, 同时激活可能在调节外泌体诱导T细胞凋亡机制中起重要作用的caspase-3、-8和-9。

事实上, 除上述机制外, 肿瘤的免疫逃逸还可能通过削弱抗原呈递或分泌免疫抑制因子等方式^[31,32]。肿瘤内的不同细胞可以使用不同的免疫逃逸方式^[33], 在单个肿瘤细胞中也可能发生多种机制。尽管外泌体在体内从分泌位点扩散多远以及亲代细胞分泌的量和被靶细胞摄取的量尚不清楚。但是可以确定的是, 肿瘤来源的外泌体能够诱导免疫细胞功能的改变, 并且更深入地了解通过外泌体的肿瘤免疫逃

逸所暗含的细胞和分子机制最终将引导出一种对癌症患者有益的新的治疗方法。

2.3 外泌体作为中介在肿瘤耐药性中的作用 耐药性的产生是当前恶性肿瘤治疗过程中的主要障碍之一, 研究耐药性产生的相关机制将有助于我们去逆转耐药的发生。随着对外泌体研究的不断深入, 发现外泌体在肿瘤耐药性的形成中有重要作用^[34]。一些研究已经进一步表明外泌体内的miRs和蛋白质与耐药性有很大的关联。在针对乳腺癌治疗的相关研究^[35]中显示: 乳腺癌来源的外泌体能高效地传递miR222给受体细胞, 然后把耐药性延伸给他们, 他们也指出这个过程或许就是耐药性延伸的机制。另外Lv等^[36]研究也表明了以外泌体为中介的耐药性的传递是由于传递了P-糖蛋白给受体, 这些也相应在胶质瘤母细胞癌、卵巢癌、肺癌中被证实了^[37-40]。另外, 目前已知慢性炎症在诱导化疗耐药过程中同样发挥关键作用, 其中一部分原因来自于骨髓衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC), Deng等^[41]通过多柔比星处理后的4T1乳腺肿瘤荷瘤小鼠的实验, 揭示出MDSC外泌体介导的正反馈的化疗耐药机制, 进一步证实了外泌体在肿瘤耐药性的形成中的作用。尽管这些研究的对象并非胃癌来源的外泌体, 但这已给了我们启示: 胃癌会不会也是通过外泌体传递编码耐药性的分子或者基因来实现的呢? 这有待我们进一步朝着这些方向不断探索和验证。

3 肿瘤来源的外泌体在胃癌早期诊断中的价值

大多数类型的肿瘤(包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌等)都可以分泌外泌体^[42]。与正常细胞比较, 癌细胞分泌的外泌体量更大^[16,43], 因此这可以作为有效的诊断标志物。Loei等^[44]通过定量比较AGS和MKN7分泌组学, 进一步采用Sandwich ELISA和免疫组织化学方法确认了血清GRN在胃癌组织中频繁高表达, 而在正常组织中不表达, 最后通过受试者工作特征曲线分析证实了GRN作为胃癌诊断辨别的标志物的合理性。更有学者^[45]针对外泌体中携带的核酸成分-LncRNA作为早期胃癌诊断标志物的可行性进行了探索, 结果表明具有相比传统的癌胚抗原和CA-199有更高的灵敏度。这预示着在胃癌早期筛查和诊断中, 外泌体及其所含的内容物具有良好的挖掘前景, 但

目前为止, 在早期诊断方面, 还存在诸多的难题, 例如: 具体哪一类肿瘤细胞具有哪些独特的外泌体生物学特性, 尚在于研究当中。

4 外泌体在胃癌生物免疫治疗中的应用价值

外泌体对肿瘤的发生、发展及转移的过程产生了影响, 反之, 外泌体也可作为对肿瘤的发生、发展及转移过程进行干预的途径, 成为肿瘤治疗的手段。

改变细胞的新陈代谢是肿瘤的一个标志, 许多不同种类型的肿瘤依赖线粒体代谢, 通过触发适应机制, 来改变微环境中肿瘤细胞和基质细胞的代谢方式, 使其向着有利于肿瘤细胞的方向发展; 而外泌体可以通过其内容物 miRNAs 干预肿瘤细胞这一代谢过程的调节。Tomasetti 等^[46]的研究发现, 外源性的外泌体可以通过诱导代谢的重编程恢复肿瘤细胞的呼吸作用, 进而抑制肿瘤的增长; Wang 等^[47]也在研究中发现: 通过巨噬细胞来源的外泌体转染了 miR-21 抑制剂进入 BGC-823 后明显抑制了胃癌细胞迁移能力和增加了细胞凋亡, 同时最小化了抑制剂的细胞毒性。这就说明了外泌体不仅可以作为药物治疗载体, 还具有其独特的优势之处, 我们可以利用这一点更好地为肿瘤治疗服务。

另一方面, 也有些学者已经进行了胃癌来源的外泌体作为一种新型肿瘤疫苗可行性相关方面的研究^[26,48-50]。Zhong 等^[51]研究发现胃癌恶性腹水热处理后来源的外泌体相比未经过热处理来源的外泌体中含有更高浓度的热休克蛋白 Hsp70 和 Hsp60, 另外他们的研究也表示来源于热处理后的外泌体能够促进树突状细胞成熟, 进一步诱导肿瘤相关的细胞毒性 T 淋巴细胞反应。

5 结论

从上面我们已经看到外泌体以他们独特的方式活跃在组织中, 通过一系列的机制调节着靶细胞的活动。在胃癌的发生、生长及转移过程中起到了重要作用, 并参与了胃癌药物治疗过程中耐药性的产生过程。另一方面, 已有众多研究表明, 外泌体在胃癌的早期诊断、作为药物靶向治疗载体等方面均有很好的挖掘前景。目前, 关于外泌体的研究主要集中在在外泌体抗癌药物(疏水性、抗药性等)的组装、定向释

放、靶向给药的方式; 通过外泌体作用于免疫细胞的免疫治疗; 通过基因改造外泌体作用于肿瘤细胞, 从而促进肿瘤的化疗敏感性来杀灭肿瘤细胞方面展开。此外, 除了研究较多的外泌体对受体细胞起作用以外, 针对外泌体对其分泌的来源细胞的影响同样具有重要价值^[52]。总之, 明确外泌体在肿瘤活动中产生的作用及机制, 能为胃癌的早期诊断及精准有效的治疗提供一个新思路, 也必将胃癌治疗推向一个新的高度。

6 参考文献

- 1 Venerito M, Link A, Rokkas T, Malfetheriner P. Gastric cancer - clinical and epidemiological aspects. *Helicobacter* 2016; 21 Suppl 1: 39-44 [PMID: 27531538 DOI: 10.1111/hel.12339]
- 2 Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell* 2016; 164: 1226-1232 [PMID: 26967288 DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.043]
- 3 Harding CV, Heuser JE, Stahl PD. Exosomes: looking back three decades and into the future. *J Cell Biol* 2013; 200: 367-371 [PMID: 23420870 DOI: 10.1083/jcb.201212113]
- 4 Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, Zhou H, Star RA, Illei GG, Alevizos I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis* 2010; 16: 34-38 [PMID: 19627513 DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x]
- 5 Chevillet JR, Kang Q, Ruf IK, Briggs HA, Vojtech LN, Hughes SM, Cheng HH, Arroyo JD, Meredith EK, Gallichotte EN, Pogossova-Agadjanyan EL, Morrissey C, Stirewalt DL, Hladik F, Yu EY, Higano CS, Tewari M. Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 14888-14893 [PMID: 25267620 DOI: 10.1073/pnas.1408301111]
- 6 Mathivanan S, Fahner CJ, Reid GE, Simpson RJ. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: D1241-D1244 [PMID: 21989406 DOI: 10.1093/nar/gkr828]
- 7 Zhao L, Liu W, Xiao J, Cao B. The role of exosomes and "exosomal shuttle microRNA" in tumorigenesis and drug resistance. *Cancer Lett* 2015; 356: 339-346 [PMID: 25449429 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.027]
- 8 Lässer C, Eldh M, Lötvall J. Isolation and characterization of RNA-containing exosomes. *J Vis Exp* 2012; (59): e3037 [PMID: 22257828 DOI: 10.3791/3037]
- 9 Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2014; 30: 255-289 [PMID: 25288114 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326]
- 10 Johnstone RM, Adam M, Hammond JR, Orr L, Turbide C. Vesicle formation during reticulocyte

应用要点

本文总结了肿瘤来源的外泌体在胃癌各个生物学行为中的角色及其作用, 从而利用这些作为治疗胃癌的切入点, 即转化为肿瘤免疫疫苗的发现, 也暗示了此领域将来的应用前景广阔。

□名词解释

促转移“龛”结构: 原发肿瘤可以促进新位置的肿瘤微环境的形成, 而由基质细胞组成的特定结构即为促转移“龛”结构。

- maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes). *J Biol Chem* 1987; 262: 9412-9420 [PMID: 3597417]
- 11 Hannafon BN, Ding WQ. Intercellular communication by exosome-derived microRNAs in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 14240-14269 [PMID: 23839094 DOI: 10.3390/ijms140714240]
- 12 Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ, Singh S, Zhang H, Thakur BK, Becker A, Hoshino A, Mark MT, Molina H, Xiang J, Zhang T, Theilen TM, García-Santos G, Williams C, Ararso Y, Huang Y, Rodrigues G, Shen TL, Labori KJ, Lothe IM, Kure EH, Hernandez J, Doussot A, Ebbesen SH, Grandgenett PM, Hollingsworth MA, Jain M, Mallya K, Batra SK, Jarnagin WR, Schwartz RE, Matei I, Peinado H, Stanger BZ, Bromberg J, Lyden D. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816-826 [PMID: 25985394 DOI: 10.1038/ncb3169]
- 13 Melo SA, Sugimoto H, O'Connell JT, Kato N, Villanueva A, Vidal A, Qiu L, Vitkin E, Perelman LT, Melo CA, Lucci A, Ivan C, Calin GA, Kalluri R. Cancer exosomes perform cell-independent microRNA biogenesis and promote tumorigenesis. *Cancer Cell* 2014; 26: 707-721 [PMID: 25446899 DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.005]
- 14 Ridder K, Sevko A, Heide J, Dams M, Rupp AK, Macas J, Starmann J, Tjwa M, Plate KH, Sultmann H, Altevogt P, Umansky V, Momma S. Extracellular vesicle-mediated transfer of functional RNA in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1008371 [PMID: 26155418 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008371]
- 15 Clayton A. Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment. *Oncoimmunology* 2012; 1: 78-80 [PMID: 22720217 DOI: 10.4161/onci.1.1.17826]
- 16 Gu J, Qian H, Shen L, Zhang X, Zhu W, Huang L, Yan Y, Mao F, Zhao C, Shi Y, Xu W. Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- β /Smad pathway. *PLoS One* 2012; 7: e52465 [PMID: 23285052 DOI: 10.1371/journal.pone.0052465]
- 17 Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. Gastric cancer exosomes promote tumour cell proliferation through PI3K/Akt and MAPK/ERK activation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 875-880 [PMID: 19473897 DOI: 10.1016/j.dld.2009.04.006]
- 18 Rangachari M, Penninger JM. Negative regulation of T cell receptor signals. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 415-422 [PMID: 15251138 DOI: 10.1016/j.coph.2004.03.007]
- 19 Qu X, Sada K, Kyo S, Maeno K, Miah SM, Yamamura H. Negative regulation of FcepsilonRI-mediated mast cell activation by a ubiquitin-protein ligase Cbl-b. *Blood* 2004; 103: 1779-1786 [PMID: 14604964 DOI: 10.1182/blood-2003-07-2260]
- 20 曲磊磊, 曲秀娟, 刘云鹏, 赵明芳, 侯科佐, 姜又红, 杨向红. Src激酶在胃癌细胞来源的exosome促进肿瘤细胞增殖中的作用. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 557-561
- 21 于虹, 怀娜, 马秀梅. Src激酶抑制剂PP2对入胃癌细胞生物学行为的影响. *肿瘤* 2010; 30: 822-826
- 22 周燕虹, 陈军, 蔡志民, 王自强. 胃癌腹水中的外泌体对外周血来源巨噬细胞功能的影响. *华西医学* 2008; 23: 1367-1368
- 23 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Ogino S, Fujita Y, Hiramoto H, Hamada J, Shoda K, Kosuga T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Tumor exosome-mediated promotion of adhesion to mesothelial cells in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 56855-56863 [PMID: 27487135 DOI: 10.18632/oncotarget.10869]
- 24 Ohshima K, Inoue K, Fujiwara A, Hatakeyama K, Kanto K, Watanabe Y, Muramatsu K, Fukuda Y, Ogura S, Yamaguchi K, Mochizuki T. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One* 2010; 5: e13247 [PMID: 20949044 DOI: 10.1371/journal.pone.0013247]
- 25 Bobrie A, Théry C. Exosomes and communication between tumours and the immune system: are all exosomes equal? *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 263-267 [PMID: 23356294 DOI: 10.1042/BST20120245]
- 26 Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic* 2011; 12: 1659-1668 [PMID: 21645191 DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x]
- 27 Zhang HG, Grizzle WE. Exosomes and cancer: a newly described pathway of immune suppression. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 959-964 [PMID: 21224375 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1489]
- 28 Valenti R, Huber V, Filipazzi P, Pilla L, Sovena G, Villa A, Corbelli A, Fais S, Parmiani G, Rivoltini L. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 9290-9298 [PMID: 16982774 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1819]
- 29 Liu C, Yu S, Zinn K, Wang J, Zhang L, Jia Y, Kappes JC, Barnes S, Kimberly RP, Grizzle WE, Zhang HG. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176: 1375-1385 [PMID: 16424164 DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1375]
- 30 Qu JL, Qu XJ, Qu JL, Qu XJ, Zhao MF, Teng YE, Zhang Y, Hou KZ, Jiang YH, Yang XH, Liu YP. The role of cbl family of ubiquitin ligases in gastric cancer exosome-induced apoptosis of Jurkat T cells. *Acta Oncol* 2009; 48: 1173-1180 [PMID: 19863226 DOI: 10.3109/02841860903032817]
- 31 Clayton A, Mitchell JP, Court J, Mason MD, Tabi Z. Human tumor-derived exosomes selectively impair lymphocyte responses to interleukin-2. *Cancer Res* 2007; 67: 7458-7466 [PMID: 17671216 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3456]
- 32 Clayton A, Al-Taei S, Webber J, Mason MD, Tabi Z. Cancer exosomes express CD39 and CD73, which suppress T cells through adenosine production. *J Immunol* 2011; 187: 676-683 [PMID: 21677139 DOI: 10.4049/jimmunol.1003884]

- 33 Czernek L, D  chler M. Functions of Cancer-Derived Extracellular Vesicles in Immunosuppression. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 311-323 [PMID: 28101591 DOI: 10.1007/s00005-016-0453-3]
- 34 Boelens MC, Wu TJ, Nabet BY, Xu B, Qiu Y, Yoon T, Azzam DJ, Twyman-Saint Victor C, Wiemann BZ, Ishwaran H, Ter Brugge PJ, Jonkers J, Slingerland J, Minn AJ. Exosome transfer from stromal to breast cancer cells regulates therapy resistance pathways. *Cell* 2014; 159: 499-513 [PMID: 25417103 DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.051]
- 35 Yu DD, Wu Y, Zhang XH, Lv MM, Chen WX, Chen X, Yang SJ, Shen H, Zhong SL, Tang JH, Zhao JH. Exosomes from adriamycin-resistant breast cancer cells transmit drug resistance partly by delivering miR-222. *Tumour Biol* 2016; 37: 3227-3235 [PMID: 26432333 DOI: 10.1007/s13277-015-4161-0]
- 36 Lv MM, Zhu XY, Chen WX, Zhong SL, Hu Q, Ma TF, Zhang J, Chen L, Tang JH, Zhao JH. Exosomes mediate drug resistance transfer in MCF-7 breast cancer cells and a probable mechanism is delivery of P-glycoprotein. *Tumour Biol* 2014; 35: 10773-10779 [PMID: 25077924 DOI: 10.1007/s13277-014-2377-z]
- 37 Li X, Wang X. The emerging roles and therapeutic potential of exosomes in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 92 [PMID: 28506269 DOI: 10.1186/s12943-017-0659-y]
- 38 Zeng AL, Yan W, Liu YW, Wang Z, Hu Q, Nie E, Zhou X, Li R, Wang XF, Jiang T, You YP. Tumour exosomes from cells harbouring PTPRZ1-MET fusion contribute to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastoma. *Oncogene* 2017 May 15. [Epub ahead of print] [PMID: 28504721 DOI: 10.1038/onc.2017.134]
- 39 Qin X, Yu S, Zhou L, Shi M, Hu Y, Xu X, Shen B, Liu S, Yan D, Feng J. Cisplatin-resistant lung cancer cell-derived exosomes increase cisplatin resistance of recipient cells in exosomal miR-100-5p-dependent manner. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 3721-3733 [PMID: 28553110 DOI: 10.2147/IJN.S131516]
- 40 Qin X, Yu S, Xu X, Shen B, Feng J. Comparative analysis of microRNA expression profiles between A549, A549/DDP and their respective exosomes. *Oncotarget* 2017; 8: 42125-42135 [PMID: 28178672 DOI: 10.18632/oncotarget.15009]
- 41 Deng Z, Rong Y, Teng Y, Zhuang X, Samykutty A, Mu J, Zhang L, Cao P, Yan J, Miller D, Zhang HG. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis. *Oncogene* 2017; 36: 639-651 [PMID: 27345402 DOI: 10.1038/onc.2016.229]
- 42 Frydrychowicz M, Kolecka-Bednarczyk A, Madejczyk M, Yasar S, Dworacki G. Exosomes - structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2-10 [PMID: 25359529 DOI: 10.1111/sji.12247]
- 43 Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 13-21 [PMID: 18589210 DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033]
- 44 Loei H, Tan HT, Lim TK, Lim KH, So JB, Yeoh KG, Chung MC. Mining the gastric cancer secretome: identification of GRN as a potential diagnostic marker for early gastric cancer. *J Proteome Res* 2012; 11: 1759-1772 [PMID: 22204653 DOI: 10.1021/pr201014h]
- 45 李琪儿. 长链非编码RNA作为胃癌早期诊断标志物的可行性研究. 宁波市: 宁波大学, 2015
- 46 Tomasetti M, Lee W, Santarelli L, Neuzil J. Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy. *Exp Mol Med* 2017; 49: e285 [PMID: 28104913 DOI: 10.1038/emmm.2016.153]
- 47 Wang JJ, Wang ZY, Chen R, Xiong J, Yao YL, Wu JH, Li GX. Macrophage-secreted Exosomes Delivering miRNA-21 Inhibitor can Regulate BGC-823 Cell Proliferation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 4203-4209 [PMID: 26028073 DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.10.4203]
- 48 Chaput N, Th  ry C. Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 419-440 [PMID: 21174094 DOI: 10.1007/s00281-010-0233-9]
- 49 Hartman ZC, Wei J, Glass OK, Guo H, Lei G, Yang XY, Osada T, Hobeika A, Delcayre A, Le Pecq JB, Morse MA, Clay TM, Lysterly HK. Increasing vaccine potency through exosome antigen targeting. *Vaccine* 2011; 29: 9361-9367 [PMID: 22001882 DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.133]
- 50 Rountree RB, Mandl SJ, Nachtwey JM, Dalpozzo K, Do L, Lombardo JR, Schoonmaker PL, Brinkmann K, Dirmeier U, Laus R, Delcayre A. Exosome targeting of tumor antigens expressed by cancer vaccines can improve antigen immunogenicity and therapeutic efficacy. *Cancer Res* 2011; 71: 5235-5244 [PMID: 21670078 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4076]
- 51 Zhong H, Yang Y, Ma S, Xiu F, Cai Z, Zhao H, Du L. Induction of a tumour-specific CTL response by exosomes isolated from heat-treated malignant ascites of gastric cancer patients. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 604-611 [PMID: 21846196 DOI: 10.3109/02656736.2011.564598]
- 52 Teng Y, Ren Y, Hu X, Mu J, Samykutty A, Zhuang X, Deng Z, Kumar A, Zhang L, Merchant ML, Yan J, Miller DM, Zhang HG. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression. *Nat Commun* 2017; 8: 14448 [PMID: 28211508 DOI: 10.1038/ncomms14448]

□ 同行评价
本文就外泌体在胃癌领域肿瘤发生、增殖、复发、转移、免疫逃避、耐药、早期诊断、生物治疗等方面进行了系统性的回顾,探讨了其用于胃癌预后预测、治疗、标志物检测等方面的潜能。

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



局部进展期胰腺癌的放化疗进展

王盼盼, 曹妮达, 郑坚

背景资料

胰腺癌是一种高致命性疾病, 其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科 上海市 200032

王盼盼, 在读硕士, 主要从事中西医结合消化系统肿瘤的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王盼盼完成; 曹妮达与郑坚审校.

