

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2017 年 9 月 28 日    第 25 卷    第 27 期    (Volume 25 Number 27)**



**27 / 2017**

ISSN 1009-3079



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

# 编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31

wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

## 总顾问

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

## 主编

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

## 编委

### 消化内科学

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

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

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

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

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

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

#### 消化外科学

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

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

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

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

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

#### 消化感染病学

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



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

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

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

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

朱永良副研究员

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

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

**消化中西医结合学**  
陈泽雄主任医师

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

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

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

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

#### 消化病理学

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

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

#### 消化护理学

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

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

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

## 述评

2407 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病

肖铁刚, 王兵

2416 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点

楚艳, 陈凤媛

2427 肝癌消融治疗的进展

李凤鸣, 陈福真, 李文岗

2433 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳

2441 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理

陈美婷, 金保, 杜顺达

## 基础研究

2449 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力

## 临床研究

2459  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析

何继东, 朱毓江, 刘莉

2469 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

俞忠娜, 边佳

2475 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌

## 文献综述

2480 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

何剑, 阳学风

## 临床实践

2486 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响

刘冬, 王金珠

2491 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果

俞文芹, 宣宁昕

## 附录

I – V 《世界华人消化杂志》投稿须知  
I 2017年国内国际会议预告

## 志谢

I – II 志谢《世界华人消化杂志》编委

## 消 息

- 2415 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
2440 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
2458 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
2468 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
2474 《世界华人消化杂志》正文要求  
2494 《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, 王兵, 主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院中医科. 主要从事中西医结合临床、科研及教学工作. 现任上海中医药大学兼职教授、中国中西医结合学会虚证与老年病专业委员会委员、上海中西医结合学会肝病专业委员会委员. 为美国纽约州立大学布法罗分校高级访问学者、“杏林新星人才培养计划”指导老师. 主持及合作研究国家自然科学基金、上海市科委及卫计委课题多项. 发表国家科技统计源期刊、核心期刊及SCI收录论文20余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 李瑞芳; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2017-09-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王峻平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科  
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心  
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

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

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](mailto: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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

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

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

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

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

特别声明

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

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 25 Number 27 September 28, 2017

## EDITORIAL

- 2407 Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases

*Xiao TG, Wang B*

- 2416 *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies

*Chu Y, Chen FY*

- 2427 Progress in ablation therapy of liver cancer

*Li FM, Chen FZ, Li WG*

- 2433 Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases

*Zhao TJ, Fu PY, Liu LL, Zheng Y, Peng Y*

- 2441 Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management

*Chen MT, Jin B, Du SD*

## BASIC RESEARCH

- 2449 Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq

*Nazilamu-Yusufujiang, Wang YJ, Zulipikaer-Abudurehman, Gulinigeer-Xuehelati, Sikandeer-Baikeli*

## CLINICAL RESEARCH

- 2459  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials

*He JD, Zhu YJ, Liu L*

- 2469 Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome

*Yu ZN, Bian J*

- 2475 Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice

*Ju XD, Li PF, Zhang PB*

## **REVIEW**

- 2480 Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

*He J, Yang XF*

## **CLINICAL PRACTICE**

- 2486 Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis

*Liu D, Wang JZ*

- 2491 Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome

*Yu WQ, Xuan NX*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 25 Number 27 September 28, 2017

### APPENDIX

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

### ACKNOWLEDGMENT

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

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bing Wang, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Rui-Fang Li*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** September 28, 2017

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

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

## 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病

肖铁刚, 王兵

肖铁刚, 王兵, 上海交通大学附属第六人民医院中医科  
上海市 200233

肖铁刚, 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院  
上海市 200082

王兵, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事中西医结合防治代谢  
综合征和慢性肝病的基础和临床研究。

基金项目: 上海市科学技术委员会中医药引导基金资助项目,  
Nos. 16401934200, 15401933500; 上海市卫生和计划生育  
委员会中医药科研基金资助项目, No. 2016LP023; 上海交通  
大学医学院健康管理研究基金资助项目, No. LY201507。

作者贡献分布: 本文的构思与审核由王兵完成; 文章的撰写由  
肖铁刚完成; 相关文献的查询由王兵与肖铁刚共同完成。

通讯作者: 王兵, 主任医师, 硕士生导师, 200233, 上海市徐汇  
区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院中医科。  
bingliver@163.com  
电话: 021-24056120

收稿日期: 2017-06-29

修回日期: 2017-07-27

接受日期: 2017-08-01

在线出版日期: 2017-09-28

### Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases

Tie-Gang Xiao, Bing Wang

Tie-Gang Xiao, Bing Wang, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Tie-Gang Xiao, Shanghai Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

Supported by: the Vectoring Project for Traditional Chinese Medicine of Shanghai Science and Technology Committee, No. 16401934200 and No. 15401933500; Traditional Chinese Medicine Research Fund of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission, No. 2016LP023; Medical Health Management Research Fund of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. LY201507.

Correspondence to: Bing Wang, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Xuhui District, Shanghai 200233, China. bingliver@163.com

Received: 2017-06-29

Revised: 2017-07-27

Accepted: 2017-08-01

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Metabolic syndrome (MS) is closely related to the occurrence, progression, prevention, and control of ischemic cerebrovascular disease (ICVD). More and more studies have found that multiple components of MS are risk factors for ICVD; MS is upstream of ICVD; and cerebral vascular disease is a downstream event of atherosclerosis (AS). Traditional Chinese medicine research shows that phlegm and blood stasis are the common pathogenesis of MS and AS. Therefore, intervention to prevent and treat MS can reduce the risk of ICVD. This is in line with the national principle on stroke that emphasis should be put on the prevention. This also reflects the traditional Chinese medicine theories "preventive treatment of disease" and "disease prevention". This article will summarize the diagnosis and treatment of MS and ICVD in recent years.

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

### 背景资料

对于代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 的研究已近30余年, 但有效的MS的治愈方法仍处在探索阶段。MS是导致缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 的重要危险因素。近年来的研究表明, 中西医结合防治MS有着不可替代的作用, 可能成为防治MS及ICVD的重要途径。

### 同行评议者

徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室; 杨宗保, 副教授, 厦门大学医学院中医系; 袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所



## ■ 研究前沿

MS的发病机制、MS各组分疾病与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、ICVD之间的关系研究, 以及中西医结合防治MS, 预防ICVD的大样本临床研究是该领域亟待研究的问题。

**Key Words:** Metabolic syndrome; Ischemic cerebrovascular disease; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Prevention and treatment

Xiao TG, Wang B. Prevention and cure of metabolic syndrome by integrated traditional Chinese and Western medicine to prevent ischemic cerebrovascular diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2407-2415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2407.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2407>

## 摘要

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)与缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)的发生、疾病进展及预防控制关系密切。越来越多的研究发现, MS的多个组分均是ICVD发病的危险因素; MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的下游事件; 中医对于二者(MS、AS)病因病机的研究发现: 两者都有共同的病机-痰浊、瘀血; 所以防治MS就是对ICVD危险的干预, 符合国家提出的: 脑卒中筛查与防治要“关口前移, 重心下沉”的指导方针; 从中医角度则更好的体现了中医“治未病”、“既病防变”的思想。本文就近年来关于MS、ICVD的中西医诊断、治疗进行简要综述。

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

**关键词:** 代谢综合征; 缺血性脑血管病; 中西医结合; 防治

**核心提要:** 代谢综合征(metabolic syndrome, MS)能够导致动脉粥样硬化, 促进缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)的发生、发展。采用中西医结合模式对MS、ICVD发病机制、防治措施进行探讨, 能够丰富二者诊疗策略, 从而获得更大的临床疗效。

肖铁刚, 王兵. 中西医结合防治代谢综合征, 预防缺血性脑血管病. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2407-2415 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2407.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2407>

## 0 引言

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种代谢危险因素在个体内的集结状态<sup>[1]</sup>, 从发现该病至今, 随着经济发展和生活方式的改变,

MS的患病率逐渐增高: 世界1/4人口患有MS, 且有不断年轻化的趋势<sup>[2]</sup>; 虽然对于MS的研究已近30余年, 但到目前为止, 仍未找到有效的治愈方法。采用中西医结合防治措施, 对于阻断MS自然病程的进展有着十分关键的作用。缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死, 其发病类型主要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞, 其发病率占脑血管病的80%<sup>[3,4]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是ICVD病因及发病机制中最不容忽视的, 此病理状态的形成影响着动脉血管的生理病理变化, 促进或诱导血流动力学和/或血液流变学发生病理变化。其中颈动脉作为脑供血的主要通路, 其粥样硬化或斑块的形成与脑血管病变的发生密切相关<sup>[5]</sup>。MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是AS的下游事件; 中医对于MS、AS病因病机的研究发现: 两者都有共同的病机-痰浊、瘀血。近年来, 对MS、ICVD从中西医角度出发进行研究的越来越多。本文就MS、ICVD的中西医发病机制、防治策略进行简要综述, 旨在引起读者对相关领域的研究兴趣。

## 1 MS现状

**1.1 MS定义及流行病学** MS是多种代谢危险因素在个体内的集结状态<sup>[1]</sup>, 是以中心性肥胖、糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂异常为主要内涵, 以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为共同病理生理基础, 以多种代谢性疾病合并出现为临床特点的一组严重影响人类健康的临床症候群<sup>[6,7]</sup>。1988年Reaven教授<sup>[8]</sup>发现多种疾病状态(高血糖、高血压、高血脂等)常常同时汇集于同一患者之身, 于是提出了“X-综合征”的概念。随着对本病研究的深入, 鉴于其与全身代谢的密切联系, 1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)首次对其进行工作定义—将其正式命名为“代谢综合征”<sup>[9]</sup>。2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)首次颁布MS全球统一定义及诊断标准<sup>[10]</sup>。从发现该病至今, 虽仅有30年时间, 但随着经济发展和生活方式的改变, MS的患病率逐渐增高: 世界1/4人口患有MS, 美国1/3成人患有MS<sup>[2,11,12]</sup>, 我国35岁以上成年人群MS患病率为9.0%-18.7%<sup>[13,14]</sup>, 50岁以

上人群的发病率随年龄增加而上升<sup>[15]</sup>, 我国老年MS患病率占老年人群的1/4, 并且地区差异显著<sup>[16]</sup>。

**1.2 MS诊断标准** WHO在MS的定义中首次提出量化标准: (1)必备条件: 空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)、糖耐量减低或糖尿病(diabetes mellitus, DM)和/或IR; (2)兼证: 肥胖、高血压、高甘油三酯(triglyceride, TG)和低高密度脂蛋白胆固醇、微量白蛋白尿, 具有4项中的2项以上<sup>[9]</sup>。该标准中因为需要采用高胰岛素正葡萄糖钳夹试验诊断IR, 故在临床推广应用时受到局限。为在临床中更好的普查、筛选病例, 更好地预防心脑血管疾病, 2001年美国《国家胆固醇教育计划成人治疗指南III(NCEP ATP III)》<sup>[17]</sup>提出了较为简单的诊断标准, 即: 中心性肥胖、高TG、低高密度脂蛋白胆固醇、高血压和高血糖(IFG或DM), 5项中至少达到3项即可诊断。2005年IDF提出的诊断标准: 中心性肥胖作为诊断的必要条件, 同时存在2项以上“NCEP ATP III”列出的危险因素; 此标准的创新点: 首次纳入腰围(waist circumference, WC)(因其测量简单, 更易于临床操作)这一指标诊断中心性肥胖, 并根据国家、地区、种族、民族的不同提出相应的参考值<sup>[10]</sup>。2007年我国血脂防治指南联合委员会制定了《中国血脂防治指南》, 提出了适合中国人群的MS诊断标准<sup>[18]</sup>: (1)腹部肥胖: 男性WC>90 cm, 女性WC>85 cm; (2)TG≥1.7 mmol/L; (3)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-c)<1.04 mmol/L; (4)血压≥130/85 mmHg; (5)空腹血糖≥6.1 mmol/L或糖负荷后2 h血糖≥7.8 mmol/L或有糖尿病史。具备以上3项或3项以上者可诊断为MS。此诊断是在2004年中华医学会糖尿病分会(Chinese Diabetes Society, CDS)提出的诊断标准的基础上做出的修订。2013年《中国2型糖尿病防治指南》修订的MS诊断标准(CDS): (1)中心性肥胖(中国人): 男性WC≥90 cm, 女性WC≥85 cm; (2)高血糖: 空腹血糖≥6.1 mmol/L或糖负荷后2 h血糖≥7.8 mmol/L和/或已确诊为糖尿病并治疗者; (3)高血压: 血压≥130/85 mmHg和/或已确认为高血压并治疗者; (4)空腹TG≥1.70 mmol/L; (5)空腹HDL-c<1.04 mmol/L。以上具备3项或更多项即可诊断<sup>[19]</sup>。

目前, 医学界对于MS的诊断尚无统一标

准, 但随着对MS临床研究的不断深入; 通过对MS不同诊断标准的比较, 对MS的认识越来越明确、具体, 比如: (1)将肥胖作为IR的外在标识、突出了中心性肥胖(WC)在识别MS中的作用; (2)由强调糖代谢异常为必备条件, 转为逐步突出脂质代谢异常在MS发生中的地位(比如: 将高TG血症和低HDL-c血症由一项指标拆分为两项指标); (3)调低了血压、血糖和脂质异常的切点, 使高危人群能更早地获得警示和干预<sup>[20]</sup>。

## 2 MS发病机制

**2.1 MS西医病因及发病机制** 目前对于MS的确切病因及发病机制尚未完全阐明, 通过对国内外相关研究的总结, (1)病因包括: a肥胖: 是MS的一个重要特征, 是MS发病的始动因子<sup>[21]</sup>, 尤其是中心性(腹型)肥胖。随肥胖发生发展的是脂质在肝脏、肌肉等身体各脏腑组织的逐步沉积; 而脂肪组织作为身体的一种内分泌器官, 伴随其逐步增多, 一些活性信号分子(前炎性分子)如瘦素、抵抗素、游离脂肪酸以及脂肪组织的活性巨噬细胞等大量分泌; 这些信号分子的改变引起机体出现IR、高血压等病理变化<sup>[22]</sup>; 相关研究<sup>[23]</sup>显示: IR的出现影响肝内脂肪酸代谢, 进而造成机体脂质代谢障碍, 加重或肥胖发生; 从而出现恶性循环: 肥胖-脂肪沉积-前炎性分子增多-IR-肥胖; b遗传(基因多态性): 随着MS研究的深入, 国内外许多专家发现: 相关基因及其基因的多态性与MS的发病有关。脂肪酸结合蛋白2(fatty acid binding protein 2, FABP-2)基因位点的多态性影响着体内游离脂肪酸的代谢<sup>[24,25]</sup>。视黄醇结合蛋白4作为一种新发现的脂肪因子, 其基因表达的激活不仅参与IR的发生, 影响血糖、血脂代谢, 血压调控<sup>[26]</sup>; 而且近来研究<sup>[27]</sup>显示其可能是一种用来判断MS严重程度的生物指标。激素敏感脂肪酶<sup>[28-30]</sup>、血管生成素样蛋白<sup>[31,32]</sup>、固醇调节元件结合蛋白<sup>[33]</sup>等基因的多态性影响或导致脂质、胆固醇代谢障碍; 胰岛素受体底物-1基因的激活<sup>[34,35]</sup>、叉头框C2基因的抑制<sup>[36]</sup>阻碍胰岛素信号转导, 诱发或加重IR; c精神因素: 诸多研究<sup>[37-39]</sup>提示工作压力过大, 长期精神紧张均可导致或促发MS; (2)发病机制: a IR: 自Stern<sup>[40]</sup>提出“共同土壤学说”至今, 已得到大多数学者的认可, 传统上认为环境与遗传因素

## ■ 相关报道

万钢等研究发现AS是大多数MS患者早期脑血管病的基本病变特征, 且在粥样硬化出现前颈动脉已发生血管重构及生物力学的改变。

## ■ 创新盘点

本文阐述了MS、ICVD的中西医发病机制、中西医结合防治, 以及MS与ICVD间的关系。

所致的IR是MS的中心环节, 而与之密切相关的氧化应激和炎症状态是多种代谢异常的共同病理生理基础<sup>[41,42]</sup>; b同时MS的发病机制离不开交感神经过度兴奋、促凝血状态、慢性炎症反应的交互作用<sup>[43,44]</sup>; c其他因素: 如随年龄增大胰岛素敏感性降低、糖耐量受损、体脂增加、体力活动减少, 女性雌激素缺乏(绝经期)及雄激素增多、糖皮质激素增多均可导致脂肪的异常分布, 引起MS<sup>[45]</sup>。

**2.2 MS中医病因病机** 中医学无“代谢综合征”一词, 且对其尚无全面、系统的认识, 根据其临床表现特点可将其归于“消渴”、“臃痞”、“胸痹”、“眩晕”、“头痛”、“湿阻”、“肥满”等病证范畴。其患者应与《灵枢·卫气失常》篇中所指的“膏人”、“肥满”相对应, 具有“多气而皮纵缓, 纵腹垂腴”等特点, 即形体丰腴, 肚腹硕大, 腹部皮肤松弛下垂等<sup>[46]</sup>, 与现代所说的腹型肥胖相吻合<sup>[47]</sup>, 而MS其他组分异常的临床表现与《医学正传》中的“津液稠黏, 血为之浊”的观点相类似。近10年的临床流行病学调查与研究显示: MS的中医学病因可概括为过食肥甘, 情志失调, 生活过逸, 年老体衰, 先天禀赋不足<sup>[48]</sup>; 中医病机为脾虚失运, 痰湿内蕴; 气机不畅, 瘀血内停; 脏腑失调, 郁积化热<sup>[48-50]</sup>。MS是全身性、多系统的疾病, 涉及脏腑、气血、津液、阴阳, 产生热、湿、痰、瘀等多种病理产物<sup>[51-53]</sup>, 病位主要在脾、肝、肾三脏<sup>[52-55]</sup>。脾主运化, 肝主疏泄, 肾主水、藏先天之精, 在人体物质代谢过程中起着极其重要的作用。饮食不节、久卧少动、忧思劳倦等与禀赋体质因素共同作用, 可导致脾、肝、肾三脏功能失常。脾失健运、肝失疏泄、肾精不足失于蒸化, 可引起机体气血津液输布、运化失常, 以致气滞、痰阻、血瘀而发为本病。痰湿及瘀血既是病理产物, 又能成为致病因素, 进一步影响气血津液的正常运行, 痰湿瘀血阻于脏腑经络, 脏腑气血阴阳虚损, 终致虚实夹杂的MS。MS的病机中以痰浊阻遏、痰瘀互结、阴虚热盛和气阴两虚最为多见, 其中痰浊和瘀血可能通过影响血清脂肪因子的分泌和代谢促进MS发生、发展。痰浊可能是MS发生、发展的关键病理环节, 其引起的高瘦素血症使“脂肪—胰岛内分泌轴”紊乱和胰岛素抵抗在MS糖脂代谢紊乱

中可能发挥着重要作用<sup>[56]</sup>。

## 3 MS中西医结合防治

目前对于MS的防治中医始终根据“整体思想”, 在“辨证论治”理论的指导下, 针对MS所出现的不同证型, 或祛湿化痰, 或祛痰活血, 或滋阴清热, 或益气养阴等; 当MS无症状时采用体质辨证, 当症状出现则辨体-辨证-辨病相结合, 因人施方、对症用药以“治未病”或“既病防变”<sup>[57,58]</sup>, 另根据MS病因病机提出“同病类证”和“同病类治”理论, 以“益气散聚”为基本治法, 或清热、或祛湿、或活血<sup>[59]</sup>。

西医对于MS的干预早已不是单一对症的药物治疗模式, 研究显示单纯性药物治疗不仅各MS指标达标率低于生活方式干预+药物治疗, 且体质量、WC较治疗前增加<sup>[60]</sup>; 目前都提倡饮食、运动、药物等综合治疗, 随访和健康宣教(从生活方式到心理教育, 从个人到社区)为一体, 有效抑制IR, 从而达到减轻体质量、降低体质量指数、腰臀比, 调节血脂, 降低血压和血糖, 最终达到减轻动脉AS, 预防ICVD发生的目的<sup>[61-63]</sup>。

## 4 ICVD现状

在我国, 脑血管病属于慢性非传染性疾病范畴, 截止2012年我国确诊的慢性病患者有2.6亿, 慢性病导致的死亡占总死亡人数的85%<sup>[64]</sup>, 来自我国第3次死因抽样调查报告的数据显示, 脑血管疾病以22.45%的死亡率位列第1位, 我国每年近300万人死于脑血管病, 比欧美国家高出4-5倍, 在亚洲, 已远远高于印度、泰国, 是日本的3.5倍<sup>[65]</sup>; 发病人数每年以较高速率增加, 复发率居高不下, 故其呈现出“五高”特点: 发病率高、致残率高、复发率高、死亡率高、医疗费用高<sup>[66]</sup>。脑血管病包括无症状型、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑卒中、血管性痴呆和高血压脑病, 其中发病率最高的一大类-ICVD-神经科的常见病<sup>[3]</sup>。ICVD是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死。其发病率约占整个脑血管病的80%, 到2012年我国的发病总人数已达800-1000万, 并呈现出年轻化趋势<sup>[67]</sup>; ICVD是引起老年人群痴呆的第二大原因, 也是老年癫痫和卒中后抑郁最常见的原因。其发病类型主



要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞<sup>[4]</sup>。

## 5 ICVD发病机制

5.1 ICVD西医病因及发病机制 目前ICVD的病因包括: 血管硬化(如动脉硬化等)、动脉栓塞、血管炎症(如动脉炎)、心脏病(如心脏瓣膜病、房颤、心肌梗塞)、血液病和血液流变学异常(如血液凝固状态改变、血黏度异常等)、代谢病(如糖尿病、高脂血症等)等。其发病机制包括(1)血管因素如动脉闭塞使血管狭窄、闭塞导致血流中断, 使神经元的代谢需求与局部血循环所能提供的氧及其他营养物质(主要是葡萄糖)之间骤然供不应求。动脉闭塞的病理基础可能是较大动脉的粥样硬化和血栓形成, 来自心脏或大血管栓子的栓塞; 或是小动脉(直径为2-100 μm)的退行变性(如由高血压、糖尿病、脉管炎等引起); (2)血流动力学(高血压或低血压)和血液流变学(如血细胞比容异常、血黏度异常或凝血功能异常等)常成为ICVD发病的激发机制<sup>[68]</sup>。在ICVD的诸多病因中, 最不容忽视的就是AS, 此病理状态的形成影响着动脉血管的生理病理变化, 促进或诱导血流动力学和/或血液流变学发生病理变化。其中颈动脉作为脑供血的主要通路, 其粥样硬化或斑块的形成与脑血管病变的发生密切相关<sup>[5]</sup>。

国内外研究显示, ICVD的危险因素众多, 为了便于临床筛查及操作方便, 我国脑卒中筛查与防治工程委员会归纳、总结了以下8项危险因素<sup>[69]</sup>: (1)高血压病史( $\geq 140/90$  mmHg)或正在服用降压药; (2)房颤和/或心脏瓣膜病等心脏病; (3)吸烟; (4)血脂异常; (5)糖尿病; (6)很少进行体育活动; (7)明显超重或肥胖(体质量指数 $\geq 26$  kg/m<sup>2</sup>); (8)有脑卒中家族史。

5.2 ICVD中医病因病机 中医学无“缺血性脑血管病”、“缺血性脑卒中”等病名, 根据患者症状、体征, 将其归属于“中风”、“偏枯”等范畴。中医很早就对中风有了较为系统的认识, 中医认为其病因病机是: 在内伤积损的基础上, 复因劳逸失度、情志不遂、饮酒饱食或外邪侵袭等触发, 从而引起脏腑阴阳失调, 血随气逆, 肝阳暴亢, 内风旋动, 夹痰夹火, 横窜经脉, 蒙蔽神窍, 出现猝然昏仆、半身不遂、言语不利等症状<sup>[70]</sup>。现代研究<sup>[71]</sup>认为, “外风致中学说”是中风病因病机的重要内容, 临床中采用祛风通络法作为中风的基本治

法之一; “痰瘀互阻学说”认为痰瘀互阻或痰瘀痹阻乃中风起病及恢复期的主要病机, 痰瘀互生, 相互胶结, 阻气遏血, 故出现中风之临床表现<sup>[72]</sup>; “毒损脑络”学说认为由于毒邪损伤脑络, 络脉拘挛瘀闭, 气血渗灌失常, 致脑神失养, 神机失守, 形成神昏闭厥、半身不遂等病理状态<sup>[73]</sup>; 结合《内经》相关理论, 创立“邪气恶血住留”学说, 认为这是中风病痉挛性瘫痪的关键病因病机<sup>[74]</sup>。关于中风病因病机理论的认识经历了漫长的阶段, 在传统理论的指导下, 新的理论观点不断提出, 使其病因病机不断得到完善。

## 6 ICVD中西医结合防治

从古至今, 中医治疗中风已有数千年临床经验, 疗效确切。但是中医治疗缺血性中风的临床辨证分型目前尚无统一、规范的证型体系; 2008年发布的《中医内科常见病诊疗指南》中与ICVD有关的包括中风病、TIA、脑梗死。对于中风病的治疗, 指南指出要分期辨证论治: (1)中风病急性期以风、火、痰、瘀为主, 恢复期及后遗症期以气虚、阴虚或兼有痰、瘀。故中经络时或息风化痰、活血通络, 或平肝息风、清热泻火, 或化痰通腑、中脏腑痰则清热化痰、醒神开窍, 或温阳化痰、醒神开窍, 或扶助正气, 回阳固脱; 中风病证候演化迅速, 需注意其证候动态时空性的特征, 根据病情进展的不同时间、证候要素及其组合特征, 辨证施方用药; (2)恢复或后遗症期则根据辨证论治施以不同治法, 并应配合针灸治疗, 注重康复训练; 同时指南强调对中风病要做到“未病先防”和“既病防变”<sup>[75,76]</sup>。

根据各国防治ICVD的经验, 针对ICVD的危险因素, 采取有效的一、二、三级预防措施, 可以避免大多数ICVD的发生, 控制已患病者的病情, 降低其发病率、致残率和死亡率。ICVD发生前通过对高危人群的健康宣教、生活方式干预, 使其早期改善不健康生活方式, 及早控制危险因素, 使其发病率降低(即一级预防); ICVD发生时, 采用特异性治疗: 即使用溶栓、抗血小板、抗凝、降纤、扩容及神经保护等多种药物或血管内支架以使脑部血管尽可能再通, 同时不能忽视对血压、血糖及血脂的控制, 使其复发率降低(即二级预防); ICVD发生后, 应注重对病患的康复护理, 使其

### 应用要点

本文采用中西医结合模式, 即: 饮食+运动+药物+健康宣教, 辨体-辨证-辨病相结合, 防治MS各组分疾病, 降低或消除ICVD的危险因素具有潜在的应用前景。



**■名词解释**

代谢综合征(MS): 以中心性肥胖、糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂异常为主要内涵, 以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为共同病理生理基础, 以多种代谢性疾病合并出现为临床特点的一组严重影响人类健康的临床症候群; 胰岛素抵抗(IR): 指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。胰岛素抵抗易导致MS和2型糖尿病; 缺血性脑血管病(ICVD): 指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死。其发病类型主要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞。

致残率、致死率降低, 改善患者生活质量(即三级预防)<sup>[69,76]</sup>。

**7 MS与ICVD**

MS所致的ICVD等脑血管疾病大多数归结于动脉硬化或粥样斑块形成<sup>[77-79]</sup>。AS是脑血管疾病的发病基础<sup>[80,81]</sup>。MS是ICVD的上游疾病, ICVD等脑血管疾病是AS的下游事件<sup>[82]</sup>。研究<sup>[83]</sup>显示AS是大多数MS患者早期脑血管病的基本病变特征, 且在粥样硬化出现前颈动脉已发生血管重构及生物力学的改变<sup>[82]</sup>。国内外研究<sup>[63,84,85]</sup>表明MS的多种代谢危险因素通过慢性炎症、氧化应激、血液流变学改变或血管内生物力学改变等不同的作用机制导致血管内皮损伤、管腔狭窄、血流减少、血液高凝状态, 促使血栓形成, 发生心脑血管事件。以往的研究中都强调MS某一组分对血管病变的影响, 而实际血管病变的发生是多种危险因素综合作用的结果, 独立的危险因素间具有危险叠加效应和协同作用, 随着危险因素的增加血管病变逐渐加重和发展<sup>[86]</sup>。从ICVD8项危险因素中我们可以发现, 有4项危险因素属于MS的组分疾病, 所以防治MS就是对ICVD危险的干预, 符合国家提出的: 脑卒中筛查与防治要“关口前移, 重心下沉”的指导方针; 从中医角度则更好的体现了中医“治未病”、“既病防变”的思想。