通讯作者: 郑坚, 教授, 主任医师, 研究生导师, 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一科. zzf725@sina.com

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-16

在线出版日期: 2017-09-18

Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng

Pan-Pan Wang, Ni-Da Cao, Jian Zheng, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Jian Zheng, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. zzf725@sina.com

Received: 2017-07-12

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-16

Published online: 2017-09-18

Abstract

Pancreatic cancer is a common malignant tumor of the digestive system with very poor prognosis and high mortality, and its incidence

shows a rising trend. According to the 2012 Globocan estimates, there were ~337900 newly diagnosed pancreatic cancer cases in China each year, accounting for 19.45% of all new case in the world, and ~330400 people died of this malignancy. Due to the absence of specific symptoms and signs in the early stage, the early diagnosis is difficult. At present, the treatment of pancreatic cancer remains a major challenge in the medical community. Surgery, chemotherapy, and radiotherapy are the treatment options for pancreatic cancer. This article focuses on the progress in the chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer.

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

Key Words: Locally advanced pancreatic cancer; Radiotherapy; Chemotherapy

Wang PP, Cao ND, Zheng J. Advances in chemotherapy and/or radiotherapy of locally advanced pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2372>

摘要

胰腺癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 随着社会的发展及生活的改善, 其发病率亦上升, 2012年Globocan估计胰腺癌患者在中国占有所有诊断的19.45%, 其中每年约新增337900人罹患胰腺癌, 并约有330400人死于胰腺癌. 由于临床上在早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高.

同行评议者

江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科; 刘奇才, 福建医科大学附属第一医院; 周文策, 教授, 主任医师, 兰州大学第一医院普外科

目前胰腺癌的治疗仍是医学界的一大挑战, 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗的进展.

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

关键词: 局部进展期胰腺癌; 放疗; 化疗

核心提要: 胰腺癌早期无特异性症状和体征, 确诊时已转移, 致其预后很差及死亡率较高. 手术、化疗及放疗是治疗胰腺癌的方法. 本文主要讲述放疗及化疗在局部进展期胰腺癌治疗进展.

王盼盼, 曹妮达, 郑坚. 局部进展期胰腺癌的放化疗进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2372-2379 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2372.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2372>

0 引言

胰腺癌是一种高致命性疾病, 胰腺癌以上腹部不适及隐痛为常见首发症状, 是多种因素反复作用的结果, 其中研究^[1]表明: 吸烟、饮酒、肥胖等自身健康行为, 以及糖尿病、慢性胰腺炎等因素均可增加胰腺癌的发病风险. 而其发病率随着年龄增加而增加, 有报道^[2]指出上海市区人群的胰腺癌发病率居世界中等水平, 而老年人群的胰腺癌发病率已达世界发达国家水平. Luo等^[3]研究2004-2009年上海市胰腺癌患者的总5年生存率为4.1%, 中位生存期为3.9 mo. 其中对于可手术切除的胰腺体尾癌早期(病理为导管腺癌)的实际1、3年生存率分别为61%、16%, 中位生存期为18 mo^[4]. 而其症状隐匿, 在确诊时已发生转移, 已无手术指征, 2010年美国癌症联合会指出: 局部进展期胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC)无远处转移的中位生存期为6-10 mo, 已远处转移中位生存期为3-6 mo. Vernerey等^[5]招募442例LAPC患者, 经运用预后评分系统分析得出年龄、疼痛、白蛋白、肿瘤大小是影响预后的4个独立因素, 确定低风险组(中位生存期为18.8 mo)、中风险组(中位生存期为13.4 mo)、较高风险组(中位生存期为11.8 mo)3个风险分层. 通过风险分层可以帮助指导LAPC患者的临床治疗和设计未来的临床试验. 其中美国肿

瘤学会临床实践指南^[6]指明: 对于LAPC治疗以放疗和化疗为主, 从而提高生存期. 本文将对LAPC的放疗和化疗作一总结.

1 单纯放疗

胰腺癌对放射线的敏感度为低中度, 需要较大剂量才能达到抑制或杀死肿瘤细胞, 其疗效与放疗剂量的多少有密切的关系. 治疗LAPC的放疗种类主要包括立体定向三维适形放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、常规体外分割放疗、组织间和放射性粒子置入组织间放疗、螺旋断层放射治疗、质子重离子等, Combs^[7]说明个体化的放射治疗对LAPC来说是决定预后的因素之一. 有报道^[8]称: 放疗能够缓解疼痛症状, 以上腹部和背部疼痛为主, 达到改善患者生活质量. Sajjad等^[9]统计2004-2012年共4460例LAPC患者, 分析结果显示放射治疗生存期更长, 放射治疗改善生存.

1.1 SBRT SBRT是治疗局部进展(不可切除)胰腺癌的新兴选择, 其治疗效果显著从而提高生命质量. 其优点是用三维空间照射, 肿瘤靶区得到高剂量照射的同时能减少正常组织受照量, 并在放疗全程保证治疗的高精确度. Petrelli等^[10]分析使用SBRT治疗的1009例胰腺癌患者, 共19个研究, 得出中位生存期为5.7-47.0 mo(平均17 mo), 取得治疗时间方面的优势, 获得令人满意的治疗. Comito等^[11]通过研究接受SBRT治疗的45例患者, 平均随访13.5 mo, 中位无进展生存和总生存期是8 mo和13 mo, 表明可能是一种有前途的治疗选择. De Bari等^[12]分析一项临床III期研究, 得出SBRT似乎是一个治疗胰腺癌很有前途的技术治疗, 在某些特殊和选定的临床情况可能视为标准治疗方法. Wild等^[13]将SBRT与常规放疗相对比, 得出SBRT对淋巴细胞杀伤力相对较小. 总体来说立体定向放射治疗缓解症状, 其局部控制率较传统放疗有优势, 不良反应相对较小, 但其成本较贵, 要求技术复杂, 操作难度大.

1.2 常规体外分割放疗 常规分割放射治疗是总剂量50-54 GY(5次/wk, 1.8-2.0 Gy/次)的分割剂量的治疗方法. Krishnan等^[14]研究在2006-2014年中200例先辅助化疗后放疗的局部晚期胰腺癌患者, 给予不同放射剂量, 平均剂量在50.4 Gy, 得出放疗剂量>70 Gy的患者

■ 研发前沿 LAPC的放化疗法有一定治疗效果, 而生存期延长并不明显, 毒性也增加, 如何延长LAPC患者生存期, 提高疗效的同时降低毒性迫在眉睫, 以后多学科综合治疗是提高5年生存率的关键.

□ 相关报道

尽管不同的化疗方案和放射疗法已经在临床得到应用, 但胰腺癌的5年生存率还是目前生存率最低的肿瘤, 但如何正确选择化疗方案, 放疗何时运用, NCCN指南, ASCO会议等以及各大临床研究每年都会有更新。

总生存期较长(17.8 mo vs 15.0 mo), 得出高放疗剂量没有较多的不良反应, 说明放射剂量的分割治疗对于LAPC患者来说可以提高总生存期和无复发生存期。李艳丽等^[15]同样表明常规放疗改善患者疼痛症状。其对设备、技术要求低, 操作相对简单, 可用于LAPC手术前后放疗, 因其从身体外部放射有一定局限性, 虽然有足量放射, 仍部分肿瘤局部复发。

1.3 放射性粒子植入组织间放疗 放射性粒子植入治疗技术是将放射源植入肿瘤内部, 以摧毁肿瘤的治疗方法, 现在临床所运用以碘125粒子, 可最大限度降低对正常组织损伤。Han等^[16]分析接受碘125粒子放疗的824例LAPC患者, 表明大部分的病人碘125粒子短程疗法减轻了痛苦。Jin等^[17]通过超声内镜引导下将碘-125粒子植入每个病人的腹腔神经丛, 观察疼痛缓解情况, 得出此放射治疗在治疗晚期胰腺癌疼痛是相对安全的方法, 可以作为缓解疼痛的替代疗法。Li等^[18]同样得出碘125粒子植入近距离放射疗法, 延长了生存期, 缓解疼痛和提高生活质量。曾相关报道^[19]证明组织间放疗对胰腺腺癌患者来说, 胃肠道毒性的与十二指肠剂量存在密切关系, 其治疗改善他们的生活质量。腹腔镜下粒子置入更大程度避免盲目性操作, 减少患者痛苦, 但由于多次穿刺植入会存在医源性胰腺炎、种植转移、腹腔感染等并发症。

1.4 螺旋断层放射治疗 螺旋断层放射治疗系统(tomotherapy system, TOMO)是集调强适形放疗、影像引导调强适形放疗、剂量引导调强适形放疗于一体, 对恶性肿瘤患者进行高效、精确的治疗。Chang等^[20]研究2006-2009年间39例接受TOMO的局部晚期胰腺癌患者, 而调强适形放疗期间3-4级嗜中性白血球减少症为26%, 中位总生存期、无病生存期分别为21.2 mo和14.0 mo, 表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者耐受是良好的。Milandri等^[21]同样研究表明TOMO对局部晚期胰腺癌患者来说是可行的治疗方案。有报道^[22]说调强适形放疗在治疗局部晚期胰腺癌的同时可以减少胃肠道不良反应。其适形性更好, 使正常组织受量降至更低, 但对放疗的准确性及重复性要求更高, 在临床应用受到很大限制。

1.5 质子重离子 质子, 就是氢原子去掉所带电子后, 剩余的带正电荷的离子(H⁺), 以极高的速

度进入人体, 产生Bragg峰(布拉格峰), 将癌细胞杀死。Terashima等^[23]研究2009-02/2010-08间50例接受质子重离子治疗的LAPC患者, 其中1年生存率、无进展率和总生存率为81.7%、64.3%和76.8%, 表明质子重离子治疗对LAPC患者是可行和可耐受的。质子治疗具有穿透性能强、剂量分布好、局部剂量高、旁散射少、半影小等特征, 可将正常组织的伤害降到最低, 减少腹膜后复发的概率, 但治疗费用高, 设备要求较高。

2 单纯化疗

美国食品和药物管理局批准吉西他滨用于胰腺癌一线化疗, 目前随着S-1、卡培他滨、厄罗替尼在临床上应用, 吉西他滨与其他化疗药物联用, 以期增加疗效。曾有报道^[24]对比放疗及化疗治疗结果后, 得出化疗对于可切除的局部晚期胰腺癌效果提高。Kondo等^[25]的研究表明: 对于LAPC治疗推荐剂量为2 wk 1次的新辅助化疗包括白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨及S-1。

2.1 以吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案 对于局部晚期胰腺癌, 化疗仍是标准治疗, 其中Mukherjee等^[26]通过研究多中心、随机第II阶段114例中接受吉西他滨为基础治疗(38例)或接受卡培他滨为基础治疗(36例)的LAPC患者, 1年总体生存率分别为79.2%和64.2%, 无进展生存期分别为12.0 mo和10.4 mo, 生活质量评分两者没有显著差异, 而急性3-4级血液不良反应分别为18%和0, 明确非血液不良反应为26%和12%, 但就不良反应来说, 对于LAPC患者治疗方面, 接受卡培他滨为基础治疗较接受吉西他滨为基础治疗有优势, 但需要更多数据验证。Annels等^[27]研究得出: 吉西他滨和卡培他滨控制胰腺癌的癌症相关炎症程度是不一致的。Reni等^[28]观察随机II期临床阶段, 从2005-07/2008-09共105例局部晚期患者, 其中53例接受PDXG方案(顺铂+多西紫杉醇+卡培他滨+吉西他滨)化疗, 52例接受PEFG方案(顺铂+盐酸表柔比星+5-FU+吉西他滨)化疗, 通过对比安全性和毒性, 2组中位总生存期分别为10.7 mo和11 mo, 平均无病生存期为7.4 mo和7.6 mo; 1年总生存率分别为43%和46%, 前者较后者在血液不良反应上发生率低, 表明与吉西他滨治疗方面对比, PEF方案延长无病进

展期和总生存期. 但上述2方案在延长无病进展期和总生存期上无明显差异. 总体来说, 以吉西他滨为基础的联合化疗是目前治疗胰腺癌最有效的方法, 但与哪种药物联合, 目前尚无统一的标准.

2.2 吉西他滨以外的化疗方案 对于吉西他滨治疗失败的患者, 合理选用其他二线方案可能也会受益. 二线方案FOLFIRINOX(5-FU、亚叶酸钙、伊立替康、奥沙利铂)等在临床上得到越来越多的关注和运用, 不过只有一般状况良好的患者才能接受FOLFIRINOX治疗, 故需要更多随机对照研究评估疗效. 其中Bai等^[29]观察2014-04/2015-10接受mFOLFIRINOX方案化疗的35例晚期胰腺癌患者资料, 其中LAPC 18例, 转移性胰腺癌17例, 其6 mo和12 mo生存率为92.6%和57.9%, 无病进展期为7 mo, 说明mFOLFIRINOX方案治疗进展期胰腺癌效果较好, 患者耐受性可. Rombouts等^[30]研究14个数据涉及365例接受FOLFIRINOX治疗的LAPC患者, 结论为以FOLFIRINOX为基础化疗治疗LAPC是有前途的, 不过需要进一步前瞻性研究. Yang等^[31]分析23个数据共843例患者, 包括497例患者接受吉西他滨和346例患者接受口服卡培他滨, 结果在总生存时间、无进展生存时间、ORR上卡培他滨较吉西他滨治疗功效显著, 且在3-4级急性毒性, 口服卡培他滨组显著降低, 表明在治疗LAPC方面: 口服卡培他滨可能是一个安全的和可行的方案, 且具有相似功效和较低的毒性. Sai等^[32]也证明卡培他滨维持疗法在LAPC同步放化疗后提供一个有效的、可作为研究替代品. 对于一线治疗失败的晚期胰腺癌患者, 大部分二线治疗方案在生存期优势方面尚不明显, 仍有很多问题需要解决.

3 靶向治疗

Ottaiano等^[33]进行一项III期临床研究随机试验, 运用Meta分析研究4562例LAPC患者, 比较单纯吉西他滨化疗与吉西他滨+靶向药物(包括西妥昔单抗、厄洛替尼、贝伐单抗、rigosertib、afibercept、axitinib、masitinib等), 没有得出显著的统计学意义($P = 0.77$), 结论为Meta分析显示靶向药物没有显著改善晚期胰腺癌的生存期. Hurwitz等^[34]通过随机、双盲II期临床研究得出鲁索利替尼可提高转移性胰腺癌患者的生存期, Fuchs等^[35]通过随机III期临床研究说明与吉西他滨相比, Ganitumab对

转移性胰腺癌来说并未明显提高生存期, 但目前尚无专门对局部晚期胰腺癌的疗效报道. 总之就目前临床治疗情况来看, 靶向药物在局部进展胰腺癌的疗效需要进一步临床观察. 在深入研究胰腺癌病因学和发展分子生物学技术的同时, 将会有更多新的靶向治疗方法, 也将提高其治疗效果.

4 放化疗联合进展

有研究^[36-38]表明放疗联合化疗可以延长LAPC患者生存期, 同样有研究^[39-41]发现更长时间的诱导化疗随后放化疗有利于LAPC患者得到更长的生存期. SBRT结合化疗对不可切除的胰腺癌治疗更方便、可行和一般耐受性良好. SBRT结合化疗的治疗结果较传统化疗和放疗治疗更有效^[42]. Kang等^[43]分析109例LAPC患者[包括89例吉西他滨+放疗(radiation therapy, RT)治疗组及20例5-FU+RT对照组], 结果吉西他滨+RT治疗组在客观缓解率、疾病控制速率较5-FU+RT对照组有优势, 说明与对照组比较, 吉西他滨+RT治疗组(特别是足量吉西他滨)效果更好, 也相对安全. Herman等^[44]研究也表明吉西他滨和SBRT可致急性和慢性胃肠道毒性很小, 但未来的研究应该将SBRT结合更先进的化疗方案. Nanda等^[45]分析接受FOLFIRINOX放化疗的29例LAPC患者, 中位生存期为15.2 mo, 经新辅助治疗后, 41.3%的患者能够接受切除, 其中约83%实现了R₀切除, 从而说明新辅助治疗和FOLFIRINOX放化疗为LAPC患者提供良好且有前途的治疗方法. 同样有研究^[46,47]发现化疗联合调强放射治疗对于LAPC患者可以实现高的R₀切除. Huang等^[48]通过对比发现吉西他滨联合放疗较5-FU联合放疗对LAPC患者效果更好. Goji等^[49]同样说明吉西他滨、S-1及定向放疗是可行的方案, 显示了良好的抗肿瘤活性, 对局部晚期胰腺癌是安全的. 对于身体状况良好的患者可采用同步放化疗或者诱导化疗有效后放疗, 放化疗在改善生存上优于支持治疗、单纯放疗, 但其毒性更强, 但有报道^[14]表明提高放射剂量并没有增加毒性; 放化疗改善生存并不优于化疗, 而且不良反应增强, 诱导化疗后的放疗是否能改善生存存在争议.

5 结论

LAPC在医学上仍是棘手的难题, 由于体外

创新盘点

本文详细介绍不同放射疗法及不同化疗方案, 指出各自的优缺点, 强调与单纯放疗、化疗相比, 放化疗结合在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期.

应用要点

本文对于研究LAPC的放化疗法有详尽以及最新的总结, 对以后的研究有一定意义, 且临床上来说能正确选择合适的放化疗有一定的参考。

放射治疗的放射量及适形程度通常较SBRT低, 体外放射治疗多出现恶心、厌食等反应, SBRT对晚期胰腺癌有一定的优势, 而放射治疗比较外科有更多的未确定的预后因素, 当今治疗前影像学 and 生化检查仍不能替代术后病理学分期诊断, 放疗在治疗胰腺癌面临较外科更多的挑战。化疗是临床上最主要的治疗方式之一, 其中以吉西他滨为基础的化疗, 仍是胰腺癌化疗方案的金标准; 放化疗联合治疗在LAPC方面有独特的优势, 可以延长患者的生存期, 通过治疗可以实现R0切除。但Ambe等^[50]指出化疗结合放疗对局部晚期胰腺癌患者的生存在临床上并没有多大意义。这需要更多临床观察发现更多有效的方法。近年来, 在胰腺癌分子发生机制的深入研究的同时, 更多治疗方法如化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗在临床上受到越来越多的关注和运用。

6 参考文献

- 1 马少军, 屈振亮, 孔棣, 曹洪波. 胰腺癌流行病学及诊断研究进展. 中国中西医结合外科杂志 2015; 21: 87-92
- 2 顾凯, 吴春晓, 鲍萍萍, 王春芳, 彭鹏, 龚杨明, 向泳梅, 黄哲宙, 金凡, 郑莹, 卢伟. 上海市胰腺癌流行现状、回顾与比较分析. 外科理论与实践 2009; 14: 510-515
- 3 Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]
- 4 Patyutko YI, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Chistyakova OV. Total pancreatectomy for pancreatic cancer. *Khirurgiia (Mosk)* 2016; (9): 13-20 [PMID: 27723690 DOI: 10.17116/hirurgia2016913-20]
- 5 Vernerey D, Hammel P, Paget-Bailly S, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, Moore M, André T, Mineur L, Chibaudel B, Louvet C, Bonnetain F. O-0002.prognosis model for overall survival in locally advanced pancreatic cancer (lapc): an ancillary study of the lap 07 trial. *Annals of Oncology* 2014; 25: ii105-ii105[DOI: 10.1093/annonc/mdu193.2]
- 6 Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, Javle MM, Eads JR, Allen P, Ko AH, Engebretson A, Herman JM, Strickler JH, Benson AB 3rd, Urba S, Yee NS. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2654-2668 [PMID: 27247216 DOI: 10.1007/s00423-015-1309-8]
- 7 Combs SE. Individualized radiotherapy (iRT) concepts for locally advanced pancreatic cancer (LAPC): indications and prognostic factors. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 749-756 [PMID: 26139242 DOI: 10.1007/JCO.2016.67.5561]
- 8 Wang Z, Ren ZG, Ma NY, Zhao JD, Zhang Z, Ma XJ, Long J, Xu J, Jiang GL. Intensity modulated radiotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a mono-institutional retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2015; 10: 14 [PMID: 25575617 DOI: 10.1186/s13014-014-0312-5]
- 9 Sajjad M, Batra S, Hoffe S, Kim R, Springett G, Mahipal A. Use of Radiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Improves Survival: A SEER Database Analysis. *Am J Clin Oncol* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26796313 DOI: 10.1097/COC.0000000000000261]
- 10 Petrelli F, Comito T, Ghidini A, Torri V, Scorsetti M, Barni S. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 313-322 [PMID: 28068239 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.030]
- 11 Comito T, Cozzi L, Zerbi A, Franzese C, Clerici E, Tozzi A, Iftode C, Navarra P, D'Agostino G, Fogliata A, Mancosu P, Tomatis S, Carnaghi C, Personeni N, Santoro A, Scorsetti M. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 735-742 [PMID: 28131670 DOI: 10.1016/j.ejso.2016.12.012]
- 12 De Bari B, Porta L, Mazzola R, Alongi F, Wagner AD, Schäfer M, Bourhis J, Ozsahin M. Hypofractionated radiotherapy in pancreatic cancer: Lessons from the past in the era of stereotactic body radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 103: 49-61 [PMID: 27233119 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.003]
- 13 Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, Hacker-Prietz A, Assadi RK, Saeed AM, Pawlik TM, Jaffee EM, Laheru DA, Tran PT, Weiss MJ, Wolfgang CL, Ford E, Grossman SA, Ye X, Ellsworth SG. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 571-579 [PMID: 26867885 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.026]
- 14 Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, Minsky BD, Mahmood U, Delclos ME, Sawakuchi GO, Beddar S, Katz MH, Fleming JB, Javle MM, Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 755-765 [PMID: 26972648 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003]
- 15 李艳丽, 姜建宾, 王希爱, 王帆, 王鹤皋. 常规分割精确放疗治疗晚期胰腺癌临床观察. 中国药物与临床 2010; 10: 957-958
- 16 Han Q, Deng M, Lv Y, Dai G. Survival of patients with advanced pancreatic cancer after iodine125 seeds implantation brachytherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;

- 96: e5719 [PMID: 28151849 DOI: 10.1097/MD.0000000000005719]
- 17 Jin Z. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus radiation (CPR) with iodine125 seeds in the control of pain in advanced pancreatic carcinoma: a preliminary observation. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 69: S231-S231 [DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.083]
 - 18 Li YF, Liu ZQ, Zhang YS, Dong LM, Wang CY, Gou SM, Wu HS. Implantation of radioactive (125)I seeds improves the prognosis of locally advanced pancreatic cancer patients: A retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 205-210 [PMID: 27072963 DOI: 10.1007/s11596-016-1567-x]
 - 19 Liu X, Ren G, Li L, Xia T. Predictive dosimetric parameters for gastrointestinal toxicity with hypofractionated radiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 2489-2494 [PMID: 27217772 DOI: 10.2147/OTT.S102035]
 - 20 Chang JS, Wang ML, Koom WS, Yoon HI, Chung Y, Song SY, Seong J. High-dose helical tomotherapy with concurrent full-dose chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1448-1454 [PMID: 22285669 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.050]
 - 21 Milandri C, Polico R, Garcea D, Passardi A, Gardini A, Romeo A, Scarpi E, Rosetti P, Ridolfi L, La Barba G, Ricci M, Amadori D. GEMOX plus tomotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 599-603 [PMID: 21661438]
 - 22 Prasad S, Cambridge L, Huguet F, Chou JF, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Allen PJ, Goodman KA. Intensity modulated radiation therapy reduces gastrointestinal toxicity in locally advanced pancreas cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: 78-85 [PMID: 26577010 DOI: 10.1016/j.prro.2015.09.006]
 - 23 Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, Jin D, Mima M, Fujii O, Niwa Y, Takatori K, Kitajima N, Sirakawa S, Yonson K, Hishikawa Y, Abe M, Sasaki R, Sugimura K, Murakami M. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol* 2012; 103: 25-31 [PMID: 22300608 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.029]
 - 24 Gillmore R, Laurence V, Paisey S, Bridgewater J. The role of chemoradiotherapy in sub-optimally resectable locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. *J Neurosci* 2008; 25: 1718-1729 [DOI: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.15589]
 - 25 Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakagawa N, Takahashi S, Ohge H, Sueda T. A phase I study of gemcitabine/nab-paclitaxel/S-1 (GAS) combination neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 775-781 [PMID: 28293715 DOI: 10.1007/s00280-017-3274-0]
 - 26 Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 317-326 [PMID: 23474363 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70021-4]
 - 27 Annels NE, Shaw VE, Gabitass RF, Billingham L, Corrie P, Eatock M, Valle J, Smith D, Wadsley J, Cunningham D, Pandha H, Neoptolemos JP, Middleton G. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 175-183 [PMID: 24292263 DOI: 10.1007/s00262-013-1502-y]
 - 28 Reni M, Cereda S, Rognone A, Belli C, Ghidini M, Longoni S, Fugazza C, Rezzonico S, Passoni P, Slim N, Balzano G, Nicoletti R, Cappio S, Doglioni C, Villa E. A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 115-123 [PMID: 21626049 DOI: 10.1007/s00280-011-1680-2]
 - 29 Bai X, Su R, Ma T, Shen S, Li G, Lou J, Gao S, Que R, Yuan Y, Yu R, Wei Q, Liang T. [Modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer: a tertiary center experience from China]. *Zhonghua Waike Zazhi* 2016; 54: 270-275 [PMID: 27029201 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815]
 - 30 Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, van Rijssen LB, Wilmink JW, Mohammad NH, van Santvoort HC, Molenaar IQ, Besselink MG. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4352-4360 [PMID: 27370653 DOI: 10.1245/s10434-016-5373-2]
 - 31 Yang YF, Cao XH, Bao CE, Wan X. Concurrent radiotherapy with oral fluoropyrimidine versus gemcitabine in locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3315-3322 [PMID: 26635481 DOI: 10.2147/OTT.S91292]
 - 32 Saif MW, Ledbetter L, Kaley K, Garcon MC, Rodriguez T, Syrigos KN. Maintenance therapy with capecitabine in patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2014; 8: 1302-1306 [PMID: 25120712 DOI: 10.3892/ol.2014.2238]
 - 33 Ottaiano A, Capozzi M, De Divitiis C, De Stefano A, Botti G, Avallone A, Tafuto S. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized phase III trials. *Acta Oncol* 2017; 56: 377-383 [PMID: 28256961 DOI: 10.1080/0284186X.2017.1288922]
 - 34 Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade SM 3rd, Nemunaitis JJ, Stella PJ, Pipas JM, Wainberg ZA, Manges R, Garrett WM, Hunter DS, Clark J, Leopold L, Sandor V, Levy RS. Randomized, Double-Blind, Phase II

□ 同行评价

本文主要阐述局部进展期胰腺癌的放化疗进展, 对目前胰腺癌常见的放化疗技术做了详细的论述, 包括各种技术的优缺点及对患者治疗的优劣势。选题及内容贴近临床, 对指导胰腺癌的治疗有重要意义。文章结论部分对胰腺癌的放化疗对患者生存期的影响提出不同的学科意见, 对后续的研究有重要的学术参考价值。

- Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4039-4047 [PMID: 26351344 DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4578]
- 35 Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, Van Laethem JL, Lipton LR, Riess H, Szczylik C, Moore MJ, Peeters M, Bodoky G, Ikeda M, Melichar B, Nemecek R, Ohkawa S, Świeboda-Sadlej A, Tjulandin SA, Van Cutsem E, Loberg R, Haddad V, Gansert JL, Bach BA, Carrato A. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 921-927 [PMID: 25609246 DOI: 10.1093/annonc/mdv027]
- 36 Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7461-7471 [PMID: 24259979 DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8]
- 37 Mayahara H, Ito Y, Morizane C, Ueno H, Okusaka T, Kondo S, Murakami N, Morota M, Sumi M, Itami J. Salvage chemoradiotherapy after primary chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a single-institution retrospective analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 609 [PMID: 23256481 DOI: 10.1186/1471-2407-12-609]
- 38 Rutter CE, Park HS, Corso CD, Lester-Coll NH, Mancini BR, Yeboa DN, Johung KL. Addition of radiotherapy to adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in resected pancreatic adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2015; 121: 4141-4149 [PMID: 26280559 DOI: 10.1002/cncr.29652]
- 39 Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, Tao R, Whisenant J, Garrido-Laguna I, Cannon GM. Multiagent induction chemotherapy followed by chemoradiation is associated with improved survival in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2017 Jun 16. [Epub ahead of print] [PMID: 28621885 DOI: 10.1002/cncr.30780]
- 40 Faisal F, Tsai HL, Blackford A, Olino K, Xia C, De Jesus-Acosta A, Le DT, Cosgrove D, Azad N, Rasheed Z, Diaz LA Jr, Donehower R, Laheru D, Hruban RH, Fishman EK, Edil BH, Schulick R, Wolfgang C, Herman J, Zheng L. Longer Course of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiation Favors Better Survival Outcomes for Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 18-26 [PMID: 24351782 DOI: 10.1097/COC.000000000000022]
- 41 Huang WK, Kuo YC, Tsang NM, Hsu HC, Shen WC, Chou WC, Yang TS, Chen JS. Concurrent chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 6755-6761 [PMID: 25368287]
- 42 Gurka MK, Kim C, He AR, Charabaty A, Haddad N, Turocy J, Johnson L, Jackson P, Weiner LM, Marshall JL, Collins SP, Pishvaian MJ, Unger K. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Chemotherapy for Unresected Pancreatic Adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 152-157 [PMID: 25171298 DOI: 10.1097/COC.0000000000000118]
- 43 Kang H, Chang JS, Oh TG, Chung MJ, Park JY, Park SW, Seong J, Song SY, Chung JB, Bang S. Full-dose gemcitabine is a more effective chemotherapeutic agent than 5-fluorouracil for concurrent chemoradiotherapy as first-line treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Chemotherapy* 2014; 60: 191-199 [PMID: 25824121 DOI: 10.1159/000375402]
- 44 Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, Iacobuzio-Donahue CA, Griffith ME, Pawlik TM, Pai JS, O'Reilly E, Fisher GA, Wild AT, Rosati LM, Zheng L, Wolfgang CL, Laheru DA, Columbo LA, Sugar EA, Koong AC. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015; 121: 1128-1137 [PMID: 25538019 DOI: 10.1002/cncr.29161]
- 45 Nanda RH, El-Rayes B, Maithel SK, Landry J. Neoadjuvant modified FOLFIRINOX and chemoradiation therapy for locally advanced pancreatic cancer improves resectability. *J Surg Oncol* 2015; 111: 1028-1034 [PMID: 26073887 DOI: 10.1002/jso.2392]
- 46 Huguet F, Hajj C, Winston CB, Shi W, Zhang Z, Wu AJ, O'Reilly EM, Reidy DL, Allen P, Goodman KA. Chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer achieves a high rate of R0 resection. *Acta Oncol* 2017; 56: 384-390 [PMID: 27796165 DOI: 10.1080/0284186X.2016.1245862]
- 47 Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, Malafa MP, Chuong MD, Shridhar R. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015; 54: 979-985 [PMID: 25734581 DOI: 10.3109/0284186X.2015.1004367]
- 48 Huang J, Robertson JM, Margolis J, Balaraman S, Gustafson G, Khilani P, Nadeau L, Jury R, McIntosh B. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011; 99: 114-119 [PMID: 21621866 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.038]
- 49 Goji T, Kimura T, Miyamoto H, Takehara M, Kagemoto K, Okada Y, Okazaki J, Takaoka Y, Miyamoto Y, Mitsui Y, Matsumoto S, Sueuchi T, Tanaka K, Fujino Y, Takaoka T, Kitamura S, Okamoto K, Kimura M, Sogabe M, Muguruma N, Okahisa T, Sato Y, Sagawa T, Fujikawa K, Sato Y, Ikushima H, Takayama T. A phase I/II study of fixed-dose-rate gemcitabine and S-1 with concurrent radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 615-620 [PMID: 26220846 DOI: 10.1007/s00280-015-2835-3]

50 Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffs S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced

Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 284-290 [PMID: 26018826 DOI: 10.1007/s12029-015-9734-z]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展

闫丽辉, 穆标

背景资料

糖尿病患者中存在胃肠道症状的比例较高, 深入研究糖尿病的发生机制、寻找更为有效的治疗手段是目前糖尿病研究的重点。小肠细菌过生长与糖尿病密切相关。因此, 研究小肠细菌过生长与糖尿病的相关性具有重要的意义。

闫丽辉, 穆标, 天津医科大学代谢病医院糖尿病消化科, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室 天津市 300070

闫丽辉, 主治医师, 主要从事糖尿病与肠道菌群, 糖尿病与非酒精性脂肪性肝病的相关研究。

基金项目: 天津市高等学校基本科研业务费资助项目, No. 2016YD12; 天津医科大学科学基金资助项目, No. 2015KYZQ07。

作者贡献分布: 本综述选题、资料查阅及撰写由闫丽辉完成; 穆标负责综述指导与审校。

通讯作者: 穆标, 主任医师, 300070, 天津市和平区同安道66号, 天津医科大学代谢病医院糖尿病消化科, 天津医科大学代谢病医院内分泌研究所, 卫生部激素与发育重点实验室, 天津市代谢性疾病重点实验室. lyan@tmu.edu.cn
电话: 022-23333207

收稿日期: 2017-07-05

修回日期: 2017-08-04

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-18

Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 66 Tongan Avenue, Heping District, Tianjin 300070, China. lyan@tmu.edu.cn

Received: 2017-07-05

Revised: 2017-08-04

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. As a multifactorial disease, diabetes mellitus is typically linked to energy metabolism. However, the mechanism of diabetes mellitus has not yet been fully elucidated. Recently, many studies focused on the new mechanism of diabetes mellitus in order to develop more effective therapies. Previous studies have shown that gut flora is involved in the development of diabetes mellitus. Gut flora is the largest micro-ecosystem in the human body and is closely related to energy metabolism. Small intestinal bacterial overgrowth is usually defined as an overgrowth of bacterial flora inhabiting the small intestine. Many studies demonstrated that small intestinal bacterial overgrowth is closely related to the development of diabetes mellitus. In this paper, we discuss the relationship between small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus.

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

Key Words: Small intestinal bacterial overgrowth; Diabetes mellitus; Therapy

Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus

Li-Hui Yan, Biao Mu

Li-Hui Yan, Biao Mu, Department of Diabetic Gastroenterology, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Supported by: Fundamental Research Funds for Tianjin Universities, No. 2016YD12; Tianjin Medical University Fund, No. 2015KYZQ07.

Correspondence to: Biao Mu, Chief Physician, Department of Diabetic Gastroenterology, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of

同行评议者

高凌, 博士, 副教授, 主任医师, 武汉大学人民医院内分泌科; 李玲, 博士, 副教授, 主任医师, 东南大学附属中大医院内分泌; 刘长征, 博士, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 于珮, 博士, 主任医师, 内分泌与代谢病, 天津医科大学代谢病医院

Yan LH, Mu B. Small intestinal bacterial overgrowth and diabetes mellitus. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2380-2386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2380.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2380>

摘要

糖尿病是以空腹和餐后血糖升高为主要表现的代谢性疾病, 是一种多因素的疾病, 与能量代谢密切相关。然而其发病机制目前仍未完全阐明。寻找糖尿病发生的新的机制、寻找更为有效的治疗手段是近年来糖尿病研究的重点。既往研究表明肠道菌群参与了糖尿病的发生发展。肠道菌群是人体内最庞大的生态体系, 其与机体能量代谢息息相关。小肠细菌过度生长是指定植于小肠内细菌总量增加, 近年来研究表明小肠细菌过生长与糖尿病的发生发展密切相关; 本文就小肠细菌过生长与糖尿病的相关研究作一综述。

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

关键词: 小肠细菌过生长; 糖尿病; 治疗

核心提要: 小肠细菌过生长与糖尿病自主神经病变发生有关, 也是糖尿病患者出现胃肠道症状的主要原因之一; 小肠细菌过生长治疗后糖尿病患者胃肠症状可改善且有利于血糖控制。

闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2380-2386 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2380.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2380>

0 引言

小肠细菌过生长(Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等。小肠细菌过生长可影响消化酶水解食物和分解胆汁酸从而造成消化不良, 产生大量有害代谢物质引起急、慢性毒性反应。小肠细菌过生长还可导致上皮功能发生变化进而导致肠道内的变化。这些菌群的变化可能导致小肠吸收面积或者功能的下降从而导致腹胀、腹痛、腹泻等症状的出现。近年来研究表明SIBO与多种疾病密切相关, 包括克隆恩病^[1]、肠易激综合征^[2]、功能性消化

不良^[3]、深静脉血栓形成^[4]、酒精性肝病^[5]、非酒精性脂肪性肝病^[6-8]、糖尿病^[9,10]。SIBO的影响因素较多, 肠道菌群与宿主之间平衡的破坏可能导致SIBO的发生。研究^[11]表明SIBO与高龄、2型糖尿病、高血压、代谢综合征以及较高的内脏脂肪/皮下脂肪比值均有关。糖尿病严重威胁人类的健康, 糖尿病是以胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足为病理生理基础的内分泌代谢性疾病。深入研究2型糖尿病的发生机制、寻找更为有效的治疗手段是目前糖尿病研究的重点。糖尿病患者中大约50%-70%患者合并胃肠道症状^[12,13]。其中一个可能的原因是小肠细菌过生长。小肠细菌过生长经过治疗后糖尿病患者的胃肠道症状和血糖可能都得到改善。因此, 研究小肠细菌过生长与糖尿病的相关性具有极其重要的意义。本文就SIBO的诊断标准、相关的疾病及影响因素、与糖尿病的相关性以及治疗进展进行了系统地阐述。

1 SIBO的诊断方法和诊断标准

SIBO是对小肠中的细菌进行定量评估。一定数量的共生菌是有益的, 然而菌群位置的异常以及数量的异常都会导致各种临床症状出现。肠道中的细菌数量是逐渐增加的, 通常在十二指肠和空肠的菌落数为 10^{0-4} CFU/mL, 近端回肠为 10^{0-5} CFU/mL, 回肠末端为 10^{5-8} CFU/mL, 盲肠为 10^{10-12} CFU/mL^[1]。目前关于SIBO的诊断方法主要有2种。小肠液细菌培养检测为SIBO诊断的金标准, 小肠细菌过生长是指小肠内细菌数量的增多和/或细菌类型的改变, 通常认为近端小肠菌落数 $\geq 10^5$ CFU/mL(正常值为 $\leq 10^4$ CFU/mL)或寄居在大肠的细菌出现在小肠中菌落数 $\geq 10^3$ CFU/mL为SIBO^[14]。然而, 因为其为有创性操作, 临床上难以推广使用。近年来广泛应用的氢呼气试验作为一种诊断SIBO的方法, 具有简便、无创、无放射性、患者易于接受的优点, 为小肠细菌过生长的研究提供了新的方法。其机制主要是口服糖类物质在进入结肠之前被过度生长的细菌发酵产生氢气, 然后被肠黏膜吸收, 此时测定呼气中氢气的水平可反应小肠内菌群的生长情况。然而, 其结果也受到了一些因素的影响, 肠道排空过快可能会降低氢呼气试验的敏感性。此外, 进展期的肺部疾病如肿瘤、炎症因为肺部存在大量的细菌菌落可能产生假阳性结

研究前沿
氢呼气试验作为一种诊断小肠细菌过生长的方法, 简便、无创、无放射性、患者易于接受。目前对于小肠细菌过生长尚无统一的诊断标准, 需进一步大规模临床研究进一步确定其诊断标准, 可为研究其与疾病的关系奠定基础。

□ 相关报道

Rana等详细阐述了2型糖尿病患者小肠细菌多生长的发生率, 并进一步阐述了其与糖尿病并发症的相关性。Faria等详细阐述了1型糖尿病与小肠细菌过生长和口盲时间延迟的相关性。

果^[12]。龋齿也可能会影响到氢呼气的结果。尽管如此, Mendoza等^[15]研究证实了氢呼气试验的敏感性为85.7%, 特异性为90.9%, 阳性预测值为80.0%, 提示氢呼气试验是较为可靠的诊断SIBO的方法。因此氢呼气试验是目前临床用于研究小肠细菌过生长使用的主要方法。