**8 结论**

MS是以IR为主要发病机制而导致的各种机体功能障碍; 其本质乃剩余能量贮留引起的内脏脂肪过度蓄积<sup>[87]</sup>。随着对MS研究的不断深入, 越来越多的组分疾病被纳入这一综合征, 虽然MS各组分及其内在的作用机制不同, 但当他们共同处于代谢异常的病理变化中时, 相互之间在导致AS方面又起协同作用, 最终造成血管内皮损伤、管腔狭窄、血流减少、血液高凝状态, 促使血栓形成<sup>[88]</sup>, 发生ICVD。所以重视MS, 减轻血管硬化程度, 减少血管内斑块形成, 才能够有效预防ICVD的发生。

对于MS进行饮食+运动+药物+健康宣教于一体的综合干预, 及中医辨体-辨证-辨病相结合, 共同作用, 使MS各组分相关指标均降至正常范围, 使其血脂、血糖、血压达标, 降低或消除ICVD的危险因素。但一些针对于MS

各组分疾病的药物的不良反应是不容忽视的: 如他汀类降脂药的肝毒性限制了其长期应用; 胰岛素增敏剂被推荐用于伴有IR的MS治疗, 但不能有效降低体质量的劣势, 以及近来被报道的膀胱病变将大大限制其在MS治疗中的应用。中医药治疗MS已被越来越多的患者所接受, 成为MS治疗的重要选择<sup>[63]</sup>。从MS及ICVD中医病因病机中可发现二者有相互重叠的内容-痰浊、瘀血, 根据“异病同治”的理论, 可用相同治法进行干预。基于MS与ICVD的关系, 采用中西医结合模式, 运用中医“整体观念”“治未病”的思想, 可能是防治MS, 有效预防或治疗ICVD的未来研究方向。

**9 参考文献**

- 1 陆再英, 钟南山, 谢毅, 胡品津. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 811-813
- 2 Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X, Liao D. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2009; 40: 200-205 [PMID: 18927451 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.523035]
- 3 吕传真, 周良辅. 实用神经病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 797-798
- 4 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2721-2722
- 5 黎红华, 周佩, 杨梅, 杨柳. 代谢综合征对脑梗死患者颈动脉粥样硬化的影响. *临床神经病学杂志* 2012; 25: 378-380
- 6 Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 560-577 [PMID: 19841245 DOI: 10.1177/0884533609342436]
- 7 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). *中国糖尿病杂志* 2012; 20: S1-S37
- 8 Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997; 13: 65, discussion 64, 66 [PMID: 9058458]
- 9 WHO Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a World Health Organisation Collaborations. *Diabet Med* 1999; 15: 539-553
- 10 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062 [PMID: 16182882 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8]
- 11 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-375 [PMID: 15158523 DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.005]
- 12 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 333-350 [PMID: 15158522 DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.004]
- 13 李岩, 赵冬, 王薇, 王文化, 孙佳艺, 秦兰萍, 贾妍娜, 吴兆苏. 中国11省市35-64岁人群应用不同代谢综

- 合征诊断标准的比较. 中华流行病学杂志 2007; 28: 83-87
- 14 王增武, 王馨, 李贤, 陈祚, 赵连成, 李莹, 武阳丰. 中国35-59岁人群代谢综合征患病率及其变化. 中华流行病学杂志 2009; 30: 596-600
- 15 Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010; 4: 204-212 [PMID: 21068471]
- 16 李瑞莉, 吕敏, 肖峰, 王利红, 崔明明, 政晓果, 杨慧敏, 陈博文. 中国5城市社区老年人代谢综合征患病率调查. 现代预防医学 2013; 40: 460-462, 469
- 17 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421 [PMID: 12485966]
- 18 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志 2007; 35: 390-419
- 19 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2013年版). 中国糖尿病杂志 2014; 22: 2-42
- 20 汪天湛, 傅晓东. 代谢综合征的中西医结合诊治策略. 上海医药 2011; 32: 374-378
- 21 姚春莉, 刘媛. 代谢综合征病因及发病机制研究进展. 实用医学杂志 2008; 24: 3453-3454
- 22 Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-1801 [PMID:16823477 DOI: 10.1172/JCI29069]
- 23 Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828-833 [PMID: 15824195 DOI: 10.1161/01.HYP.0000163475.04421.e4]
- 24 Bu L, Salto LM, De Leon KJ, De Leon M. Polymorphisms in fatty acid binding protein 5 show association with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92: 82-91 [PMID: 21288588 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.01.005]
- 25 Mansego ML, Martínez F, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Rojo G, Morcillo S, Soriguer F, Martín-Escudero JC, Serrano-Ríos M, Redon J, Chaves FJ. Common variants of the liver fatty acid binding protein gene influence the risk of type 2 diabetes and insulin resistance in Spanish population. *PLoS One* 2012; 7: e31853 [PMID: 22396741 DOI: 10.1371/journal.pone.0031853]
- 26 Rhie YJ, Choi BM, Eun SH, Son CS, Park SH, Lee KH. Association of serum retinol binding protein 4 with adiposity and pubertal development in Korean children and adolescents. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 797-802 [PMID: 21655067 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.6.797]
- 27 Yang Q, Eskurza I, Kiernan UA, Phillips DA, Blüher M, Graham TE, Kahn BB. Quantitative measurement of full-length and C-terminal proteolyzed RBP4 in serum of normal and insulin-resistant humans using a novel mass spectrometry immunoassay. *Endocrinology* 2012; 153: 1519-1527 [PMID: 22253430 DOI: 10.1210/en.2011-1750]
- 28 Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, Okazaki H, Tamura Y, Igarashi M, Takase S, Harada K, Okazaki S, Iizuka Y, Ohashi K, Yagyu H, Okazaki M, Gotoda T, Nagai R, Kadowaki T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res* 2008; 49: 1829-1838 [PMID: 18480494 DOI: 10.1194/jlr.M800198-JLR200]
- 29 刘环宇, 刘博洋, 宁乐平. HSL基因启动子-60C>G多态性与2型糖尿病高脂血症相关性研究. 国际检验医学杂志 2011; 32: 1558-1560
- 30 路健, 葛斌, 李学英, 高琳, 张海榆. 遵义地区汉族人群hs1外显子4单链构象多态性与2型糖尿病的相关性. 中国糖尿病杂志 2010; 50: 665-667
- 31 Pisciotto L, Favari E, Magnolo L, Simonelli S, Adorni MP, Sallo R, Fancello T, Zavaroni I, Ardigo D, Bernini F, Calabresi L, Franceschini G, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 42-50 [PMID: 22062970 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960674]
- 32 Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J* 2011; 278: 559-564 [PMID: 21182596 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07979.x]
- 33 Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, Smith Z, Miao J, Zang M, Wu SY, Chiang CM, Veenstra TD, Kemper JK. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem* 2010; 285: 33959-33970 [PMID: 20817729 DOI: 10.1074/jbc.M110.122978]
- 34 牛燕媚, 刘彦辉, 李慧阁, 苏照鹏, 傅力. 胰岛素受体底物蛋白1及其丝氨酸磷酸化活性在胰岛素抵抗发生中的作用. 中国糖尿病杂志 2012; 20: 136-141
- 35 Gerrits AJ, Gitz E, Koekman CA, Visseren FL, van Haeften TW, Akkerman JW. Induction of insulin resistance by the adipokines resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 and retinol binding protein 4 in human megakaryocytes. *Haematologica* 2012; 97: 1149-1157 [PMID: 22491740 DOI: 10.3324/haematol.2011.054916]
- 36 Lidell ME, Seifert EL, Westergren R, Heglind M, Gowing A, Sukonina V, Arani Z, Ikonen P, Wallin S, Westberg F, Fernandez-Rodriguez J, Laakso M, Nilsson T, Peng XR, Harper ME, Enerbäck S. The adipocyte-expressed forkhead transcription factor Foxc2 regulates metabolism through altered mitochondrial function. *Diabetes* 2011; 60: 427-435 [PMID: 21270254 DOI: 10.2337/db10-0409]
- 37 Garcez A, Weiderpass E, Canuto R, Lecke SB, Spritzer PM, Pattussi MP, Olinto MTA. Salivary Cortisol, Perceived Stress, and Metabolic Syndrome: A Matched Case-Control Study in Female Shift Workers. *Horm Metab Res* 2017; 49: 510-519 [PMID: 28561183 DOI: 10.1055/s-0043-101822]
- 38 Cho KI, Kim BH, Je HG, Jang JS, Park YH. Gender-Specific Associations between Socioeconomic Status and Psychological Factors and Metabolic Syndrome in the Korean Population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3973197 [PMID: 28050556 DOI: 10.1155/2016/3973197]

# 同行评价

本文从中西医结合防治MS, 进而预防ICVD的角度对目前相关研究进行了述评, 对相关疾病的基础研究和临床防治具有一定的指导意义, 因此具有很好的科学价值。

- 39 Sohl SJ, Wallston KA, Watkins K, Birdee GS. Yoga for Risk Reduction of Metabolic Syndrome: Patient-Reported Outcomes from a Randomized Controlled Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 3094589 [PMID: 27847524 DOI: 10.1155/2016/3094589]
- 40 Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-374 [PMID: 7698502 DOI: 10.2337/diab.44.4.369]
- 41 Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454 [PMID: 15781756 DOI: 10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D]
- 42 Staels B. PPAR agonists and the metabolic syndrome. *Therapie* 2007; 62: 319-326 [PMID: 17983557 DOI: 10.2515/therapie.2007051]
- 43 Rask-Madsen C, Domínguez H, Ihlemann N, Hermann T, Køber L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003; 108: 1815-1821 [PMID: 14530204 DOI: 10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11]
- 44 吴铁良. 代谢综合征诊治进展. 现代预防医学 2011; 37: 3200-3201
- 45 陈妍妍, 范冠杰. 代谢综合征研究评述. 中医学报 2011; 26: 566-569
- 46 刘喜明. 中医研究代谢综合征存在的几个关键科学问题与阐释. 世界中西医结合杂志 2010; 5: 369-371
- 47 金磊, 刘喜明. 代谢综合征中医证候研究思路与方法. 陕西中医 2013; 34: 575-576
- 48 冀天威, 石岩. 近十年中医药诊治代谢综合征研究概况. 辽宁中医药大学学报 2011; 13: 46-49
- 49 彭锦. 代谢综合征中医病因病机探析. 第二届国际中医心病学术研讨会论文集, 2005: 257-260
- 50 刘志龙, 李锡杰. 浅谈代谢综合征的辨证论治. 新中医 2007; 39: 88-89
- 51 黄耀先. 从痰湿瘀论治代谢综合征40例. 新中医 2007; 39: 68
- 52 王宝, 李怡, 李晔. 代谢综合征中医证候研究阐微. 中华中医药杂志 2013; 28: 832-834
- 53 林士毅, 李赛美, 方剑锋. 代谢综合征病因病机探讨. 新中医 2010; 42: 1-3
- 54 张晓燕, 宋鲁成. 试论肝脾与代谢综合征的关系. 山东中医药大学学报 2005; 29: 20
- 55 李锡杰, 刘志龙. 从脾论治代谢综合征. 中医药导报 2006; 12: 9-10
- 56 肖铁刚, 何道同, 邢练军, 陈珺明, 季光, 王兵. 代谢综合征中医证候糖脂代谢及瘦素表达规律研究. 中华中医药学刊 2015; 33: 202-205
- 57 虞晓含, 朱燕波, 王琦, 史会梅, 张笑梅, 姜博. 代谢综合征与中医体质类型及相关危险因素关系的Logistic回归分析. 中华中医药杂志 2015; 30: 3536-3539
- 58 罗辉, 王琦. 中医体质类型与代谢综合征相关性研究的系统评价和Meta分析. 北京中医药大学学报 2016; 39: 325-334
- 59 何燕铭, 徐艳秋, 王文健. 王文健教授“同病类证”理论及其在代谢综合征中西医结合治疗中的应用. 新中医 2013; 45: 185-187
- 60 钟勇, 史兆荣, 游云鹏, 王颖, 许卫君, 嵇君君. 部队在职干部代谢综合征药物治疗后生活方式干预的疗效观察. 医学研究生学报 2010; 23: 625-627
- 61 杨祺. 代谢综合征的健康干预模式浅析. 社区卫生保健 2011; 10: 405-407
- 62 费大东, 郝清顺, 杨传梅, 周晶. “生命网模式”干预代谢综合征患者心血管风险的研究. 中国社区医师•医学专业 2012; 29: 149-150
- 63 肖铁刚, 何道同, 陈珺明, 黄侃, 李娜, 陈放, 王兵. 重视代谢综合征有效预防脑卒中. 中西医结合心脑血管病杂志 2014; 12: 1007-1009
- 64 中华人民共和国国务院办公厅. 《中国的医疗卫生事业》白皮书, 2012: 14-15
- 65 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 12-14
- 66 Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y, Wang Y, Zou X, Leung TW, Cai Y, Bai Q, Wu Y, Wang C, Pan X, Luo B, Wong KS; CICAS Study Group. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke* 2014; 45: 663-669 [PMID: 24481975 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508]
- 67 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 中国缺血性脑卒中血管内治疗指导规范, 2015: 3-4
- 68 吕传真, 周良辅. 实用神经病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 794-797
- 69 国家卫生计生委脑卒中筛查与防治工程委员会. 脑卒中筛查与防治技术规范. 中国医学前沿杂志(电子版) 2013; 5: 44-50
- 70 周仲瑛. 中医内科学. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 304-305
- 71 王康锋, 张洪斌. 中风病外风说探讨. 山东中医药大学学报 2005; 29: 102-104
- 72 郝学敏. 健脾化痰活血祛瘀法治疗痰瘀互阻型缺血性中风60例的临床观察. 井冈山学院学报 2005; 26: 118
- 73 李澎涛, 王永炎, 黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义. 北京中医药大学学报 2001; 24: 1
- 74 奚马利, 杨路, 詹珠莲, 胡晓英, 许秀洪, 周国平. “邪气恶血住留”是中风病痉挛性瘫痪关键病因病机的探讨. 中国中医急症 2016; 25: 80-83
- 75 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南•中医病证部分. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 56-62
- 76 陈怀珍. 《急性缺血性脑血管病中西医结合诊疗指南》解读. 中医药临床杂志 2013; 25: 949-954
- 77 王东生, 袁肇凯, 陈方平. 动脉粥样硬化“痰瘀”病理的理论探讨. 湖南中医学院学报 2004; 24: 27-29
- 78 曾垂义, 朱明军, 王振涛. 动脉粥样硬化病因病机浅议. 辽宁中医药大学学报 2006; 8: 24-25
- 79 丁元庆, 屈静, 杨军. 从火热论颈动脉粥样硬化的病机与治疗. 山东中医杂志 2007; 26: 147-149
- 80 黄侃, 霍清萍, 王宇新, 彭文波, 梁芳. 稳消方对颈动脉粥样硬化斑块及血脂的干预研究. 中国中医急症 2015; 24: 598-601
- 81 黄侃, 霍清萍, 王宇新, 彭文波, 梁芳. 稳消方干预颈动脉粥样硬化斑块临床研究. 中国中医药信息杂志 2013; 20: 15-18
- 82 Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-1132 [PMID: 20863953 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.034]
- 83 万钢, 黄慧, 吕泽平, 胡才友, 刘红, 邓宏明, 李必迅, 王滨有, 唐雷, 孙亮, 史晓红, 杨泽. 代谢综合征影响心脑血管疾病风险的随访研究—社区人群心脑血管事件前瞻性研究系列之七. 中国老年保健医学杂志 2009; 7: 29-32



- 84 Jander S, Sitzer M, Wendt A, Schroeter M, Buchkremer M, Siebler M, Müller W, Sandmann W, Stoll G. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization. *Stroke* 2001; 32: 850-854 [PMID: 11283381 DOI: 10.1161/01.STR.32.4.850]
- 85 Charo IF, Taub R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 365-376 [PMID: 21532566 DOI: 10.1038/nrd3444]
- 86 解园星, 王洪云, 王志蕴, 申洪明, 刘莹, 席振创. MTT评价代谢综合征患者颈动脉粥样斑块生物力学特性的研究. *中国动脉硬化杂志* 2013; 21: 320-324
- 87 黎佳思, 丁素菊. 代谢综合征是脑卒中的危险因素. *神经疾病与精神卫生* 2007; 7: 11-12
- 88 赵建国, 张向宇, 牛博真, 童伯瑛, 董晓燕, 王珊珊. 500例脑卒中患者代谢综合征各组分的分布调查研究. *中国综合临床* 2011; 27: 32-34

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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



## 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点

楚艳, 陈凤媛

### ■背景资料

对幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 的研究已进行了20多年, 相关指南/共识也不断出台, 但*H. pylori*感染率仍较高, 且耐药率逐年上升, 医学界在根除*H. pylori*方面也产生了许多争论。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科 上海市 200240

陈凤媛, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 上海市闵行区自然科学基金资助项目, No. 2014MHZ020.

作者贡献分布: 本课题由陈凤媛设计; 由楚艳收集与分析资料; 楚艳完成论文写作; 陈凤媛负责审校。

通讯作者: 陈凤媛, 主任医师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科。  
cfy429@163.com  
电话: 021-24289561

收稿日期: 2017-06-29  
修回日期: 2017-07-16  
接受日期: 2017-07-26  
在线出版日期: 2017-09-28

### *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies

Yan Chu, Feng-Yuan Chen

Yan Chu, Feng-Yuan Chen, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200240, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shanghai Minhang District, No. 2014MHZ020.

Correspondence to: Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University, 801 Heqing Road, Minxing District, Shanghai 200240, China. cfy429@163.com

Received: 2017-06-29  
Revised: 2017-07-16  
Accepted: 2017-07-26  
Published online: 2017-09-28

### Abstract

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the most common chronic infection in the world and *H. pylori* is a class I carcinogen of gastric cancer. *H. pylori* infection can contribute to the development of gastritis, peptic ulcer, gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma, and other diseases; however, obesity, gastroesophageal reflux disease and allergic diseases in children can benefit from *H. pylori* infection. During the process of *H. pylori* eradication treatment, antibiotic resistance and intestinal flora disturbance may occur. *H. pylori* eradication treatment has become a hot topic again in recent years. This article focuses on the updated views and major controversies about eradication of *H. pylori*, with an aim to help clinicians make rational decisions in *H. pylori* eradication.

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

Key Words: *Helicobacter pylori*; Updated view; Controversy; Rational decision-making

Chu Y, Chen FY. *Helicobacter pylori* eradication: Updated views and major controversies. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2416-2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2416>

### 摘要

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染是全球最常见的慢性感染, 是胃癌的 I 类致癌因子, 与胃炎、消化性溃疡和胃黏膜相关淋巴瘤等疾病发生有关, 同时也

### ■同行评议者

徐萍, 教授, 主任医师, 上海市松江区中心医院消化内科

可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。近期关于*H. pylori*根除治疗再次引发热议, 本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

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

关键词: 幽门螺杆菌; 观念更新; 争论焦点; 合理治疗

**核心提要:** 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染是胃癌的 I 类生物学致癌因素, 有学者提出“筛查和治疗策略”预防胃癌。也有学者提出“我们是否需要用洪荒之力根除*H. pylori*”。同时根除*H. pylori*也存在不少负面影响。本文围绕*H. pylori*根除治疗观念更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

楚艳, 陈凤媛. 幽门螺杆菌根除治疗: 观念更新与争论焦点. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2416–2426 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2416.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2416>

## 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染遍及全世界近半数人口<sup>[1]</sup>, 一些发展中国家高达80%-90%, 我国*H. pylori*的总感染率为56.22%, 西藏地区感染率则达84.62%<sup>[2]</sup>。1982年Robin Warren和Barry Marshall成功从人体胃黏膜培养出*H. pylori*, 并发现与急性胃炎相关, 从而引起医学界的广泛关注, 此后对*H. pylori*及其相关性性疾病的研究不断深入。目前已明确*H. pylori*感染与胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的发生有关, 并被确定为胃癌的 I 类生物学致癌因素<sup>[3-6]</sup>, 国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南/共识并多次更新, 为临床工作提供了很好的依据。

近年有报道显示, *H. pylori*感染可使肥胖、胃食管反流病及儿童过敏性疾病患者获益, 根除治疗过程中有可能引发抗生素耐药增加和肠道菌群紊乱。2015-07《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》<sup>[7]</sup>(以下简称京都共

识)首次提出“*H. pylori*胃炎属于传染性疾病, 应该给予根除治疗, 除非有抗衡因素”的观点, 再次引起全球对*H. pylori*根除治疗问题的关注。随后又有多个国家和组织出台和更新*H. pylori*感染处理的相关指南/共识, 并引发多种争议。本文将围绕*H. pylori*根除治疗观念的更新和相关争论问题展开讨论, 期望能有助于临床医生合理处理*H. pylori*感染。

## 1 *H. pylori*感染处理指南/共识的出现及更新

1994年美国国立研究院首次发布了*H. pylori*感染处理共识以后<sup>[8]</sup>, 欧洲、中国、日本等不同国家或地区也出台了关于*H. pylori*感染处理的相关指南/共识意见(表1)<sup>[7-23]</sup>, 围绕*H. pylori*感染的检测、诊断及治疗等方面展开并不断更新, 不同指南/共识意见的侧重点不尽相同(表2)。

**1.1 根除*H. pylori*指征** 1994年美国国立研究院<sup>[8]</sup>共识起到了先导地位, 提出了根除*H. pylori*的第1个适应证: *H. pylori*阳性的胃溃疡。1997年欧洲Maastricht共识会议初步列出了根除*H. pylori*的适应证, 并提出根除*H. pylori*的经典三联疗法<sup>[11]</sup>, 成为全球抗*H. pylori*的指引者。Maastricht II 共识<sup>[12]</sup>论述了*H. pylori*与反流性食管炎的关系, 并将其列为根除*H. pylori*的适应证。Maastricht III 共识<sup>[13]</sup>及Maastricht IV 共识<sup>[14]</sup>均强调根除*H. pylori*是预防胃癌的重要措施。“京都共识”<sup>[7]</sup>提出*H. pylori*感染与慢性胃炎、功能性消化不良的关系引起关注。2016年Maastricht V 共识<sup>[15]</sup>采纳*H. pylori*消化不良的概念, 同意将其定义为一种器质性消化不良, 以区别于功能性消化不良, 强调了*H. pylori*与胃炎、功能性消化不良及胃癌的重要关系。就国内共识而言, 是紧跟着国际共识制定的, 但仍有自己的观点及根据国情的修改。最新出台的我国第五次幽门螺杆菌感染处理共识报告(以下简称“第五次共识”)中的根除适应证包括消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、胃癌家族史、早期胃肿瘤已行内镜下切除或胃次全切除、计划长期使用非甾体抗炎药物、长期服用质子泵抑制剂、慢性胃炎伴胃黏膜萎缩糜烂及消化不良症状者、不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜、其他*H. pylori*相关性疾病及证实有*H. pylori*感染者<sup>[23]</sup>。

**1.2 *H. pylori*感染检测方法** 最初Warren通过组

## ■ 研发前沿

合理选择*H. pylori*根除适应证、降低耐药率、提高患者依从性、医务工作者更好地实施指南/共识是该领域亟待研究的问题。

■ 创新盘点

本文系统阐述了H. pylori相关指南/共识的更新要点, 并具体讨论了国内外学者关于H. pylori感染诊断与治疗的争论焦点.

表 1 H. pylori感染处理相关指南/共识

发布机构	时间	指南/共识名称	参考文献
美国			
美国胃肠病学院	1994年	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease	[8]
美国胃肠病学院	2007年	American College of Gastroenterology Guideline on the Management of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[9]
美国胃肠病学院	2017年	ACG Clinical Guideline: Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection	[10]
欧洲			
欧洲幽门螺杆菌研究组	1997年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht Consensus Report (Maastricht I)	[11]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2000年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht 2–2000 Consensus Report (Maastricht II)	[12]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2007年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht III Consensus Report (Maastricht III)	[13]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2012年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report (Maastricht IV)	[14]
欧洲幽门螺杆菌研究组	2016年	Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report (Maastricht V)	[15]
中国			
中华医学会消化病学分会	2000年	幽门螺杆菌若干问题的国内共识(第一次共识)	[16]
中华医学会消化病学分会	2004年	幽门螺杆菌共识意见(第二次共识)	[17]
中华医学会消化病学分会	2008年	第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告(第三次共识)	[18]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2012年	第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第四次共识)	[19]
幽门螺杆菌学组			
中华医学会消化病学分会	2017年	第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(第五次共识)	[23]
门螺杆菌和消化性溃疡学组			
世界胃肠病学组织	2011年	World Gastroenterology Organisation Global Guideline <i>Helicobacter pylori</i> in Developing Countries	[20]
日本胃肠病学学会	2015年	Kyoto global consensus report on <i>Helicobacter pylori</i> gastritis	[7]
加拿大胃肠病学协会	2016年	The Toronto Consensus for the Treatment of <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Adults	[21]
台湾胃肠病学协会	2017年	Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of <i>Helicobacter pylori</i> infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale	[22]

织学观察的方法发现H. pylori, 最早的欧洲共识就将H. pylori的检测方法分为侵入性和非侵入性. 近年来因H. pylori耐药率的升高, 抗生素的选择成为难题, 采用细菌培养或分子生物学方法进行药敏实验得到关注. 但因细菌培养诊断H. pylori有一定的技术要求, 且敏感性低(特异性高), 不推荐单纯用于H. pylori感染的诊断<sup>[24,25]</sup>. 分子生物学方法可对耐药基因及毒力基因进行检测, 但因其技术要求及费用较高, 目前主要用于研究, 临床上仅对反复治疗失败的耐药患者推荐使用. “京都共识”和Maastricht V共识提出血清胃蛋白酶原检测, 相关研究<sup>[26]</sup>显示其是评定胃黏膜状态(萎缩或非萎缩)最有效非侵入性实验, 但该检测方法在我国是否实用值得关注. 实际应用时需要关

注哪些检验方法的结果提示现症感染, 治疗后复查选用哪些方法以及复查的时间等问题.