目前关于氢呼气试验诊断SIBO尚无统一标准^[2,16-18]。有研究^[19]提出, 氢呼气试验在2 h内, 其产生的氢气值比基线值增加 ≥ 12 ppm提示SIBO阳性。2017年发布的北美氢呼气专家共识^[16]建议氢气值在90 min的数值较基线值增加 ≥ 20 ppm考虑为SIBO阳性。还有的研究^[17,18]提出SIBO的诊断标准为符合以下3者之一为阳性: (1)空腹基础氢气值 ≥ 20 ppm; (2)双峰图形(小肠峰和结肠峰), 且第1峰起始点在90 min之前出现, 氢气上升至少12 ppm; (3)服用乳果糖后90 min增值大于20 ppm。总之, 目前对于SIBO尚无统一的诊断标准, 需进一步大规模临床研究进一步确定SIBO的诊断标准。

2 肠道菌群和糖尿病的相关性

肠道菌群是寄居在肠道中多种微生物的总称。人类肠道中微生物数目大约为 10^{14} CFU/mL, 影响物质转化、能量代谢等多种机体功能。肠道菌群共包含了200多种菌种, 以厌氧菌占多数^[20]。肠道微生物编码的基因组是人类基因组的100多倍^[21]。出生时, 婴儿的肠道是无菌状态, 很快就会被细菌定植。其定植的细菌种类与分娩的方式(阴道分娩或者剖宫产)、喂养的类型(母乳喂养或人工喂养)以及辅食的添加均有关^[22]。人类胃肠道主要有3种优势菌群: 革兰氏阳性菌(硬壁菌门和放线菌)以及革兰氏阴性菌(拟杆菌门)。最大的细菌菌门是包含200个菌属的硬壁菌门, 如乳酸菌、芽孢杆菌和梭菌属^[23,24]。在成人中, 大约包含60%-80%的硬壁菌门, 20%-40%的拟杆菌门。肠道微生态在宿主代谢过程中发挥了重要的作用。与多糖的消化吸收、维生素的合成和脂肪的贮存均有关^[22]。影响肠道菌群的最重要的因素是饮食^[25]。其他因素还包括年龄、性别、基因和环境因素^[26]。居住在不同地区的人群其肠道菌群分布也不同。

近年来, 我们对于胃肠道功能的认识在逐渐提高, 尤其对于胃肠道微生态(胃肠道共生菌)的作用认识更加深刻。越来越多的证据表

明肠道菌群与人体功能和疾病密切相关。胃肠道的共生菌对于营养物质的消化和吸收具有重要作用, 并且能够通过对于致病菌群产生抵抗以及影响宿主的免疫系统从而避免机体发病。目前关于肠道菌群导致肥胖和2型糖尿病发生的研究较多。通过无菌小鼠与正常小鼠以及粪便移植小鼠肠道菌群的比较发现, 肠道菌群的改变与代谢性疾病有关, 包括肥胖、2型糖尿病和血脂异常^[27]。Grams等^[28]研究表明减肥手术对于糖尿病的改善的机制可能是通过改变胃肠激素、胆汁酸或者肠道菌群发挥作用的。肠道微生态改变增加血浆脂多糖水平, 降低短链脂肪酸从而通过不同的分子通路损伤胰岛素信号通路导致糖尿病; 壳聚糖通过改变肠道优势菌群, 减少内毒素和微生物介导的炎症从而延缓糖尿病进展^[29]。肠道细菌能将食物中不能分解的碳水化合物转化为代谢的终末产物短链脂肪酸。短链脂肪酸可以提供能量以及细菌生长和繁殖所需营养物质, 还可以提高结肠内酸性环境抑制有害菌生长, 维持水电解质平衡, 抑制促炎因子的生成。研究^[30]表明在高脂饮食中适当补充短链脂肪酸可以改善胰岛素抵抗状态。以上研究均表明肠道菌群与糖尿病的发生发展密切相关。

肠道菌群和SIBO的发生也是密切相关的。肠道菌群与宿主之间平衡的破坏可能导致SIBO的发生, 肠道通透性的增加、细菌移位, 从而导致疾病的发生。胃肠道的微生态受宿主、环境因素与细菌相互作用等多种因素的影响。多种因素会影响到这种平衡, 比如解剖结构的异常、肠道运动异常(如硬皮病、消化道的结缔组织病、糖尿病自主神经病变、放射性肠炎、假性肠梗阻)以及促进小肠细菌过生长的因素, 包括胃酸缺乏症, 长期使用质子泵抑制剂或者 H_2 受体阻滞剂^[31]、先天性或者获得性免疫缺陷。肠道菌群可能是通过影响小肠细菌的含量从而影响糖尿病的发生发展的。

3 SIBO在糖尿病患者中的流行情况

小肠细菌过生长与糖尿病的相关研究较多, 然而其发生率的结果并不一致。Rana等^[10]在印度进行的1项研究中纳入了175例糖尿病患者和175例健康对照组, 结果表明糖尿病患者小肠细菌发生率较高, 达14.9%, 而对照组为2.9%。Rana等^[32]的研究除外了存在糖尿病自主神经

病变的患者, 共纳入了84例糖尿病患者和45例对照组, 其结果表明2型糖尿病患者中15.5%的SIBO阳性, 而对照组SIBO阳性率为1.1%. Fialho等^[8]回顾性分析了克利夫兰诊所中372例患者, 观察SIBO与非酒精性脂肪性肝病的关系, 其中包含了65例糖尿病患者, 与SIBO阴性相比, SIBO阳性的患者中2型糖尿病比例较高(23.4% vs 13.9%). 我国的研究数据也表明, 糖尿病患者SIBO发生率较高. 郁立菲等^[31]研究入选了80例的糖尿病患者和30例的健康对照组, 其结果表明糖尿病患者SIBO发生率为80.0%, 显著高于对照组3.3%. 另外一项研究^[34]也证实糖尿病患者中大约34%存在SIBO, 高于正常人群, 该项研究未区分1型和2型糖尿病患者. 尽管这些研究中糖尿病患者中SIBO的发生率不尽相同, 然而研究结果均证实了与健康对照组相比, 糖尿病患者中SIBO的发生率均明显升高. 提示SIBO与糖尿病密切相关, 然而其因果关系仍需进一步研究证实.

由于研究采用的方法、诊断标准以及出现的糖尿病并发症不同, SIBO在1型糖尿病患者中的发生率也不尽相同. Faria等^[9]研究入选了28例1型糖尿病患者, 检测SIBO发生率, 结果表明3例患者(11.5%)发生了SIBO. Ojetti等^[35]研究观察了25例心脏自主神经功能正常的患者和25例心脏自主神经病变的患者, 检测其SIBO的发生率, 结果显示1型糖尿病合并有心脏自主神经病变的患者SIBO的发生率为44%, 显著高于糖尿病合并心脏自主神经功能正常的患者(8%). 上述研究均证实1型糖尿病患者SIBO的发生率高于健康对照组. 也有研究表明, 1型糖尿病患者中SIBO的发生率低于健康对照组. Sarno等^[36]报告1型糖尿病患者中口盲时间延迟然而其SIBO的发生率较低. Adamska等^[37]研究结果表明, SIBO在1型糖尿病中的发生率为37.8%, 显著低于健康人群. 该项研究不论1型糖尿病组还是健康对照组中SIBO的发生率均较高, 考虑可能与氢呼气试验的诊断标准较为宽松有关.

目前关于糖尿病患者中SIBO发生率的研究多为小规模研究, 且结果不一致. 与目前的诊断标准不一致以及入选人群不同有关. 建立统一的诊断标准是进行更深一步研究的基础.

4 SIBO与对糖尿病的影响

4.1 SIBO影响糖尿病可能的机制 糖尿病合并

部分严重的SIBO的患者可出现营养不良和脂肪吸收不良^[38]. 其发生的机制可能是高血糖降低了十二指肠和空肠的运动幅度^[39], 并且这种作用是可逆的^[40]. 此外, 肠道结构的变化或者肠道运动能力的下降可能导致小肠细菌过生长的发生. 小肠细菌过生长进一步导致维生素缺乏、脂肪吸收不良和营养不良. 糖尿病患者合并小肠细菌过生长尿液中D-木糖醇水平较低、乳糖不耐受发生率较高, 表明小肠细菌过生长增加了吸收不良的发生率, 进而导致糖尿病患者多种症状的发生.

4.2 SIBO与糖尿病并发症的相关性 糖尿病合并自主神经病变的患者通常肠道准备情况较差^[41], 并且其腹部不适症状与普通人群相比明显增多, 例如腹胀、恶心、呕吐、便秘和腹泻^[42], 其具体机制尚不明确; 通常认为糖尿病的自主神经病变与这些症状相关. 此外, 研究^[43]表明这些肠道运动的异常和症状的发生通常发生在SIBO之后. SIBO可能与胆汁酸的降解、腹泻、脂肪泻、维生素和其他营养物质吸收障碍、体质量减轻、黏膜损伤、细菌移位、小肠运动减慢均有关; 然而, 也有部分合并SIBO的患者为无症状的^[10]. Zietz等^[34]研究表明大约1/3的糖尿病患者发现SIBO, SIBO阳性和阴性患者的年龄、性别、糖尿病病程、体质量指数、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和血压没有明显差异的; SIBO阳性的患者心脏的自主神经病变发生率显著高于SIBO阴性患者(41.2% vs 9.1%). 而糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病周围血管病变均没有显著差异. 多数研究认为糖尿病患者合并周围神经病变的患者SIBO发生率较高, 糖尿病的微血管病变可能是细菌过生长的易患因素^[43]; 与自主神经病变使肠蠕动减慢, 食物通过小肠时间延长, 肠腔内细菌过度生长有关. 然而, 也有研究^[37]结果表明, SIBO与糖尿病自主神经病变无关. 尚需进一步的大规模研究证实SIBO与自主神经病变的相关性. 总之, SIBO可能与糖尿病患者的胃肠道症状出现有关, 其机制可能与糖尿病神经病变的发生率增多有关; 对SIBO的进一步治疗可能会改善糖尿病患者的胃肠道症状, 为糖尿病胃轻瘫患者的治疗提供了新的思路.

4.3 糖尿病口盲时间延迟与SIBO的相关性 口盲时间是指食物通过肠道到达盲肠的时间. 研究^[10]表明, 糖尿病患者的口盲时间较对照组显

创新点
临床研究显示糖尿病患者中小肠细菌多生长发生率较高, 且与糖尿病并发症发生密切相关, 治疗小肠细菌过生长有利于改善糖尿病患者胃肠道症状和血糖控制.

应用要点

小肠细菌过生长与糖尿病密切相关。相关研究结果提示小肠细菌过生长与糖尿病的并发症发生以及血糖控制均有关。随着研究的深入, 希望能够建立小肠细菌过生长的诊断标准, 以及在糖尿病患者中的治疗规范。

著延长。Rana等^[32]研究纳入了84例2型糖尿病患者, 结果表明糖尿病患者中所有SIBO阳性的患者较SIBO阴性的患者口盲时间均显著延长, 考虑糖尿病患者SIBO的发生可能是由于口盲时间延迟引起的。另外一项在1型糖尿病患者中进行的的结果与之相反。该研究纳入了28例1型糖尿病患者, 结果提示糖尿病患者的口盲时间较对照组显著延长, 30.8%的1型糖尿病患者存在口盲时间延迟, 与胃肠道症状、周围神经病变、糖尿病视网膜病变、胃排空时间、心理因素、HbA1c水平或者SIBO均无相关性。相反口盲时间延迟与体重指数、体脂含量、臂围、臂肌面积等营养参数下降有关^[9]。因此, SIBO与口盲时间延迟是否存在相关性仍需进一步的研究证实。

5 SIBO的治疗相关进展

5.1 SIBO治疗与胃肠道症状改善 SIBO适当的治疗可以改善患者的胃肠道症状。然而目前关于SIBO的治疗尚无定论。Shah等^[44]对SIBO治疗使用Meta分析比较了抗生素治疗的效果。使用最多的抗生素是利福昔明(8至10项研究)。Lauritano等^[45]研究结果表明1 mo后重新评估氢呼气结果, 利福昔明较甲硝唑相比, SIBO清除率更高。此外, 利福昔明治疗的患者不良事件的发生率显著低于甲硝唑。Furnari等^[46]报告87%的使用抗生素的患者治疗后氢呼气试验结果为正常。Khalighi等^[47]比较了抗生素和益生菌对于治疗SIBO的效果, 其结果表明, 抗生素治疗SIBO转为正常的为93.3%, 而益生菌治疗转为正常的为66.7%。接受抗生素治疗的患者, 腹痛完全缓解。对SIBO阳性的肠易激综合征的腹泻患者给予替硝唑或司帕沙星治疗1 wk后, 多数患者症状有不同程度的改善^[48]。Frissora等^[49]回顾性分析了SIBO阳性的IBS患者使用抗生素治疗的情况, 结果发现短期的抗生素治疗可以使27%-70%的IBS患者的SIBO转阴、并获得症状缓解。目前的研究结果支持抗菌素治疗SIBO较益生菌效果更佳, 然而其证据级别均较低, 缺乏大规模的前瞻性研究进一步证实该项结论。

5.2 SIBO治疗与血糖控制相关性 郁立菲等^[33]对存在SIBO的糖尿病患者随机给予益生菌治疗1 wk, 治愈率为87.5%。Sajjad等^[50]研究结果表明非酒精性脂肪性肝病中SIBO阳性患者中

糖耐量异常高于SIBO阴性患者; 并且结果提示环丙沙星治疗后空腹胰岛素的水平较治疗前升高, 且胰岛素抵抗指数较前升高。然而, 另外一项meta分析^[15]的结果提示补充微生态制剂可降低2型糖尿病患者的HbA1c水平并改善胰岛素抵抗。这些研究结果均证实SIBO治疗后有益于糖尿病患者的血糖控制, 可能是糖尿病治疗的新靶点。

6 结语

糖尿病患者小肠细菌发生率较高, 其与糖尿病患者的胃肠道症状与自主神经病变的发生密切相关。抗生素和益生菌治疗有望使小肠细菌过生长得到改善。小肠细菌过生长改善后可显著改善糖尿病患者的胃肠道症状, 有利于血糖控制并且可改善胰岛素抵抗。为糖尿病患者的治疗带来了新的希望。然而其诊断标准不一, 且多数研究观察时间较短, 因此其远期疗效及安全性尚待更多的循证证据进一步证实。

7 参考文献

- 1 Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B, Aguas M, Iborra M, Garrigues V, Ponce J, Nos P. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13999-14003 [PMID: 25320539 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13999]
- 2 Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES, Abrahamsson H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808 [PMID: 17148502 DOI: 10.1136/gut.2006.108712]
- 3 Choi CH, Chang SK. Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 3-5 [PMID: 26717927 DOI: 10.5056/jnm15196]
- 4 Fialho A, Fialho A, Schenone A, Thota P, McCullough A, Shen B. Association between small intestinal bacterial overgrowth and deep vein thrombosis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; 4: 299-303 [PMID: 27044499 DOI: 10.1093/gastro/gow004]
- 5 王为, 周国华, 冷明芳, 冯海魄, 周红宇, 陈叶青. 酒精性肝病患者小肠细菌过度生长情况研究. *中华临床医师杂志(电子版)* 2009; 3: 1914-1917
- 6 Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014; 6: 5583-5599 [PMID: 25479248 DOI: 10.3390/nu6125583]
- 7 张爱青, 杨雪敏, 李韦, 吕宗舜. NAFLD 患者小肠细菌过度生长情况及双歧三联活菌胶囊的疗效. *山东医药* 2014; 54: 69-71
- 8 Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough AJ,

- Shen B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 159-165 [PMID: 27308646 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.iwg]
- 9 Faria M, Pavin EJ, Parisi MC, Lorena SL, Brunetto SQ, Ramos CD, Pavan CR, Mesquita MA. Delayed small intestinal transit in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus: investigation of the relationships with clinical features, gastric emptying, psychological distress, and nutritional parameters. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 32-38 [PMID: 23126582 DOI: 10.1089/dia.2012.0158]
- 10 Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, Orocecal Transit Time and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Type 2 Diabetic Patients: A Connection. *Indian J Clin Biochem* 2017; 32: 84-89 [PMID: 28149017 DOI: 10.1007/s12291-016-0569-6]
- 11 Fialho A, Fialho A, Thota P, McCullough A, Shen B. Higher visceral to subcutaneous fat ratio is associated with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 773-777 [PMID: 27282099 DOI: 10.1016/j.numecd.2016.04.007]
- 12 Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990 [PMID: 20572300 DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978]
- 13 Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]
- 14 Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-309 [PMID: 2295385 DOI: 10.1016/0016-5085(90)90818-L]
- 15 Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J, Villanueva D. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test. *Biomedica* 2007; 27: 325-332 [PMID: 18320098 DOI: 10.7705/biomedica.v27i3.195]
- 16 Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, Schmulson M, Valdovinos M, Zakko S, Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775-784 [PMID: 28323273 DOI: 10.1038/ajg.2017.46]
- 17 Rana SV, Sinha SK, Sharma S, Kaur H, Bhasin DK, Singh K. Effect of predominant methanogenic flora on outcome of lactose hydrogen breath test in controls and irritable bowel syndrome patients of north India. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1550-1554 [PMID: 19003533 DOI: 10.1007/s10620-008-0532-3]
- 18 郑家驹. 呼气氢试验临床应用与研究新进展. *中华消化杂志* 1999; 19: 51-52
- 19 Rana SV, Sinha SK, Sikander A, Bhasin DK, Singh K. Study of small intestinal bacterial overgrowth in North Indian patients with irritable bowel syndrome: a case control study. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 23-25 [PMID: 18564663]
- 20 Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 65-80 [PMID: 19026645 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080]
- 21 Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-15723 [PMID: 15505215 DOI: 10.1073/pnas.0407076101]
- 22 Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 59-71 [PMID: 24274865 DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.002]
- 23 Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006; 59: 1639-1650 [PMID: 16553872 DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05056.x]
- 24 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 25 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-1023 [PMID: 17183309 DOI: 10.1038/4441022a]
- 26 Erwin G, Zoetendal L, Antoon D L, Akkermans, Wilma M. Akkermans-van Vliet1, J. Arjan G. M. de Visser1 and Willem M. de Vos. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 129-134 [DOI: 10.1080/089106001750462669]
- 27 Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease. *Nutrients* 2016; 8: 202 [PMID: 27058556 DOI: 10.3390/nu8040202]
- 28 Grams J, Garvey WT. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 287-302 [PMID: 26627223 DOI: 10.1007/s13679-015-0155-x]
- 29 Prajapati B, Rajput P, Jena PK, Seshadri S. Investigation of Chitosan for Prevention of Diabetic Progression Through Gut Microbiota Alteration in Sugar Rich Diet Induced Diabetic Rats. *Curr Pharm Biotechnol* 2015; 17: 173-184 [PMID: 26511978 DOI: 10.2174/1389201017666151029110505]
- 30 Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073-1078 [PMID: 17189447 DOI: 10.1128/AEM.02340-06]
- 31 Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 289-298 [PMID: 25790817 DOI: 10.20452/pamw.2790]
- 32 Rana S, Bhansali A, Bhadada S, Sharma S, Kaur J, Singh K. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1115-1120 [PMID: 21770765 DOI: 10.1089/

■名词解释

小肠细菌过生长: 是指小肠内细菌总量增加、菌群发生改变、优势菌转化并引起消化吸收障碍等病理生理异常的综合征, 主要表现为腹胀、腹痛、腹泻等。

□ 同行评价

本文选题新颖, 符合目前研究热点。全文逻辑清晰, 具有较好的可读性和科学性。文献检索全面, 论述清楚, 层次合理, 尤其是近几年的新内容较为完善。并结合临床需要, 具有一定的理论与实践意义。

- 33 dia.2011.0078]
- 33 郁立菲, 徐克群, 薛乐宁. 小肠细菌过度生长与糖尿病的关系. 实用临床医药杂志 2014; 18: 172-173
- 34 Zietz B, Lock G, Straub RH, Braun B, Schölmerich J, Palitzsch KD. Small-bowel bacterial overgrowth in diabetic subjects is associated with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1200-1201 [PMID: 10937525 DOI: 10.2337/diacare.23.8.1200]
- 35 Ojetti V, Pitocco D, Scarpellini E, Zaccardi F, Scaldaferrì F, Gigante G, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 419-423 [PMID: 20085122]
- 36 Sarno S, Erasmus LP, Haslbeck M, Hölzl R. Orocaecal transit, bacterial overgrowth and hydrogen production in diabetes mellitus. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 490-496 [PMID: 8123897]
- 37 Adamska A, Nowak M, Piłaciński S, Araszkiewicz A, Litwinowicz M, Tomaszewska M, Wierusz-Wysocka B, Grzymisławski M, Zozulińska-Ziółkiewicz D. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 628-634 [PMID: 27535109 DOI: 10.20452/pamw.3501]
- 38 Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. *Compr Ther* 1994; 20: 523-530 [PMID: 7805370]
- 39 Björnsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1096-1104 [PMID: 7886397 DOI: 10.3109/00365529409094894]
- 40 Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001; 24: 371-381 [PMID: 11213895 DOI: 10.2337/diacare.24.2.371]
- 41 Ozturk NA, Gokturk HS, Demir M, Erdogan D, Unler GK, Gur G, Yilmaz U. The effect of autonomous neuropathy on bowel preparation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 1407-1412 [PMID: 19582466 DOI: 10.1007/s00384-009-0757-4]
- 42 Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996 [PMID: 11525701 DOI: 10.1001/archinte.161.16.1989]
- 43 Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, Bouhnik Y, Flourie B, Porokhov B, Ajzenberg C, Warnet A, Guillausseau PJ. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 24: 530-536 [PMID: 9932220]
- 44 Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925-934 [PMID: 24004101 DOI: 10.1111/apt.12479]
- 45 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Ojetti V, Roccarina D, Villita A, Fiore E, Flore R, Santoliquido A, Tondi P, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 111-116 [PMID: 19499846]
- 46 Furnari M, Parodi A, Gemignani L, Giannini EG, Marengo S, Savarino E, Assandri L, Fazio V, Bonfanti D, Inferrera S, Savarino V. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1000-1006 [PMID: 20937045 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04436.x]
- 47 Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani Sh, Radmanesh H, Esmaealzadeh S, Khalighi N. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)--a pilot study. *Indian J Med Res* 2014; 140: 604-608 [PMID: 25579140]
- 48 Siniewicz-Luzeńczyk K, Bik-Gawin A, Zeman K, Bąk-Romaniszyn L. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children. *Prz Gastroenterol* 2015; 10: 28-32 [PMID: 25960812 DOI: 10.5114/pg.2014.47494]
- 49 Frissora CL, Cash BD. Review article: the role of antibiotics vs. conventional pharmacotherapy in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1271-1281 [PMID: 17509095 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03313.x]
- 50 Sajjad A, Mottershead M, Syn WK, Jones R, Smith S, Nwokolo CU. Ciprofloxacin suppresses bacterial overgrowth, increases fasting insulin but does not correct low acylated ghrelin concentration in non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 291-299 [PMID: 16097995 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02562.x]

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值

王明友

王明友, 平湖市第一人民医院消化科 浙江省平湖市 314200

王明友, 副主任医师, 主要从事消化科疾病方向的研究.

作者贡献分布: 本文由王明友独立完成.

通讯作者: 王明友, 副主任医师, 314200, 浙江省平湖市三港路500号, 平湖市第一人民医院消化科. 3520743198@qq.com

收稿日期: 2017-07-04

修回日期: 2017-07-29

接受日期: 2017-08-14

在线出版日期: 2017-09-18

Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding

Ming-You Wang

Ming-You Wang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Pinghu, Pinghu 314200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ming-You Wang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Pinghu, 500 Sangang Road, Pinghu 314200, Zhejiang Province, China. 3520743198@qq.com

Received: 2017-07-04

Revised: 2017-07-29

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

Abstract

AIM

To evaluate the clinical value of degree of

varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding.

METHODS

The clinical data of 100 patients with cirrhosis complicated with gastroesophageal variceal rebleeding treated at the First People's Hospital of Pinghu were analyzed retrospectively. Among these patients, 56 had gastroesophageal variceal rebleeding (rebleeding group) and 44 did not have (non-rebleeding group). Univariate and multivariate analyses were performed on age, sex, course of disease, white blood cell (WBC) count, platelet (PLT) count, hemoglobin, alanine transaminase, aspartate transaminase, serum albumin (ALB), serum total bilirubin, serum creatinine, prothrombin time (PT), prothrombin activity (PTA), activated partial thromboplastin time, serum Na⁺ and K⁺ concentrations, degree of varices, and Child-Pugh score in the two groups. The degree of varices and Child-Pugh score were used to predict rebleeding of gastroesophageal varices by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The survival rate of patients with rebleeding was analyzed by Kaplan-Meier analysis.

RESULTS

Univariate analysis showed that there were significant differences in Child-Pugh score, WBC, PLT, ALB, PTA, PT, portal vein diameter and esophageal varices between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Child-Pugh score and degree of esophageal varices were

背景资料

肝硬化是内科常见疾病, 我国50%的肝硬化患者会发生食管胃静脉曲张, 而其中并发大出血的患者会约占1/3, 6 mo内再出血发生率可达60%左右, 再出血病死率可达30%-70%。因此准确预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血对降低出血风险、预防出血及改善预后具有重要意义。

同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科; 郝英霞, 主任医师, 保定市第一中心医院消化科; 祁兴顺, 主治医师, 沈阳军区总医院消化内科; 王魁, 副教授, 副主任医师, 扬州大学临床医学院, 苏北人民医院消化内科; 阳学风, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

研究背景

目前临床多采用Child评分、食管静脉曲张程度单独预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血, 对其联合预测的研究较少。

independent risk factors for rebleeding in patients with cirrhosis complicated with gastroesophageal varices ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of varices combined with Child-Pugh score in predicting cirrhosis was 0.784 ($P = 0.000$, 95% CI: 0.688-0.881). With a cut-off value of 20.05, the sensitivity was 0.839, and specificity was 0.750. Event-free survival rate was significantly lower in patients with a value > 20.05 than in those with a value ≤ 20.05 ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The degree of varices and Child-Pugh score are independent risk factors for rebleeding in patients with esophageal and gastric variceal bleeding. The combination of the degree of varices and Child-Pugh score is of certain practical value in predicting rebleeding and survival.

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

Key Words: Degree of varices; Child-Pugh score; Prediction; Gastroesophageal variceal bleeding; Rebleeding

Wang MY. Clinical value of degree of varices and Child-Pugh score in predicting rebleeding in patients with gastroesophageal variceal bleeding. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2387-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2387.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2387>

摘要

目的

探讨静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值。

方法

回顾性分析平湖市第一人民医院100例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血患者的临床资料, 其中56例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血(再出血组), 44例未并发食管胃静脉曲张破裂再出血(未出血组)。对2组患者年龄、性别、病程、白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、血红蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血清总胆红素、血肌酐、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、活化部分凝血活酶时间、血清 Na^+ 浓度、 K^+ 浓度、

静脉曲张程度、Child评分等基线资料进行单因素及多因素分析, 并绘制静脉曲张程度联合Child评分预测食管胃静脉曲张破裂再出血的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 采用Kaplan-Meier分析探讨食管胃静脉曲张破裂再出血无事件生存率。

结果

单因素分析结果显示, 2组Child评分、WBC、PLT、ALB、PTA、PT、门静脉内径、食管静脉曲张程度比较有显著差异($P < 0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示, Child评分、食管静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素($P < 0.05$)。静脉曲张程度联合Child评分预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 标准误为0.049, $P = 0.000$, 95%CI: 0.688-0.881, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750。最佳截断值 > 20.05 组的无事件生存率明显低于最佳截断值 ≤ 20.05 组($P < 0.05$)。

结论

静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 2者联合预测再出血一定应用价值。

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

关键词: 静脉曲张程度; Child评分; 预测; 食管胃静脉曲张破裂出血; 再出血

核心提要: 本文通过分析肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者的临床资料, 得出静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 对预测再出血及评估死亡风险有一定应用价值。

王明友. 静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2387-2393 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2387.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2387>

0 引言

肝硬化是内科常见疾病, 我国50%的肝硬化患者会发生食管胃静脉曲张, 而其中并发大出

血的患者会约占1/3, 6 mo内再出血发生率达到60%左右, 再出血病死率可达30%-70%^[1-3]. 因此准确预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血对降低出血风险、预防出血及改善预后具有重要意义. 有大量研究^[4-7]显示, 静脉曲张程度、Child评分与食管胃静脉曲张破裂再出血有关. 但临床对食管胃静脉曲张破裂再出血的预测价值方面的研究尚不完全, 故本次研究回顾性分析平湖市第一人民医院100例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者的临床资料, 探讨静脉曲张程度、Child评分预测食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的临床价值, 为临床工作提供一定依据. 现将结果报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2013-01/2015-01平湖市第一人民医院112例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血患者的临床资料, 其中7例临床资料不完整故予以排除, 5例中途退出研究. 对余下100例临床资料完整的患者进行分析, 6 mo内56例肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血(再出血组), 44例未并发食管胃静脉曲张破裂再出血(未出血组). 本研究经医院伦理委员会审查通过, 伦理委员会批号: 20121106. 本研究中男68例, 女32例; 年龄35-66岁, 平均年龄54.72岁±6.13岁; 病程1-9年, 平均病程4.49年±0.89年; Child评分5-13分, 平均评分8.65分±4.31分; 食管胃静脉曲张程度: 轻度42例, 中度36例, 重度22例.

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)符合肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血诊断标准^[8]; (2)年龄18-70岁; (3)临床资料完整. 排除标准: (1)严重脏器功能障碍; (2)合并恶性肿瘤; (3)合并HIV及其他病毒或细菌感染; (4)精神功能障碍; (5)中途因其他原因退出者.

1.2.2 食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血标准^[8]: 患者均经内镜治疗出血停止(硬化剂注射治愈22例, 套扎术治愈58例, 胃组织黏合剂注射治愈20例), 6 mo后, 有再发出血或黑便, 并且HB下降>20 g/L, 或者伴有低血容量性休克需输血者.

1.2.3 静脉曲张程度、Child评分标准: 肝功能Child评分标准^[9]依据有无肝性脑病及其严重程度、凝血酶原时间(prothrombin time,

PT)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、腹水5个指标进行评分, 分值范围5-15分. 内镜下所见食管静脉曲张的分级标准^[10]. 轻度: 食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲, 无红色征; 中度: 食管静脉曲张呈直线形、略有迂曲, 有红色征, 或者食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起, 无红色征; 重度: 食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起, 且有红色征, 或者食管静脉曲张呈串珠状、结节状或瘤状. 其中轻度对应1分, 中度对应2分, 重度对应3分.

1.2.4 检测: 入院即刻采集3 mL静脉血, 温浴0.5 h, 3000 r/min低速离心5 min, 转移上清液至EP管中, 放置于-80 °C冰箱备用; 采用美国杜邦Dimension AR生化分析仪检测白细胞(white blood cell, WBC)计数、血小板(platelet, PLT)计数、血红蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、ALB、TBil、血肌酐、凝血酶原时间PT、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT). 采用美国ACL-TOP型全自动血液凝固分析仪检测PT、PTA、APTT; 奥迪康AC9800全自动国产电解质分析仪检测Na⁺与K⁺浓度. 采用恩普彩超EMP-3000型超声诊断仪检测门静脉内径、脾静脉内径. 随访1年, 每周进行1次电话随访, 每个月进行1次门诊复查.

统计学处理 选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析 and 处理, 计数资料采取百分率(%)表示, 组间对比进行 χ^2 检验; 计量资料行mean±SD表示, 组间对比进行t值检验; 计量资料均采用Kolmogorov-Smirnov检验评价正态性, $P>0.05$ 提示数据呈正态分布; 单因素分析筛选出与肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的有关因素, 然后将 $P<0.05$ 的变量纳入Logistic多因素回归分析; 采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价食管胃静脉曲张破裂出血的预测价值, 确定最佳截断值; 采用Kaplan-Meier分析最佳截断值分界对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血无事件生存率的影响, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 2组基线比较 2组Child评分、WBC、

□相关报道
大量研究显示, 静脉曲张程度、Child评分与食管胃静脉曲张破裂再出血有关. 但临床对食管胃静脉曲张破裂再出血的预测价值方面的研究尚不完全.

应用要点
静脉曲张程度、Child评分联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血有一定应用价值,当高于最佳截断值20.05时,患者生存率逐渐降低,需引起临床重视。

表 1 2组基线资料比较

基线资料	再出血组(<i>n</i> = 56)	未出血组(<i>n</i> = 44)	<i>P</i> 值
年龄	54.13 ± 7.26	54.69 ± 6.97	0.698
性别(男/女)	44/12	34/10	0.876
病程(年)	4.53 ± 0.97	4.47 ± 0.86	0.748
Child评分	9.54 ± 2.26	6.86 ± 1.76	0.007
WBC($\times 10^9$ /L)	7.32 ± 1.86	6.10 ± 1.52	0.001
HB(g/L)	85.32 ± 23.16	90.13 ± 25.87	0.330
PLT($\times 10^9$ /L)	72.62 ± 36.25	97.51 ± 37.29	0.001
ALT(U/L)	34.12 ± 16.53	32.27 ± 15.16	0.566
AST(U/L)	70.52 ± 13.28	68.19 ± 12.54	0.374
ALB(g/L)	26.34 ± 1.95	30.25 ± 1.83	0.000
TBil(μ mol/L)	67.10 ± 21.57	60.35 ± 20.42	0.115
BUN(mmol/L)	7.16 ± 1.52	7.43 ± 1.39	0.362
Cr(μ mol/L)	80.12 ± 17.34	75.63 ± 16.35	0.191
APTT(S)	56.29 ± 9.53	54.12 ± 8.37	0.236
PT(S)	18.62 ± 4.26	15.10 ± 3.46	0.000
PTA(%)	47.26 ± 8.76	59.13 ± 8.87	0.000
Na ⁺ (mmol/L)	132.69 ± 63.57	134.30 ± 60.82	0.898
K ⁺ (mmol/L)	4.20 ± 0.86	4.11 ± 0.72	0.579
门静脉内径(mm)	13.97 ± 1.56	11.52 ± 1.72	0.000
脾静脉内径(mm)	10.05 ± 0.76	9.87 ± 0.82	0.259
食管胃静脉曲张程度 <i>n</i> (%)			0.011
轻度	23(54.76)	19(45.24)	
中度	15(41.67)	21(58.33)	
重度	18(81.82)	4(18.18)	

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; HB: 血红蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALB: 血清白蛋白; TBil: 血清总胆红素; BUN: 血尿互氮; Cr: 血肌酐; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; APTT: 活化部分凝血活酶时间。

PLT、ALB、PTA、PT、门静脉内径、食管静脉曲张程度比较有显著差异($P<0.05$); 2组其他基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 多因素分析 Logistic多因素回归分析结果显示, Child评分、食管静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素($P<0.05$, 表2)。

2.3 使用Logistic回归模型拟合Child评分、食管静脉曲张程度的联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的分析 建立Logistic回归模型: 以6 mo内是否并发食管胃静脉曲张破裂再出血分为2分类结局变量, Child评分、食管静脉曲张程度为类连续型协变量, 建立Logistic回归模型。Logistic方程各协变量 β 值见表2, 回归模型表达式为: $\text{pre} = -4.685 + 1.876 \times \text{Child评分} + 1.952 \times \text{食管静脉曲张程度}$ 。将各观察对象Child评分、食管静脉曲

张程度代入方程得到每个观察对象的pre值, 再以pre值为观察指标建立ROC曲线。如图1, Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 标准误为0.049, $P = 0.000$, 95%CI: 0.688-0.881, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750。

2.4 不同pre值无事件生存率的差异分析 按上述最佳截断值分组, Child评分联合食管静脉曲张程度pre值 >20.05 组无事件生存率明显低于pre值 ≤ 20.05 组(Log Rank $\chi^2 = 15.350$, $P = 0.000$, 图2)。

3 讨论
Child评分是临床上用于评估肝功能的常用方法, 其评分指标由有无肝性脑病及其严重程度、PT、ALB、TBil、腹水5个指标组成^[11,12],

表 2 多因素分析

变量		S.E	Wald	P值	OR	95%CI
Child评分	1.876	0.657	8.153	0.000	6.527	1.467-19.652
WBC	0.835	0.746	0.514	0.326	2.305	0.435-10.574
PLT	0.798	0.801	0.993	0.256	2.221	0.516-7.349
ALB	0.913	0.725	1.586	0.141	2.492	0.629-5.342
PT	0.876	0.691	1.607	0.137	2.654	0.767-3.698
PTA	0.957	0.765	1.565	0.145	2.604	0.610-2.976
门静脉内径	1.056	0.905	1.362	0.168	2.875	0.705-3.124
食管静脉曲张程度	1.952	0.763	6.545	0.000	7.043	1.359-16.579

WBC: 白细胞; PLT: 血小板; ALB: 血清白蛋白; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度。

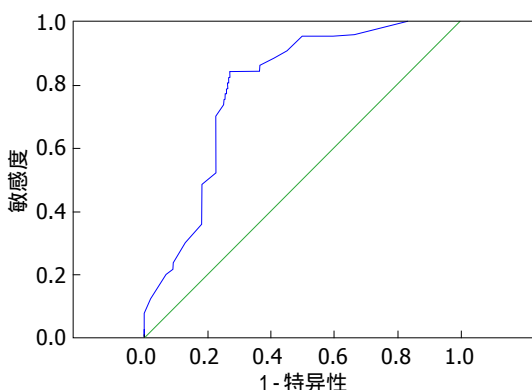


图 1 Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管静脉曲张破裂再出血的ROC曲线。

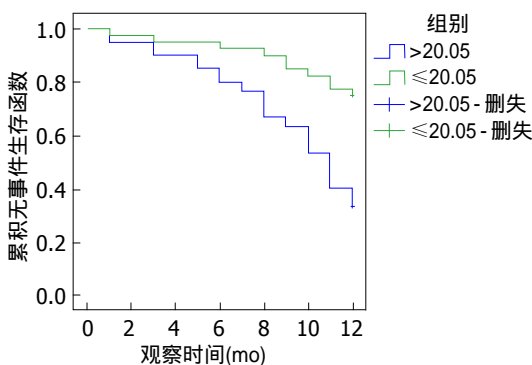


图 2 Child评分联合食管静脉曲张程度pre值对无事件生存率的影响。

其中单因素分析显示肝性脑病、TBil、腹水3个指标对比差异无显著性, PT、ALB对比差异有显著性, 经非条件Logistic多因素回归分析显示, PT、ALB并非肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 但5个指标综合在一起的Child评分是食管胃静脉曲张破裂出血的独立危险因素。肝脏具有合成凝血因子及灭活、去除凝血因子的作用, 当发生肝硬化

时, 肝实质细胞受到严重损害, 可降低肝脏合成及储备能力, 减少合成凝血因子, 还易引起外源性凝血功能障碍, 延长PT, 导致出血的发生^[13,14]。多数肝功能评分在7分以上的患者合并有腹水, 需反复输注ALB, 易影响血清ALB浓度, 且其半衰期约为19 d, 测定结果常存在一定波动^[15,16], 故不能真实反映肝脏合成功能。但Child评分包含5项指标, 可较为全面的评价肝功能状态, 对预测食管胃静脉曲张破裂出血有一定应用价值^[17]。梁文燕等^[18]研究也显示, Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的独立危险因素, 本次研究结果与之一致。

内窥镜检查是临床诊断食管胃静脉曲张破裂出血的金标准, 其可清晰地显示食管胃静脉曲张程度、黏膜色泽及范围^[19]。内镜下曲张静脉黏膜可表现为蚯蚓状, 主要呈红色, 观察到的红色征是曲张静脉血管壁脆弱部分, 由于长期受到高压影响, 患者静脉及食管壁均受到一定破坏^[20,21]。随着静脉曲张程度加重, 易增加食管内曲张静脉的表面积, 进而加重红色征程度, 造成食管狭窄, 加之食物摩擦及刺激可导致出血^[22-24]。本次研究显示, 食管胃静脉曲张程度是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 与叶营等^[25]研究结果相符。

屠军等^[26]研究也发现, Child评分是肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 且随着其评分增高, 肝硬化食管胃静脉曲张患者生存率逐渐降低。Li等^[27]研究发现, 食管静脉曲张程度是肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的独立危险因素, 可预测出血风险。目前临床多采用Child评分、食管静

名词解释

Child评分: 临床上用于评估肝功能的常用方法, 其评分指标由有无肝性脑病及其严重程度、血小板、血清白蛋白、血清总胆红素、腹水5个指标组成。

同行评价

本文有一定的创新性, 实验对照设计合理, 统计学处理方法使用恰当, 结论可靠。

静脉曲张程度单独预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血^[28,29], 对其联合预测的研究较少。本次研究通过Logistic回归模型拟合Child评分、食管静脉曲张程度的联合预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的结果显示, Child评分联合食管静脉曲张程度预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的ROC曲线下面积为0.784, 当最佳截断值为20.05时, 敏感度为0.839, 特异度为0.750, 对食管胃静脉曲张破裂再出血有一定预测价值。本次研究还显示, Child评分联合食管静脉曲张程度中高于最佳截断值的患者无事件生存率降低, 提示Child评分高、食管静脉曲张程度严重的患者死亡风险较高, 应引起临床重视。