1.3 H. pylori感染的根除治疗策略 根除治疗的方案也随着相关共识的不断更新而更新. Maastricht I-IV共识和我国第一、二、三次共识均将质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)三联方案作为首选, 疗程推荐为7-10 d. 从Maastricht III共识和我国“第三次共识”开始重视甲硝唑及克林霉素耐药性问题, 但推荐方案上建议根据当地抗生素耐药情况尽量避免选用耐药率高的抗生素, 并推荐四联疗法是补救治疗、再治疗或二线治疗的首选. 相关研究发现三联或四联疗法中左氧氟沙星可替代克拉霉素<sup>[27-30]</sup>, 其根除率可达72%-96%<sup>[31]</sup>, 故Maastricht III共识及Maastricht IV共识均推荐

表 2 *H. pylori*感染处理相关指南/共识主要内容及更新要点

时间	具体内容	指南/共识
1994年	1. 强烈推荐胃溃疡患者行 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良患者的价值尚不明确 3. <i>H. pylori</i> 与胃癌的关系需进一步研究	<i>Helicobacter pylori</i> in Peptic Ulcer Disease <sup>[8]</sup>
1997年	1. <i>H. pylori</i> 感染是重要的健康危害因素 2. <i>H. pylori</i> 根除治疗 3. 推荐PPI三联疗法	Maastricht I <sup>[11]</sup> , 第一次共识 <sup>[16]</sup>
2000年	1. 对功能性消化不良患者推荐 <i>H. pylori</i> 根除治疗 2. 根除 <i>H. pylori</i> 不会引起或加重已经存在的胃食管反流 3. <i>H. pylori</i> 感染及NSAIDs药物胃溃疡的独立危险因素 4. 推荐PPI为一线治疗方案	Maastricht II <sup>[12]</sup> , 第二次共识 <sup>[17]</sup>
2007年	1. 根除 <i>H. pylori</i> 的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 根除 <i>H. pylori</i> 对胃癌有潜在的预防作用	Maastricht III <sup>[13]</sup> , 第三次共识 <sup>[18]</sup>
2012年	1. 检测和治疗的适应证及禁忌证 2. <i>H. pylori</i> 感染的“诊断和治疗”策略 3. 胃癌及并发症的预防	Maastricht IV <sup>[14]</sup> , 第四次共识 <sup>[19]</sup>
2015年	1. 胃炎及ICD-11中分类应作调整 2. <i>H. pylori</i> 相关性消化不良 3. 胃炎的诊断 4. 胃炎的管理	京都共识 <sup>[7]</sup>
2016年	1. <i>H. pylori</i> 的诊断和治疗 2. <i>H. pylori</i> 与胃肠微生物	Maastricht V <sup>[15]</sup>

应用要点

正确认识 *H. pylori* 与人类健康的关系, 推广和应用 *H. pylori* 感染处理相关指南/共识, 有助于 *H. pylori* 感染的合理治疗。

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

以左氧氟沙星为基础的三联疗法为二线治疗。随着*H. pylori*耐药率的上升, 标准三联疗法的根除率已低于80%, 即使延长疗程至14 d, 其根除率仅能提高约5%。在这样的背景下, 铋剂四联方案受到重视, Maastricht IV提出对于克拉霉素耐药率>15%-20%的地区, 首选铋剂四联方案; 在克拉霉素低耐药区, 标准三联及铋剂四联疗法均可作为一线方案。一些研究已将铋剂四联方案由1个逐渐拓展为7个<sup>[32-35]</sup>, 2012年我国的“第四次共识”结合我国*H. pylori*高感染率、高耐药率、铋剂可获得性的国情并权衡成本-效益比后推荐铋剂四联疗法是根除*H. pylori*的主要方案<sup>[36]</sup>, 并放弃7 d方案, 推荐疗程为10 d或14 d。相应方案得到了后续发表的Maastricht V共识<sup>[15]</sup>及加拿大多伦多成人*H. pylori*治疗共识(简称“多伦多共识”)的认可和推荐<sup>[21]</sup>。新出台的我国“第五次共识”依然推荐铋剂四联14 d的方案, 并将抗生素的组合方案增加为7个<sup>[23]</sup>。

2 争论焦点

“京都会议”是全球首个关于胃炎的共识,

为国际(疾病)分类系统和进一步的研究提供了基础, 围绕*H. pylori*胃炎提出诊治建议。将*H. pylori*胃炎定义为一种感染性疾病<sup>[7]</sup>, 将*H. pylori*感染后的消化不良归为一种独特疾病实体, 以区别于功能性消化不良, 并推荐根除*H. pylori*是治疗此类消化不良的一线策略。这些观点亦得到Maastricht V共识<sup>[15]</sup>和功能性胃肠病(罗马IV)的赞同<sup>[37]</sup>。由此也引起医学界的沸腾和广泛争议, 主要争论焦点表现在以下几个方面。

2.1 *H. pylori*是组成胃肠道微生态稳态的一部分吗? 2016年1篇关于人类迁移的文章中提到<sup>[38]</sup>, 在约5300年前的铜器时代的木乃伊的胃内发现*H. pylori*基因, 这提示*H. pylori*与人类至少共存了5300年, 有人提出*H. pylori*会不会是维持人类胃肠微生态稳态的重要组成部分? 根除*H. pylori*治疗是否会出现胃肠道菌群失调的表现? 目前绝大多数研究结果提示*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化道溃疡、胃癌的重要原因, *H. pylori*是胃肠道致病菌的一部分, 并非构成微生态稳态的一部分。

2.2 我们需要顾及根除*H. pylori*的负面影响吗?



同行评价

目前我国 *H. pylori* 根除治疗存在很多争议, 本文非常全面地讨论了国内外共识/指南和争论焦点, 对于临床工作者有很好的借鉴及指导作用, 文章具有一定的科学性、时效性。

表 3 “上海会议”与“京都共识”观点的比较<sup>[48]</sup>

陈述	上海会议(%)	京都共识(%)
不论症状和并发症, <i>H. pylori</i> 胃炎是否是一种感染性疾病?	79.0	100.0
<i>H. pylori</i> 胃炎会引起消化不良吗?	85.0	100.0
我们是否应将 <i>H. pylori</i> 相关消化不良作为一种特殊(疾病)实体?	94.5	97.4
<i>H. pylori</i> 感染消化不良患者如果成功根除治疗后有显著的症状缓解, 其症状可归因于 <i>H. pylori</i> 胃炎。	70.5	92.1
根除 <i>H. pylori</i> 感染是改善消化不良症状的一线治疗吗?	65.0	94.7
根除 <i>H. pylori</i> 对消化不良症状的(短期和长期)疗效如何? 如何与其他治疗(如 PPI)对比?	74.4	97.4
成功根除 <i>H. pylori</i> 后仍有消化不良的患者是否应被认为有功能性消化不良?	50.0	97.4
搜寻和筛查 <i>H. pylori</i> 胃炎何时合适?	65.1	97.3
<i>H. pylori</i> 阳性者都应该接受根除治疗吗?	35.7	100.0
什么是无症状者 <i>H. pylori</i> 根除的最佳时机?	69.7	100.0
根除 <i>H. pylori</i> 可预防胃癌吗?	65.1	100.0

%. 赞同率. *H. pylori*: 幽门螺杆菌。

尽管 *H. pylori* 是胃肠道致病菌的一部分, 是不是完全将 *H. pylori* 根除就好呢? 需要明确的是, *H. pylori* 感染后不会立即对人体产生致死性危害和严重后果, 所导致的慢性胃炎、消化道溃疡和胃癌等疾病是长期存在并慢性与其他因素共同作用的结果。京都共识中提出 *H. pylori* 根除存在“抗衡因素”<sup>[7]</sup>, 有研究<sup>[39]</sup>发现, 在发达国家 *H. pylori* 感染与肥胖、儿童过敏性疾病(包括哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮疹)、湿疹、尘螨感染等具有负相关性。而有研究<sup>[40,41]</sup>则显示在马来西亚半岛东北部 *H. pylori* 感染率和儿童哮喘发生率均较低。除了我们熟知的与 *H. pylori* 感染明确相关的消化道疾病及缺铁性贫血、TIP、继发性维生素B12吸收不良等胃肠外疾病外, 目前一些的研究<sup>[42-44]</sup>提示 *H. pylori* 感染还与冠心病、中风、老年痴呆症、帕金森病、糖尿病及结直肠癌相关。另外, 在根除 *H. pylori* 治疗过程中, 抗生素的应用可能出现过敏反应、肝肾损伤等药物不良反应, 有研究<sup>[15,45-47]</sup>发现对于老年、儿童及免疫功能受损者产生肠道菌群紊乱及耐药菌的增加, 这些负面影响也正在受到关注。

2.3 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”是什么? 2015-10 中华医学会消化病学分会 *H. pylori* 学组于上海召开京都共识研讨会(简称上海会议)<sup>[48]</sup>, 对京都共识中重点的10个陈述内容进行了书面表决, 我国学者与京都共识的某些观点存在不同(表3)。此外, 京都共识所提到的“抗衡因素”在此次会议上也引起了我国学者的关注, 我国根除 *H. pylori* 的“抗衡因素”

有哪些特点呢?

2.3.1 高龄问题: 我国 *H. pylori* 总感染率 56.22%, 其中成人平均感染率 59%<sup>[2]</sup>, 有人认为随着人类老龄化的发展, 高龄 *H. pylori* 阳性患者也将成为重要的 *H. pylori* 传染源, 出于对易感人群的保护, 应该行 *H. pylori* 根除。我国第五次共识<sup>[23]</sup>对特殊人群(老人) *H. pylori* 感染的处理意见认为, 老年人根除 *H. pylori* 治疗药物不良反应风险高, 因此对老年人根除 *H. pylori* 治疗应首先进行获益-风险综合评估, 然后进行个体化治疗。其推荐强度为强, 共识水平为 100%。一方面, 出于对胃癌一级预防的目的, 这类人群的获益相对较少, 没有必要预防。另一方面, 即使出现消化不良症状, 对症处理后多数可缓解, 未必需要根除治疗。而且根除治疗带来的药物不良反应、长期肠道菌群紊乱等治疗风险增加。2016 年对东亚老年人作的一项问卷调查显示日本、中国和韩国的老年(>70 岁) *H. pylori* 感染者根除意愿有不同下降<sup>[49]</sup>。故认为高龄感染人群不需治疗。既然无需治疗, 那么就不要进行检测, 以免引起医源性应激、经济负担等。由于目前对高龄的定义尚未达成共识, 世界卫生组织将高龄定义为 >65 岁, 但将根除 *H. pylori* 的高龄是定义为 65、70 还是 80 岁合适还需进一步的研究。

2.3.2 根除后的再感染率高: 研究数据显示国外 *H. pylori* 阳性者根除治疗后再感染率只有 0.5%-4.0%<sup>[50]</sup>, 我国年再感染率约为 1.5%-4.0%<sup>[51]</sup>, 与国外相当。理论上 *H. pylori* 感染率高的地区, 其再感染率也会较高, 我国 *H. pylori* 再感染率可能

与我国 *H. pylori* 感染率分布不均有关. 降低再感染率的关键在于提高首次根除率、保护易感人群和避免再次接触.

2.3.3 伴随疾病: 若患者伴随危及生命的、需立即或限期处理的疾病或与根除 *H. pylori* 治疗相冲突的疾病, 治疗时需从疾病的轻重缓急的角度出发<sup>[21]</sup>. Maastricht V 共识提出根除 *H. pylori* 可能会损害正常的胃肠微生物群, 导致短期临床后果, 为避免长期临床后果, 胃肠微生态不成熟(婴幼儿)或不稳定(老年人、免疫缺陷患者等)者需谨慎<sup>[15]</sup>.

2.3.4 卫生资源优先分配问题: *H. pylori* 感染是胃炎、消化道溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤和胃癌等的重要原因, 世界卫生组织将 *H. pylori* 列为胃癌的 I 类致癌因子, 日本和韩国学者提出了全民“筛查和治疗” *H. pylori* 预防胃癌的策略<sup>[40,52]</sup>. 且我国铋剂四联 10 d 或 14 d 方案抗 *H. pylori* 治疗仅需 500 元左右, 与抗乙型肝炎病毒的昂贵费用及 5-10 年甚至终身的疗程相比, 抗 *H. pylori* 不仅简单易行, 而且具有较高的成本-获益比. 有人说胃癌的发生是 *H. pylori*、环境及宿主等多因素作用的结果, *H. pylori* 只是其中一个因素, 但是, 若可以花费大量的卫生资源宣传控烟以预防肺癌、抗乙型肝炎病毒预防肝癌、抗人乳头状瘤病毒预防宫颈癌, 为何不可以花费 500 元预防胃癌? 如何合理分配卫生资源是值得关注的问题.

2.4 “检测和治疗”策略还是“筛查和治疗”策略? 这两种策略的侧重点不同, “检测和治疗策略”是针对消化不良患者而言的, “筛查和治疗策略”是针对根除 *H. pylori* 预防胃癌而言的. 而且, 我国对这两种策略的使用情况与其他国家尚不完全一致.

早在 1997 年 Maastricht I<sup>[11]</sup> 共识就提出对 <45 岁且无报警症状的消化不良患者, 应进行 *H. pylori* 的检测, 阳性患者应予根除治疗. Maastricht II<sup>[12]</sup> 将其表述为“检测和治疗方案”. Maastricht III<sup>[13]</sup> 正式将其表述为“检测和治疗策略”. 随后 Maastricht IV 共识<sup>[14]</sup>、京都共识<sup>[7]</sup>、第二次亚太地区 *H. pylori* 感染共识<sup>[53]</sup> 均推荐新发或未调查的消化不良患者实施“检测和治疗”策略, 并强调其在上消化道肿瘤低发、内镜检查费用高的地区有较高的成本-效益比, 但结合我国上消化道肿瘤高发、内镜费用低的国情, 我国第一次至第四次 *H. pylori* 感

染共识尚未推荐该策略. 且相关研究<sup>[15]</sup> 显示在 *H. pylori* 感染率 <20% 的地区, “检测和治疗”策略可能会失去上述优势, Maastricht V 共识亦削弱了对该策略的强调程度, 提出该策略对于有报警症状及高龄患者不适用, 对于消化不良患者, 内镜应被考虑, 尤其在 *H. pylori* 感染率较低人群.

*H. pylori* 感染是胃癌主要病因的观点已被接受<sup>[15]</sup>. 随着人民生活水平的提高和健康意识的增强, 许多单位的健康体检中都包括 *H. pylori* 检测, 也有些无症状者会到医院主动要求检测 *H. pylori*. 此外, 对于与 *H. pylori* 感染患者密切接触的无症状者, 不少医务人员会推荐 *H. pylori* 检测. 《发展中国家 *H. pylori* 感染临床指南》提出“治疗所有 *H. pylori* 阳性者, 但如无意治疗, 就不要进行检测”<sup>[20]</sup>. 我国“第四次共识”也推荐这一原则, 强调应该根据根除适应证进行 *H. pylori* 检测, 不应任意地扩大检测对象. “京都共识”出台后, 我国学者对“第四次共识”中的适应证进行了修订, 增加“证实有 *H. pylori* 感染”作为适应证<sup>[23]</sup>. 日本和韩国采取全民“筛查和治疗” *H. pylori* 预防胃癌的策略<sup>[40,52]</sup>. 美国学者认为, 美国的 *H. pylori* 感染率低, 采取全民“筛查和治疗” *H. pylori* 预防胃癌的策略在美国不符合成本-效益原则. “Maastricht V 共识”鼓励让公众知晓预防胃癌的活动, 同时也指出在胃癌高风险社区推荐 *H. pylori* “筛查和治疗策略”<sup>[15]</sup>. 我国山东临朐纳入近 20 万人的筛查和干预研究<sup>[54]</sup> 表明实施大规模 *H. pylori* “筛查和治疗策略”预防胃癌是可行的. 尽管我国的 *H. pylori* 感染率和胃癌发病率均较高, 目前尚未采取全民“筛查和治疗” *H. pylori* 预防胃癌的策略. *H. pylori* 检测人群的确定既与胃癌预防和 *H. pylori* 相关疾病的治疗有关, 也与我国医疗资源的合理使用有关, 是我国医务人员和医疗政策制定者需要进一步关注的问题. 现在我国权威观点是: (1) 胃癌高发区: 主动筛查; (2) 其他地区: “被动治疗”; (3) 到医院就诊的患者应该重视检测: 伺机筛查; (4) 规范化治疗.

2.5 筛查和根除 *H. pylori* 的合适时机何时? 目前相关共识意见均认为出于预防胃癌的目的, 筛查和根除 *H. pylori* 的最佳时机为胃黏膜发生萎缩及肠化生之前<sup>[7,15]</sup>. 但实际应用于临床, 具体到个人, 到底应该何时筛查和根除 *H. pylori* 为

宜成为临床医生的疑问. 流行病学调查显示*H. pylori*感染主要通过家庭内传播, 大多发生在12岁之前, 且*H. pylori*感染人群20岁以后就有发生萎缩或肠化生的可能<sup>[55]</sup>, 日本<sup>[7]</sup>提出将搜寻*H. pylori*胃炎的年龄定位12-20岁, 我国尚缺乏相关研究数据.

胃癌的发生还与环境、宿主等因素相关, 比如饮食习惯的不同, 导致胃肠微生态有所不同, 那么不同种族、国家的*H. pylori*感染者向胃癌发展的过程也不尽相同. 不同国家或地区需进行大规模调查、随访以了解当地*H. pylori*感染至胃癌的发展过程, 从而制定出有效可行的防止措施. 综合考虑, 儿童行根除*H. pylori*的依从性差、对药物的不良反应耐受性低<sup>[56,57]</sup>、再感染率比成人高<sup>[58]</sup>、发生严重疾病几率低且有一定“自发清除”率(10%)等不利因素<sup>[48,59]</sup>, 我国“第五次共识”<sup>[23]</sup>对特殊人群(儿童)*H. pylori*感染的处理意见是, 不推荐对14岁以下儿童常规行*H. pylori*检测; 推荐对消化性溃疡儿童行*H. pylori*检测和治疗; 因消化不良行内镜检查儿童建议行*H. pylori*检测与治疗.

**2.6 *H. pylori*的耐药率为何不断上升? 根除*H. pylori*的治疗方案不断更新, 其重点主要为抗生素的选择及疗程问题, 在抗生素的选择上主要考虑当地*H. pylori*的耐药率问题, 标准三联疗法根除率已低于甚至远低于80%, 最新国内外相关共识意见均推荐铋剂四联疗法以避免耐药率高的抗生素重复或重叠使用, 从而提高*H. pylori*根除率, 控制*H. pylori*耐药率. 我国*H. pylori*的耐药率问题也不容乐观. 国内一项对常用抗生素耐药性的连续10年研究<sup>[60]</sup>显示, 克拉霉素、甲硝唑、喹诺酮类耐药率均呈逐渐上升的趋势(分别从14.8%至65.4%, 38.9%至78.8%, 和27.1%至63.5%). 最新的一篇国内Meta分析显示在中国*H. pylori*对甲硝唑平均耐药率为88.3%, 对克拉霉素平均耐药率为22.6%, 对左氧氟沙星平均耐药率为19.3%<sup>[61]</sup>. 对常用抗生素的两重和三重耐药分别达到了25.5%和7.5%<sup>[62]</sup>.**

不规范*H. pylori*根除治疗也是其耐药率高的原因之一. 尽管国内外已出台多部关于*H. pylori*感染诊治的指南与共识, 但这些指南/共识的实际应用情况尚不清楚. 我们团队2015年对部分上海市医务人员执行“第四次共识”的情况进行了问卷调查, 结果显示消化

科医生、全科医生和消化科护士对“第四次共识”知晓率分别为82.2%、57.6%和26.9%, 尚有医生推荐使用头孢类抗生素、红霉素、交沙霉素和螺旋霉素等“第四次共识”不推荐的抗生素(研究结果已经撰写成论著, 已被《中华全科医师杂志》接受, 稿件排版中, 即将发表). 就实际工作而言, 指南或共识的内容再好, 不能被很好地应用, 也起不到指导临床工作的作用. 指南的应用性被指南研究与评价工具II<sup>[63]</sup>列入影响指南质量的重要因素之一, 这不仅是指南和共识应用者需要关注的问题, 也是指南和共识的制定者需要关注的问题<sup>[63]</sup>. 因此, 有必要重视指南和共识在我国医务工作者中的推广应用, 提高*H. pylori*感染根除率.

**2.7 益生菌在根除*H. pylori*治疗中的作用有多大? 关于根除*H. pylori*过程中益生菌的辅助作用仍存在争议, 多项Meta分析<sup>[64,65]</sup>结果显示益生菌可降低抗*H. pylori*的总体不良反应(包括呕吐、抗生素相关性腹泻、便秘、上腹痛、纳差、腹胀), 尤其是乳酸杆菌、鲍式酵母菌及劳式芽孢杆菌. 目前有两项Meta分析<sup>[65,66]</sup>提示, 根治过程中加用益生菌可提高标准治疗的根除率. 而近期一项Meta分析<sup>[67]</sup>则否定了上述观点. 不同共识报告也有不同意见, 多伦多共识不推荐在抗*H. pylori*过程中出于减少不良事件及提高根除率的目的而常规加用益生菌. Maastricht V 共识则认为抗*H. pylori*过程中益生菌可减少不良反应的发生, 从而提高患者的依从性及耐受性以提高根除率, 但这是间接途径, 益生菌是否可直接提高*H. pylori*根除率以及具体机制尚需进一步的研究.**

**2.8 新药研发在根除*H. pylori*治疗中的作用如何? 由日本研发的新一类钾离子竞争性酸阻滞剂沃诺拉赞(Vonoprazan TAK-438)已在本国开展了数个III期临床试验, 证实了沃诺拉赞三联(沃诺拉赞+甲硝唑+克拉霉素/阿莫西林)在消化道酸相关性疾病及*H. pylori*根除方面的疗效及良好的耐受性及安全性<sup>[68-70]</sup>. 近期多项研究<sup>[71-76]</sup>将TAK-438应用于*H. pylori*的一线及二线根除方案中, 显示其疗效优于PPI, 根除率均>80%, 甚至达95%以上, 不良事件的发生与PPI无显著统计学差异. 相比传统的PPI相比, TAK-438在应用首日就可完全发挥作用, TAK-438可能允许更短疗程. 这给临床上*H. pylori*的根除带来希望, 但距离实际应用于临**



床还需大量研究工作。

除此之外, 一些老药的新用也是值得关注的, 有研究<sup>[77]</sup>显示在抗生素剂量不变的情况下, 在一定范围内增加PPI剂量可提高*H. pylori*的根除率。2017年多伦多共识<sup>[21]</sup>提出甲硝唑一线治疗失败后可优化(增量至1.6 g/d)作为三线方案, 并推荐含利福布丁的方案作为四线疗法。甲硝唑优化疗法在我国第五次共识<sup>[23]</sup>中亦被推荐, 但利福布丁方案在其他共识中均未推荐, 尚需进一步研究证据支持。

2.9 *H. pylori*疫苗是否可行? 毋庸置疑, 有效的预防总是优于早期发现, 我国一项关于*H. pylori*疫苗的随机双盲、安慰剂对照的III期试验显示<sup>[78]</sup>: 在随访的3年中, 口服重组*H. pylori*疫苗组的*H. pylori*感染率均较安慰剂组低, 且安全性较好。在Maastricht V共识<sup>[15]</sup>和“第五次共识”中均推荐*H. pylori*疫苗是预防感染的最佳措施。但若像乙型肝炎疫苗、卡介苗一样普及, 还需大量的研究证实其有效性、安全性及成本-获益比等。

### 3 结论

*H. pylori*感染率虽呈下降趋势, 但目前全球仍有近半数人群感染<sup>[79]</sup>。*H. pylori*感染是一种传染性疾病, 合理看待*H. pylori*感染后果至关重要, 对自然人群中*H. pylori*感染是否需要干预, 需要综合权衡利弊。对于有根除治疗指征的患者, 需要给予规范治疗, 提高首次根除率, 减少耐药性发生。在医务工作者中推广和应用*H. pylori*感染处理相关指南/共识, 有助于*H. pylori*感染的合理治疗。

### 4 参考文献

- 1 牛占岳, 宋志强, 周丽雅. 中国大陆地区成人幽门螺杆菌耐药情况及变迁. 中华内科杂志 2016; 55: 734-736
- 2 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 15: 265-270
- 3 McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604 [PMID: 20427808 DOI: 10.1056/NEJMcP1001110]
- 4 Dorer MS, Talarico S, Salama NR. Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000544 [PMID: 19855816 DOI: 10.1371/journal.ppat.1000544]
- 5 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染治疗现状与展望. 胃肠病学与肝病杂志 2012; 21: 691-694
- 6 Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 250-260 [PMID: 24912650 DOI: 10.1111/apt.12814]
- 7 Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353-1367 [PMID: 26187502 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- 8 Yamada T, Ahnen D, Alpers DH, Greenberg HB, Gray L, Joscelyn KB, Kauffman G, Podolsky DK, Ray WA, Schaberg D, Silverstein FE, Sivak MV, Williams A, Yolken R. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69 [PMID: 8007082 DOI: 10.1001/jama.1994.03520010077036]
- 9 Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825 [PMID: 17608775 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x]
- 10 Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212-239 [PMID: 28071659 DOI: 10.1038/ajg.2016.563]
- 11 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, Forman D, Gasbarrini G, Jaup B, Misiewicz JJ, Pajares J, Quina M, Rauws E. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2 [PMID: 9031888 DOI: 10.1097/00042737-199701000-00002]
- 12 Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180 [PMID: 11860399 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x]
- 13 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781 [PMID: 17170018 DOI: 10.1136/gut.2006.101634]
- 14 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084]
- 15 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter



- pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [PMID: 27707777 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- 16 张万岱, 萧树东, 胡伏莲, 胡品津, 徐智民. 幽门螺杆菌若干问题的国内共识. *医学新知杂志* 2000; 10: 169-170, 174
- 17 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见 (2003 安徽桐城). *中华消化杂志* 2004; 24: 126-127
- 18 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. *胃肠病学* 2008; 13: 42-46
- 19 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2012; 51: 832-837
- 20 Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock M, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BC, Krabshuis J, Le Mair A; World Gastroenterology Organization. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011; 20: 299-304 [PMID: 21961099]
- 21 Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, Jones NL, Render C, Leontiadis GI, Moayyedi P, Marshall JK. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51-69.e14 [PMID: 27102658 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006]
- 22 Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, Lo JC, Wu DC, Liou JM, Wu CY, Cheng HC, Lee YC, Hsu PI, Chang CC, Chang WL, Lin JT. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of Helicobacter pylori infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017 Jan 8. [Epub ahead of print] [PMID: 28066960 DOI: 10.1111/hel.12368]
- 23 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华消化杂志* 2017; 37: 364-378
- 24 Atkinson NS, Braden B. Helicobacter Pylori Infection: Diagnostic Strategies in Primary Diagnosis and After Therapy. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 19-24 [PMID: 26391269 DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4]
- 25 Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2014; 19 Suppl 1: 6-10 [PMID: 25167939 DOI: 10.1111/hel.12161]
- 26 Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013; 23: 492-501 [PMID: 23876852 DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.07.004]
- 27 Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Dueñas C, Mateos-Rodriguez JM, Gonzalez-Garcia G, Abadia EG, Gisbert JP. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1077-1084 [PMID: 20180787 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04274.x]
- 28 Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, Tsay FW, Lai KH, Kuo CH, Wang SW, Chen A. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 180-185 [PMID: 21512411 DOI: 10.1097/MD.0b013e31821c9d1c]
- 29 Chen LW, Chien RN, Chang JJ, Fang KM, Chang LC. Comparison of the once-daily levofloxacin-containing triple therapy with the twice-daily standard triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a prospective randomised study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1530-1534 [PMID: 20846200 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02482.x]
- 30 Cheng H, Hu FL, Zhang GX, Shi RH, Du YQ, Li ZS, Han W, Li YQ, Wu QD, Qian KD. Levofloxacin-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication treatment: a multi-central, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2010; 90: 79-82 [PMID: 20356486]
- 31 Berning M, Krasz S, Miehke S. Should quinolones come first in Helicobacter pylori therapy? *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 103-114 [PMID: 21694812 DOI: 10.1177/1756283X10384171]
- 32 Kwon YH, Kim N, Lee JY, Choi YJ, Yoon K, Hwang JJ, Lee HJ, Lee A, Jeong YS, Oh S, Yoon H, Shin CM, Park YS, Lee DH. The Diagnostic Validity of Citric Acid-Free, High Dose (13)C-Urea Breath Test After Helicobacter pylori Eradication in Korea. *Helicobacter* 2015; 20: 159-168 [PMID: 25640474 DOI: 10.1111/hel.12189]
- 33 Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013; 18: 373-377 [PMID: 23581720 DOI: 10.1111/hel.12052]
- 34 Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, Lu H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015; 64: 1715-1720 [PMID: 26338726 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309900]
- 35 Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, Xiao S, Lu H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 802-807.e1 [PMID: 23376004 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008]
- 36 Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Study Group on Helicobacter pylori, Liu WZ, Xie Y, Cheng H, Lu NH, Hu FL, Zhang WD, Zhou LY, Chen Y, Zeng ZR, Wang CW, Xiao SD, Pan GZ, Hu PJ. Fourth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. *J Dig Dis* 2013; 14: 211-221 [PMID: 23302262 DOI: 10.1111/1751-2980.12034]
- 37 Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392 [PMID: 27147122 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011]
- 38 Maixner F, Krause-Kyora B, Turaev D, Herbig A, Hoopmann MR, Hallows JL, Kusebauch U, Vigl EE, Malfertheiner P, Megraud F, O'Sullivan N, Cipollini G, Coia V, Samadelli M, Engstrand L, Linz B, Moritz RL, Grimm R, Krause J, Nebel A, Moodley Y, Rattei T, Zink A. The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. *Science* 2016; 351: 162-165 [PMID: 26744403 DOI: 10.1126/

- science.aad2545]
- 39 Daugule I, Zavoronkova J, Santare D. Helicobacter pylori and allergy: Update of research. *World J Methodol* 2015; 5: 203-211 [PMID: 26713280 DOI: 10.5662/wjm.v5.i4.203]
- 40 Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-731.e3 [PMID: 25655557 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040]
- 41 Raj SM, Choo KE, Noorizan AM, Lee YY, Graham DY. Evidence against Helicobacter pylori Being Related to Childhood Asthma. *J Infect Dis* 2009; 199: 914-915 [PMID: 19239342 DOI: 10.1086/597066]
- 42 Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 234-242 [PMID: 24345888 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.243]
- 43 Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12781-12808 [PMID: 25278678 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12781]
- 44 Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2015; 20 Suppl 1: 40-46 [PMID: 26372824 DOI: 10.1111/hel.12256]
- 45 Pea F. Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: the difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24: 18-22 [PMID: 26141569 DOI: 10.1016/j.coph.2015.06.006]
- 46 Yap TW, Gan HM, Lee YP, Leow AH, Azmi AN, Francois F, Perez-Perez GI, Loke MF, Goh KL, Vadivelu J. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. *PLoS One* 2016; 11: e0151893 [PMID: 26991500 DOI: 10.1371/journal.pone.0151893]
- 47 Ladirat SE, Schols HA, Nauta A, Schoterman MH, Keijser BJ, Montijn RC, Gruppen H, Schuren F H. High-throughput analysis of the impact of antibiotics on the human intestinal microbiota composition. *J Microbiol Methods* 2013; 92: 387-397 [PMID: 23266580 DOI: 10.1016/j.mimet.2012.12.011]
- 48 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 幽门螺杆菌胃炎京都全球共识研讨会纪要. *中华消化杂志* 2016; 36: 53-57
- 49 Matsuzaki J, Hayashi R, Arakawa T, Ueno F, Kinoshita Y, Joh T, Takahashi S, Naito Y, Fukudo S, Chan FK, Hahm KB, Kachintorn U, Fock KM, Syam AF, Rani AA, Sollano JD, Zhu Q, Fujiwara Y, Kubota E, Kataoka H, Tokunaga K, Uchiyama K, Suzuki H; IGICS (The International Gastroenterology Consensus Symposium) Study Group. Questionnaire-Based Survey on Diagnostic and Therapeutic Endoscopies and H. pylori Eradication for Elderly Patients in East Asian Countries. *Digestion* 2016; 93: 93-102 [PMID: 26796535 DOI: 10.1159/000440741]
- 50 Silva FM, Navarro-Rodriguez T, Barbuti RC, Mattar R, Hashimoto CL, Eisig JN. Helicobacter pylori reinfection in Brazilian patients with peptic ulcer disease: a 5-year follow-up. *Helicobacter* 2010; 15: 46-52 [PMID: 20302589 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00734.x]
- 51 严天连, 虞朝晖, 厉有名. 幽门螺杆菌复发率与国家人类发展指数呈显著负相关. 第六届浙江省消化病学术大会论文汇编 2013: 20-24
- 52 Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1-8 [PMID: 24162382 DOI: 10.1007/s00535-013-0897-8]
- 53 Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, Lam SK, Xiao SD, Tan HJ, Wu CY, Jung HC, Hoang BH, Kachintorn U, Goh KL, Chiba T, Rani AA; Second Asia-Pacific Conference. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1587-1600 [PMID: 19788600 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x]
- 54 Pan KF, Zhang L, Gerhard M, Ma JL, Liu WD, Ulm K, Wang JX, Zhang L, Zhang Y, Bajbouj M, Zhang LF, Li M, Vieth M, Liu RY, Quante M, Wang LH, Suchanek S, Zhou T, Guan WX, Schmid R, Classen M, You WC. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of Helicobacter pylori in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016; 65: 9-18 [PMID: 25986943 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309197]
- 55 Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY. Time Trends in Helicobacter pylori Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter* 2015; 20: 192-198 [PMID: 25581708 DOI: 10.1111/hel.12193]
- 56 Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. *J Immunol Res* 2015; 2015: 315957 [PMID: 26495322 DOI: 10.1155/2015/315957]
- 57 Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of Helicobacter pylori infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 279-282 [PMID: 10064244 DOI: 10.1086/515105]
- 58 Sivapalasingam S, Rajasingham A, Macy JT, Friedman CR, Hoekstra RM, Ayers T, Gold B, Quick RE. Recurrence of Helicobacter pylori infection in Bolivian children and adults after a population-based "screen and treat" strategy. *Helicobacter* 2014; 19: 343-348 [PMID: 24830916 DOI: 10.1111/hel.12137]
- 59 Vanderpas J, Bontems P, Miendje Deyi VY, Cadranel S. Follow-up of Helicobacter pylori infection in children over two decades (1988-2007): persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 767-775 [PMID: 23809783 DOI: 10.1017/S0950268813001428]
- 60 Aftab H, Ristad H, Søvik TT, Bernklev T, Hewitt S, Kristinsson JA, Mala T. Five-year outcome after gastric bypass for morbid obesity in a Norwegian cohort. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 71-78 [PMID: 24182445 DOI: 10.1016/j.soard.2013.05.003]
- 61 Aftab H, Miftahussurur M, Subsomwong P, Ahmed F, Khan AK, Yamaoka Y. Helicobacter pylori antibiotic susceptibility patterns in Bangladesh: Emerging levofloxacin resistance. *J Infect Dev Ctries* 2016; 10: 245-253 [PMID: 27031456]

- DOI: 10.3855/jdc.7713]
- 62 Su P, Li Y, Li H, Zhang J, Lin L, Wang Q, Guo F, Ji Z, Mao J, Tang W, Shi Z, Shao W, Mao J, Zhu X, Zhang X, Tong Y, Tu H, Jiang M, Wang Z, Jin F, Yang N, Zhang J. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated in the Southeast Coastal Region of China. *Helicobacter* 2013; 18: 274-279 [PMID: 23418857 DOI: 10.1111/hel.12046]
  - 63 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. Available from: URL: <http://www.agreertrust.org>
  - 64 Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2016; 11: e0163743 [PMID: 27723762 DOI: 10.1371/journal.pone.0163743]
  - 65 McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J* 2016; 4: 546-561 [PMID: 27536365 DOI: 10.1177/2050640615617358]
  - 66 Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4345-4357 [PMID: 25892886 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345]
  - 67 Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L, Li Y, Yu C. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 23522 [PMID: 26997149 DOI: 10.1038/srep23522]
  - 68 Sakurai K, Suda H, Ido Y, Takeichi T, Okuda A, Hasuda K, Hattori M. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 668-675 [PMID: 28216974 DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.668]
  - 69 Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446 [PMID: 26935876 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311304]
  - 70 Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015; 75: 439-443 [PMID: 25744862 DOI: 10.1007/s40265-015-0368-z]
  - 71 Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, Sakamoto H, Hayashi Y, Yamamoto H, Lefor AK, Osawa H. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 255-260 [PMID: 27316584 DOI: 10.1016/j.kjms.2016.04.009]
  - 72 Katayama Y, Toyoda K, Kusano Y, Suda T, Adachi S, Terauchi I, Oka S, Takahashi M, Tamano M. Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed. *Gut* 2017; 66: 752-753 [PMID: 27196582 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312028]
  - 73 Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y. Successful eradication of *Helicobacter pylori* infection with vonoprazan-based triple therapy after failure of PPI-based triple therapy. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 688-689 [PMID: 27012448 DOI: 10.1016/j.dld.2016.02.021]
  - 74 Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 106-114 [PMID: 28497487 DOI: 10.1111/apt.14130]
  - 75 Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Mochizuki S, Matsuo K, Isomura Y, Seto M, Suzuki N, Suzuki H, Yamamoto S, Sugimoto T, Omae T, Okamoto M, Watabe H, Togo G, Takano N, Fukui K, Ito Y, Koike K. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: A multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis* 2016; 17: 670-675 [PMID: 27534444 DOI: 10.1111/1751-2980.12398]
  - 76 Maruyama M, Tanaka N, Kubota D, Miyajima M, Kimura T, Tokutake K, Imai R, Fujisawa T, Mori H, Matsuda Y, Wada S, Horiuchi A, Kiyosawa K. Vonoprazan-Based Regimen Is More Useful than PPI-Based One as a First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 4385161 [PMID: 28349044 DOI: 10.1155/2017/4385161]
  - 77 Labenz J. Current role of acid suppressants in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 413-431 [PMID: 11403536 DOI: 10.1053/bega.2001.0188]
  - 78 Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong WD, Wang B, Zhang YJ, Guo G, Zhao ZJ, Li L, Wu DL, Lu DS, Tan ZM, Liang HY, Wu C, Li DH, Luo P, Zeng H, Zhang WJ, Zhang JY, Guo BT, Zhu FC, Zou QM. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1457-1464 [PMID: 26142048 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)]
  - 79 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog* 2016; 8: 8 [PMID: 26981156 DOI: 10.1186/s13099-016-0091-7]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 肝癌消融治疗的进展

李凤鸣, 陈福真, 李文岗

李凤鸣, 李文岗, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科  
福建省厦门市 361000

陈福真, 复旦大学附属中山医院血管外科 上海市 200000

李文岗, 教授, 主任医师, 主要从事肝胆胰血管疾病及腹膜后  
肿瘤的治疗与研究。

作者贡献分布: 本文综述由李凤鸣完成; 李文岗与陈福真审校。

通讯作者: 李文岗, 教授, 主任医师, 361000, 福建省厦门市  
思明区文园路94号, 厦门大学附属成功医院肝胆胰血管外科。  
lwgl11861@xmu.edu.cn

收稿日期: 2017-06-27

修回日期: 2017-07-18

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-28

### Progress in ablation therapy of liver cancer

Feng-Ming Li, Fu-Zhen Chen, Wen-Gang Li

Feng-Ming Li, Wen-Gang Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Fu-Zhen Chen, Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200000, China

Correspondence to: Wen-Gang Li, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University, 94 Wenyuan Road, Siming District, Xiamen 361000, Fujian Province, China. lwgl11861@xmu.edu.cn

Received: 2017-06-27

Revised: 2017-07-18

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the world's fifth

most common cancer and the third most common cause of cancer-related death. Hepatectomy and liver transplantation are considered the preferred treatments for HCC. In recent years, with the continuous development of minimally invasive interventional technology, ablation therapy has been shown to be a safe and effective local treatment for liver cancer and has played an increasingly important role in liver cancer treatment. Thanks to a large number of technical improvements that have greatly improved the clinical efficacy and safety, ablation therapy has been more and more widely used for the treatment of primary liver cancer.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Ablation; Radiofrequency ablation; Microwave ablation; Cryoablation; Laser ablation; High-energy focused ultrasound; Irreversible electroporation; Chemical ablation; Image guidance

Li FM, Chen FZ, Li WG. Progress in ablation therapy of liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2427-2432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2427.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2427>

### 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界第五大最常见的癌症和癌症相关死亡的第三大常见原因。肝切除术和肝移植被认为是HCC的优选治疗。近年来,随着微创介入技术的不断发展,消融治疗在肝癌治疗中发挥着越来越重要的作用。其已经被证明是一个安全有效的肝癌局部治疗手段。大量

### 背景资料

虽然对肝癌局部消融治疗的研究已进行了很多年,但对于治疗方法的改进以及提高治疗的效果、改善预后仍然处在探索阶段。通过对相关消融方法的讨论学习以及目前相关研究的最新进展学习,可以为肝癌的联合治疗、综合治疗提供更多的治疗思路。对改善肝癌预后、疗效研究提供更多循证依据。

### 同行评议者

顾生旺, 主任医师, 解放军第八二医院感染内科; 卢宁, 主任医师, 新疆军区总医院肿瘤科; 郑鹏远, 教授, 主任医师, 郑州大学第二附属医院消化内科



## ■ 研发前沿

目前的肝癌消融治疗应用越来越广泛, 对肝癌的综合治疗以及个体化治疗研究是目前关注的一个热点。对终末期肝癌(手术不可切除)患者的消融治疗对提高远期生存率有无意义也是一个亟待研究的问题。

的技术改进提高了临床疗效和安全性, 因此消融技术在原发性肝癌的治疗中得到越来越广泛的应用。

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

**关键词:** 肝细胞癌; 消融治疗; 射频消融; 微波消融; 冷冻消融; 激光消融; 高能聚焦超声; 不可逆电穿孔; 化学消融; 图像引导

**核心提要:** 本文旨在讨论目前肝癌各种消融治疗方法的原理及优缺点, 对治疗应用的指导意义, 以及图像引导技术的发展对消融治疗的深入应用提供肯定的支持, 提高了临床疗效和安全性, 使得消融技术在肝癌的治疗中得到更广泛的应用。

李凤鸣, 陈福真, 李文岗. 肝癌消融治疗的进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2427-2432 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2427.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2427>

## 0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居全球第5位<sup>[1]</sup>。在我国, 肝癌在男性和女性中的发病率分别居所有恶性肿瘤的第3位和第5位, 死亡率分别居第2位和第3位<sup>[2]</sup>, 而且未来会呈现上升趋势<sup>[3]</sup>。由于多数患者初诊时已处于中晚期, 手术切除率仅占20%-30%, 因此, 肿瘤局部消融治疗近年来在肝癌治疗中的地位越来越重要<sup>[4]</sup>。目前, 国内外常见的消融手段包括射频消融, 微波消融, 冷冻消融, 激光消融, 高能聚焦超声, 不可逆电穿孔, 化学消融。局部消融的实施方式主要有3种, 即图像[彩超、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振、三维成像和数字减影血管造影等]引导、腔镜引导、开放术中实施。图像引导技术的进展, 新的治疗方法改善了患者的选择并实现了循证治疗方法<sup>[5]</sup>。本文就临床上应用的主要消融方法的技术原理以及其在治疗肝癌中的应用和进展作一综述。

## 1 射频消融

射频消融(radiofrequency ablation, RFA)是全世界最常见的热消融模式并且目前被认为是用于早期HCC患者除手术外的最佳治疗方式<sup>[6,7]</sup>。

RFA依赖高频电流通过嵌入在肿瘤中的电极使电极周围有电流作用的组织离子相互摩擦产生热量, 导致组织凝固性坏死。电极周围的离子在交替电流的激发下产生高频振荡, 相互摩擦、碰撞, 温度可保持在60 °C-100 °C<sup>[8]</sup>, 从而达到杀死肿瘤细胞的目的。

RFA消融范围主要取决于局部消融产生的热量传导与循环血液及细胞外液间的热对流<sup>[9]</sup>。早期RFA技术在我国主要用于临床中小肝癌消融治疗, BCLC把消融治疗列为直径≤2 cm早期肝癌的首选治疗方法, 其疗效可媲美手术治疗。Zhou等<sup>[10]</sup>对1411例肝癌患者进行了对照实验研究, 表明对于直径≤3 cm的肝癌, RFA与手术切除临床疗效无统计学差异; 但>3 cm的病灶外科手术疗效要优于RFA。目前国际上已将RFA作为早期肝癌的治愈性治疗方法写入肝癌治疗指南, 但是该国际指南并不适合我国的作为乙型肝炎和肝癌大国的国情, 于是我国于2011年提出并制订了肝癌RFA治疗的专家共识<sup>[11]</sup>, 其适应证有: (1)单发肿瘤, 最大直径≤5 cm, 或者肿瘤数目≤3个, 最大直径≤3 cm; (2)无脉管癌栓、邻近器官侵犯; (3)肝功能分级Child A或B级, 或经内科治疗后达到该标准; (4)能手术切除的直径>5 cm的单发肿瘤或最大直径>3 cm的多发肿瘤, RFA可作为姑息性治疗或联合治疗的一部分。

关于RFA与手术切除疗效的争论由来已久, 特别是在小肝癌的治疗中。回顾性总结近年来文献, 国内外学者针对此进行了大量的临床研究, 但是结论仍不统一<sup>[12,13]</sup>。在遵循2011年肝癌RFA专家共识治疗的基础上, 对于中央型直径<3 cm的单结节HCC可首选RFA治疗。

而近年来在我国随着射频消融技术的深入应用及图像引导技术(超声造影、三维超声、虚拟导航、CT及三维可视化重建技术等)的不断发展, RFA也可作为优先考虑的肿瘤的姑息性治疗及局部治疗的方法。对于手术不可切除的肿瘤(>5 cm巨大多发肿瘤或广泛肝内转移的多发肿瘤)及特殊部位的肿瘤(邻近重要器官与管道、肝包膜下、同一肝段的多发肿瘤), 例如直径<3 cm的尾状叶HCC, 由于肿瘤的特殊位置和复杂的血供方式, 手术切除出血多, 时间长, 术后并发症也明显多于其他肝段的切除, 完整切除的风险性较大。而以往RFA大多是以二维影像为基础进行引导, 凭术

**创新盘点**  
本文在充分讨论各种消融治疗的原理和优缺点基础上, 通过与图像引导技术的充分结合, 对复杂肝癌及特殊部位肝癌治疗的安全性和广泛性进行深入讨论, 对消融治疗的安全广泛应用提供良好的支持。

者经验布针定位, 特殊部位肿瘤行RFA很容易损伤邻近重要脏器血管或者使RFA的电极布针难以有效实施, 在治疗上会形成三维空间的漏空, 造成病灶消融不彻底, 局部复发, 无法取得预期的疗效<sup>[14]</sup>。随着超声技术的发展, 超声造影、三维超声及虚拟导航等被广泛应用于肝癌的诊断及治疗, 成为灰阶超声及彩色多普勒血流显像的进一步补充, 更有助于病灶的准确显示。而在增强影像扫描的基础上形成的三维立体适形技术, 利用数字重建方式将平面图像构建立体图像, 显示其位置与毗邻关系, 可以用于肝癌的定位, 很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系。图像技术的发展拓宽了临床适应证, 为RFA微创介入技术的深入应用提供了安全有效的支持, 为肝癌治疗的安全便捷带来了突破性的进展。

## 2 微波消融

微波消融(microwave ablation, MWA)原理<sup>[15]</sup>是组织中的水分子、蛋白质分子等极性分子在微波电场作用下激烈振动, 微波电极中的快速方向电流变化导致周围的水偶极振荡, 导致发热导致细胞凝固坏死<sup>[16]</sup>。与RFA不同, MWA不受组织的导电性质的限制, 因此, 理论上MWA可以更容易地实现高的组织温度<sup>[17]</sup>, 与RFA相比增加了对肿瘤的消融功效。此外, MWA不受RFA的散热效应的影响的限制<sup>[18]</sup>, 并且能够产生更大的消融区<sup>[19]</sup>。最近在微波技术发展已经产生了高功率水冷系统<sup>[20]</sup>, 允许更小涂抹器和更高的功率, 提高了对特殊部位肿瘤定位及消融功效。另MWA同样适用于直径 $\leq 5$  cm的单发肿瘤或最大直径 $\leq 3$  cm、数量 $\leq 3$ 个的中小肿瘤治疗; 对于直径 $> 7$  cm的大肝癌应用单针多点或多针组合叠加技术也可使得肿瘤完全消融。鉴于其在消融中的功效增加和更短时间实现消融, MWA已越来越多地用于治疗HCC<sup>[21-25]</sup>。但是由于其治疗温度较高, 对于特殊部位的病灶, 仍需谨慎对待。

Liang等<sup>[26]</sup>报道了一项多中心研究结果, 对1007例原发性肝癌患者行MWA, 1、3、5年生存率分别可达91.2%、72.5%、59.8%; 其中术后5年生存率与手术切除及肝移植相比治疗效果相似, 并优于RFA。尽管MWA完全消融率可达90%以上, 但肿瘤复发率较高的问题还有待进一步研究解决。目前众多研究比较MWA与

RFA治疗HCC疗效, 发现患者累积生存率和并发症发生率无明显的统计学差异<sup>[27-31]</sup>。

Lahat等<sup>[32]</sup>对文献的系统综述, 评估消融技术的安全性。在16项研究的统计中, MWA和RFA的主要并发症发生率为4.6%、4.1%。死亡率分别为0.23%、0.15%。最常见的主要并发症是出血。其他并发症包括门静脉血栓形成, 胆汁渗漏, 肝脓肿, 胸腔积液和肿瘤播散等。

## 3 冷冻消融

冷冻消融(cryoablation)其依赖于冻结温度来诱导肿瘤细胞死亡, 是最早的局部烧蚀技术用于良性或恶性肿瘤<sup>[33]</sup>。冷冻消融治疗的机制分为冷冻破坏, 升温破坏, 微血管破坏和免疫调节机制<sup>[34,35]</sup>。与其他消融技术相比, 冷冻消融的优点有: (1)通过超声、CT、磁共振成像等<sup>[36,37]</sup>影像学手段可进行精确监测, 应用不同类型的冷冻探针可导致不同体积和形态的冰球, 多点布针, 从而达到适形消融的目的; (2)他引起较少的疼痛, 并且可以在中度镇静下进行, 是麻醉耐受较差患者可行的治疗选择<sup>[38]</sup>; (3)能维持肿瘤临近器官周围血管壁或邻近内脏中的结缔组织的细胞完整性, 如胆囊、肠和肾, 较其他消融技术的安全性更高。尽管有技术优势, 冷冻消融也存在潜在的危及生命的并发症, 如引起血小板减少的冷冻综合征, 多器官功能衰竭和弥漫性血管内凝血病等。

## 4 激光消融

激光消融(laser ablation, LA), 其通过光纤适用器以激光作为能量源, 将光能转化为热能, 诱导肿瘤组织蛋白变性, 引起肿瘤坏死, 是作为早期非手术小HCC患者的局部消融治疗手段之一<sup>[39]</sup>。虽然, 通过应用冷却系统及多光纤技术, 使得组织中的能量储备增加, 消融区域增大。但LA的组织凝固范围仍较小, 治疗肿瘤时需多针适形布针, 与其他热消融术相比未有明显的优势。目前已经不作为肝癌主要的消融治疗手段。

## 5 高能聚焦超声

高能聚焦超声(high-energy focused ultrasound, HIFU): 其利用超声具有波方向性、组织穿透性和可聚焦性的特性, 将超声波聚焦于作用靶区, 形成一高能聚焦密度区, 诱导肿瘤组织发

### 同行评价

目前国内外相关中心的研究多为消融与肝动脉栓塞化疗联合治疗的评估或单一消融治疗方法间疗效的对比研究, 未发现多种消融方法联合治疗的研究评价。

生不可逆性凝固性坏死。作用机制主要包括热效应、空化效应及破坏肿瘤营养血管等<sup>[40]</sup>。Ng等<sup>[41]</sup>报道应用HIFU治疗原发性肝癌患者49例, 术后1、3年的生存率分别为87.7%和62.4%, 作者认为肿瘤直径>3 cm是影响完全消融的主要因素, Child-Pugh肝功能分级是影响总体生存率的显著预后因素。Chan等<sup>[42]</sup>对HIFU与RFA治疗原发性肝癌进行了对照研究, 两组1、2、3年总生存率分别为96.3%、81.5%、69.8%和92.1%、76.1%、64.2%, 没有明显统计学差异。

## 6 不可逆电穿孔

不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)是目前最新兴的经皮消融技术, 其使用高频电流脉冲造成细胞膜完整性不可逆破坏, 诱导细胞凋亡从而导致肿瘤死亡, 并非其他热消融方法引起蛋白质变性坏死<sup>[43]</sup>。IRE的两个主要潜在优势: (1)他对肿瘤组织的消融以独立于热消融的方式进行, 因此不受温度沉积效应影响, 消融彻底、消融边界清晰; (2)能够保留消融区重要组织结构完整性, 最大程度保护相邻血管和胆管的正常功能, 使其对特殊、危险部位的肿瘤局部消融治疗成为可能。

动物实验研究<sup>[44]</sup>显示, 消融区肝脏细胞完全死亡(消融区大小约33.5 mm), 消融与非消融区之间血管与胆管结构功能正常。Cannon等<sup>[45]</sup>报道对44例邻近有重要结构的<3 cm的小肝癌实施IRE治疗, 术后随访观察3、6、12 mo肿瘤局部无复发率分别为100%、100%、98%, 未发生治疗相关死亡事件及胆道狭窄和门脉血栓等并发症。因此, 目前IRE越来越受到重视, 其基础研究与临床应用正在日益发展。几个小样本研究已经评估了IRE对肝癌治疗的安全性和有效性。然而, 进一步确定IRE治疗HCC的最佳有效性仍需要大量的前瞻性临床试验。

## 7 化学消融

化学消融术(chemical ablation)是在影像技术引导监控下经皮穿刺肿瘤, 直接将化学消融剂注入肿瘤内, 造成蛋白质变性, 导致肿瘤组织坏死; 也可使肿瘤组织中的血管内皮细胞变性、坏死, 导致肿瘤缺血坏死。化学消融主要适用于直径≤5 cm的肝癌, 目前常用的方法主要有经皮无水乙醇消融(percutaneous ethanol injection, PEI)、冰醋酸消融(percutaneous acetic acid injection, PAI)、稀盐酸消融(percutaneous

hydrochloric acid injection, PHAI)。

PEI是最常见的化学消融方法。PEI主要适用于单发直径<3 cm的原发性肝癌; 对于不适合手术切除的较大肝癌, 与肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)联合应用已被证明可与取得良好临床效果。由于易于使用和成本效益低, 在世界许多地方PEI仍然是一个可行的选择。PAI: 醋酸具有和乙醇相似作用, 但比无水乙醇具有更强的杀伤癌细胞的能力。与PEI一样, PAI对于较大肿瘤治疗后的复发问题也有待解决。PHAI: 盐酸是理想的消融治疗仿生药物, 与无水乙醇及醋酸相比, 盐酸的消融凝固作用更强, 且消融区与周围组织边界清晰, 消融效果明显优于无水乙醇和冰醋酸<sup>[46]</sup>。

## 8 结论

在我国, 近年来随着各种消融技术的不断发展成熟, 局部消融治疗在原发性肝癌的治疗中应用愈加广泛。然而, 如何有效地保证肿瘤的消融范围, 对于制定个体化的治疗方案及优化治疗的策略, 值得进一步深入研究。目前多种消融方法均可结合TACE治疗, 以控制肿瘤血供, 缩减肿瘤体积, 提高消融疗效。总体来看, 联合治疗是肝癌消融治疗的趋势, 尤其是对于肿瘤>3 cm或者多个肿瘤的患者。

总之, 尽管肝癌消融治疗还存在着一些问题, 诸如控制复发率及并发症等, 但随着理论及技术的进一步研究发展, 其在肝癌的治疗中所起到的作用将愈加重要。

## 9 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. *中国肿瘤* 2015; 24: 1-10
- 3 陈建国. 中国肝癌发病趋势和一级预防. *临床肝胆病杂志* 2012; 28: 256-260
- 4 European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001]
- 5 Villanueva A, Hernandez-Gea V, Llovet JM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a



- critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 34-42 [PMID: 23147664 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.199]
- 6 Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236 [PMID: 16250051 DOI: 10.1002/hep.20933]
  - 7 Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252: 903-912 [PMID: 21107100 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656]
  - 8 McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 291-297 [PMID: 1627876 DOI: 10.1016/S1051-0443(92)72028-4]
  - 9 叶欣, 范卫君. [专家共识]热消融治疗原发性和转移性肿瘤的专家共识(2014年版). *中国肺癌杂志* 2014; 17: 294-301, 1009-3419
  - 10 Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 78 [PMID: 20618937 DOI: 10.1186/1471-230X-10-78]
  - 11 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 236-244
  - 12 Liu Z, Zhou Y, Zhang P, Qin H. Meta-analysis of the therapeutic effect of hepatectomy versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20: 130-140 [PMID: 20551807 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181d823df]
  - 13 Yang W, Yan K, Goldberg SN, Ahmed M, Lee JC, Wu W, Zhang ZY, Wang S, Chen MH. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2993-3005 [PMID: 26973395 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1]
  - 14 Jia KD, Yang JY, Lai QT. The short-term effect of RF treatin primary hepatic carcinoma. *J Clin Hepatol* 2007; 10: 413-416
  - 15 Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005; 25 Suppl 1: S69-S83 [PMID: 16227498 DOI: 10.1148/rg.25si055501]
  - 16 Andreano A, Huang Y, Meloni MF, Lee FT Jr, Brace C. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Med Phys* 2010; 37: 2967-2973 [PMID: 20632609 DOI: 10.1118/1.3432569]
  - 17 Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011; 258: 351-369 [PMID: 21273519 DOI: 10.1148/radiol.10081634]
  - 18 Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 1087-1092 [PMID: 18589324 DOI: 10.1016/j.jvir.2008.03.023]
  - 19 Schramm W, Yang D, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 5013-5016 [PMID: 17946669 DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259288]
  - 20 Yu H, Burke CT. Comparison of percutaneous ablation technologies in the treatment of malignant liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 129-137 [PMID: 25071303 DOI: 10.1055/s-0034-1373788]
  - 21 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
  - 22 Huang S, Yu J, Liang P, Yu X, Cheng Z, Han Z, Li Q. Percutaneous microwave ablation for hepatocellular carcinoma adjacent to large vessels: a long-term follow-up. *Eur J Radiol* 2014; 83: 552-558 [PMID: 24418287 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.12.015]
  - 23 Sun AX, Cheng ZL, Wu PP, Sheng YH, Qu XJ, Lu W, Zhao CG, Qian GJ. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2997-3004 [PMID: 25780298 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2997]
  - 24 Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2015; 102: 85-91 [PMID: 25296639 DOI: 10.1002/bjs.9649]
  - 25 Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Alexander ML, Agarwal P, Lee FT Jr. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial clinical results with 107 tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 62-68 [PMID: 25446425 DOI: 10.1016/j.jvir.2014.09.01]
  - 26 Liang P, Yu J, Yu XL, Wang XH, Wei Q, Yu SY, Li HX, Sun HT, Zhang ZX, Liu HC, Cheng ZG, Han ZY. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicentre analysis of 1363 treatment-naive lesions in 1007 patients in China. *Gut* 2012; 61: 1100-1101 [PMID: 21997552 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300975]
  - 27 Simo KA, Sereika SE, Newton KN, Gerber DA. Laparoscopic-assisted microwave ablation for hepatocellular carcinoma: safety and efficacy in comparison with radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2011; 104: 822-829 [PMID: 21520094 DOI: 10.1002/jso.21933]
  - 28 Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, Kuang M, Liu GJ, Wu MC. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol* 2012; 22: 1983-1990 [PMID: 22544225 DOI: 10.1007/s00330-012-2442-1]
  - 29 Ding J, Jing X, Liu J, Wang Y, Wang F, Wang Y, Du Z. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1379-1384 [PMID:



- 23726122 DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.04.025]
- 30 Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, Nabeel M. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg Endosc* 2014; 28: 3429-3434 [PMID: 24935203 DOI: 10.1007/s00464-014-3617-4]
  - 31 Zhang XG, Zhang ZL, Hu SY, Wang YL. Ultrasound-guided ablative therapy for hepatic malignancies : a comparison of the therapeutic effects of microwave and radiofrequency ablation. *Acta Chir Belg* 2014; 114: 40-45 [PMID: 24720137]
  - 32 Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 317-323 [PMID: 25392844 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07]
  - 33 Copper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963; 268: 743-749 [PMID: 14022909 DOI: 10.1056/NEJM196304042681401]
  - 34 Maccini M, Sehr D, Pompeo A, Chicoli FA, Molina WR, Kim FJ. Biophysiologic considerations in cryoablation: a practical mechanistic molecular review. *Int Braz J Urol* 2011; 37: 693-696 [PMID: 22233999 DOI: 10.1590/S1677-55382011000600002]
  - 35 Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, Masala S, Simonetti G. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 587-594 [PMID: 18236104 DOI: 10.1007/s00270-008-9293-9]
  - 36 Rong G, Bai W, Dong Z, Wang C, Lu Y, Zeng Z, Qu J, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Li H, Chen Y, Hu KQ, Yang Y. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015; 10: e0123065 [PMID: 25849963 DOI: 10.1371/journal.pone.0123065]
  - 37 Shimizu T, Sakuhara Y, Abo D, Hasegawa Y, Kodama Y, Endo H, Shirato H, Miyasaka K. Outcome of MR-guided percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 816-823 [PMID: 19466377 DOI: 10.1007/s00534-009-0124-4]
  - 38 Allaf ME, Varkarakis IM, Bhayani SB, Inagaki T, Kavoussi LR, Solomon SB. Pain control requirements for percutaneous ablation of renal tumors: cryoablation versus radiofrequency ablation--initial observations. *Radiology* 2005; 237: 366-370 [PMID: 16126920 DOI: 10.1148/radiol.2371040829]
  - 39 Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, safety, and local progression after percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma nodules up to 4 cm are not affected by tumor location. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199: 1393-1401 [PMID: 23169736 DOI: 10.2214/AJR.11.7850]
  - 40 刘春梅, 李发琪, 王智彪. 高强度聚焦超声空化效应的研究进展. *临床超声医学杂志* 2007; 9: 233-235
  - 41 Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, Chu F, Tso WK, Yu WC, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011; 253: 981-987 [PMID: 21394012 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182128a8b]
  - 42 Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT, Lo CM. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257: 686-692 [PMID: 23426335 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182822c02]
  - 43 Narayanan G. Irreversible electroporation for treatment of liver cancer. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011; 7: 313-316 [PMID: 21857833]
  - 44 梁冰, 牛立志, 曾健滢, 周亮, 周序琰, 方刚, 姚飞, 邓春娟, 汪媛, 张波, 李书英, 邓春梅, 杨惠霏, 李家亮, 刘建国, 徐克成. 不可逆电穿孔消融兔胆囊侧肝脏病理学观察. *介入放射学杂志* 2014; 23: 320-324
  - 45 Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013; 107: 544-549 [PMID: 23090720 DOI: 10.1002/jso.23280]
  - 46 Weijian F, Zan L, Suhong H, Hongmei Z, Lei Z, Yanjie Z, Yi C, Ni J. Destructive effect of percutaneous hydrochloric acid injection therapy for liver cancer--a preliminary experimental and clinical study. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1852-1856 [PMID: 17212126]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳

赵铁建, 彭岳, 广西中医药大学基础医学院 广西壮族自治区南宁市 530200

傅品悦, 刘露露, 郑洋, 广西中医药大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530200

彭岳, 副教授, 主要从事中医药和民族药的基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81460628, 81660705, 81403189.

作者贡献分布: 赵铁建负责思路设计与修订; 傅品悦负责撰写与阅读分析; 刘露露负责文献检索与撰写; 郑洋负责整理、阅读和分析; 彭岳负责组稿与审核.

通讯作者: 彭岳, 副教授, 530200, 广西壮族自治区南宁市五合大道13号, 广西中医药大学基础医学院.  
000583@gxcmu.edu.cn  
电话: 0771-4733794

收稿日期: 2017-06-09

修回日期: 2017-07-12

接受日期: 2017-07-17

在线出版日期: 2017-09-28

### Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases

Tie-Jian Zhao, Pin-Yue Fu, Lu-Lu Liu, Yang Zheng, Yue Peng

Tie-Jian Zhao, Yue Peng, School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Pin-Yue Fu, Lu-Lu Liu, Yang Zheng, Postgraduate Department, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81460628, No. 81660705 and No. 81403189.

Correspondence to: Yue Peng, Associate Professor, School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of

Traditional Chinese Medicine, 13 Wuhe Avenue, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 000583@gxcmu.edu.cn

Received: 2017-06-09

Revised: 2017-07-12

Accepted: 2017-07-17

Published online: 2017-09-28

### Abstract

The main active ingredients of *Rhizoma curcumae*, such as curcumin, elemene, curcumenol, and germacrone, have certain curative effect on liver diseases. Studies have found that curcumin has anti-tumor, anti-inflammatory, anti-fibrosis, and other properties and can be used for treatment of chronic liver disease, tumors and other diseases. Elemene can induce tumor apoptosis, inhibit the growth of tumor cells, improve the immune response, and reduce the toxic and side effects of chemotherapy. Zedoary alcohol can exert anti-fibrosis effects by inhibiting the expression of cytokines, and exert anti-tumor effects by inhibiting the apoptosis of tumor cells. Germacrone can intervene hepatocellular cancer cell proliferation, cell cycle, apoptosis, and other aspects, showing anti-hepatocarcinoma effects.

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

Key Words: *Rhizoma curcumae*; Active ingredient; Liver diseases

Zhao TJ, Fu PY, Liu LL, Zheng Y, Peng Y. Effects of several active ingredients of *Rhizoma curcumae* on liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2433-2440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2433.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2433>

### 背景资料

中药莪术的活性成分复杂, 近年来研究发现其活性成分具有多种药理作用, 但具体作用机制的探究仍不够系统、深入, 仍需进一步研究与完善.

### 同行评议者

李勇, 教授, 上海中医药大学附属市中医医院消化内科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学; 祝晨露, 教授, 广州中医药大学中药学

## ■ 研究前沿

中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮具有多种药理作用, 特别是防治慢性肝病、抗肿瘤、抗氧化等方面。本文述评的几种莪术活性成分是研究最为热点的主要结构, 对中药莪术的进一步开发利用具有深远的影响。

## 摘要

中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮对治疗肝脏疾病具有确定的疗效。研究发现姜黄素有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化等作用, 临床用于治疗慢性肝病、肿瘤等疾病; 榄香烯能诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长, 提高机体免疫反应, 降低放化疗不良反应; 莪术醇可以通过抑制细胞因子表达发挥抗肝纤维化作用, 并可以通过抑制基因表达诱导瘤细胞的凋亡, 发挥抗肿瘤作用; 吉马酮则在肝癌细胞的增殖、细胞周期及细胞凋亡等方面均有干预影响, 从而呈现抗肝癌作用。

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

关键词: 莪术; 活性成分; 肝脏疾病

**核心提要:** 中药莪术的活性成分复杂, 近年研究发现其活性成分具有多种药理学作用, 特别是防治慢性肝病、抗肿瘤、抗氧化等方面的作用机制引起研究界的重视。本文述评了几种莪术研究的最热点的活性成分, 针对他们的研究将对莪术防治临床肝脏疾病的深入开发应用有显著的推动作用。

赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳. 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2433-2440 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2433.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2433>

## 0 引言

莪术为姜科植物的干燥根茎, 首载于《药性论》, 在我国主要产于广西、四川、浙江等地。莪术别称较多, 包括绿姜、山姜黄、羌七、蓬术、文术等; 据2015版《中国药典》中记载分为温郁金(*Curcuma wenyujin* Y.H.Chen et C.Ling)、广西莪术(*Curcuma kwangsiensis* S.G.Lee et C.F.Liang)、蓬莪术(*Curcumaphaeocaulis* Val)三种。中医认为莪术性辛、苦、温, 具有行气破血, 消积止痛的功效, 用于血气心痛, 饮食积滞, 脘腹胀痛, 血滞经闭, 痛经, 瘕痞块, 跌打损伤等症的治疗<sup>[1]</sup>。近代研究<sup>[2]</sup>表明, 挥发油是莪术的主要活性成分, 具有抗癌、抗凝血、抗氧化和保肝等多种药理作用。已从温郁金、广西莪术和蓬莪术中分离得到十几种有效化合物<sup>[3]</sup>; 经研究证实, 中药莪术的几种主要活性成分如

姜黄素、榄香烯、莪术醇等对治疗肝脏疾病具有确定的疗效<sup>[4,5]</sup>, 针对这些成分的药理学研究, 对中药莪术的深入开发应用具有显著的推动作用。本文就近10年文献报道中有关莪术几种主要活性成分对肝脏疾病的作用及机制进行述评。

## 1 姜黄素在肝脏疾病中的应用

姜黄素(Curcumin)是姜黄属植物莪术、姜黄、郁金等根茎中提取的多酚类天然物质。具有抗肿瘤、抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、清除自由基等药理作用, 可用于糖尿病并发症、慢性肝病、肿瘤、自身免疫性疾病等的治疗。随着研究的深入, 发现姜黄素在干预肝脏疾病方面有较显著的药理学作用。

1.1 姜黄素对急性肝损伤的作用 姜黄素抗肝损伤作用, 其机制主要体现在清除肝脏自由基、抑制肝脏炎症反应、抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化等方面。其中, 基于姜黄素对自由基引起的氧化损伤及核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等诱导的炎症反应的干预研究相对较为广泛和深入。

1.1.1 抑制自由基的氧化损伤: 雷公藤甲素致肝损伤机制与脂质过氧化、大量氧自由基产生有关。张伟霞等<sup>[6]</sup>用雷公藤甲素制备小鼠慢性肝损伤模型, 用姜黄素干预发现其对动物模型的肝损伤有保护作用, 其机制与姜黄素能显著降低模型小鼠肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量, 提升抗氧化酶活性, 增强模型小鼠体内抗氧化能力, 降低活性氧对肝细胞膜脂质和蛋白质损伤, 减少脂质过氧化物的产生有关。还有研究<sup>[7]</sup>指出姜黄素的脂质体和纳米颗粒, 具有良好的抗氧化能力, 能清除细胞内活性氧和维持细胞的抗氧化酶水平, 防止线粒体损伤和内源性凋亡途径。

1.1.2 抑制肝脏炎症反应: 韩冰<sup>[8]</sup>研究发现姜黄素能够通过增加调节性细胞因子白介素-10(interleukin-10, IL-10)的分泌以及降低肝脏组织内炎症介质的分泌来抑制肝脏炎症反应, 从而减轻诱导小鼠免疫性肝损伤, 发挥保护肝损伤的药理作用。

核因子相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf-2)是一种与氧化应激反应密切相关的细胞因子。李晶菁等<sup>[9]</sup>用盲肠结扎穿孔法制备脓毒症急性肝损伤大鼠模型, 诱导



Nrf-2表达, 并采用姜黄素进行干预, 测定血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及肝组织Nrf2的表达, 并用HE染色观察肝组织病理变化; 结果表明姜黄素干预的肝组织Nrf2表达增加, 肝组织内的抗氧化能力增强, 减少或抑制肝内氧化应激反应, 达到抗脓毒症急性肝损伤的作用。综上可知, 姜黄素可通过调节多种纤维化相关细胞因子的途径抑制肝炎症反应的进程, 进而干预纤维化进程。

**1.2 姜黄素对NAFLD的防治作用** 非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种无过量饮酒史, 由各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积, 以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的临床病理综合征。其发病机制与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致的肝内脂质沉积, 及脂质沉积引起的脂质过氧化或肝内氧化应激有关, 而导致线粒体功能障碍、炎症介质产生及HSC的激活等, 姜黄素可通过以下机制呈现作用<sup>[10]</sup>。

**1.2.1 改善胰岛素抵抗:** IR和炎症反应是NAFLD发生和发展的关键因素。IR能使肝内脂质过量沉积, 胰岛素信号通路受到干扰; 靶细胞对胰岛素敏感性下降, 同时肝脏对胰岛素摄取及葡萄糖利用度下降, 引起肝细胞脂肪变性导致脂肪肝<sup>[11]</sup>。周玲玲等<sup>[12]</sup>发现, 姜黄素能有效改善IR, 调节肝内脂肪代谢, 逆转NAFLD家兔模型的肝内脂肪变性, 对肝功能异常也有改善; 同时姜黄素还能促进氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )表达, 催化脂肪酸发生氧化反应, 减少游离脂肪酸含量, 减少活性氧和超氧阴离子生成, 改善机体内氧化和抗氧化的失衡状态, 改善线粒体功能障碍, 促进腺苷三磷酸合成, 减轻肝脂肪变性及肝损伤程度。研究<sup>[13]</sup>还表明, 激活PPAR- $\gamma$ 是姜黄素减少HSC激活的一个先决条件。最新研究<sup>[14]</sup>表明, 激活的PPAR- $\gamma$ 打断了FAK/RhoA ERK mTOR信号传导通路和抑制HSC-based, 抑制血管化的PDGF- $\beta$ 受体表达。

**1.2.2 调节脂质代谢:** 狄建彬等<sup>[15]</sup>运用姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠模型进行干预, 发现姜黄素能减轻脂肪肝病变, 其机制是调节脂质代谢、降低血脂及脂肪的肝内沉积, 清除肝内氧自由基, 抑制脂质过氧化, 同时还有保肝、护肝作用。滕耀红等<sup>[16]</sup>采用油酸诱导法建立NAFLD

细胞模型并给予姜黄素干预, 结果发现姜黄素能有效减少肝内甘油三酯而抑制脂肪肝形成, 并通过抑制内源性胆固醇合成, 促进外源性胆固醇的肝内代谢。说明姜黄素可通过调节脂质的代谢发挥治疗NAFLD作用。

**1.2.3 抗氧化作用:** 麦静怡等<sup>[17]</sup>研究发现姜黄素能显著降低ALT、谷草转氨酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶等纤维化血清学指标, 减少肝内脂肪沉积, 并提高肝内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平, 证实姜黄素具有减轻氧自由基对细胞的损伤、提高机体清除自由基的能力, 能够有效减少NAFLD对肝脏造成二次损伤。该研究表明姜黄素具有良好抗氧化作用, 并通过抗氧化呈现保肝作用。

**1.2.4 抗炎作用:** 诸葛丽等<sup>[18]</sup>研究发现姜黄素对蛋氨酸-胆碱缺乏制备非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型呈现显著的抗炎作用, 其机制是通过抑制NF- $\kappa$ B促炎信号通路的表达, 抑制炎症因子生成, 从而调控炎症信号传导通路, 实现对肝组织的保护作用。唐丹等<sup>[19]</sup>发现姜黄素能促进PPAR- $\alpha$  mRNA表达, 降低PPAR- $\alpha$ 启动子甲基化, 改善脂肪变细胞的炎症, 减少肝内脂质沉积, 防止脂肪变性达到保肝护肝作用。以上说明姜黄素对NAFLD的防治机制与抑制炎症介质的产生有关。

**1.3 姜黄素对酒精性肝炎防治机制** 酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, ALD)是大量饮酒引起的肝脏损害性疾病, 诱发肝细胞坏死, 严重者可致肝衰竭。曾瑜等<sup>[20]</sup>研究表明, 姜黄素能通过降低肝内MDA含量, 升高SOD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性, 降低活性氧对肝细胞膜的脂质及蛋白质的损伤, 维持细胞膜结构、功能的完整性, 减少脂质过氧化物的产生, 而减少酒精对肝组织损伤, 从而达到治疗ALD的作用。胡静等<sup>[21]</sup>通过建立体外乙醇诱导氧化损伤细胞模型, 造模成功后予以不同浓度的姜黄素进行干预, 检测肝内SOD、GSH-Px活性以及MDA水平; 结果发现姜黄素可以有效减轻肝内脂质过氧化程度, 提高SOD与GSH-Px活性、降低MDA含量, 以此为机制提高肝细胞的抗氧化能力, 减轻酒精引起的ALD。有发现姜黄素通过血红素加氧酶(heme oxygenase-1, HO-1)的诱导作用<sup>[22]</sup>, 对酒精诱导的肝氧化损伤形成潜在的保护作用;

#### ■ 创新盘点

本文系统阐述中药莪术几种主要活性成分如姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮对治疗肝脏疾病之间的相互关系, 以及姜黄素、榄香烯、莪术醇、吉马酮治疗肝病最新进展, 提示中药莪术的活性成分对肝脏疾病有防治作用且有确定疗效。



**应用要点**

姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化等作用, 可用于治疗慢性肝病、肿瘤等疾病; 榄香烯能诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长, 促进机体免疫反应, 降低放化疗不良反应; 莪术醇可以抑制转化生长因子- $\beta$ 1等表达从而发挥抗肝纤维化作用, 莪术醇还可以通过抑制基因表达, 来诱导瘤细胞的凋亡, 发挥其抗肿瘤的作用; 吉马酮在肝癌细胞的增殖、周期以及凋亡基因都可以发挥作用, 从而呈现抗肝癌作用。

此保护性作用涉及诱导HO-1表达, 此为防治ALD提供了药理学研究新靶点。

**1.4 姜黄素对肝纤维化的防治作用** 目前国内外大量研究证实姜黄素具有较显著的抗肝纤维化作用, 其机制则较为复杂。吴雄健等<sup>[23]</sup>运用CCl<sub>4</sub>诱导大鼠肝纤维化模型探究姜黄素抗肝纤维化作用和机制, 发现姜黄素能抑制血清活性氧和内毒素的水平, 抑制了肝组织中多种细胞因子的表达; 该结果为姜黄素干预肝纤维化的作用机制提供了佐证。钟越等<sup>[24]</sup>运用CCl<sub>4</sub>诱导大鼠肝纤维化模型, 证实姜黄素对肝纤维化模型具有干预作用, 其机制与抗氧化能力增强、抑制脂质过氧化反应有关。任新风<sup>[25]</sup>观察姜黄素纳米粒对二甲亚硝胺大鼠肝纤维化模型影响, 结果证实此纳米粒能逆转大鼠肝纤维化, 显著改善肝功能, 显著减轻过氧化损伤, 保护肝细胞, 减少胶原生成, 阻断和逆转肝纤维化。有研究<sup>[26]</sup>表明双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin, BDMC-a)对基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的表达, BDMC-a能显著降低胶原和TIMPs水平和正向调节MMPs的表达。通过建立CCl<sub>4</sub>大鼠肝纤维化模型, 研究姜黄素对HSC的表达、细胞运动及相关血管形成机制的影响, 发现姜黄素能改善肝纤维化大鼠肝窦毛细血管瘤化<sup>[27]</sup>; 该研究结果还说明了不同剂型的姜黄素对不同的肝纤维化模型均有阻断和逆转肝纤维化作用, 成为一种有效的抗纤维化制剂。

**1.5 姜黄素对肝癌的防治作用** 肝癌是发生于肝脏的恶性肿瘤, 恶性程度高, 危害大, 且缺乏有效防治措施, 因此针对肝癌的临床防治及其机制的研究意义重大。近年来有不少关于姜黄素抗肝肿瘤的研究, 证实其作用机制可能以下几方面。

**1.5.1 抗氧化及自由基:** 赵岩等<sup>[28]</sup>对二乙基亚硝胺、CCl<sub>4</sub>、乙醇制备大鼠肝癌初期模型进行姜黄素干预研究, 结果表明姜黄素能显著提高肝脏及肝线粒体的活性, 同时降低模型大鼠的肝脏相关血清学和酶学的影响, 说明姜黄素能通过减轻肝细胞的损伤, 减少肝细胞内的氧化应激作用强度, 从而抑制肝癌的发生及其病程的进展。

**1.5.2 抑制肝癌细胞侵袭转移:** 江敏华等<sup>[29]</sup>

用不同浓度姜黄素在体外对人肝癌细胞株SMMC7721干预48 h, 观察该成分对SMMC7721细胞株黏附力、运动力和侵袭力的影响, 证实姜黄素能明显抑制SMMC7721细胞株对Matrigel胶的黏附作用, 并随着给药浓度增加其黏附抑制率也逐步升高, 呈现剂量依赖性, 证明了姜黄素能够明显抑制肝肿瘤细胞与转移灶细胞外基质的黏附能力, 进而降低了肝癌细胞的侵袭转移能力。李帅帅等<sup>[30]</sup>以不同浓度姜黄素和25  $\mu$ mol/L LY294002(LY294002为抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的选择性抗癌药)处理人肝癌细胞株BEL-7402细胞, 经过结果分析证实姜黄素可能通过PI3K/AKT/mTOR信号传导通路抑制BEL-7402细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 从而抑制肿瘤血管的生成。研究<sup>[31]</sup>表明, 姜黄素对多种肝细胞癌模型表现出抗癌特性: 姜黄素对RasH小鼠有明显抑制肝腺瘤的形成和增长, 此类小鼠对二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)致癌易感性高。姜黄素对DEN诱发小鼠肝癌模型能减少肿瘤多发性 and 发病率<sup>[32]</sup>。四氢姜黄素对人肝肿瘤HepG2细胞株显示有抗血管生成的作用<sup>[33]</sup>。在DEN诱发和苯巴比妥引起的肝癌大鼠模型, 姜黄素明显减轻氧化应激诱导肝癌发生期间的组织损伤<sup>[34]</sup>。以上研究结果说明姜黄素具有抑制肝癌细胞体内侵袭、转移能力和抑制肿瘤血管生成的作用, 可能是一个潜在的肝癌治疗药物。

**1.5.3 通过抗炎呈现抗肝肿瘤:** 张会存等<sup>[35]</sup>培养HepG2株, 用姜黄素干预24 h后发现, 不同剂量的姜黄素均能抑制NF- $\kappa$ B的表达, 表明姜黄素通过NF- $\kappa$ B抑制肿瘤相关蛋白的表达, 同时抑制肝细胞NF- $\kappa$ B信号转导通路的激活, 表现出减轻肝脏炎症病变程度, 进而发挥抗肝肿瘤作用。

**1.5.4 其他:** 焦艺博等<sup>[36]</sup>用DEN诱导肝癌癌前病变小鼠模型, 同时予姜黄素灌胃, 发现不同剂量姜黄素均能上调肝癌细胞信号分子低氧诱导因子-1的表达, 阻碍细胞周期的调控信号及传导信号, 使细胞周期蛋白D的表达下降, 使肝癌细胞停滞于G<sub>1</sub>/S周期; 并诱导肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞增殖活性, 阻断诱导性肝癌前病变。李勇等<sup>[37]</sup>也通过不同浓度姜黄素干预HepG2株的增殖、分化, 发现姜黄素显著抑制HepG2增殖活力。运用细胞黏附重组基底膜

实验检测不同浓度姜黄素对HepG2黏附能力的影响, 用Transwell侵袭实验检测姜黄素对HepG2趋化运动能力的影响, 其结果发现姜黄素能通过显著抑制HepG2侵袭转移能力, 呈现抗肿瘤药理作用。

## 2 榄香烯在肝脏疾病中的作用

榄香烯(elemene)是从姜科植物温郁金中提取的抗癌和抗纤维化的有效成分, 具有辛辣的茴香气味。

**2.1 榄香烯的基础研究** 榄香烯能抗纤维化, 能诱发肿瘤细胞凋亡, 能抑制肿瘤细胞的生长; 可用于癌性腹水、胸腔积液、脑性水肿等临床治疗; 具有改变和增强免疫原, 促进机体免疫反应; 对实体瘤的西医治疗可增强疗效, 降低放化疗不良反应等作用。

**2.1.1 榄香烯的抗肝纤维化作用:** 胡胜军等<sup>[38]</sup>通过实验证实 $\beta$ -榄香烯可抑制肝纤维化组织中HSC活化标记活化因子的表达, 表明 $\beta$ -榄香烯可通过抑制HSC的活化增殖、诱导凋亡, 抑制活化因子的分泌合成, 从而减少细胞外基质的来源, 使肝脏中的沉积降低, 发挥抗肝纤维化的作用。

**2.1.2 榄香烯的抗肿瘤作用:** 朱锐等<sup>[39]</sup>用榄香烯对HSC作用后,  $\beta$ -榄香烯对HSC增殖的抑制作用存在剂量依赖性, 半数抑制浓度为27.37 mg/L。方卓等<sup>[40]</sup>用榄香烯对PLAD801株实验表明: 不同浓度榄香烯对PLA801细胞各周期均有抑制作用。龚敏等<sup>[41]</sup>对榄香烯干预48 h后的HepG2株检测结果表明, 能降低DNA拓扑异构酶 I 和 II mRNA表达, 并呈现剂量依赖性。总之, 榄香烯能够通过抑制细胞增殖、下调DNA拓扑异构酶表达, 从而抑制癌株细胞的增殖并诱导其发生凋亡。榄香烯对HepG2株的抑制作用随用药浓度和时间呈梯度的增加。

**2.1.3 榄香烯抑制肿瘤血管生成:** 榄香烯对鸡胚的绒毛膜囊的研究中发现<sup>[42]</sup>, 低剂量的榄香烯能显著抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 从而抑制微血管的形成; 榄香烯能抑制肿瘤的转移, 皮下种植黑色素瘤细胞的裸鼠后腹腔注射榄香烯1 wk, 发现黑色素瘤的肿瘤的大小以及肺转移率均小于对照组, 榄香烯治疗的裸鼠黑色素瘤的大小以及肺转移率均低于对照组, 研究机制可能是榄香烯明显抑制CD34的表达;

榄香烯能够降低荷瘤小鼠血清中层黏连蛋白(laminin, LN)含量, 抑制肿瘤细胞对纤维结合蛋白和LN黏附, 减弱肿瘤细胞的运动能力<sup>[43]</sup>。

**2.1.4 榄香烯改变和增强免疫原, 促进免疫反应作用:** 金梅等<sup>[44]</sup>研究表明榄香烯的作用有: (1)对肝癌和L615白血病模型及复合瘤株具有明显主动免疫保护效应; (2)能明显提高受体外细胞毒攻击的小鼠免疫脾细胞的体内免疫强度; (3)能增加H22肝癌和L615白血病两种模型的主动免疫保护效应。林琳等<sup>[45]</sup>研究发现, 黄芪甲苷与榄香烯合用可增强抗原提呈细胞——树突状细胞(dendritic cells, DC)表面免疫相关的多种刺激因子表达, 有助于DC传递外源性抗原和激活T细胞, 使机体进一步达到免疫监视和应答作用; 同时榄香烯还可通过促进DC分泌IL-12、IL-6等细胞因子而增强细胞免疫功能。这些都是榄香烯发挥抗肿瘤免疫的机制, 通过多种途径改善和提高机体免疫功能, 对免疫系统具有保护和促进作用。这可能使榄香烯成为一种新型的抗肿瘤药物。

**2.1.5 榄香烯抑制细胞周期呈现抑制增殖和促进凋亡:** 榄香烯可通过抑制细胞周期蛋白磷酸化达到调控G<sub>1</sub>/S关卡效果, 进而抑制细胞的增殖过程, 并诱导细胞发生凋亡; 在细胞方面榄香烯能抑制肝癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡并且能使细胞停滞于G<sub>2</sub>/M期, 也可使细胞迁移、侵袭能力降低<sup>[46]</sup>。动物实验方面, 郭霞等<sup>[47]</sup>研究表明, 榄香烯可降低肝癌荷瘤小鼠的瘤质量, 也显著地上调了c-Met磷酸化表达水平。

**2.2 榄香烯的临床研究** 榄香烯治疗原发性肝癌: 彭齐荣等<sup>[48]</sup>观察了59例原发性肝癌III期患者, 经肝动脉缓慢注射榄香烯600-1000 mg, 并加常规超乳化碘油10-40 mL混悬液进行栓塞, 介入术后继续静脉滴注榄香烯注射液, 600-800 mg/d, 2 wk为1个疗程, 同时给予护肝、对症和支持治疗。结果显示治疗后患者甲胎蛋白明显下降, 病情的恶化率低至22.03%同时显著改善其生活质量; 同时对其外周血白细胞、红细胞、血小板、肝肾功能无明显影响。赵成等<sup>[49]</sup>采用随机对照研究方法观察了榄香烯注射液联合肝癌介入化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗原发性肝癌的临床疗效, 41例患者采用TACE治疗, 治疗组在此基础上加用榄香烯注射液40 mL(200 mg)灌注, 结果治疗有效率为71.43%, 对照组为45.00%, 2

### 同行评价

本文对中药莪术中的几种成分的活性进行文献综述, 为莪术的深入研究提供理论基础, 有一定的意义。

组疗效比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而在生活质量和不良反应方面, 加用榄香烯并未使患者治疗的负荷增加. 以上研究结果证实了榄香烯干预肝癌的疗效, 并进行了一定的干预机制探究.