总之, 静脉曲张程度、Child评分是肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的独立危险因素, 对预测再出血及评估死亡风险有一定应用价值, 值得在临床推广使用。

4 参考文献

- 1 施海燕, 许敏, 邓浩辉, 陈锦, 高洪波, 张舒眉, 廖宝林. 脾脏硬度与接受抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张的关系. 实用医学杂志 2015; 31: 1057-1060
- 2 王万鹏, 冯静, 许蕾, 高海英, 贾德兴. 肝炎肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张破裂出血的预测指标研究. 中国全科医学 2015; 18: 2676-2679
- 3 李福, 张敏, 刘南, 李亚男, 许帅. 经胃镜注射硬化剂联合组织黏合剂治疗肝硬化胃底静脉曲张患者的临床研究. 国际消化病杂志 2015; 35: 150-152
- 4 Abdel-Aal AK, Dawoud N, Moustafa AS, Hamed MF, Saddekni S. Percutaneous Transhepatic Embolization of Bleeding Rectal Varices Using A New Embolic And Sclerotic Mixture Augmented By Amplatzer Vascular Plug 2. *J Radiol Case Rep* 2016; 10: 44-51 [PMID: 27761198 DOI: 10.3941/jrcr.v10i9.2580]
- 5 欧锦溪, 朱志华, 郑华银. 内镜套扎术在治疗食管静脉曲张破裂出血中的临床应用价值. 中国临床新医学 2013; 6: 798-801
- 6 Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Ferko MR, Dovhan' IuP, Tolopko Sla. New possibilities of Doppler flowmetric ultrasound diagnosis of portal hypertension complicated with varicose veins of the esophagus and bleeding prediction. *Lik Sprava* 2013; (8): 74-79 [PMID: 25726680]
- 7 孙树申, 向慧玲, 刘芳, 杜绍山. 瞬时弹性成像技术对慢性肝病患者肝硬化程度及食管胃底静脉曲张破裂出血的预测研究. 中国全科医学 2015; 18: 4147-4152
- 8 彭颖, 祁兴顺, 郭晓钟. 2015年Baveno 共识: 门静脉高压的风险分层及个体化管理. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1202-1207
- 9 施伦波. 肝硬化患者肝功能Child-Pugh分级与血小板参数及凝血指标变化的临床相关性探究. 中华全科医学 2015; 13: 941-943
- 10 程留芳, 令狐恩强, 王志强. 食管静脉曲张硬化与结扎硬化治疗食管静脉曲张的对照研究. 中华消化内镜杂志 2001; 18: 213-215
- 11 曲凯, 刘昌. 脾切除联合冠腔分流术治疗门静脉高压症的临床疗效. 中华消化外科杂志 2016; 15: 668-673
- 12 韩秀国, 马宽生, 夏锋. 肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期肝衰竭和死亡的相关因素分析. 中华消化外科杂志 2016; 15: 605-614
- 13 王志刚, 李玲. 凝血和血脂检测在肝硬化中的临床意义. 标记免疫分析与临床 2014; 21: 214-215
- 14 张海平, 林军. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4991-4995
- 15 张小军, 郭艳, 朱祈锋. 食管胃底静脉曲张破裂出血在肝硬化患者中的相关因素分析. 山西医药杂志 2016; 45: 1865-1867
- 16 鲍淑银, 汤鸿雁. 肝硬化患者血清AST/ALT及ALB/ChE比值与肝功能关系. 现代仪器与医疗 2016; 22: 100-102
- 17 Oh SH, Kim SJ, Rhee KW, Kim KM. Endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric varices in children. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2719-2724 [PMID: 25759541 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2719]
- 18 梁文燕, 李鹏, 冀明, 张澍田. 食管胃底静脉曲张内镜下套扎及组织胶注射术后早期再出血的危险因素分析. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 541-544
- 19 姜诚, 袁强, 张金卷, 舒桂明, 卢诚军, 孙伟, 王毅军, 杜智. 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜治疗后再手术74例的临床分析. 腹部外科 2016; 29: 183-186
- 20 周年兰, 张明娟, 王强, 龙爱华, 向晓星. 内镜下套扎、硬化剂及组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的近期疗效观察. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 628-630
- 21 蔡金伟, 周应生, Cai JW, Zhou YS. 组织胶内镜注射联合套扎法治疗重度食管胃底静脉曲张. 中国组织工程研究 2015; 19: 1894-1898
- 22 刘博, 刘迎娣, 孙国辉, 江华, 王娟. 肝癌合并食管胃静脉曲张破裂出血的内镜治疗. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 49-51
- 23 Mostafa EF, Mohammad AN. Incidence and predictors of rebleeding after band ligation of oesophageal varices. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 135-141 [PMID: 25499212 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.10.002.]
- 24 姚飞, 万荣, 李凯. 三腔二囊管辅助急诊内镜下治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床研究. 中国内镜杂志 2016; 22: 57-60
- 25 叶营, 孙相钊, 蔡春调, 张俐, 莫如聪. 内镜联合药物诊治肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及再出血危险因素研究. 海南医学 2017; 28: 374-378
- 26 屠军, 陈金联, 朱金水. Child-Pugh评分对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预后风险因素的临床评估. 临床消化病杂志 2016; 28: 39-42
- 27 Li Z, Zhao Q. The influence of the typing of portal vein tumor thrombosis on the esophageal-gastro variceal degree and rupturing hemorrhage. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 2587-2591 [PMID: 22709876 DOI: 10.5754/hge12264]
- 28 戴晏平, 高青. 规范化内镜治疗肝硬化食管静脉曲张出血的预后分析. 中华肝脏病杂志 2017; 25: 195-199
- 29 Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich

A, Rössle M, Panther E, Wiest R, Caca K, Hoffmeister A, Lutz H, Schoo R, Lorenzen H, Trebicka J, Appenrodt B, Schepke M, Fimmers R; German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding. Prevention of Rebleeding From

Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015; 149: 660-668.e1 [PMID: 25989386 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.011]

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



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. 对新方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫

背景资料

急性结石梗阻性胆管炎多由胆总管结石梗阻致胆汁排泄受阻、淤积、继发胆道细菌感染引起。常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)是内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)取石术后常用的胆管置管引流减压技术。但常出现鼻胆管阻塞影响引流及治疗效果。术后如何保证充分、有效地胆道减压, 减少术后相关并发症的发生、减少结石残留与复发等问题已成为当今临床研究热点。

同行评议者

冯志杰, 博士, 教授, 河北医科大学第二医院内科学(消化); 韩双印, 博士, 郑州大学人民医院消化内科; 王劲, 博士, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科; 朱明莉, 山东威海市文登中心医院消化科

金雷, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫, 湖北省第三人民医院消化内科 湖北省武汉市 430000

戴萌, 中国人民解放军武汉总医院消化内科 湖北省武汉市 430000

金雷, 主治医师, 主要从事胆胰疾病内镜治疗与临床的研究。

作者贡献分布: 金雷与戴萌对此文所作贡献均等; 课题设计、数据分析及论文写作由金雷与戴萌完成; 病例选择、临床资料整理由金雷、戴萌、顿珊珊、吴娟及李蜀豫完成。

通讯作者: 戴萌, 主治医师, 430000, 湖北省武汉市武珞路627号, 中国人民解放军武汉总医院消化内科。
85997828@qq.com
电话: 027-50772037

收稿日期: 2017-07-03
修回日期: 2017-08-02
接受日期: 2017-08-14
在线出版日期: 2017-09-18

Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography

Lei Jin, Meng Dai, Shan-Shan Dun, Juan Wu, Shu-Yu Li

Lei Jin, Shan-Shan Dun, Juan Wu, Shu-Yu Li, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Meng Dai, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Correspondence to: Meng Dai, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Wuhan General Hospital of Chinese PLA, 627 Wuluo Road, Wuhan 430000, Hubei Province, China. 85997828@qq.com

Received: 2017-07-03

Revised: 2017-08-02

Accepted: 2017-08-14

Published online: 2017-09-18

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in the management of acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

METHODS

One hundred and eighty patients with acute obstructive cholangitis treated by ERCP were randomly divided into a control group and an experimental group. The control group was treated by conventional endoscopic nasobiliary drainage (ENBD), while the experimental group was treated by ENBD with continuous negative pressure. The efficacy and safety were then compared between the two groups.

RESULTS

There was no significant difference in gender, age, or underlying disease between the two groups ($P > 0.05$). All cases were operated successfully. The total amounts of biliary drainage at 24 h, 48 h, and 72 h after ERCP were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum total bilirubin and direct bilirubin at 24 h and 72 h after ERCP were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of C-reactive protein, procalcitonin, TNF- α , and

IL-10 at 24 h and 72 h after ERCP in patients without post-ERCP pancreatitis (PEP) and hyperamylasemia were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum amylase at 2 h and 24 h after ERCP were significantly lower in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of PEP and hyperamylasemia in the experimental group (6.67%, 6/90; 10%, 9/90) were significantly lower than those in the control group (11.1%, 10/90; 17.18%, 16/90) ($P < 0.05$). Severe PEP did not occur in either group.

CONCLUSION

ENBD with negative pressure suction in patients with acute obstructive cholangitis after ERCP can effectively alleviate cholangitis and reduce the incidence of PEP and hyperamylasemia.

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

Key Words: Acute obstructive cholangitis; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Endoscopic nasobiliary drainage; Negative pressure; Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis

Jin L, Dai M, Dun SS, Wu J, Li SY. Efficacy of negative pressure nasobiliary drainage in acute obstructive cholangitis after endoscopic retrograde cholangiography. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2394-2400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2394>

摘要

目的

评价急性梗阻性胆管炎经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后鼻胆管负压引流疗效及意义。

方法

选取180例急性结石性胆管炎患者行ERCP治疗, 术后随机分为对照组及试验组; 对照组行常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD), 试验组行ENBD负压引流, 观察比较2组患者术后不同时刻各项监测指标的差异。

结果

2组患者的性别、年龄、基础疾病等差

异无统计学意义($P > 0.05$)。 (1)术后24、48、72 h试验组胆汁总引流量均显著高于对照组($P < 0.05$); (2)术后24、72 h试验组血清总胆红素、直接胆红素显著低于对照组($P < 0.05$)。未出现术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)及高淀粉酶血症患者中, 试验组C反应蛋白、降钙素原、肿瘤坏死因子- α 、白介素-10水平显著低于对照组($P < 0.05$); (3)术后2、24 h试验组血清淀粉酶水平显著低于对照组($P < 0.05$); 试验组术后胰腺炎PEP及高淀粉酶血症发生率(6.67%, 6/90; 10%, 9/90)显著低于对照组(11.1%, 10/90; 17.18%, 16/90)($P < 0.05$)。2组患者术后均出现未出现重症胰腺炎。

结论

急性梗阻性胆管炎ERCP术后负压ENBD引流疗效确切, 能更有效减轻胆管炎症, 降低PEP及高淀粉酶血症的发生率, 值得临床推广。

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

关键词: 急性梗阻性胆管炎; 内镜逆行胰胆管造影术; 鼻胆管引流; 负压; 术后胰腺炎

核心提要: 内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术、常规鼻胆管引流术已成为临床治疗急性结石梗阻性胆管炎的主要手段之一, 但术后常因多种原因导致阻塞鼻胆管, 导致引流不畅, 影响疾病转归。本研究通过ERCP术后鼻胆管持续负压引流更有效引流胆汁, 减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率, 且操作简便, 疗效更优。

金雷, 戴萌, 顿珊珊, 吴娟, 李蜀豫. 鼻胆管负压引流在急性梗阻性胆管炎ERCP术后的疗效评价. *世界华人消化杂志* 2017; 25(26): 2394-2400 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2394.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i26.2394>

0 引言

随着生活习惯及饮食结构的改变, 胆总管结石所致急性梗阻性胆管炎已成为临床常见胆道疾病, 其发病率呈逐年增高趋势^[1]。胆总管结石造成胆道梗阻、胆汁淤积、细菌逆行感染, 可进展为急性化脓性胆管炎、感染性

研究前沿

如何有效降低ERCP术后并发症[如术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、胆管炎、结石复发等]、提高疾病治愈率一直是国内外临床研究关注的热点。目前预防并发症发生, 常采用ENBD、ERBD、预防性置入胰管支架、非甾体抗炎药使用等多种措施。因此, 对于治疗性ERCP的患者中寻找一种高效、经济、安全的措施即能提高治疗效果, 又可减少并发症的发生已成为研究的焦点, 且国内各个医疗中心对ERCP术后是否给予鼻胆管持续负压引流尚未达成共识。

□ 相关报道

ERCP联合内镜下十二指肠乳头括约肌切开术可在取石基础上发挥一定胆道减压、胆汁引流作用,减轻患者黄疸症状,但引流方式的不同对减黄效果的影响较大。目前,临床研究已证实ENBD是ERCP术后一种安全有效的方法。已有部分临床研究发现ENBD负压引流,能充分引流胆汁,降低胆道压力,减轻胆道炎症,减轻ERCP术后腹痛,缩短住院时间。但此技术能否降低PEP发生率,研究甚少,鲜有文献报道。

休克甚至多脏器功能障碍,危及生命^[2]。内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)自1968年问世以来,随着内镜操作技术的发展及治疗附件的完善,现已成为治疗胆胰疾病的重要手段之一^[3]。但作为高风险、侵入性医疗操作,ERCP可致较严重的并发症^[4,5],如术后胰腺炎(Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)、胆管炎等。术后如何保证充分、有效地胆道减压、减少相关并发症的发生、减少结石残留与复发等问题已成为当今临床研究热点。已有研究^[6-8]显示,ERCP术后常规鼻胆管引流术(Endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)效果良好,尤其对于合并胆管炎、胆道高压者,能迅速有效解除胆道梗阻、减轻胆管内炎症、降低血清胆红素水平,降低PEP的发生率。但此类研究中鼻胆管多为常规引流方式,极易出现鼻胆管易阻塞,而反复经鼻胆管冲洗胆道存在加重胆道感染的风险。ERCP术后ENBD负压引流临床疗效如何有待进一步评估。

本研究旨在评价ERCP术后鼻胆管持续低负压引流对急性梗阻性胆管炎的血清胆红素、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10(IL-10)水平以及PEP、高淀粉酶血症发生率的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2013-10/2015-10入住湖北省第三人民医院消化科、中国人民解放军武汉总医院消化科拟行ERCP治疗的胆总管结石并急性梗阻性胆管炎患者。入选标准: 年龄18-75岁; ERCP术前完善磁共振胰胆管成像明确胆总管结石(结石直径 <1.5 cm)诊断; 术前白细胞计数、中性粒细胞计数及其比例升高, CRP、PCT升高, 血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)及直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)水平均明显升高, 血清淀粉酶正常。排除标准: (1)存在ERCP治疗禁忌证; (2)合并恶性胆道梗阻者; (3)术前合并血清淀粉酶异常或合并急性慢性胰腺炎、胰腺肿瘤等者; (4)妊娠及哺乳期患者; (5)术后出现严重出血及穿孔者; (6)术中插

管导丝进入胰管超过5次以上者、术中放置胰管塑料支架者; (7)肝硬化合并食管胃底静脉曲张者。本研究已经上述2家医院伦理委员会审批通过, 所有入选患者术前均签署知情同意书。

1.1.2 设备及附件: 内窥镜主机系统(Olympus CV-260)、十二指肠镜(Olympus JF-260V)、高频电发生器(ERBE VIO200s)。附件: 三腔括约肌切开刀(COOK TRI-25M)、斑马导丝(COOK METII-35-480)、球囊扩张导管(COOK QBD-6*3)、7Fr鼻胆引流管(COOK ENBD-7-NAG-C直头/ENBD-7-LIGUORY-C弯头)、一次性使用硅胶引流球(中国江扬200 mL)。检测仪器: 全自动电化学发光分析仪(罗氏E170)、免疫定量分析仪(基蛋生物FIA8600)、酶标仪(BioTek ELx-800)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 术前禁食水8 h。如无禁忌证, 术前肌肉注射盐酸哌替啶注射液100 mg、地西洋注射液10 mg、注射用山莨菪碱10 mg。所有入组患者按ERCP标准操作规程完成, 术式为“ERCP+内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)/EPBD+取石+ENBD”。全部ERCP由2位经验丰富内镜医师操作完成, 其中乳头插管不超过15 min, 导丝进入胰管次数不超过5次。插管成功以后, 先回抽患者的胆汁2-3 mL, 之后注入造影剂胆道显影; 后续行EST或EPBD, 取石结束后按试验设计, 鼻胆管分别接一次性引流袋行常规引流或接一次性负压引流球行负压引流。所有患者术前术后均未给予呋喃唑酮或双氯芬酸钠栓剂纳肛, 术后常规禁食24 h, 术后24 h内均给予抗感染、补液治疗。

1.2.2 观察指标: 记录2组患者以下指标: (1)术后24、48、72 h鼻胆管胆汁总引流量; (2)术后24、72 h的TBIL、DBIL、CRP、PCT、TNF- α 、IL-10水平; (3)术后2、24 h血清淀粉酶水平及PEP、高淀粉酶血症例数及发生率。参照国际公认的Cotton标准^[9]PEP定义为ERCP术后出现胰腺炎相关的持续性痛并持续至少24 h以上, 且血清淀粉酶超过正常上限的3倍。ERCP术后高淀粉酶血症定义为: ERCP术后24 h血清淀粉酶超过正常范围上限时, 并无其他PEP的症状(腹痛等)。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理

表 1 2组患者临床资料基线比较 (mean \pm SD, $n = 90$)

分组	性别 (男/女)	年龄 (岁)	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)		血清淀粉酶(U/L)
								TBIL	DBIL	
对照组	39/51	57.3 \pm 16.9	12.45 \pm 6.37	75.87 \pm 19.74	4.18 \pm 3.74	87.36 \pm 9.46	74.83 \pm 8.24	191.49 \pm 80.54	132.14 \pm 36.41	69.4 \pm 30.2
试验组	41/49	58.6 \pm 14.5	13.18 \pm 5.53	67.36 \pm 26.28	5.54 \pm 4.46	91.24 \pm 7.23	78.05 \pm 6.73	188.17 \pm 81.44	131.05 \pm 38.76	65.4 \pm 31.5
<i>P</i> 值	0.732	0.648	0.473	0.273	0.314	0.497	0.324	0.832	0.637	0.332

表 2 术后2组患者不同时间鼻胆管胆汁引流量比较 (mean \pm SD, $n = 90$)

分组	术后24 h总引流量	术后48 h总引流量	术后72 h总引流量
对照组	187.84 \pm 64.22	531.84 \pm 61.38	887.32 \pm 65.21
试验组	296.74 \pm 62.67 ^a	764.38 \pm 64.21 ^a	1166.17 \pm 61.77 ^a
<i>P</i> 值	0.027	0.018	0.013

^a $P < 0.05$, vs 对照组.表 3 术后2组患者不同时间血清胆红素变化比较 (mean \pm SD, $n = 90$)

分组	术后24 h血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)		术后72 h血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)	
	TBIL	DBIL	TBIL	DBIL
对照组	132.47 \pm 60.32	95.34 \pm 46.81	76.47 \pm 18.54	41.17 \pm 12.38
试验组	114.53 \pm 71.44 ^a	83.29 \pm 47.65 ^a	48.67 \pm 13.53 ^a	27.73 \pm 11.26 ^a
<i>P</i> 值	0.034	0.029	0.017	0.023

^a $P < 0.05$, vs 对照组.

数据, 计量资料以均数 \pm 标准差表示, 计量资料组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率(%)表示, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 基本资料 2所医院共纳入患者180例; 其中男性80例, 女性100例. 按随机数表法分组, 分为对照组(常规ENBD)及试验组(负压ENBD), 每组90例. 其中对照组男性39例, 女性51例, 平均年龄 57.3 ± 16.9 岁; 试验组男性41例, 女性49例, 平均年龄 58.6 ± 14.5 岁. 2组患者年龄、性别、基础疾病、插管次数、EST、EPBD等因素比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 可排除这些因素对本试验的影响, 具有可比性(表1).

2.2 术后胆汁引流量 比较2组患者ERCP术后24、48、72 h胆汁总引流量, 结果显示试验组术后各时间点胆汁总引流量均高于对照组, 且差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2).

2.3 术后TBIL、DBIL、CRP、PCT、TNF- α 、IL-10变化 比较2组患者术后24、72 h TBIL、DBIL及未出现PEP及高淀粉酶血症患者的CRP、PCT结果显示, 试验组2个时间点胆红素水平TBIL、DBI以及炎症反应指标CRP、PCT及TNF- α 、IL-10等指标水平, 均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 表3, 4).

2.4 术后血清淀粉酶水平及PEP、高淀粉酶血症发生率 比较2组患者术后2、24 h血清淀粉酶水平、PEP及高淀粉酶血症发生率显示, 试验组2个时间点血清淀粉酶水平均显著低于对照组($P < 0.05$). 试验组PEP、高淀粉酶血症发生率分别为6.67%(6/90)、10%(9/90)显著低于对照组的PEP、高淀粉酶血症发生率11.11%(10/90)、17.18%(16/90)($P < 0.05$, 表5).

3 讨论

当前, ERCP已经成为治疗胆总管结石不可或缺的手段之一^[10]. 虽然随着ERCP技术的成熟,

创新点

本研究通过将鼻胆管持续低负压引流, 并在ERCP术后设置不同时间点观测试验组胆汁总引流量、血清总胆红素、直接胆红素水平下降程度、炎症指标C反应蛋白、降钙素原及炎症因子肿瘤坏死因子- α 、白介素-10水平以及血清淀粉酶水平、术后高淀粉酶血症及PEP发生率均明显优于对照组, 达到了减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率的预期目标.

应用要点

一次性负压吸引装置是临床常用材料,鼻胆管持续低负压引流的治疗方法操作简单易行、安全性高,本文研究结果表明,此方法有利于减轻胆道炎症,促进术后胆红素下降,降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率疗效明确,有较高的临床指导意义。

表 4 术后未出现PEP及高淀粉酶血症患者不同时间CRP、PCT、TNF-α、IL-10的比较 (mean ± SD)

分组	n	术后24 h				术后72 h			
		CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
对照组	64	59.38 ± 22.76	3.35 ± 2.34	69.54 ± 4.22	62.83 ± 8.24	29.61 ± 17.64	1.06 ± 0.82	45.86 ± 6.94	49.29 ± 7.31
试验组	75	41.38 ± 16.32 ^a	2.57 ± 1.41 ^a	57.71 ± 6.73 ^a	55.47 ± 7.23 ^a	18.59 ± 12.38 ^a	0.87 ± 0.69 ^a	33.54 ± 8.73 ^a	38.75 ± 8.49 ^a
P值		0.029	0.038	0.032	0.043	0.025	0.041	0.031	0.029

^aP<0.05, vs 对照组.

表 5 术后患者血清淀粉酶水平及高淀粉酶血症、PEP发生率比较 (mean ± SD, n = 90)

分组	血清淀粉酶(U/L)		高淀粉酶血症	PEP
	术后2 h	术后24 h		
对照组	271.8 ± 113.7	345.5 ± 102.2	16(17.78%)	10(11.11%)
试验组	177.6 ± 75.3 ^a	227.3 ± 93.2 ^a	9(10%) ^a	6(6.67%) ^a
P值	0.019	0.013	0.027	0.032

^aP<0.05, vs 对照组.

其术后并发症的发生率明显降低。但ERCP治疗面临的问题是即能及时有效解除胆道梗阻。减轻胆道炎症,又避免ERCP严重并发症^[11-13],如PEP、急性胆管炎的发生。ENBD现已成为ERCP术后常规胆管引流减压技术^[14]。然而,胆道残留微结石、胆泥以及脓性胆汁却极易导致鼻胆管阻塞影响引流效果。若为保持鼻胆管引流通畅,临床上常行鼻胆管正压冲洗,但冲洗的速度及压力及不易控制。胆汁正常分泌状态下,肝内胆管的压力是12-15 cmH₂O,肝外胆管内压力为10-15 cmH₂O。目前国内外研究^[15-17]发现是当胆道内压力超过20-30 cmH₂O即可破坏胆血屏障,肝脏的防御机制将受限,胆汁分泌将受到抑制,极易发生或加重胆道炎症反应。因此,如何保持鼻胆管持续通畅、有效引流是胆道减压、控制胆道感染、预防PEP发生的关键。持续负压引流则是临床上保持引流通畅一种常用治疗手段。

本研究通过连接负压引流装置实现鼻胆管持续低负压引流,术后设置多个时间点观察发现试验组胆汁总引流量均明显高于对照组,TBIL、DBIL水平下降程度优于对照组,炎症指标CRP、PCT、TNF-α、IL-10明显低于对照组,提示鼻胆管持续低负压引流能够更加高

效的引流胆汁,减轻胆道炎症,促进黄疸的消退,效果更佳。急性结石梗阻性胆管炎患者,胆汁淤积常伴有大量胆泥并混有较多黏稠脓性分泌物,若采用常规ENBD引流通过虹吸的原理引流脓性胆汁,尤其是在术后72 h内发生极易因胆道内细碎的胆泥和絮状的高黏性脓性分泌物阻塞鼻胆管,影响转归。鼻胆管持续低负压引流可能机制:在胆道与体外形成压力梯度,使胆道内压力高于体外,及时、高效地引流胆汁,促进胆汁分泌并增加流速,避免鼻胆管内壁上发生沉积或淤积,保持引流通畅,胆汁引流量更大,避免的脓性胆汁的聚集,有效减轻了胆道炎症的程度,促进胆红素TBIL、DBIL水平下降。

CRP、PCT为常用细菌感染急性期反应蛋白,TNF-α是在机体极其重要的促炎因子,IL-10是维持炎症因子平衡的重要的负调节机理的抗炎因子之一,可有效反映即急性胆管炎的胆道炎症反应程度,并能够快速、动态地反映感染严重程度及抗感染效价。采用持续负压引流后,在短时间内大量引流胆汁,抑制肠内细菌繁殖与内毒素的产生,避免梗阻性黄疸患者的细菌移位,促进紊乱的炎症细胞因子水平下降,即术后炎症指标CRP、PCT、IL-10、

TNF- α 明显降低, 有利于机体免疫力的增强。此外, 还可减少鼻胆管正压冲洗所致的胆道逆行感染的风险。钱国英等^[18]研究发现ERCP术后ENBD最佳引流负压为-1(-5)kPa, 在此低负压范围内能提高患者鼻胆管引流舒适度, 每日胆汁引流量更高, 引流管阻塞率更低, 明显提高鼻胆管引流通畅度。

另一方面, 术后试验组2个时间点血清淀粉酶水平、高淀粉酶血症及PEP发生率均明显低于对照组。PEP的发生多与ERCP引起的乳头水肿或Oddis括约肌痉挛所致的胰管引流障碍相关^[12]。ERCP术后鼻胆管持续低负压可减轻Oddis括约肌水肿或痉挛对胆汁引流的影响, 有利于胰液、胆汁的排泄, 减轻ERCP术后胆管、胰管内的压力, 从而减少造影剂、胆汁反流入胰管, 减少胰胆管括约肌损伤和痉挛等诱发PEP的不利因素, 从而减少PEP、高淀粉酶血症的发生。

总之, 在急性结石梗阻性胆管炎患者ERCP术后行鼻胆管持续低负压引流能更有效引流胆汁, 减轻胆道炎症, 促进术后胆红素下降, 降低PEP及高淀粉酶血症发生率, 且操作简便, 疗效更优, 值得临床推广。

4 参考文献

- Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Windsor JA, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Higuchi R, Gabata T, Hata J, Gomi H, Dervenis C, Lau WY, Belli G, Kim MH, Hilvano SC, Yamashita Y. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 8-23 [PMID: 23307004 DOI: 10.1007/s00534-012-0564-0]
- Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Yokoe M, Kimura Y, Tsuyuguchi T, Itoi T, Yoshida M, Miura F, Yamashita Y, Okamoto K, Gabata T, Hata J, Higuchi R, Windsor JA, Bornman PC, Fan ST, Singh H, de Santibanes E, Gomi H, Kusachi S, Murata A, Chen XP, Jagannath P, Lee S, Padbury R, Chen MF, Dervenis C, Chan AC, Supe AN, Liao KH, Kim MH, Kim SW; Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 24-34 [PMID: 23307001 DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3]
- Ramchandani M, Pal P, Reddy DN. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones. *Dig Endosc* 2017; 29 Suppl 2: 78-87 [PMID: 28425658 DOI: 10.1111/den.12848]
- 中国医学会儿消化内镜分会ERCP学组, 胡冰, 麻树人等. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 113-118
- ASGE Standards of Practice Committee., Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Eloubeidi MA, Fanelli RD, Faulx AL, Gurudu SR, Kothari S, Lightdale JR, Qumseya BJ, Shaikat A, Wang A, Wani SB, Yang J, DeWitt JM. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 32-47 [PMID: 27546389 DOI: 10.1016/j.gie.2005.04.015]
- Isayama H, Yasuda I, Tan D. Current strategies for endoscopic management of acute cholangitis. *Dig Endosc* 2017; 29 Suppl 2: 70-77 [PMID: 28425650 DOI: 10.1111/den.12805]
- Zhang RL, Cheng L, Cai XB, Zhao H, Zhu F, Wan XJ. Comparison of the safety and effectiveness of endoscopic biliary decompression by nasobiliary catheter and plastic stent placement in acute obstructive cholangitis. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13823 [PMID: 23832310 DOI: 10.4414/smw.2013.13823.]
- Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503-515 [PMID: 20506068 DOI: 10.1055/s-0029-1244208]
- Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393 [PMID: 2070995 DOI: 10.1016/S0016-5107(91)70740-2]
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016; 65: 146-181 [PMID: 27085810 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.]
- Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 32-40 [PMID: 25406464 DOI: 10.1093/gastro/gou083]
- Sahakian AB, Buxbaum JL, Van Dam J. Prevention and management of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2014; 15: 544-551 [PMID: 25435569 DOI: 10.6092/1590-8577/2853]
- Bai Y, Gao F, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot prevent endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced cholangitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2009; 38: 126-130 [PMID: 19238021 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318189f6d]
- Yang J, Peng JY, Pang EJ, Chen W. Efficacy of endoscopic nasobiliary drainage for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and cholangitis after repeated clearance of common bile duct stones: experience from a Chinese center. *Dig Endosc* 2013; 25: 453-458 [PMID: 23363031 DOI: 10.1111/den.12013]
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J*

□ 同行评价

本文通过对比ERCP术后, 鼻胆管常规引流及负压引流的效果的不同得出负压引流能有效减轻胆道炎症程度, 促进血清胆红素水平下降, 降低术后胰腺炎及高淀粉酶血症发生率, 疗效更佳的结论, 有一定的临床意义。

- Surg* 2017; 87: 554-559 [PMID: 28337833 DOI: 10.1111/ans.13981]
- 16 郭智慧, 周丹, 彭阳, 李静, 邢同印. 鼻胆管引流不畅的原因分析. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 290-291
- 17 张诚, 杨玉龙, 林美举, 史力军, 张洪威. ENBD术后鼻胆管冲洗的临床价值. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 323-325
- 18 钱国英, 周明娟, 蒋婉英, 杜晓燕, 王芳, 边菊文, 赵颖, 陈炯君, 徐锦霞. ERCP术后ENBD负压引流最佳压力值的研究. *中国现代护理杂志* 2016; 22: 226-229

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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)

全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇

崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 郑智勇, 解放军福州总医院病理科
福建省福州市 350025

崔艳梅, 福建中医药大学附属人民医院病理科 福建省
福州市 350025

刘建强, 解放军福州总医院消化内科 福建省福州市 350025

崔艳梅, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤病理的研究.

作者贡献分布: 课题设计与论文写作由崔艳梅与郑智勇完成;
技术操作由崔艳梅、刘伟、吴在增及刘建强完成; 数据分析
由崔艳梅完成.

通讯作者: 郑智勇, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 350025,
福建省福州市西二环北路156号, 解放军福州总医院病理科.
768203566@qq.com
电话: 0591-83717703

收稿日期: 2017-06-05

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-18

Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens

Yan-Mei Cui, Wei Liu, Zai-Zeng Wu, Jian-Qiang Liu,
Zhi-Yong Zheng

Yan-Mei Cui, Wei Liu, Zai-Zeng Wu, Zhi-Yong Zheng,
Department of Pathology, Fuzhou General Hospital,
Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Yan-Mei Cui, Department of Pathology, the People's Hospital
Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese
Medicine, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Jian-Qiang Liu, Department of Gastroenterology, Fuzhou
General Hospital, Fuzhou 350025, Fujian Province, China

Correspondence to: Zhi-Yong Zheng, Professor, Chief
Physician, Department of Pathology, Fuzhou General
Hospital, 156 Xihuan North Road, Fuzhou 350025, Fujian

Province, China. 768203566@qq.com

Received: 2017-06-05

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-18

Abstract

AIM

To improve the technique of pathological
sampling of digestive tract specimens during
endoscopic submucosal dissection (ESD), and
establish a way of precisely displaying high
level intraepithelial neoplasia (HGEIN) with
early infiltration.

METHODS

A full incisal margin dissection method was
established and then applied to 120 digestive
tract ESD specimens. Immunohistochemical
staining for type IV collagen was performed to
observe whether the basement-membrane in
HGEIN was complete and whether there was
early infiltration or not. Data including gender,
age, anatomic site, macroscopic classification,
histology, and incisal margin infringement
were analyzed.

RESULTS

The study group consisted of 70 males and 50
females with ages ranging from 23 to 81 years
(mean, 58 years). There were 30 esophageal
cases, 64 stomach cases, and 26 colon cases of
ESD specimens. With regard to macroscopic
classification, there were 42 type I cases,
43 type II A, 29 type II B, and 6 type II C.
Pathological examinations revealed 39 cases of
HGEIN and 17 cases of cancer (including 3 M1
cases, 5 M2 cases, 6 M3 cases, and 3 SM2 cases).

背景资料

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为治疗消化道早癌的有效手段, 在国内已得到快速的发展. 而关于怎样准确评估ESD疗效就显得至关重要, 而目前国内外相关文献偏少, 对切缘的全面完整判断有偏差, 对早癌和高级别上皮内病变的鉴别观点不明确.

同行评议者

管桦, 硕士, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

■ 研究前沿

目前对于消化道早癌的治疗, ESD越来越受到青睐, 如何更精确的评估术后ESD标本, 以反馈给临床, 成为目前研究的热点。

There were two HGEIN cases that were incisal margin positive. For 8 suspected cancer cases in the HGEIN group, immunohistochemical staining for type IV collagen revealed that 6 cases were HGEIN, and the other two cases were cancer.

CONCLUSION

The full incisal margin dissection method for ESD specimens allows to display the full incisal margins, without increasing workload or requiring large embedding box and horizontal pushing type sliding slicer. For HGEIN cases suspected of being cancer, immunohistochemical staining for type IV collagen could reveal early infiltration well.

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

Key Words: Endoscopic submucosal dissection; Pathology dissection; Pathological section; Pathologic diagnosis

Cui YM, Liu W, Wu ZZ, Liu JQ, Zheng ZY. Full incisal margin pathological examination for endoscopic submucosal dissection specimens. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(26): 2401-2406 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2401>

摘要

目的

对“消化道内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)标本取材规范”进行改进, 并提出精确显示高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGEIN)早期浸润的方法。

方法

建立一种“全切缘显示”的ESD标本取材法, 应用于120例消化道ESD标本。用0.05% 24型蛋白酶消化40 min修复的IV型胶原免疫组化染色, 观察HGEIN基底膜是否完整, 判断有无早期浸润。对患者性别、年龄、病变的部位、肉眼分型、组织学类型、切缘侵犯情况等进行分析, 以判断该取材法的临床实用性。

结果

食管30例、胃64例、肠26例; 男性70例, 女性50例, 年龄23-81岁, 平均58岁。肉眼分型: Ⅱ型42例, A型43例, B型29例, C型6例。组织学类型: HGEIN39例; 癌变17例, 其中3例为M1, 5例为M2, 6例为M3, 3例

为SM2。HGEIN有2例口端切缘侵犯。8例疑癌变标本, 通过 Ⅱ型胶原标记后6例证实为HGEIN, 2例为癌变。

结论

“全切缘显示”ESD标本病理检查方法, 不仅上下切缘及两侧切缘都可以完整显示, 且不增加工作量, 无需大包埋盒和平推式滑动切片机等专用设备。对于HGEIN疑癌病例用 Ⅱ型胶原免疫组化染色显示早期癌浸润效果佳。

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

关键词: 内镜黏膜下剥离术; 取材; 制片; 病理诊断

核心提要: 本文增加了口端、肛端两切缘从左至右间隔3 mm垂直切开, 可以更全面的显示四周切缘。而24型蛋白酶消化40 min作为 Ⅱ型胶原修复方法的使用, 可以显示基底膜阳性着色效果理想, 进而避免假浸润病例的报告。

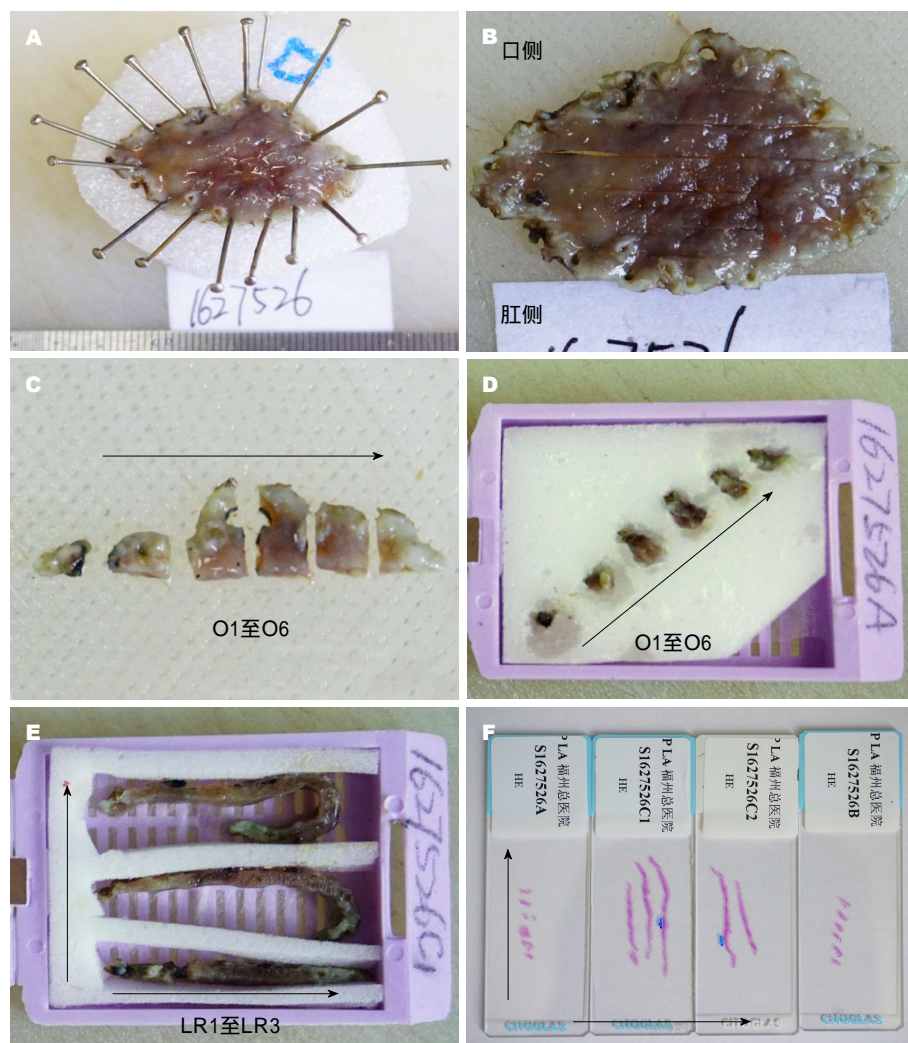
崔艳梅, 刘伟, 吴在增, 刘建强, 郑智勇. 全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广. *世界华人消化杂志* 2017; 25(26): 2401-2406 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2401.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2401>

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)作为治疗消化道早癌的有效手段, 在国内已得到快速的发展。ESD疗效的准确评估取决于对ESD标本全面精确的病理学检查, 为此2014年国内权威机构颁布了ESD标本病理学检查规范(草案)^[1]。福州总医院病理科在实际工作中对“规范”进行了部分改进, 设计了一种既不增加工作量又可达到“全切缘显示”的ESD标本取材方法; 并采用IV型胶原免疫组化染色和PAMS-Masson染色观察基底膜有无消散, 对高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGEIN)的内翻性生长或累腺与早期癌浸润进行鉴别。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01-01/2016-06-30, 福州总医院消化科内镜室送检的消化道ESD标本共120例。ESD标本均匀适度伸展开、黏膜面朝上、用大头针沿四周钉在泡沫板, 并标注“口