### 3 莪术醇抗肝脏疾病的药理学作用

莪术醇(Curcumol), 又名姜黄环奥醇、姜黄醇, 是20世纪60年代从蓬莪术的挥发油中分离出的倍半萜类化合物. 该成分经研究具有较为确切的保肝护肝, 抗肝纤维化药理学作用.

3.1 莪术醇对肝脏作用的药理学研究 莪术醇对肝癌细胞周期有影响以及能抑制肿瘤细胞的侵袭和转移. 莪术醇还可以通过抑制HepG2细胞株COX-2和VEGF的表达, 来诱导瘤细胞的凋亡, 发挥其抗肿瘤的作用.

3.1.1 莪术醇抑制肝癌细胞血管生成作用: 唐渊等<sup>[50]</sup>利用机械分散和超声乳化法, 成功制成莪术醇脂质体, 其研究结果显示莪术醇能显著抑制体外培养的HepG2增殖及诱导其凋亡; 而使用反转录多聚酶链反应法检测到HepG2株的COX-2 mRNA和VEGF mRNA表达水平出现下降; 提示莪术醇可能是通过抑制HepG2株的COX-2和VEGF基因表达, 诱导瘤细胞凋亡, 减少肿瘤血管形成等机制而发挥其抗肿瘤药理学作用.

3.1.2 莪术醇对细胞周期与侵袭、转移作用的影响: 黄岚珍等<sup>[51]</sup>研究发现, 莪术醇对于人肝癌HepG2株的细胞增殖具有明显抑制作用, 并具有明显的时间和剂量的依赖性. 实验发现莪术醇能够显著抑制细胞周期蛋白A1的表达, 这可能成为其诱导细胞发生G<sub>1</sub>期阻滞的重要原因. 徐立春等<sup>[52]</sup>通过研究发现莪术醇能抑制人胃腺癌细胞(SGC-7901)细胞的增殖, 明显促进肿瘤的细胞凋亡, 显著抑制MMP2的表达, 降低细胞培养液上清中的一氧化氮含量, 从而发挥上述的抗肿瘤作用.

3.1.3 莪术醇对肝癌细胞生长的抑制作用及凋亡蛋白的作用: 龚玲等<sup>[53]</sup>采用不同浓度莪术醇 $\beta$ -环糊精包合物处理肝癌Bel-7404细胞后, 证实了莪术醇能够抑制肝癌细胞Bel-7404增殖和促进凋亡, 并通过上调p21WAF1及p27KIP1基因表达而诱导细胞出现G<sub>1</sub>期阻滞现象; 进而报道莪术醇包合物能够抑制肝癌细胞Bel-7404的增殖, 其机制可能是通过诱导细胞发生凋亡.

### 4 吉马酮的基础研究

吉马酮(Germacrone)也是莪术中分离得出的倍半萜类物质. 吉马酮在肝癌细胞的增殖活性、凋亡基因调控方面有显著的药理学作用, 从而呈现抗肝癌作用.

4.1 吉马酮抑制肝癌细胞的增殖 Sadia Roshan等<sup>[54]</sup>通过病理学研究方法比较了吉马酮对Bel7402和L02细胞株的增殖、细胞凋亡和活性氧含量及蛋白合成的影响. 结果在实验浓度范围内, 吉马酮出现可选择性的、浓度依赖性的抑制Bel7402细胞增殖作用; 而吉马酮可以剂量依赖性地促进肝癌Bel7402细胞凋亡及上调活性氧的含量; 并显著促进抑癌蛋白的表达和抑制抗凋亡蛋白表达. 以上结果说明了吉马酮显著的抑制体外肝癌Bel7402细胞增殖的作用.

4.2 吉马酮对肝癌细胞凋亡基因的影响 Liu等<sup>[55]</sup>研究了基于JAK2/STAT3信号通路的吉马酮诱导HepG2细胞凋亡的药理学作用. 将HepG2细胞与吉马酮进行24 h孵育后, 测定p-STAT3、STAT3蛋白的表达水平, 结果表明吉马酮可显著抑制P-STAT3和P-JAK2信号通路的活化, 同时调节p53和Bcl-2家族成员的表达水平. 此外发现细胞因子IL-6通过提高JAK2/STAT3信号通路的表达水平, 可以抑制吉马酮诱导的HepG2细胞的凋亡过程; 而吉马酮通过对JAK2/STAT3信号通路中JAK2抑制剂AG490的抑制作用, 可以进一步使HepG2细胞发生凋亡并使响应吉马酮暴露活性氧的含量增加.

### 5 结论

中药是一个巨大的宝库, 在肝脏疾病高发, 西药干预效果不显著, 防治手段有限的背景下, 中药单体的研究为该疾病的治疗开辟了新思路、新途径. 近年来莪术等中药的有效提取成分已经广泛应用于肝脏疾病的基础及临床研究, 并取得了较为充分的研究效果, 为中药的有效成分防治肝病提供了大量的理论及实验依据. 其中, 中药莪术的有效成分干预肝脏疾病的研究也得到了广泛关注, 并且已经充分开展并呈现猛增趋势, 也取得了一些可喜的研究结果. 研究发现莪术中相当丰富的各单体成分对肝脏疾病都有作用, 然而在作用机制上, 当前所完成实验均未能深入、系统的对该药的抗肝脏疾病机制进行研究, 部分实验在证实了



该活性成分具有抗肝脏疾病作用的同时, 并没有探究可能存在联系的其他相关作用机制。少数实验虽然对作用机制进行了研究, 但也只是停留在对部分已知的经典信号通路及基因表达调控的层面上, 未能在新的细胞通路上取得突破。有的研究则作用效应均缺乏具体的量效评价。综上, 前研究者的成果仍然比较杂、散, 尚缺乏系统性研究, 这些问题使得莪术的逆转肝脏疾病临床药物的开发工作理论意义有限。所以莪术的单体成分在干预肝脏疾病特异性作用靶点的研究、信号通路及基因调控的明确机制等仍需完善后续研究。而在未来的研究中, 一旦在以上几方面取得突破, 莪术单体在抗肝脏疾病的临床防治工作上必将发挥不可估量的作用。

## 6 参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 274-275
- 2 陈旭, 曾建红. 广西莪术挥发油化学成分的研究. 药物生物技术 2008; 15: 324
- 3 张红玉, 张丽莎, 张杰, 张永勇, 潘家荣. 温郁金化学成分的研究. 中药 2016; 38: 1534-1537
- 4 李金慈, 陆兔林, 毛春芹, 李德, 李林, 肖永庆. 莪术醋制前后抗复合因素致大鼠肝纤维化作用的比较研究. 中草药 2013; 44: 2710-2716
- 5 邵敬伟, 董海燕, 王涛, 郭养浩. 中药莪术激活PXR及对大鼠肝细胞色素P4503A的影响. 中国药理学通报 2008; 24: 504-509
- 6 张伟霞, 李娟, 陈禾凤, 陈冰. 姜黄素对雷公藤甲素肝损伤的保护作用. 药学与临床研究 2016; 24: 357-360
- 7 Manibusan MK, Odin M, Eastmond DA. Postulated carbon tetrachloride mode of action: a review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007; 25: 185-209 [PMID: 17763046 DOI: 10.1080/10590500701569398]
- 8 韩冰. 姜黄素保护ConA诱导小鼠免疫性肝炎的作用机制. 上海: 复旦大学, 2010: 1-69
- 9 李晶菁, 张霞, 陈瑜, 蔡丹磊, 黄中伟. Nrf2在脓毒症大鼠肝组织中的表达及姜黄素的干预作用. 重庆医学 2013; 42: 2873-2876
- 10 Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, Chim AM, Yu J, Sung JJ, Chan HL. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974 [PMID: 20581244 DOI: 10.1136/gut.2009.205088]
- 11 王子超, 赵丽娟, 黄婷婷, 朱明飞. 姜黄素对大鼠非酒精性脂肪性肝病的治疗作用及其对肝脏瘦素表达的影响. 解放军医学杂志 2016; 41: 909-914
- 12 周玲玲, 林琼琼, 周伶俐, 祁旦已, 赵志光. 姜黄素对非酒精性脂肪肝病兔血脂及肝组织PPAR- $\gamma$ 水平的影响. 浙江中西医结合杂志 2012; 22: 7-10
- 13 Lin J, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  by curcumin blocks the signaling pathways for PDGF and EGF in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2008; 88: 529-540 [PMID: 18332871 DOI: 10.1038/labinvest.2008.20]
- 14 Zhang F, Kong D, Chen L, Zhang X, Lian N, Zhu X, Lu Y, Zheng S. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  interrupts angiogenic signal transduction by transrepression of platelet-derived growth factor- $\beta$  receptor in hepatic stellate cells. *J Cell Sci* 2014; 127: 305-314 [PMID: 24259663 DOI: 10.1242/jcs.128306]
- 15 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 钱培刚, 蒋小岗, 郭次仪. 姜黄素防治大鼠高脂性脂肪肝的研究. 中草药 2010; 41: 1322-1326
- 16 滕耀红, 祝骥, 庞珍珍, 王萍儿, 卢德赵. 姜黄素对非酒精性脂肪肝细胞胆固醇代谢的影响. 中医药大学学报 2014; 38: 115-120
- 17 麦静情, 刘玉莉, 成扬, 陈高峰, 平键, 汪美凤. 姜黄素对大鼠非酒精性脂肪肝的干预作用. 中国中西医结合消化杂志 2011; 19: 239-242
- 18 诸葛丽, 苏冬梅, 李健, 杨美娟, 刘云霞, 李军祥. 姜黄素对小鼠非酒精性脂肪性肝炎炎症信号传导通路的调控作用. 中西医结合肝病杂志 2011; 21: 352-355
- 19 唐丹, 周永健, 李瑜元, 杜艳蕾, 聂玉强. 姜黄素对脂肪变性肝细胞过氧化物酶体增殖物活化受体- $\alpha$ 的去甲基化作用. 广东医学 2014; 35: 175-179
- 20 曾瑜, 刘婧, 黄真真, 潘兴昌, 张立实. 姜黄素对急性酒精性肝损伤小鼠抗氧化功能的影响. 卫生研究 2014; 43: 282-285
- 21 胡静, 陈新祥, 胡剑峰, 王洪武. 姜黄素对乙醇诱导的人L-02肝细胞氧化损伤的保护作用研究. 医学理论与实践 2013; 26: 3-4
- 22 Bao W, Li K, Rong S, Yao P, Hao L, Ying C, Zhang X, Nussler A, Liu L. Curcumin alleviates ethanol-induced hepatocytes oxidative damage involving heme oxygenase-1 induction. *J Ethnopharmacol* 2010; 128: 549-553 [PMID: 20080166 DOI: 10.1016/j.jep.2010.01.029]
- 23 吴雄健, 朱海燕. 姜黄素对大鼠肝纤维化防治作用. 上海医药 2015; 36: 72-75
- 24 钟越, 钟秀宏, 孙艳美, 杨淑燕. 姜黄素拮抗四氯化碳致肝纤维化作用. 中国公共卫生 2015; 31: 447-449
- 25 任新风. 姜黄素mPEG-PLGA纳米粒逆转二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化作用研究. 中华中医药学刊 2011; 29: 2567-2569
- 26 Rajagopalan R, Sridharana S, Menon VP. Hepatoprotective role of bis-demethoxy curcumin analog on the expression of matrix metalloproteinase induced by alcohol and polyunsaturated fatty acid in rats. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 252-259 [PMID: 20465419 DOI: 10.3109/15376516.2010.482961]
- 27 Yao Q, Lin Y, Li X, Shen X, Wang J, Tu C. Curcumin ameliorates intrahepatic angiogenesis and capillarization of the sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *Toxicol Lett* 2013; 222: 72-82 [PMID: 23845850 DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.06.240]
- 28 赵岩, 周毕军. 姜黄素对大鼠肝癌诱发初期肝脏氧化应激的影响. 中药药理与临床 2014; 30: 43-45
- 29 江敏华, 谢莹, 胡凤霞, 甘建和. 姜黄素对人肝癌细胞SMMC7721侵袭转移的影响. 江苏医药 2010; 36: 2780-2782
- 30 李帅帅, 孙军. PI3K/AKT/mTOR信号传导通路在姜黄素抑制人肝癌细胞Cox-2表达中的作用. 解放军医学杂志 2014; 39: 30-33
- 31 Huang AC, Lin SY, Su CC, Lin SS, Ho CC, Hsia TC, Chiu TH, Yu CS, Ip SW, Lin TP, Chung JG. Effects of curcumin on N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)-induced lung and liver



- tumorigenesis in BALB/c mice in vivo. *In Vivo* 2008; 22: 781-785 [PMID: 19181006]
- 32 Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, Chen CR, Lin JK, Lai GM, Hsieh CY, Cheng AL. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 331-335 [PMID: 10657978 DOI: 10.1093/carcin/21.2.331]
  - 33 Yoysungnoen P, Wirachwong P, Changtam C, Suksamrarn A, Patumraj S. Anti-cancer and anti-angiogenic effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on implanted hepatocellular carcinoma in nude mice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2003-2009 [PMID: 18395899 DOI: 10.3748/wjg.14.2003]
  - 34 Sreepriya M, Bali G. Effects of administration of Embelin and Curcumin on lipid peroxidation, hepatic glutathione antioxidant defense and hematopoietic system during N-nitroso-diethylamine/Phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in Wistar rats. *Mol Cell Biochem* 2006; 284: 49-55 [PMID: 16477385 DOI: 10.1007/s11010-005-9012-7]
  - 35 张会存, 塔娜, 杨美娟. 姜黄素对肿瘤坏死因子- $\alpha$ 诱导后肝癌细胞核转录因子表达的影响. *中国中医药信息杂志* 2013; 20: 25-27
  - 36 焦艺博, 刘晓婷, 毛文超, 张健, 冯丽莉, 田民强, 张东星, 王玥琦. 姜黄素对二乙胺基亚硝胺诱发小鼠肝癌前病变的预防作用. *中国药师* 2012; 15: 1218-1222
  - 37 李勇, 肖雅玲, 陈朝晖, 黎明, 李青玲, 邹欣, 周海燕. 姜黄素对人肝母细胞瘤细胞株HepG2增殖和转移的影响. *中国普通外科杂志* 2014; 23: 117-120
  - 38 胡盛军, 杨玲, 朱清静, 彭汉光.  $\beta$ -榄香烯对实验性肝纤维化大鼠TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ -SMA、Col-1表达的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1324-1330
  - 39 朱锐, 沈霖, 杨玲, 但丹, 杨建国.  $\beta$ -榄香烯对肝星状细胞分泌ANG及表达AT1RmRNA的影响. *山东医药* 2008; 44: 18-21
  - 40 方卓, 陈洪胜, 陈宏勃, 刘跃明. 榄香烯对PLA801D细胞株诱导分化研究. *中国老年学杂志* 2008; 28: 768-769
  - 41 龚敏, 梁鑫淼, 崔晓楠. 榄香烯对人肝癌HepG-2细胞增殖及拓扑异构酶I的影响. *中国癌症杂志* 2011; 21: 321-325
  - 42 Chen W, Lu Y, Wu J, Gao M, Wang A, Xu B. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 799-808 [PMID: 20563582 DOI: 10.1007/s00280-010-1378-x]
  - 43 胡军, 金伟, 杨佩满.  $\beta$ -榄香烯逆转人乳腺癌MCF-7/ADM细胞对阿霉素耐药性的研究. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 268-270
  - 44 金梅, 白雪, 胡景慧. 榄香烯复合抗肿瘤疫苗免疫的效应机制. *中国农业科学* 2010; 37: 1379-1384
  - 45 林琳, 沈洪, 王立新, 周晓波, 吴静. 黄芩甲苷、 $\beta$ -榄香烯对小鼠树突状细胞免疫功能的体外实验研究. *临床检验杂志* 2011; 29: 129-131
  - 46 郑瑾, 刘强, 任凯夕, 史恒军, 丁井永.  $\beta$ -榄香烯对肝癌细胞SK-hep-1的迁移和侵袭力的影响. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 2054-2058
  - 47 郭霞, 秦岩, 谭婧, 张红. 榄香烯对肝癌H22细胞荷瘤小鼠的抑瘤作用及其可能机制. *中国临床药理学杂志* 2013; 22: 155-159
  - 48 彭齐荣, 肖必, 马琰, 程涛, 谭永才. 榄香烯治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 274-276
  - 49 赵成, 张蕴超, 孙一予, 贾英杰. 榄香烯注射液联合介入化疗治疗原发性肝癌的临床研究. *疑难病杂志* 2012; 11: 882-883
  - 50 唐渊, 李晓辉. 莪术提取物对肝癌细胞系HepG2的抗癌作用及机制研究. *中国药理学通报* 2007; 23: 790-794
  - 51 黄岚珍, 王娟, 卢非婷, 杨飞城, 陈旭. 莪术醇抑制人肝癌细胞HepG2增殖的机制. *中国中药杂志* 2013; 38: 1812-1815
  - 52 徐立春, 陈海燕, 文洁, 陶亚玲. 莪术醇对人胃癌细胞凋亡、MMP2、NO影响的初步探讨. *中国医药导报* 2012; 9: 18-21
  - 53 龚玲, 夏小芳, 叶晓平, 吴建, 景钊. 莪术醇 $\beta$ -环糊精包合物对Bel-7404肝癌细胞体外抑瘤作用和细胞周期影响的研究. *中国现代医生* 2015; 53: 11-13
  - 54 Sadia Roshan, 柳昀熠, 郑倩. 吉马酮抑制肝癌BEL7402细胞增殖机制初步研究. *时珍国医国药* 2014; 25: 2875-2877
  - 55 Liu YY, Zheng Q, Fang B, Wang W, Ma FY, Roshan S, Banafa A, Chen MJ, Chang JL, Deng XM, Li KX, Yang GX, He GY. Germacrone induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells through inhibition of the JAK2/STAT3 signalling pathway. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 339-345 [PMID: 23771657 DOI: 10.1007/s11596-013-1121-z]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

## 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理

陈美婷, 金保, 杜顺达

陈美婷, 金保, 杜顺达, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科 北京市 100730

杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝脏术后疼痛管理及快速康复的研究。

作者贡献分布: 本文综述由陈美婷完成; 杜顺达与金保修改; 杜顺达审校。

通讯作者: 杜顺达, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院肝脏外科. [dushd@pumch.cn](mailto:dushd@pumch.cn)  
电话: 010-69152800

收稿日期: 2017-06-12

修回日期: 2017-07-12

接受日期: 2017-07-26

在线出版日期: 2017-09-28

### Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du

Mei-Ting Chen, Bao Jin, Shun-Da Du, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Correspondence to: Shun-Da Du, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Liver Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, China Academy of Medical Science, 1 Shuaifuyuan, Dongcheng District, Beijing 100730, China. [dushd@pumch.cn](mailto:dushd@pumch.cn)

Received: 2017-06-12

Revised: 2017-07-12

Accepted: 2017-07-26

Published online: 2017-09-28

### Abstract

Pain has great impact on life quality and

survival for human being. Nowadays, researchers pay more attention to therapy associated pain, especially postoperative pain. Plenty of factors may influence pain after open abdominal surgery, including age, gender, preoperative pain scale, mental status, type of surgery, and gene polymorphism. Several signal transduction pathways are involved in the development of postoperative pain, such as AMPK, p-p38-MAPK and TLR-4 pathways, which activate large amounts of inflammatory cytokines and stimulate nerve terminals. Combination of opioid and non-steroid anti-inflammatory drugs remarkably reduces postoperative pain as well as drug-related adverse effects, which has become a hot area for enhanced recovery after open hepatectomy.

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

Key Words: Hepatectomy; Pain; Risk factors; Signal transduction pathway; Enhanced recovery after surgery

Chen MT, Jin B, Du SD. Pain after open hepatectomy: Risk factors and proper management. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2441>

### 摘要

疼痛影响着人类的生活质量甚至生存。有关治疗引起的疼痛,尤其是术后疼痛备受关注。影响开腹手术术后疼痛的因素众多,包括:年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态等基线因素,以及手术方式及类型等,基因多态性也参与其中。包括腺苷单磷酸活化

### 背景资料

多模式镇痛在多种手术中疗效显著,但开腹肝脏手术后疼痛明显,疼痛的认识和管理更加重要。近年的研究表明,疼痛的影响因素众多,机制研究也日新月异,随着加速康复外科的发展,开腹肝切除术后疼痛管理有望成为肝脏手术快速康复的新手段。

### 同行评议者

李文岗,教授,厦门大学医学院;汤绍涛,教授,博士生导师,华中科技大学同济医学院附属协和医院

## ■ 研究前沿

疼痛的基因多态性、机制的研究及镇痛药物的选择及新型药物靶点, 肝脏加速康复的措施, 都是该领域亟待研究的问题。

激酶、p-p38-丝氨酸活化蛋白激酶及Toll样受体-4等信号传导通路可能参与其中, 激活了大量炎症因子、刺激神经末梢, 从而产生了疼痛。阿片类、非甾体类抗炎药等的联合应用, 可显著降低术后疼痛, 并降低相关药物的不良反应, 是开腹肝脏术后快速康复的研究热点之一。

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

关键词: 肝脏手术; 疼痛; 危险因素; 信号传导通路; 快速康复

**核心提要:** 开腹肝脏手术后疼痛的高危因素包括年轻女性、开腹手术等, 术后多种信号传导通路促进炎症因子产生导致疼痛。阿片类及非甾体抗炎药联合应用可降低开腹肝脏术后疼痛并促进快速康复。

陈美婷, 金保, 杜顺达. 开腹肝脏术后疼痛的影响因素及合理化管理. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2441-2448 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2441.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2441>

## 0 引言

自人类诞生以来, 各种疼痛就一直影响着人类的生活质量、甚至生存。随着对疼痛的认识, 1995年美国疼痛协会<sup>[1]</sup>定义疼痛为第五生命体征。有关治疗引起的疼痛, 尤其是术后疼痛被关注最多, 因为这是诊治过程中对患者产生的额外伤害, 并且对患者近期及远期生活质量有着重要的影响。狭义的术后疼痛, 是指手术后即刻发生的急性疼痛, 持续时间一般<7 d<sup>[2]</sup>。如果处理不当, 部分患者会发生慢性术后疼痛(chronic postsurgical pain, CPSP), 又称为持续性术后疼痛, 是指术后8 wk以上仍存在手术相关性疼痛且除外其他病因所致的疼痛<sup>[3]</sup>, 其发生率约10%-50%。轻度至中度的术后疼痛一般无明显活动障碍, 给予处理相对少, CPSP的发生率高, 约35%-45%, 重度术后疼痛指出现明显的活动障碍, 在积极处理后, CPSP发生率为5%-10%<sup>[3,4]</sup>。而开腹手术, 尤其是上腹部手术, 术后往往会出现持续数日以上的重度疼痛<sup>[2-5]</sup>, 且发生CPSP的比率约5%-50%<sup>[6]</sup>。术后快速康复是指通过一系列围手术期优化处理措施降低术后应激、合理管理疼痛、早期恢复饮食和活动, 减少术后并发症、降低术后住院日和

住院费用<sup>[7]</sup>。所以, 开腹手术的术后疼痛管理对患者的生活质量、术后快速康复至关重要。在开腹手术中, 肝脏手术术后疼痛剧烈、应激反应多、术后恢复时间较长, 故疼痛的管理尤为重要, 本文以开腹肝脏术后疼痛管理为主题, 阐述临床上对术后疼痛认识 and 治疗的进展。

## 1 疼痛评估方法

成人疼痛最常用的疼痛评估方法是视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)。VAS是用一条长100 mm的标尺, 一端是无痛, 一端是最剧烈的难以忍受疼痛, 让患者将根据疼痛强度标记在标尺上, 测量0到标记点的距离, 为疼痛评分。VAS的出现, 极大满足了临床的需求, 其接受度及有效性都非常高。但临床中逐渐发现, 对于老年人和认知功能障碍的患者, 该评估方法应用困难且效果差。Peters和Hawker等学者的两项研究均发现, VAS对疼痛再测量的可靠程度与患者受教育程度相关, 受教育程度低, VAS的可信度下降。为了降低疼痛评分的难度, 有学者提出了数字评分法(numerical rating score, NRS): 疼痛程度用0到10之间的整数来表示, 0为无痛, 10为难以忍受的剧烈疼痛。NRS出现, 使得对于不同受教育程度的患者进行疼痛再测量的可靠性提高, 并且其有效性与VAS相近<sup>[8]</sup>。但因为用抽象的数字表示, 使得NRS对疼痛的变化反映不够敏感。实际上, 临床上部分对于疼痛处理要求不是特别高的项目, VAS、NRS显得过于繁琐。为了进一步简化疼痛评估, 出现了语言评分法(verbal rating score, VRS): 把疼痛分为无痛、轻度疼痛、中度疼痛、重度疼痛、极重度疼痛5个等级。一项评估491名健康受试者行常规内镜检查时疼痛程度的临床试验表明, 老年患者更倾向于用VRS来评估疼痛程度<sup>[9,10]</sup>。Peters等<sup>[10]</sup>发现>75岁以上患者, 有42.9%倾向于VRS, 只有28.5%的患者倾向于VAS。在临床实践中出现的各种评估方法, 使得可以针对不同的人群, 作出不同的选择, 从而优化疼痛评估的敏感性和可靠性。

## 2 肝脏术后疼痛影响因素

术后疼痛影响因素较多, 包括基线因素、手术相关因素及基因多态性等。在基线因素方面, 目前研究相对较为明确: 年轻患者(<64岁)、女性、术前VAS评分高及术前焦虑或恐惧的患者<sup>[4,6,11]</sup>术后疼痛慢性化风险更高。



手术相关因素中, 手术部位和类型会对术后疼痛产生不同影响. Kalkman等<sup>[12]</sup>发现手术类型是术后疼痛发生的独立预测因素. 其中, 开腹手术术后严重疼痛(VAS>8分)的发生率高达68.1%. Holtzman等<sup>[7]</sup>观察了65名肝供体的成人, 发现在肝切除术后第1天活动时中重度疼痛(VAS $\geq$ 4分)发生率高达72%. 国内学者<sup>[13]</sup>分析了555例行开腹肝切除患者的术后疼痛情况, 发现中重度疼痛发生率为45.95%.

创伤持续的时间对术后疼痛的影响并不明确. Peters等<sup>[10]</sup>在前瞻性队列研究中发现, 手术时间超过3 h的术后急性疼痛发生率显著升高. 但国内学者发现, 开腹肝切除术后疼痛和非疼痛的2组患者, 其手术时间并无显著差异<sup>[13]</sup>, 这可能与肝脏手术总体持续时间过长、创伤过大有关.