创新点
本文在目前有关ESD病理检查方法基础上, 对如何更全面显示切缘及对早癌及高级别上皮内瘤变的鉴别提出新的染色方法, 2者结合可以更精确的评估ESD的疗效。

图1 胃窦内镜黏膜下层剥离术。A: 标本均匀适度伸展开、黏膜面朝上、用大头针沿四周钉在泡沫板, 并标注“口端”, 切缘无墨汁染色, 中性福尔马林溶液固定后送检; B: 去掉标本上大头针, 将标本从口侧到肛侧间隔3 mm沿平行线切开黏膜但不切断组织后照相; C: 口端组织从左至右间隔3 mm垂直切开; D: 口端组织块从左至右排序, 黏膜面朝左, 上切缘朝上, 置入包埋盒内塑料泡沫板挖好的洞中; E: 横切组织条LR-1-LR-3从下向上排序, 左切缘朝左, 黏膜面朝下, 置入包埋盒内塑料泡沫板剪好的框中; F: 胃窦ESD标本完整制片。最左侧玻片为口侧组织块, 左端在下, 上切端朝外; 中间2张玻片为LR-1-LR-5横切组织条从左至右排序, 左端在下, 黏膜面朝左; 最右侧玻片为肛侧组织块, 左端在下, 下切端朝内; LR-3和LR-4横切组织块旁用记号笔标注高级别上皮内瘤变区域。

端”, 切缘无需墨汁染色, 中性福尔马林溶液固定后送检(图1A)。

1.2 方法

1.2.1 标本取材: (1)去掉标本上大头针, 描述并测量标本及病灶肉眼分型, 记录病灶与最近切缘的距离及部位。(2)将标本从口端至肛端间隔3 mm沿平行线切开黏膜但不切断组织后照相(图1B), 再将组织完全切断, 并将口端和肛端的两条组织从左至右间隔3 mm垂直切开(图1C)。

1.2.2 组织块编号: (1)口侧组织块从左至右依次编号为O-1-O-X, 肛侧为A-1-A-X; (2)横切组织条从口侧至肛侧依次编号为LR-1-LR-X, 并将每一条组织平均分成左、中、右(A、B、

C)3段; (3)用编号显示HGEIN或癌变的区域, 如: 癌变位于LR-8A, 指横切组织条第8条左段有癌变病灶; (4)包埋盒内组织排序: a: 所有组织块均顺一个方向翻转90°, 使一侧切面向下(竖埋)。b: 口侧及肛侧的组织块从左向右依次排列, 切缘向上, 黏膜面朝左(图1D); c: 中间组织条LR-1-LR-X从下至上依次排列, 左切缘朝左, 黏膜面朝下(图1E); d: 包埋盒内用预先裁剪好的塑料泡沫板固定组织, 也可以用多层拭镜纸盖压等其他方法来防止组织错位; e: 口侧及肛侧的组织块各放一个包埋盒; 中间组织条2-3条放1个包埋盒, 如果组织条较长, 可将右端弯曲折叠; (5)包埋切片: 组织块位置按包埋

应用要点

本文提供的取材法可更精确的评估切缘情况, 并且可以更好的鉴别早癌及高级别上皮内瘤变, 为临床可以提供更准确的病理报告, 为临床后期的治疗提供更准确的指导。

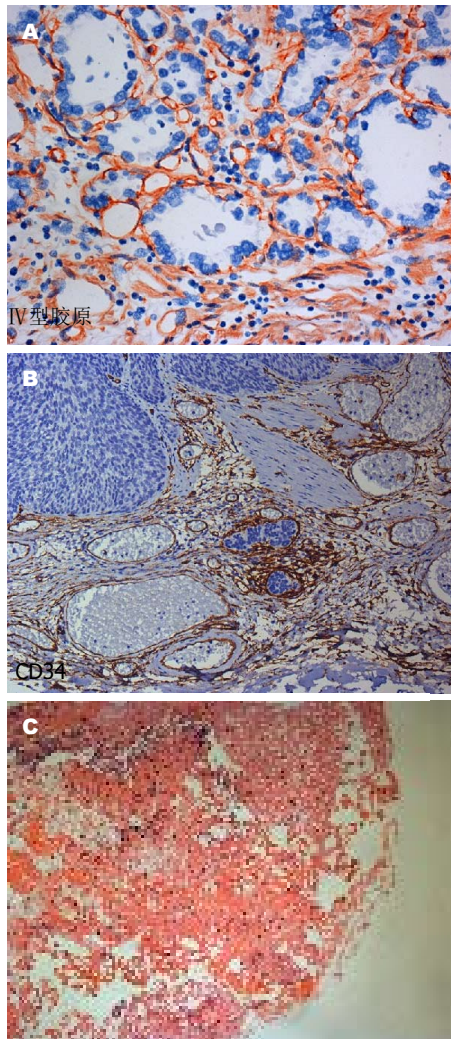


图 2 免疫组化及特殊染色图。A: 胃窦内镜黏膜下层剥离术; 标本腺体高级别上皮内瘤变, 部分腺体 胶原有消融现象, 且腺体外周缘微凸状, 腺体间小灶异性上皮巢无胶原围绕, 诊断为局部点状癌变, 黏膜内浸润, EliVision法; B: 食管内镜黏膜下层剥离术标本低分化鳞癌小静脉血管内侵犯, EliVision法; C: 高频电刀切割形成的食管内镜黏膜下层剥离术; 标本切缘呈多泡状结构, 镜下易于识别, 因此无需再用墨汁标志切端(HE × 200)。

盒中的摆放位置包埋组织; 切片后裱片时组织块相对位置呈“镜像倒影”, 看片时要注意将组织块位置反过来看(图1F)。

1.2.3 染色: (1)常规HE染色1张, 胃黏膜标本要做一张HP染色; (2)癌变浸润最深的切片要加染PAMS-Masson染色^[2]和EliVision法免疫组化IV型胶原、CD34、D2-40及CgA染色。EliVision™试剂盒购自福州迈新公司。抗原修复: IV型胶原用0.05% 24型蛋白酶消化40 min 修复, 其余抗体用高温高压修复。染色步骤按试剂盒说明书操作。

1.2.4 病理诊断: (1)主要病变: 上皮内瘤变分

级、部位; 癌变部位、组织学类型、浸润深度及分期、有无血管淋巴管侵犯等; (2)切缘侵犯: HGEIN或癌侵犯的周切缘和底切缘的准确部位, 如果病灶距切端在1个高倍视野内, 则诊断为紧邻切端; (3)背景病变: 炎症的类型程度, 肠化程度, HP有无阳性; 病因分型包括幽门螺杆菌相关胃炎、自身免疫性胃炎及化学性(酒精、胆汁反流或药物等)胃炎等; (4)免疫组化及特殊染色: IV型胶原染色和PAMS-Masson染色用于观察HGEIN基底膜是否完整, 如果局部基底膜消散, 且HGEIN超出正常腺体范围, 则诊断为腺癌早期浸润(图2A); D2-40用于观察淋巴管内有无癌栓; CD34用于观察血管内有无癌栓(图2B); CgA用于观察肿瘤细胞有无神经内分泌分化。2名病理医师阅片并诊断, 上皮内瘤变及癌变分型、分期遵有关文献^[3]。

2 结果

120例消化道ESD标本中, 食管30例、胃64例、肠26例(其中十二指肠1例, 其余为结肠); 男性70例, 女性50例, 男女比为1.4 : 1; 年龄23-81岁, 平均58岁。标本肉眼分型^[4]: I型42例, II A型43例, II B型29例, II C型6例。组织学类型: HGEIN 39例; 癌变17例, 其中3例为M1, 5例M2, 6例M3, 3例SM2。HGEIN有2例切缘侵犯, 均在口端。8例疑癌变标本, 通过PAMS-Masson染色和IV型胶原染色后, 证实6例为HGEIN, 2例为癌变(表1)。随访3 mo-1年半, 2例ESD标本诊断为癌变(SM2)的患者再次行胃癌根治手术, 其余病人通过定期胃镜检查及活检病理均未发现复发。

3 讨论

ESD标本的病理学检查要求不同于黏膜活检及常规手术根治标本^[5,6], 不仅需确定病变的组织学类型, 还要提供HGEIN和癌变的范围及浸润深度, 切缘有无侵犯, 血管、淋巴管有无癌栓等信息^[1], 这些信息对后续治疗至关重要。切缘侵犯的标本要求再次扩大切缘切除, 黏膜下深层癌、有脉管内侵犯的癌要求追加根治手术治疗。因此ESD标本要按顺序全部取材及包埋、制片。

国内ESD标本取材方案主要是学习国外方案。目前国内“规范”要求: “ESD标本取材时选择距病灶最近的切缘, 以此处切缘的切

表 1 120例消化道ESD标本病理诊断结果

部位	n	肉眼分型				HGEIN	癌变				切缘侵犯
		I	II A	II B	II C		M1	M2	M3	SM2	
食管	30	3	9	18	0	17	1	2	4	0	1
胃	64	24	23	11	6	16	1	2	2	2	1
肠	26	15	11	0	0	6	1	1	0	1	0
合计	120	42	43	29	6	39	3	5	6	3	2

ESD: 内镜黏膜下层剥离术; HGEIN: 高级别上皮内瘤变。

名词解释

内镜下黏膜剥离术(ESD): 是近年出现的一项新的治疗手段, 指在微创技术下, 通过标记、黏膜下注射、边缘切开、剥离病灶和创面处理等步骤可完整大块的切除病灶。

线为基准, 垂直于切线方向进行切割”^[1,7,8], 意在重点观察病灶最近切缘有无肿瘤侵犯。但ESD标本中病灶呈多灶性、地图状分布时, 则不易于采用上述方法取材。由于每例标本的改刀模式都不同, 就造成临床医生阅读病理报告时对病灶分布不能与大体标本对接, 需要病理医生完整拼接切片, 恢复原标本的大体形态, 同时还要用颜色标注病灶的范围, 以便临床医生判断侵犯切端的部位^[7]。这种取材方法要求比较精细, 标本组织块要求平行直放不能弯曲, 如果遇到比较大的标本, 要有大包埋盒、大包埋槽和切大组织块的平推切片机等专用设备, 因此在国内不易广泛推广。

我们的ESD标本取材方法是, 所有标本都采用从上至下、从左至右的同样改刀模式。该法不需要将组织条拉直, 不需要精密拼出原形图, 而是将改刀后所有组织区域都编号, 出现HGEIN和癌的区域都记录在报告中。医生看到报告时, 可根据改刀后标本照片找到病灶相应位置, 便于临床医生理解病理报告所指出的病变部位, 以便决定是否采取下一步措施。

关于切割后ESD标本组织条的包埋方法, 目前一般采用最外侧的两条组织分别向外翻转90°, 使切面向下; 中间的组织条顺一个方向翻转90°, 使一侧切面向下, 以达到显示周切缘的目的^[7]。但ESD标本口端、肛端切缘都不平整, 修片时为了显示完整组织面, 会修掉部分上、下切缘, 这样就会丢失部分切缘的信息。我们的“全切缘显示”方案优点在于, 上下切缘及两侧切缘都可以完整显示, 尤其是上、下切缘因增加了从左至右间隔3 mm垂直切开, 不会修掉两端的切缘, 可以更全面地显示, 切缘结果更准确, 取材时只要注意方向, 可以几条组织放在一个包埋盒, 组织可以弯曲, 所以每例标本的组织蜡块数不多, 故不增加取

材医生及技术员的工作量。本文总结的病例中有两例切缘阳性, 且都是在口端, 可见手术时口侧处理有一定难度; 所以口端、肛端切缘状态的判断甚为重要。ESD标本手术过程是内镜下高频电刀切割, 切缘在显微镜下显示独特的烧灼现象而易于识别(图2C), 再加上固定的方向, 因此不需要切缘涂抹墨汁标记, 避免高昂的墨汁费用, 也解决了普通墨汁染色不理想的问题; 但要注意组织包埋时要平整, 如果切缘上翘也会造成切片中切缘缺损。

ESD标本HE染色片镜下诊断有2个难点: 一是HGEIN癌变早期浸润, 二是单个或极少癌细胞侵犯毛细血管或淋巴管; 由于病变细微易被忽略。上皮组织和HGEIN都有完整基底膜, 癌变早期浸润发生时首先出现基底膜消融, 进而异型细胞超出腺体范围向间质内浸润。采用免疫组化IV型胶原染色, 可清晰显示HGEIN癌变早期浸润微灶(图2A), 避免将HGEIN累腺或内翻性生长误判为浸润生长。有时炎症、水肿也会造成基底膜溶解假象, 加染PAM-Masson染色显示腺体基底膜, 可以避免这种假象造成的误判。采用常规热修复免疫组化IV型胶原染色, 基底膜显示不清晰。有报道^[9]采用EDTA修复加上胃酶消化后再行染色效果较好, 但该法缺点是双重修复易导致间质成分部分剥脱。我们采用24型蛋白酶消化40 min作为IV型胶原修复方法, 不会造成组织脱落, 免疫组化IV型胶原染色显示基底膜阳性着色效果稳定且理想。采用CD34和D2-40显示毛细血管或淋巴管内癌栓是目前通用的做法, 但对单个或极少癌细胞侵犯毛细血管或淋巴管的病灶仍需仔细观察才能发现。

总之, “全切缘显示”的ESD标本取材方法不仅可以更全面的显示四周切缘, 尤其是上、下切缘, 还可以减少工作量, 避免更多设备开支; 24型蛋白酶消化40 min作为IV型胶原

□ 同行评价
本文作者描述了全切缘显示ESD标本病理检查方法的优点及推广, 有一定的借鉴意义。

修复方法, 不会造成组织脱落, 且显示基底膜阳性着色效果理想。2者结合, 可以避免一些切缘假阳性及假浸润病例的报告, 进而避免一些病人不必要的大手术, 并且大大提高了早癌的诊断率, 有利于ESD这项治疗手段的进一步的发展, 所以该项改进值得推广。

4 参考文献

- 1 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案). 中华消化内镜杂志 2014; 31: 481-485
- 2 郑伟, 胡志坚, 张春梁, 林建忠, 林少敏. 基底膜染色方法比较及在胃黏膜异型增生胃腺癌中的应用. 中国组织化学与细胞化学杂志 2016; 25: 169-173
- 3 Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract:

- advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442: 99-106 [PMID: 12596058]
- 4 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43 [PMID: 14652541 DOI: 10.1016/S0016-5107(03)02159-X]
- 5 陈晓宇. 胃肠道活检和手术标本的病理检查要点. 胃肠病学 2012; 17: 641-645
- 6 陈晓宇, 施尧. 胃镜活检检查和内镜下黏膜切除标本的病理检查规范. 内科理论与实践 2010; 5: 252-255
- 7 杨京彦, 管冰心, 王海涛, 王晓映, 滕国鑫, 季昌华, 于洁, 张廷国, 周成军. 胃ESD标本的病理取材及切片制作方法. 临床与实验病理学杂志 2015; 31: 939-941
- 8 陈光勇, 张澍田. 制作规范化内镜下黏膜剥离术标本病理切片要点. 内科急危重症杂志 2016; 22: 5-8.9
- 9 陈余朋, 张声, 王行富, 李国平, 王鹏程, 王密. 不同的抗原修复方法在 型胶原免疫组化染色中的应用. 临床与实验病理学杂志 2014; 30: 98-100

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉



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。

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

□《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 T_2 , V_{max} 不能写成 V_{max} , μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max} , C_{max} , V_d , $T_{1/2}$ CT等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 采用国际单位制并遵照有关国家

标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、-及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $1 \times 10^{12}/L$, WBC数用 $1 \times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

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

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

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

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

3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

□ 《世界华人消化杂志》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]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

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

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

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

4.2 基础研究写作格式实例

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

4.3 临床研究写作格式实例

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

4.4 焦点论坛写作格式实例

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

4.5 文献综述写作格式实例

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

4.6 研究快报写作格式实例

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

4.7 临床经验写作格式实例

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

4.8 病例报告写作格式实例

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

5 投稿方式

接受在线投稿,不接受其他方式的投稿,如E-mail、打印稿。在线投稿网址: <https://www.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、补充或删除时,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年国内国际会议预告

2017-01-19/21
2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30
2017年欧洲癌症大会(ECCO)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19
第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)
会议地点: 中国
联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06
2017年加拿大消化疾病周(CDDW)
会议地点: 加拿大
联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25
2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05
2017年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23
第52届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09
2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)
会议地点: 奥地利
联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09
2017年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13
第50届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 捷克
联系方式: <http://www.espghancongress.org/>

2017-05-19/21
2017年第10届世界癌症大会(WCC)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldcancercongress.org/>

2017-06-02/06
2017年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: <https://am.asco.org/>

2017-06-07/10
第6届亚太肝胆胰学会双年会(A-PHPBA)
会议地点: 日本
联系方式: <http://www.aphpba2017.com/>

2017-06-10/14
2017年美国结直肠外科医师学会年度科学会议(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: <https://www.fascrs.org/>

2017-06-14/17
2017年第25届欧洲内镜外科协会国际会议(EAES)
会议地点: 法国
联系方式: <http://eaes.eu/>

2017-06-28/07-01
2017年第19届世界胃肠道癌大会(WCGI-ESMO)
会议地点: 西班牙
联系方式: <http://www.worldgicancer.com/>

2017-09-02/05
2017年第14届世界食管疾病大会(OESO)
会议地点: 瑞士
联系方式: <http://www.oeso.org/>

2017-09-09/12
2017年第39届欧洲临床营养与代谢大会(ESPEN)
会议地点: 荷兰
联系方式: <http://www.espen.org/>

2017-09-23/26
2017年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 香港
联系方式: <http://www.apdwcongress.org/>

2017-10-13/18
2017年世界胃肠病学大会(WCOG)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.worldgastroenterology.org/>

2017-10-20/24
2017年美国肝病研究协会年会(AASLD)
会议地点: 美国
联系方式: <http://www.aasld.org/>

2017-10-28/11-01
2017年第25届欧洲消化疾病周(UEGW)
会议地点: 西班牙
联系方式: <https://www.ueg.eu/home/>

蔡建春 教授

厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈光 教授

吉林大学第一医院外科学

陈天武 教授

川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

陈鑫 副主任医师

天津医科大学总医院消化科

褚海波 主任医师

解放军第89医院普外中心

崔立红 教授

海军总医院消化内科

邓安梅 教授

长海医院临床检验诊断学

范辉 副教授

江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 教授

浙江省中医院消化科

高道键 副教授

第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高薇 副主任护师

哈尔滨医科大学附属第一医院护理

郭强 主任医师

云南省第一人民医院消化内科

郭顺林 教授

兰州大学第一医院放射科

姜春萌 教授

大连医科大学附属第二医院消化内科

黎观红 教授

江西农业大学动物科技学院

李家平 教授

中山大学附属第一医院肿瘤介入科

李健丁 主任医师

山西医科大学第一医院放射科

李俊玲 主任护师

郑州大学第二附属医院护理部

梁国刚 教授

大连医科大学附属第一医院

刘成海 教授

上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

刘厚宝 主任医师

复旦大学附属中山医院普外科

卢宁 主任医师

新疆军区总医院肿瘤科

鲁玉辉 教授

福建中医药大学中医学院

吕维富 教授

安徽省立医院影像科

孟庆成 副教授

航天中心医院普通外科

孙光 副主任医师

海南省海口市人民医院胃肠外科

孙文兵 教授

首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

谭周进 教授

湖南中医药大学医学院

王刚 教授

哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

王坚 教授

上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科

志谢

王劲 主任医师
中山大学附属第三医院放射科

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

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

徐庆 教授
桂林医学院药理教研室药理

许翠萍 主任医师
山西医科大学第一医院消化内科

许钟 副主任医师
贵州省人民医院消化内科消化内科

颜兵 主治医师
解放军总医院海南分院中西医结合临床

袁红霞 教授
天津中医药大学消化科

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

翟博 副主任医师
哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

赵春华 副主任医师
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

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护理

周谊霞 教授
贵州医科大学护理学

朱海宏 副主任医师
青海省人民医院普外科普外科

朱颖 副主任护师
开滦总医院护理

朱永良 副研究员
浙江大学医学院附属第二医院消化病学



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