切口大小、麻醉方式也会影响术后疼痛. Kalkman等<sup>[12]</sup>在1416例手术患者中发现, 大切口(切口长度 $\geq$ 10 cm)手术后发生严重术后疼痛(术后1 h内VAS $\geq$ 8分)的比例为58.3%, 小切口则仅为23.5%; 多因素分析提示切口大小是发生术后疼痛的独立预测因素. 吴先平等<sup>[14]</sup>对2859例行整形手术及腹部手术的患者, 根据手术切口大小、麻醉方式、手术时间等建立了术后疼痛的多元回归预测模型. 结果提示, 手术切口大小、麻醉方式等是术后疼痛的高危因素: 切口越小, 术后VAS评分越低; 而全身麻醉的术后疼痛发生率更高. 骆鹏飞等<sup>[13]</sup>在开腹肝切除患者术后疼痛的影响因素中也发现, 切口越长、切除剑突均为术后疼痛发生的独立相关因素.

肝癌引起的疼痛部分属于癌性疼痛, 癌性疼痛是手术相关疼痛的特殊类型. van den Beuken-van Everdingen等<sup>[15]</sup>回顾了近40年来52项研究发现, 针对恶性肿瘤患者, 癌性疼痛的发生率高于50%; 而在癌性疼痛的患者中, 64%为进展期肿瘤或转移癌患者. 和非肿瘤患者相比, 肿瘤患者在开腹手术后疼痛发生比例几乎要高出一倍<sup>[11]</sup>. 癌性疼痛发生可能和肿瘤生长直接侵袭神经纤维及诱导感觉神经和交感神经过度兴奋相关. 近年研究提示脊髓胶质细胞的活化在痛觉过敏的发生中有关键的作用; Song等<sup>[16]</sup>通过腹腔种植骨癌的动物试验发现可以通过激活脊髓胶质细胞疼痛相关的腺苷单磷酸活化激酶(adenosine monophosphate-

activated kinase, AMPK)信号转导通路而发挥镇痛作用. 然而临床上对于癌性疼痛的管理存在缺失. Deandrea等<sup>[17]</sup>总结了43项研究并统计癌症患者的疼痛管理指数, 发现超过一半的患者疼痛未获合理处理; 美国国家肿瘤数据库126988例肝细胞肝癌患者中, 仅32.6%的患者接受过疼痛治疗<sup>[18]</sup>, 肿瘤晚期疼痛管理不足可能与舒缓医疗发展不足有关, 目前癌性疼痛的管理还待进一步加强, 以提高肿瘤患者的生活质量.

近年来, 学者们逐渐认识到基因多态性参与了术后疼痛. Dimova等<sup>[19]</sup>分析了99例漏斗胸整形手术术后患者的16个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 发现IL1A rs1800587及COMT rs4646312可预测术后疼痛程度, 并和术后疼痛慢性化相关. Montes等<sup>[11]</sup>对1011例分别行胸、腹部手术的患者进行基因型分析发现DRD2基因SNP(rs12364283及rs4648317)与CPSP的发生相关, DRD2表达增加可能促进了镇痛药物的成瘾. Dimova等<sup>[20]</sup>分发现LAMB3 rs2076222的C等位基因与腹腔镜结肠切除术后患者阿片类药物低敏感性、疼痛高敏感性密切相关, C/C基因型患者术后麻醉药物用量显著低于A/A基因型<sup>[21]</sup>. 而Duan等<sup>[22]</sup>分析1025例妇产科腹腔镜手术患者的钠通道IV型- $\alpha$ 亚型(sodium-channel type IV- $\alpha$  subunit, *SCN9A*)基因, 发现SNP rs4286289、rs6746030均与术后疼痛严重程度显著相关, 而rs4286289可以预测严重术后疼痛的发生, 可能与*SCN9A*基因的转录蛋白Nav1.7是人体疼痛信号转导通路上的重要的离子通道相关. 基因多态性揭示了术后疼痛的个体差异, 亦提示术后疼痛的发生与细胞因子、疼痛传导通路密切相关, 有望根据患者的基因来预测术后疼痛及镇痛药敏感性, 实现个性化的术后疼痛治疗.

## 应用要点

多角度分析疼痛的危险因素, 加强疼痛管理, 可促进开腹肝脏术后快速康复.

## 3 疼痛机制和信号传导通路

3.1 疼痛机制 接受伤害性刺激的一级感觉神经元的神经末梢也称伤害感受器. 组织损伤转变为感觉神经末梢的电活动, 传递至脊髓背根的感觉神经元(dorsal root ganglion, DRG); 与此同时, 巨噬细胞和单核细胞趋化到局部组织中, 释放大量炎症因子, 激活伤害感受器, 引起疼痛. 2014年DeVon等总结了10项近年的研

### 同行评价

本文系统阐述了开腹肝脏手术的危险因素、术后疼痛的机制研究进展、疼痛的管理与快速康复的关系, 有一定的参考价值。

究发现, 无论急性或慢性疼痛, 患者血清或组织液的促炎细胞因子均著升高<sup>[4]</sup>, 包括白介素(interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白等, 而血清抗炎细胞因子降低, 包括IL-4和IL-10等; 在镇痛药物治疗后均可观察到促炎细胞因子的下降。更深入的研究<sup>[23]</sup>提示, 这些疼痛相关的细胞因子的释放, 是通过激活胞浆内一系列的上游信号传导通路实现的。

**3.2 疼痛的信号传导通路** 目前研究较为明确的疼痛相关的信号传导通路包括AMPK通路、磷酸化的p38(phosphorylated form p38, p-p38)-丝氨酸活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路及Toll样受体-4(Toll like receptor 4, TLR-4)通路。

AMPK在肝脏、骨骼肌、大脑等多种组织中表达, 其激活后, 可降低小胶质细胞内促炎细胞因子的表达, 包括TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8等, 也可以降低*c-fos*、*cox-2*等基因的表达, 从而发挥抗炎及镇痛的作用<sup>[24,25]</sup>。敲除AMPK- $\alpha 2$ 基因的小鼠对疼痛反应敏感性显著提高<sup>[24]</sup>。Song等<sup>[16]</sup>在大鼠疼痛模型中发现, 白藜芦醇可以激活AMPK而抑制小胶质细胞及星形细胞的活化, 并减少脊髓中MAPK的磷酸化, 从而降低下游促炎细胞因子的表达, 减轻大鼠的触摸痛。这进一步验证了AMPK通路在术后疼痛的重要作用。

MAPK家族在炎症反应和手术损伤诱导的神经源性疼痛的传导通路中至关重要。MAPK家族包括3种主要蛋白, 即胞外信号调节激酶、p38、c-Jun氨基末端激酶。而p-p38是连接转录因子活化和促炎介质合成与释放的桥梁。在大鼠足爪切口疼痛模型中, p38抑制剂可以抑制小胶质细胞的激活, 降低切口疼痛及CPSP风险<sup>[26]</sup>。大鼠皮肤肌肉切除分离术后脊髓同侧的DRG中p-p38、IL-1 $\beta$ 等大量表达, 参与诱导术后的机械触痛<sup>[27]</sup>。在大鼠剪切痛模型中发现在高阈值脊髓神经元中MAPK-p38的激活可上调谷氨酸转运体, 降低术后的非诱发性疼痛, 但对机械痛和温觉过敏无显著影响<sup>[28]</sup>。

神经损伤激活胶质细胞后合成并释放一系列炎症因子, 包括TLR-4、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 。TLR-4与各种促炎介质的互相作用广泛, 并参与调控小胶质细胞, 与神经损伤后疼痛的发生密切相关。TLR-4的激活可以启动若干重要

的信号转导通路, 包括MAPK, 增加炎症介质的表达。Jin等<sup>[29]</sup>用转染了破坏性TLR4基因突变的小鼠建立神经炎症模型, 发现TLR4表达缺陷小鼠的大脑中, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10和IL-17表达降低, 小胶质细胞的活化也受抑制。另外, TLR信号通路和补体在炎症反应过程中也有密切的互相作用, Zou等<sup>[30]</sup>在动物败血症的实验中发现TLR2、TLR3、TLR4的激活可促进巨噬细胞中补体因子B的释放, 增加补体C3的沉积, 促进神经源性疼痛。

TLR-4、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和MAPK及AMPK通路密切关联, 参与到神经炎症反应及神经源性的疼痛信号传导中, 简化后如图1所示。

开腹肝脏手术切口较大, 手术时间持续较长, 创伤刺激重, 各种信号通路开放, 诱发炎症因子的释放; 同时由于切口多位于肋下, 加上为暴露而牵拉肋弓, 容易导致肋间神经离断, 或损伤肋间神经; 另外, 手术对肝组织的损伤, 术后残余肝脏组织会迅速增生, 这也影响了炎症因子的灭活<sup>[31]</sup>。综合上述因素, 肝脏术后疼痛较其他开腹手术后疼痛严重。

## 4 术后疼痛管理

对于开腹肝脏手术来说, 术后多模式镇痛可以促进患者快速康复。多模式镇痛方案包括静脉内患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)、硬膜外阻滞等, 应用的药物有阿片类、非阿片类及辅助用药。辅助用药是为减少主要镇痛药物的不良反应或加强镇痛作用的药物, 包括抗抑郁药、肌肉松弛药、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等。

阿片类药物是术后多模式镇痛的重要组成部分, 主要用于急性及中重度的术后疼痛, 包括芬太尼、舒芬太尼、叔丁啡、吗啡等, 目前以舒芬太尼在PCA中最为常用。Arshad等<sup>[32]</sup>比较了60例行大型腹部手术的患者术后使用经皮芬太尼和叔丁啡的镇痛药效, 发现使用芬太尼的患者术后第3天平均VAS评分为1.43分, 显著低于叔丁啡组(VAS 1.87分), 可见经皮芬太尼的镇痛效果优于叔丁啡。尽管阿片类镇痛效果较好, 但是恶心呕吐、瘙痒、尿潴留、便秘、呼吸抑制等不良反应常有发生, 恶心呕吐发生率更是高达25%-36%<sup>[32]</sup>。

相比阿片类药物, 曲马多、布比卡因、罗哌卡因等不良反应则相对较少, 一般与其他药

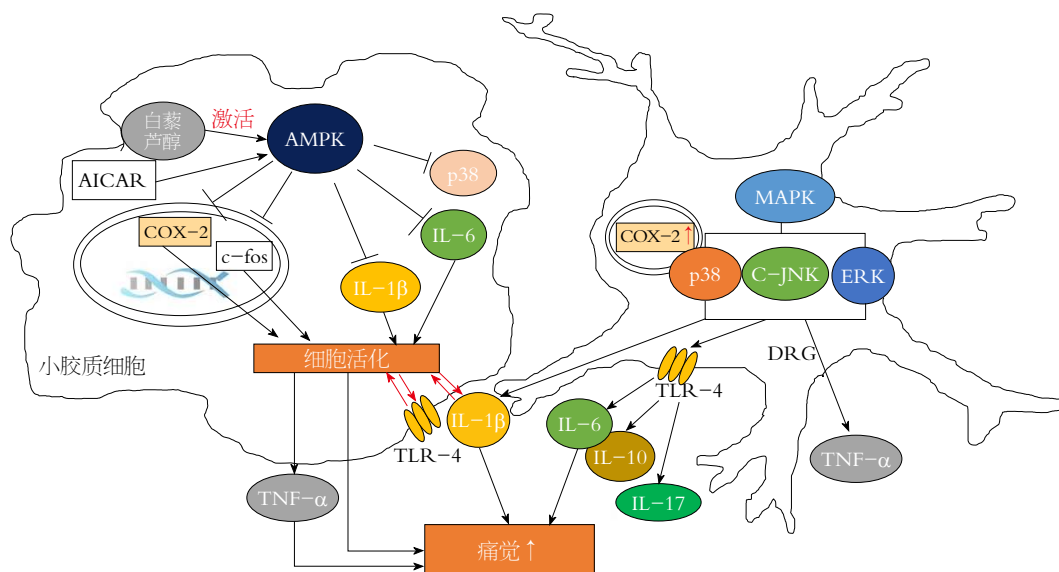


图1 AMPK、MAPK及TLR-4信号转导通路<sup>[16,23-25,29]</sup>. AMPK: 腺苷单磷酸活化激酶; MAPK: 丝氨酸活化蛋白激酶; TLR-4: Toll样受体-4; AICAR: 5-氨基-4-甲酰胺咪唑核苷酸; COX-2: 环氧合酶2; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; ERK: 胞外信号调节激酶; DRG: 背根的感觉神经元.

物联合使用来增加效果, 常用于关节置换术、关节镜手术、开腹手术等. Singh等<sup>[33]</sup>比较了90例上腹部手术患者的术后镇痛, 发现2 mg/kg曲马多联合0.2%罗哌卡因硬膜下给药的镇痛效果和持续时间优于1 mg/kg曲马多或单独使用0.2%罗哌卡因, 恶心呕吐等不良反应的发生率仅10%-16%. 而Mistry等<sup>[34]</sup>发现罗哌卡因椎旁阻滞有效减少供体肝移植术后患者阿片类药物的用量, 罗哌卡因组较对照组减少了20.98 mg吗啡药量.

非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可分为非选择性的COX抑制剂和选择性环氧合酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)抑制剂, 单独应用时多用于轻中度的疼痛. 非选择性的COX抑制剂, 不良反应包括抑制血小板、胃肠道损害、肾损害和心血管事件; 而选择性COX-2抑制剂可以减少血小板抑制和胃肠道反应的发生. 一项观察120例肝癌患者行肝动脉化疗栓塞术后疼痛情况的随机对照试验发现, 与安慰剂相比, 术后使用帕瑞昔布镇痛的患者术后24 h的疼痛评分(VAS 2.4分)相比安慰剂组(VAS 4.8分)显著降低, 而不良反应无明显升高<sup>[35]</sup>. Lin等<sup>[36]</sup>将180例行腹腔镜胆囊切除术的患者随机分成3组, 分别使用帕瑞昔布、布比卡因及安慰剂辅助术后镇痛, 评估术后1-24 h的VAS评分, 发现局部使用布比卡因及静脉使用帕瑞昔布可显著降低术后

疼痛.

NSAID与阿片类药物联合用药, 能减少阿片类药物的用量及不良反应, 可用于术后轻、中、重度疼痛的镇痛, 或作为多模式镇痛的一部分在术前、术后立即使用. SarriDou等<sup>[37]</sup>将90例局麻下膝关节成形术的患者随机分成2组, 发现帕瑞昔布组相比安慰剂组的静息VAS评分更低, 并能减少PCA进行疼痛补救的次数, 减少吗啡用. 但Najib等分析了320例行胸膜粘连松解术并放置胸腔引流管的患者术后疼痛情况, 发现NSAID组与阿片组在术后VAS评分和引流管并发症方面均无显著差别<sup>[38]</sup>. 近期研究<sup>[39]</sup>对比了健康的肝移植供体及肝硬化患者在肝脏大部切除术后使用PCA+帕瑞昔布联合镇痛的疗效, 发现联合镇痛均可降低这两类患者的术后急性疼痛. 与酮洛酸相比, 帕瑞昔布联合PCA可有效缓解活体肝移植患者术后疼痛, 并减少阿片类药物用量<sup>[40]</sup>. 北京协和医院肝外科的研究<sup>[41]</sup>提示, 帕瑞昔布联合阿片类使用可有效改善开腹肝脏手术后疼痛, 降低阿片类药物用量, 并且不增加住院费用. 选择性COX-2抑制剂合并阿片类药物在肝脏术后疼痛管理发挥重要作用, 而疼痛改善程度的效果、不良反应的发生尚待进一步研究, 有望成为术后快速康复的重要措施.

除了上述的传统镇痛项目外, 近年来, 不少研究探究超声引导下多点肋缘下腹横肌平



面阻滞对肝脏术中及术后的镇痛效果<sup>[42,43]</sup>, 但开腹肝脏手术切口与阻滞进针位点相近, 容易出现肝脏损伤, 尤其对于肝脏肿大的患者. 为了改进麻醉阻滞方案, 有研究提出椎旁导管注射局麻药物、椎旁神经阻滞及腹横肌平面导管置入可有效缓解肝切除术后疼痛, 并减少阿片类药物用量, 已有部分临床研究证实其安全性<sup>[34,44,45]</sup>, 但尚未广泛使用.

## 5 肝脏术后快速康复

术后快速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)最早在结直肠手术中提出, 随后在各种手术中也广泛应用. 目前肝脏手术后ERAS缺少指南, 仍然沿用结直肠ERAS的指南<sup>[46]</sup>. ERAS的主要临床目标为缩短住院时间、减少术后并发症和死亡率. van Dam等<sup>[47]</sup>提出, 对肝切除术而言, 功能恢复是ERAS的另一项重要临床目标, 即血清胆红素水平下降或恢复正常、疼痛控制良好、固体食物可耐受、无需静脉输液及下地活动. 术后镇痛是促进ERAS较为重要的一个方面, 周红等<sup>[48]</sup>收集了90例行肝部分切除的肝癌患者, 发现使用麻醉诱导前帕瑞昔布静注、关腹前罗哌卡因腹横肌平面阻滞的多模式预防性镇痛不仅可以减轻术后疼痛, 还可以显著缩短肛门排气、排便时间, 增加下床时间. 因此多模式镇痛, 包括上述镇痛药物及镇痛模式, 能缩小住院时间<sup>[49-51]</sup>, 促进快速康复, 这也是目前研究的热点之一.

## 6 结论

影响术后疼痛的因素众多, 包括: 年龄、性别、术前疼痛评分、术前心理状态、手术方式及类型等, 基因多态性也参与其中. 在机制上, 术后疼痛与神经刺激、炎症因子的大量激活相关, AMPK、p-p38-MAPK及TLR-4通路可能作为其中的信号传导通路. 新型的选择性COX-2抑制剂可减少传统NSAID药物的不良反应, 和其他用药联合应用, 可显著降低术后疼痛, 有望成为多模式镇痛的有力补充. 不同的镇痛模式是开腹手术术后管理的重要组成部分, 可促进快速康复, 但有待更大规模的临床研究进一步证实.

## 7 参考文献

- Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education.

- Clin Ther* 2013; 35: 1728-1732 [PMID: 24145043 DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001]
- 中华医学会麻醉学分会. 成人术后疼痛处理专家共识. *临床麻醉学杂志* 2010; 26: 190-196
- Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013; 154: 95-102 [PMID: 23273105 DOI: 10.1016/j.pain.2012.09.010]
- Richebé P, Julien M, Brulotte V. Potential strategies for preventing chronic postoperative pain: a practical approach: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2015; 62: 1329-1341 [PMID: 26481936 DOI: 10.1007/s12630-015-0499-4]
- Sansone P, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Colella U, Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic Post-Surgical pain. *Ann Ital Chir* 2015; 86: 285-292 [PMID: 26343897]
- Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* 2014; 90: 222-227; quiz 226 [PMID: 24572639 DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132215]
- Holtzman S, Clarke HA, McCluskey SA, Turcotte K, Grant D, Katz J. Acute and chronic postsurgical pain after living liver donation: Incidence and predictors. *Liver Transpl* 2014; 20: 1336-1346 [PMID: 25045167 DOI: 10.1002/lt.23949]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-S252 [PMID: 22588748 DOI: 10.1002/acr.20543]
- Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003; 103: 11-20 [PMID: 12749954 DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00327-5]
- Peters ML, Patijn J, Lamé I. Pain assessment in younger and older pain patients: psychometric properties and patient preference of five commonly used measures of pain intensity. *Pain Med* 2007; 8: 601-610 [PMID: 17883744 DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00311.x]
- Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, Canet J; GENDOLCAT Study Group. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015; 122: 1123-1141 [PMID: 25985024 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000611]
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; 105: 415-423 [PMID: 14527702 DOI: 10.1016/S0304-3959(03)00252-5]
- 骆鹏飞, 姜卫东, 许戈良, 马金良, 葛勇胜, 余继海, 乔晓斐. 肝切除术后疼痛分析. *中华普通外科杂志* 2015; 30: 194-197

- 14 吴先平, 韦志军, 江映. 术后疼痛高危因素的分析. *临床麻醉学杂志* 2011; 27: 353-355
- 15 van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449 [PMID: 17355955 DOI: 10.1093/annonc/mdm056]
- 16 Song H, Han Y, Pan C, Deng X, Dai W, Hu L, Jiang C, Yang Y, Cheng Z, Li F, Zhang G, Wu X, Liu W. Activation of Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase Suppresses Neuroinflammation and Ameliorates Bone Cancer Pain: Involvement of Inhibition on Mitogen-activated Protein Kinase. *Anesthesiology* 2015; 123: 1170-1185 [PMID: 26378398 DOI: 10.1097/ALN.0000000000000856]
- 17 Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991 [PMID: 18632721 DOI: 10.1093/annonc/mdn419]
- 18 Hammad AY, Robbins JR, Turaga KK, Christians KK, Gamblin TC, Johnston FM. Palliative interventions for hepatocellular carcinoma patients: analysis of the National Cancer Database. *Ann Palliat Med* 2017; 6: 26-35 [PMID: 28061532 DOI: 10.21037/apm.2016.11.02]
- 19 Dimova V, Lotsch J, Huhne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber P G, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 4669922 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 20 Dimova V, Lötsch J, Hühne K, Winterpacht A, Heesen M, Parthum A, Weber PG, Carbon R, Griessinger N, Sittl R, Lautenbacher S. Association of genetic and psychological factors with persistent pain after cosmetic thoracic surgery. *J Pain Res* 2015; 8: 829-844 [PMID: 26664154 DOI: 10.2147/JPR.S90434]
- 21 Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M. Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy. *Pharmacogenomics* 2016; 17: 133-145 [PMID: 26566055 DOI: 10.2217/pgs.15.151]
- 22 Duan G, Xiang G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, Zheng H, Zhang M, Li N, Zhang X. Genotypic Analysis of SCN9A for Prediction of Postoperative Pain in Female Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. *Pain Physician* 2016; 19: E151-E162 [PMID: 26752484]
- 23 Kaminska B, Mota M, Pizzi M. Signal transduction and epigenetic mechanisms in the control of microglia activation during neuroinflammation. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862: 339-351 [PMID: 26524636 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.10.026]
- 24 Russe OQ, Möser CV, Kynast KL, King TS, Stephan H, Geisslinger G, Niederberger E. Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. *J Pain* 2013; 14: 1330-1340 [PMID: 23916727 DOI: 10.1016/j.jpain.2013.05.012]
- 25 Chen CC, Lin JT, Cheng YF, Kuo CY, Huang CF, Kao SH, Liang YJ, Cheng CY, Chen HM. Amelioration of LPS-induced inflammation response in microglia by AMPK activation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 692061 [PMID: 25025067 DOI: 10.1155/2014/692061]
- 26 Brea D, Blanco M, Ramos-Cabrer P, Moldes O, Arias S, Pérez-Mato M, Leira R, Sobrino T, Castillo J. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1424-1431 [PMID: 21206505 DOI: 10.1038/jcbfm.2010.231]
- 27 Chen H, Jiang YS, Sun Y, Xiong YC. p38 and interleukin-1 beta pathway via toll-like receptor 4 contributed to the skin and muscle incision and retraction-induced allodynia. *J Surg Res* 2015; 197: 339-347 [PMID: 25979559 DOI: 10.1016/j.jss.2015.04.061]
- 28 Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016; 105: 607-617 [PMID: 26920805 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.024]
- 29 Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 23 [PMID: 18510752 DOI: 10.1186/1742-2094-5-23]
- 30 Zou L, Feng Y, Li Y, Zhang M, Chen C, Cai J, Gong Y, Wang L, Thurman JM, Wu X, Atkinson JP, Chao W. Complement factor B is the downstream effector of TLRs and plays an important role in a mouse model of severe sepsis. *J Immunol* 2013; 191: 5625-5635 [PMID: 24154627 DOI: 10.4049/jimmunol.1301903]
- 31 王改平, 李晓芳, 陈莎莎, 靳伟, 徐存拴. 肝脏炎症反应与肝再生关系的研究进展. *中国免疫学杂志* 2015; 31: 1115-1119
- 32 Arshad Z, Prakash R, Gautam S, Kumar S. Comparison between Transdermal Buprenorphine and Transdermal Fentanyl for Postoperative Pain Relief after Major Abdominal Surgeries. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: UC01-UC04 [PMID: 26816973 DOI: 10.7860/JCDR/2015/16327.6917]
- 33 Singh AP, Singh D, Singh Y, Jain G. Postoperative analgesic efficacy of epidural tramadol as adjunct to ropivacaine in adult upper abdominal surgeries. *Anesth Essays Res* 2015; 9: 369-373 [PMID: 26712976 DOI: 10.4103/0259-1162.161805]
- 34 Mistry K, Hutchins J, Leiting J, Mangalick K, Pruett T, Chinnakotla S. Continuous Paravertebral Infusions as an Effective Adjunct for Postoperative Pain Management in Living Liver Donors: A Retrospective Observational Study. *Transplant Proc* 2017; 49: 309-315 [PMID: 28219590 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.045]
- 35 Lv N, Kong Y, Mu L, Pan T, Xie Q, Zhao M. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Eur Radiol* 2016; 26: 3492-3499 [PMID: 26801163 DOI: 10.1007/s00330-016-4207-8]

- 36 Lin S, Hua J, Xu B, Yang T, He Z, Xu C, Meng H, Zhou B, Song Z. Comparison of bupivacaine and parecoxib for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13824-13829 [PMID: 26550332]
- 37 Sarriou DG, Chalmouki G, Braoudaki M, Koutsoupaki A, Mela A, Vadalouka A. Intravenous parecoxib and continuous femoral block for postoperative analgesia after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind, prospective trial. *Pain Physician* 2015; 18: 267-276 [PMID: 26000670]
- 38 Stoot JH, van Dam RM, Busch OR, van Hillegersberg R, De Boer M, Olde Damink SW, Bemelmans MH, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: a multicentre pilot study. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 140-144 [PMID: 19590638 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00025.x]
- 39 Lim KI, Chiu YC, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Juang SE, Huang CE, Jawan B, Lee YE. Effects of Pre-Existing Liver Disease on Acute Pain Management Using Patient-Controlled Analgesia Fentanyl With Parecoxib After Major Liver Resection: A Retrospective, Pragmatic Study. *Transplant Proc* 2016; 48: 1080-1082 [PMID: 27320562 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.023]
- 40 Lim KI, Liu CK, Chen CL, Wang CH, Huang CJ, Cheng KW, Wu SC, Shih TH, Yang SC, Lee YE, Jawan B, Juang SE. Transitional Study of Patient-Controlled Analgesia Morphine With Ketorolac to Patient-Controlled Analgesia Morphine With Parecoxib Among Donors in Adult Living Donor Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2016; 48: 1074-1076 [PMID: 27320560 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.021]
- 41 Chen MT, Jin B, Du SD, Pei LJ, Zhu B, Yan L, Chi TY, Xu HF, Zheng YC, Xu YY, Zhao HT, Lu X, Sang XT, Mao YL, Huang YG. Role of a selective cloxygenase-2 inhibitor on pain and enhanced recovery after open hepatectomy: a randomized controlled trial. *Transl Cancer Res* 2017; 6: 806-814 [DOI: 10.21037/tcr.2017.08.17]
- 42 李莞盈, 丁文刚, 李文志. 腹横肌平面阻滞应用于腹部器官移植手术后镇痛的发展. *中国疼痛医学杂志* 2015; 21: 697-700, 703
- 43 孙乾伟, 刘功俭. 多肋缘下腹横肌平面阻滞对肝脏手术患者镇痛效果的影响. *医学信息* 2016; 29: 120-121
- 44 Karanicolas P, Cleary S, McHardy P, McCluskey S, Sawyer J, Ladak S, Law C, Wei A, Coburn N, Ko R, Katz J, Kiss A, Khan J, Coimbatore S, Lam-McCulloch J, Clarke H. Medial open transversus abdominis plane (MOTAP) catheters for analgesia following open liver resection: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 241 [PMID: 24950773 DOI: 10.1186/1745-6215-15-241]
- 45 Behman R, McHardy P, Sawyer J, Lam-McCulloch J, Karanicolas PJ. Medial open transversus abdominal plane catheter analgesia: a simple, safe, effective technique after open liver resection. *J Am Coll Surg* 2014; 218: e91-e94 [PMID: 24745582 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.054]
- 46 Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961-969 [PMID: 19841366 DOI: 10.1001/archsurg.2009.170]
- 47 van Dam RM, Hendry PO, Coolen MM, Bemelmans MH, Lassen K, Revhaug A, Fearon KC, Garden OJ, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2008; 95: 969-975 [PMID: 18618897 DOI: 10.1002/bjs.6227]
- 48 周红, 英卫东, 乔晓斐, 刘凤平, 陈璐, 胡传来. 多模式预防性镇痛在肝癌肝部分切除患者围手术期的应用. *中华外科杂志* 2017; 55: 141-145
- 49 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, Welsh FK, Wells JK, John TG, Cresswell AB, Dejong CH, Rees M. Postoperative pain control using continuous i.m. bupivacaine infusion plus patient-controlled analgesia compared with epidural analgesia after major hepatectomy. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 601-609 [PMID: 24151899 DOI: 10.1111/hpb.12183]
- 50 de'Angelis N, Menahem B, Compagnon P, Merle JC, Brunetti F, Luciani A, Cherqui D, Laurent A. Minor laparoscopic liver resection: toward 1-day surgery? *Surg Endosc* 2017 Apr 4. [Epub ahead of print] [PMID: 28378083 DOI: 10.1007/s00464-017-5498-9]
- 51 Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, van Breukelen GJ, Tanis PJ, Ratti F, van Hillegersberg R, Slooter GD, de Wilt JH, Liem MS, de Boer MT, Klaase JM, Neumann UP, Aldrighetti LA, Dejong CH; ORANGE II Collaborative Group. Randomized clinical trial of open versus laparoscopic left lateral hepatic sectionectomy within an enhanced recovery after surgery programme (ORANGE II study). *Br J Surg* 2017; 104: 525-535 [PMID: 28138958 DOI: 10.1002/bjs.10438]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





# 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格尔·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

娜孜拉木·玉苏甫江, 在读硕士, 主要从事维医异常黑胆质型肝癌发病的分子机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81560805, 81160545.

作者贡献分布: 此课题由斯坎德尔·白克力与王延蛟设计; 研究所用新试剂与分析工具由斯坎德尔·白克力提供; 主要实验与数据分析由娜孜拉木·玉苏甫江完成; 动物模型的建立由娜孜拉木·玉苏甫江、祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼及古丽尼格尔·雪合拉提共同完成; 本论文写作由娜孜拉木·玉苏甫江完成; 审阅由斯坎德尔·白克力与王延蛟完成。

通讯作者: 斯坎德尔·白克力, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院生物化学教研室. ikdbakri@163.com  
电话: 0991-4362334

收稿日期: 2017-07-10  
修回日期: 2017-08-03  
接受日期: 2017-08-23  
在线出版日期: 2017-09-28

## Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq

Nazilamu·Yusufujiang, Yan-Jiao Wang, Zulipikaer·Abudurehman, Gulnigeer·Xuehelati, Sikandeer·Baikeli

Nazilamu·Yusufujiang, Yan-Jiao Wang, Zulipikaer·Abudurehman, Gulnigeer·Xuehelati, Sikandeer·Baikeli, Department of Biochemistry, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560805 and No. 81160545.

Correspondence to: Sikandeer·Baikeli, Professor, Department of Biochemistry, Basic Medical College, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ikdbakri@163.com

Received: 2017-07-10  
Revised: 2017-08-03  
Accepted: 2017-08-23  
Published online: 2017-09-28

## Abstract

To identify the differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal savda munziq (ASM).

## METHODS

Male Wistar rats were randomly divided into six groups. An abnormal savda rat model of hepatocarcinoma was established with diethylnitrosamine (DEN) according to Uyghur medicine theory. Different doses of ASM (6.0, 3.0, and 1.5 g/kg) were used to intervene the model rats for 20 wk. The histological changes in hepatocarcinoma tissue were observed. The genes with differential expression were screened, several of which were investigated by RT-qPCR.

## RESULTS

The histology of liver tissue showed that the cancerogenic rate was significantly higher in rats with abnormal savda than in those without. Cancerogenic rates in the ASM

## 背景资料

通过表达谱芯片技术筛选出的差异表达候选基因主要是抑癌基因、细胞周期蛋白类、细胞信号及凋亡相关, 这些基因表达水平的研究在肝癌的发生和发展当中具有重要意义。

## 同行评议者

陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所; 冯众一, 主任医师, 大连市友谊医院肝胆外科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科; 李铮, 教授, 西北大学; 祁兴顺, 主治医师, 沈阳军区总医院消化内科; 潘光栋, 主任医师, 柳州市人民医院肝胆外科; 朱继业, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学人民医院肝胆外科

## ■ 研究前沿

肝癌是在我国发病率排列第4位的恶性肿瘤, 寻找其发生发展及治疗的靶点是热点、重点, 异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)可以防止肝癌的发生发展, 但其作用机制尚不清楚。

intervention groups were significantly lower than those in rats with abnormal savda. Compared with the control group, 438 genes were up-regulated and 451 down-regulated in abnormal savda rats with hepatocarcinoma. Among these differentially expressed genes, 11 showed converse expression patterns between the hepatocarcinoma group and ASM intervention groups. RT-qPCR verified that *STAT3*, *CyclinD1*, *EGLN3*, *EMPI*, *NEFL*, and *IGFALS* were differentially expressed in different groups ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

*STAT3*, *CyclinD1*, *EGLN3*, *EMPI*, *NEFL*, and *IGFALS* may be involved in the anti-cancer effects of ASM.

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

Key Words: Abnormal savda munziq; Hepatocarcinoma; Differentially expressed genes; Gene expression

Nazilamu Yusufujiang, Wang YJ, Zulipikaer Abudurehman, Gulnigeer Xuehelati, Sikandeer Baikeli. Identification of differentially expressed genes in an abnormal savda rat model of hepatocarcinoma treated with abnormal Savda munziq. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2449-2458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2449>

## 摘要

## 目的

探讨异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达水平的影响。

## 方法

选取♂清洁Wistar大鼠随机分为6个组。联合维吾尔医学理论及二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导建立异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型, 并用ASM高(6.0 g/kg), 中(3.0 g/kg), 低(1.5 g/kg)不同剂量对模型组全程干预20 wk, 观察肝脏组织形态学变化, 并通过RT-qPCR验证表达谱芯片筛选出的部分差异表达候选基因。

## 结果

观察肝脏组织形态学变化发现, 异常黑胆质型肝癌病证模型组成癌率明显高于对照肝癌组, ASM干预组成癌率明显低于异常黑胆质型肝癌病证模型组; 芯片结果显示, 与对

照肝癌组比较, 异常黑胆质型肝癌病证模型组上调表达基因438种、表达下调基因451种, 对从异常黑胆质型肝癌病证模型组与ASM干预组表达变化相反的11种基因中选出6种进行RT-qPCR验证, 结果发现, 在大部分组间mRNA表达水平有差异并具有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*基因可能是ASM抗癌的作用靶点。

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

关键词: 异常黑胆质成熟剂; 肝癌; 候选基因; 基因表达

**核心提要:** 维药异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)其药物成分复杂, 在各种难治性肿瘤的预防和治疗中有良好的作用。本研究结果提示, 黑胆质成熟剂可能通过阻遏*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*等基因的表达, 而诱导*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达而起抗癌作用。

娜孜拉木·玉苏甫江, 王延蛟, 祖力皮喀尔·阿卜杜热合曼, 古丽尼格·雪合拉提, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型候选基因表达的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2449-2458 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2449.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2449>

## 0 引言

肝癌是在我国发病率排列第4位的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。异常黑胆质成熟剂是以维吾尔医学理论的指导下由多种草药组成的复方制剂, 一直被用于复杂性疾病治疗, 而且在基础研究上治疗效果已经被证实。前期研究<sup>[2-4]</sup>发现异常黑胆质成熟剂可以防止大鼠肝癌的发生发展, 但其作用机制尚不清楚。本研究以建立的异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型各组肝脏组织为研究对象, 通过表达谱芯片技术筛选出异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型差异表达的候选基因, 选中其中信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)、细胞周期蛋白(*CyclinD1*)、*EGLN3*、上皮膜蛋白1(epithelial membrane protein 1, *EMPI*)、神

经丝轻链(neurofilament light chain, *NEFL*)、胰岛素样生长因子酸不稳定亚基(insulin-like growth factor acid volatile subunits, *IGFALS*)等6种候选基因, 应用RT-qPCR方法对mRNA表达水平进行检测, 探讨异常黑胆质成熟剂(abnormal savda munziq, ASM)对上述候选基因表达水平的影响, 并寻找其抗肝癌可能的作用靶点。

## 1 材料和方法

1.1 材料 实验动物由新疆医科大学实验动物中心提供。许可证号: SCXK(新)20032001。氯仿、异丙醇、无水乙醇是由天津永晟精细化工有限公司提供; TRIzol购自中山金桥; 荧光定量SYBR Premix Ex Taq™ II TaKaRa公司产品; cDNA试剂盒Thermo公司产品; 二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)购自Sigma公司。仪器: 电泳仪(DYY-6D型)北京市六一仪器厂; DYZ-Z 26型电泳槽(北京); Veriti9902PCR仪(德国)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组及喂养: 选取体质量为130-160 g ♂ 健康的清洁Wistar大鼠75只、室温(25 °C ± 3 °C)稳定饲养3 d后, 分为2组: 实验组和对照组。实验组(53只): 参考文献[5]为基础, 按每公斤加入基础饲料, 大麦和芫荽子以7.0 : 1.5 : 1.5的比例混合制作干寒属性饲料, 动物置于干寒气候环境(每天放入7 °C气候箱6 h), 实验过程中进行间断足底电刺激(第1周: 1次/d, 30 min/次, 电压18 V; 第2周: 1次/d, 35 min/次, 电压20 V; 第3周: 1次/d, 45 min/次, 电压35 V)、制动(第1周: 1次/d, 50 min/次; 第2周: 1次/d, 60 min/次; 第3周: 1次/d, 90 min/次)、强迫游泳(5 min/次, 水温20 °C ± 5 °C, 1次/d), 夹尾巴等实验步骤连合作用21 d, 建立维吾尔医学异常黑胆质证载体大鼠模型。在此基础上将实验组分为2组: (1)异常黑胆质型肝癌病证模型组(异黑肝癌组); 使用灭菌食用水配制浓度为0.1 mg/mL的DEN溶液以诱发肝癌, 自由饮用, 每天更换一次, 20 wk停药; (2)ASM干预组: 包括高剂量给药组(6.0 g/kg)、中剂量给药组(3.0 g/kg)、低剂量给药组(1.5 g/kg)。ASM干预组给予DEN诱导的同时每天分别灌胃相当于临床应用的等效剂量, 即分别灌胃6.0、3.0和1.5 g/kg的ASM。实验组持续进行异常黑胆质证造模复合因素,

直至实验结束。对照组(22只)分为: 正常对照组和对照肝癌组。(1)正常对照组: 用普通饲料饲养, 自由饮水, 等剂量生理盐水灌胃作为安慰剂(2 mL/只); (2)对照肝癌组: 在正常对照组的条件基础上21 d正常饲养后, 饮用水改为灭菌水配制的0.1 mg/mL的DEN溶液, 自由饮用且每天更换1次, 连续20 wk停药, 未收到其他刺激。

1.2.2 样品制备: 20 wk时对6组动物进行处理, 部分肝脏组织用10%甲醛固定, 进行石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红染色后进行病理组织学检查, 并在光学显微镜下观察, 其余部分-80 °C保存备用。

1.2.3 mRNA表达谱芯片: 本研究以正常对照组、对照肝癌组, 异常黑胆质型肝癌病证模型组及ASM干预组其中包括(高剂量给药组、中剂量给药组、低剂量给药组)大鼠为研究对象, 每组选取3只大鼠质检合格的肝脏组织RNA, 通过由北京博奥生物有限公司提供的大鼠全基因组表达谱芯片杂交、LuxScan10KA双通道激光扫描仪扫描、图像数据由美国昂飞公司生产的AGCC(Affymetrix, GeneChip, Command Console, software)专业软件进行处理, 获得了肝癌特异表达基因群。

1.2.4 RT-qPCR法: 提取肝脏组织总RNA, 反转录合成cDNA。从GenBank检索*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的mRNA序列, 根据该序列采用Primer Premier 5.0软件分别设计特异性的引物并进行PCR, 内参对照选用大鼠*GAPDH*(表1)。以cDNA为模板, PCR反应体系如表2。在PCR反应管中充分混匀以上反应体系, 1000 r/min离心15 s, 置入BIO-RAD荧光定量PCR仪中进行RT-qPCR反应。PCR反应条件为: 95 °C 30 s预变性, 95 °C 5 s变性, 60 °C 30 s退火, 72 °C 30 s延伸, 共40个循环, 再加55 °C-95 °C 10 s溶解曲线分析, 共81个循环, 评价扩增效率。

统计学处理 采用SPSS17.0数据分析软件, 服从正态分布, 由于本实验6个不同组计量资料故应用单因素方差分析各项数据采用mean ± SD表示, 检验水准 $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实验动物肝脏大体观察的变化 正常对照

### ■ 相关报道

国内外已证实*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*、*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*基因表达能诱导肿瘤凋亡, 与肿瘤的发生、发展、治疗等都有紧密的联系, 并有可能成为癌症早期筛查或判断预后的标志物。



■ 创新亮点

本文以维吾尔医学体液论为基础及二乙基亚硝胺诱导建立异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型, 并用ASM高、中、低不同剂量对模型组全程干预20 wk并通过RT-qPCR验证表达谱芯片筛选出的部分差异表达候选基因, 探讨ASM抗癌作用。

表 1 7种基因引物序列

引物名称	引物序列	扩增片段(bp)
GAPDH	上游引物: 5'-GTGCTGAGTATGTCGTGGAGT-3'	290
	下游引物: 5'-TGCTCTCTGAGTGGCAGTGAT-3'	
STAT3	上游引物: 5'-GCTTCTCGTTCTGGGTCTG-3'	223
	下游引物: 5'-GTCTTGCCACTGATGTCCTT-3'	
CyclinD1	上游引物: 5'-TGACTGCCGAGAAGTTGTGC-3'	247
	下游引物: 5'-GAGGGTGGGTTGGAAATGAA-3'	
EGLN3	上游引物: 5'-TGCCTCGTGTTCGCACTTTA-3'	218
	下游引物: 5'-CGCTATGACAGCAGCCCTTT-3'	
NEFL	上游引物: 5'-AAGAAGGTGGTGAGGGTGA-3'	176
	下游引物: 5'-AACTGGTTGGTTTGGTGATG-3'	
EMP1	上游引物: 5'-GGTGAGATGAATAAAGTCTGGTG-3'	212
	下游引物: 5'-GGGTGGTCTTCTAAGGGCAATA-3'	
IGFALS	上游引物: 5'-TTTCAATGTGGCGGTTATG-3'	194
	下游引物: 5'-CGATGCTGGAGATGCTGT-3'	

表 2 荧光定量PCR反应体系

体系成份	体积(μL)
SYBR Premix Ex Taq™ II	12.5
PCR Forward Primer(10 umol/L)	1.0
PCR Revers Primer(10 umol/L)	1.0
ddH <sub>2</sub> O (RNase/DNaseFreeWater)	8.5
Template cDNA	2.0
Final Volume	25.0

组: 肝脏呈正常外观, 表面光滑、色泽红润、无增生结节或肝癌发生. 对照肝癌组: 肝脏表面比较粗糙, 表面有颗粒感. 异常黑胆质性肝癌组: 肝脏质地较硬, 表面粗糙, 色暗淡, 多个大小不一的灰白色结节, 成瘤数可见比对照肝癌组多, 可见出血和坏死. ASM给药组尤其是高剂量组有明显的好转(图1).

2.2 光学显微镜观察肝脏组织形态学的变化

正常对照组: 肝脏组织肝小叶结构正常、肝窦扩张呈条索状排列、未见纤维间隔、未见细胞水肿、未见坏死肝细胞. 对照肝癌组: 假小叶形成, 细胞水肿, 肝细胞排列紊乱, 部分肝细胞呈不典型增生, 中央静脉缺如, 小叶周围纤维结缔组织增生. 异黑肝癌组: 肝癌组织呈巢状结构, 肿瘤细胞异型性明显, 大小不一, 核浆比例增大, 核仁清楚, 部分细胞水肿呈气球样变, 胆管增生, 扩张. ASM干预组: 有不同程度的好转(图2). 最终确定各组成癌率: 异常黑胆质型肝癌病证模型组为100%(13/13), 对照肝癌组为42.9%(6/14)、高剂量ASM干

预组为14.3%(3/14)、中剂量ASM干预组为27.8%(5/18)、低剂量ASM干预组为25%(2/8).

2.3 mRNA表达谱芯片结果

2.3.1 肝癌特异性上调, 下调表达候选基因的转录组学筛查研究: 利用SAM软件分析2倍以上表达差异的基因, 并使用Cluster软件进行分层聚类分析, 然后用TreeView软件可以制作聚类分析图. 经过在线数据库、查基因功能以及表达调控网络或途径分析, 上述差异表达候选基因主要是原癌基因、抑癌基因、细胞周期蛋白类、细胞信号、免疫相关蛋白及凋亡相关基因.

2.3.2 聚类分析图: 如图3, 横列, 不同肝组织标本; 纵排, 差异表达基因; 红色为表达上调基因; 绿色为表达下调. 其中红色、绿色和叠加色表示差异表达情况.

2.4 实时荧光定量PCR扩增曲线及溶解曲线 结果指出, 扩增曲线(图4A, C, E, G, I, K, M)图中可见所有样品均已进入平台期, 说明反应条件设定准确. 从溶解曲线图中可以看出(图4B, D, F, H, J, L, N)都是单峰, 未见杂峰, 扩增产物是单一的. 说明这6种基因所选的荧光定量PCR引物具有特异性(表3).

3 讨论

维吾尔医学具有悠久的历史 and 较完整的理论体系以及丰富的实践经验和独特的理论内涵. 体液论作为维吾尔医辩证理论的精华, 体液在机体内连续地生成, 又一直被利用, 是人类各

表 3 6种基因mRNA表达 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的统计 (mean  $\pm$  SD)

分组	n	STAT3	Cyclin D1	EGLN3	EMPI	NEFL	IGFALS
正常对照组	8	1.23 $\pm$ 0.12	1.44 $\pm$ 0.10	0.87 $\pm$ 0.10	1.25 $\pm$ 0.25	1.01 $\pm$ 0.13	0.91 $\pm$ 0.19
对照肝癌组	14	1.78 $\pm$ 0.26	2.32 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	3.17 $\pm$ 0.48 <sup>b</sup>	0.50 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.54 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>
异黑肝癌组	13	3.09 $\pm$ 0.24 <sup>bc</sup>	4.42 $\pm$ 0.56 <sup>bc</sup>	4.11 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	0.30 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>	0.17 $\pm$ 0.12 <sup>bc</sup>	0.16 $\pm$ 0.05 <sup>b</sup>
高剂量给药组	14	1.34 $\pm$ 0.25 <sup>f</sup>	2.04 $\pm$ 0.67 <sup>e</sup>	1.11 $\pm$ 0.54 <sup>cf</sup>	0.81 $\pm$ 0.10 <sup>f</sup>	0.73 $\pm$ 0.19 <sup>e</sup>	0.38 $\pm$ 0.08 <sup>ae</sup>
中剂量给药组	18	2.12 $\pm$ 0.46	1.16 $\pm$ 0.19 <sup>cf</sup>	1.05 $\pm$ 0.30 <sup>df</sup>	0.37 $\pm$ 0.04 <sup>ag</sup>	0.50 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	0.24 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
低剂量给药组	8	2.05 $\pm$ 0.50 <sup>be</sup>	1.56 $\pm$ 0.24 <sup>f</sup>	1.72 $\pm$ 0.25 <sup>acf</sup>	0.46 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.07 <sup>b</sup>	0.18 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 正常对照组; <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01 vs 对照肝癌组; <sup>e</sup>*P*<0.05, <sup>f</sup>*P*<0.01 vs 异黑肝癌组; <sup>g</sup>*P*<0.05 vs 高剂量给药组.

**应用要点**  
本研究结果提示, ASM可能通过调控STAT3、Cyclin D1、EGLN3、EMPI、NEFL、IGFALS基因的表达而起抗癌作用, 因此为ASM今后的研究提供实验依据.

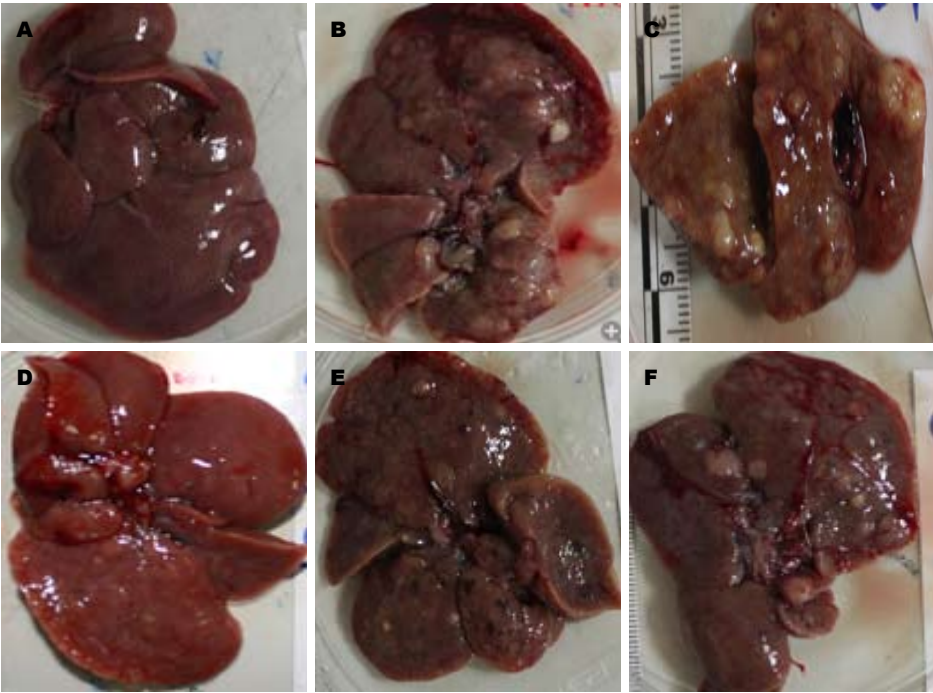


图 1 各组肝脏组织大体变化. A: 正常对照组; B: 对照肝癌组; C: 异黑肝癌组; D: 高剂量给药组; E: 中剂量给药组; F: 低剂量给药组.

种生命活动提供能量的物质基础<sup>[6]</sup>. 人体是否健康, 与体液的平衡及正常密切相关. 临床研究<sup>[7]</sup>中发现, 恶性肿瘤中可以发现异常黑胆质型相比非异常黑胆质型更为普遍. ASM是维医临床上治疗异常黑胆质型肿瘤等疑难复杂性疾病常用的有效方剂, 具有抗肿瘤作用、抗血小板聚集、控制血流变性, 抗凋亡以及凝血等各种药理作用<sup>[8]</sup>, 其治疗效果明显, 但其作用机制未知.

动物模型20 wk时异常黑胆质型肝癌病证模型组和对照肝癌组肝脏均发生癌变, 并且前者成癌率明显高于后者, 而ASM干预组成癌率明显低于异常黑胆质型肝癌病证模型组与前期研究结果<sup>[9]</sup>一致. 根据表达谱芯片结

果确定候选基因, 并对STAT3、CyclinD1、EGLN3、EMPI、NEFL、IGFALS基因表达变化进行验证.

STAT3是JAK-STAT信号转导途径的重要环节<sup>[10]</sup>, 在多种肝癌细胞系和肝癌组织中均高表达<sup>[11,12]</sup>. STAT3可以在许多环节参与肿瘤的免疫逃逸及调整, 将会是肿瘤免疫治疗及其新型抗肿瘤药物设计的一个有效的潜在靶标<sup>[13]</sup>. CyclinD1作为STAT3作用的一个下游基因, 参与细胞周期的调控与肿瘤的发生密切相关<sup>[14,15]</sup>. 在不同难治性肿瘤中发现CyclinD1基因的过表达<sup>[16,17]</sup>. 本研究结果显示, 上述两个基因在异常黑胆质型肝癌病证模型组中的表达水平最高, 与文献报道一致, 而不同剂量ASM组中不同程

名词解释

维吾尔医学体液论: 体液论是在四大物质和气质论的基础上产生的, 是维医的重要学说之一。胆液质、血液质、黏液质、黑胆质等四种不同体液的知是体液论的根本基础。各体液之间呈现着相互制约相互补充的关系, 保持着相对平衡的状态;  
异常黑胆质成熟剂(ASM): 由芹菜根、香青兰子、菊苣根、骆驼蓬子、茵芋果、罗勒子、黑种草子、蜀葵子、茴香根皮、菊苣子、香茅、甘草和洋甘菊等维药调制而成的复方制剂。

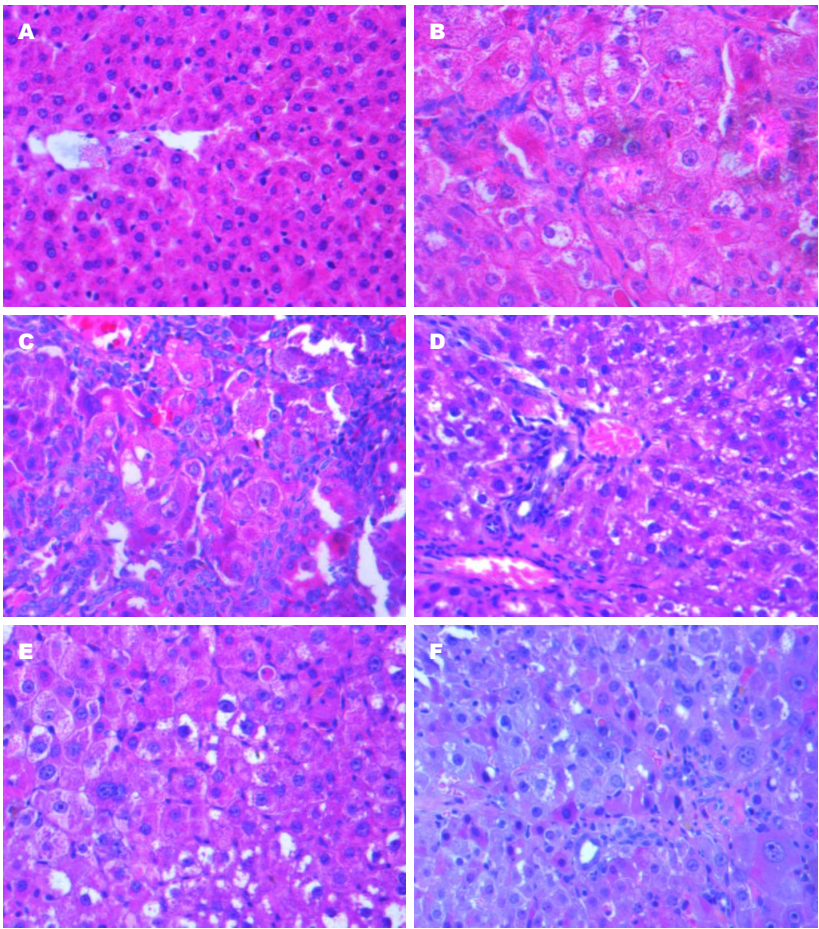


图 2 肝脏病理学改变(400×). A: 正常对照组; B: 对照肝癌组; C: 异常黑胆质性肝癌组; D: 高剂量ASM组; E: 中剂量ASM组; F: 低剂量ASM组.

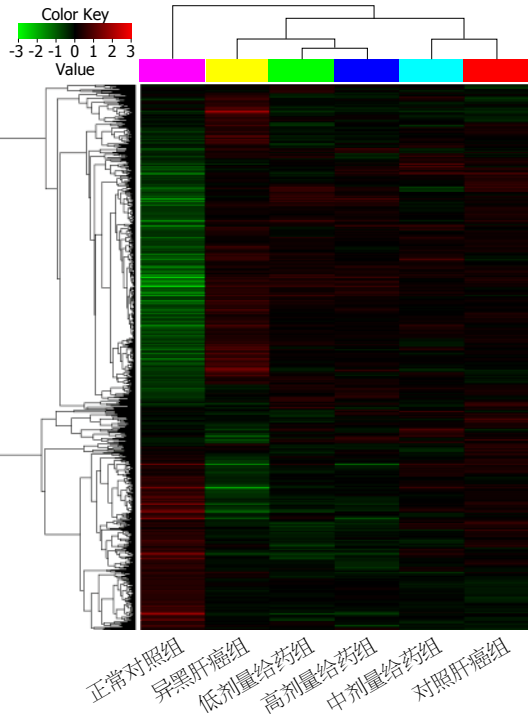


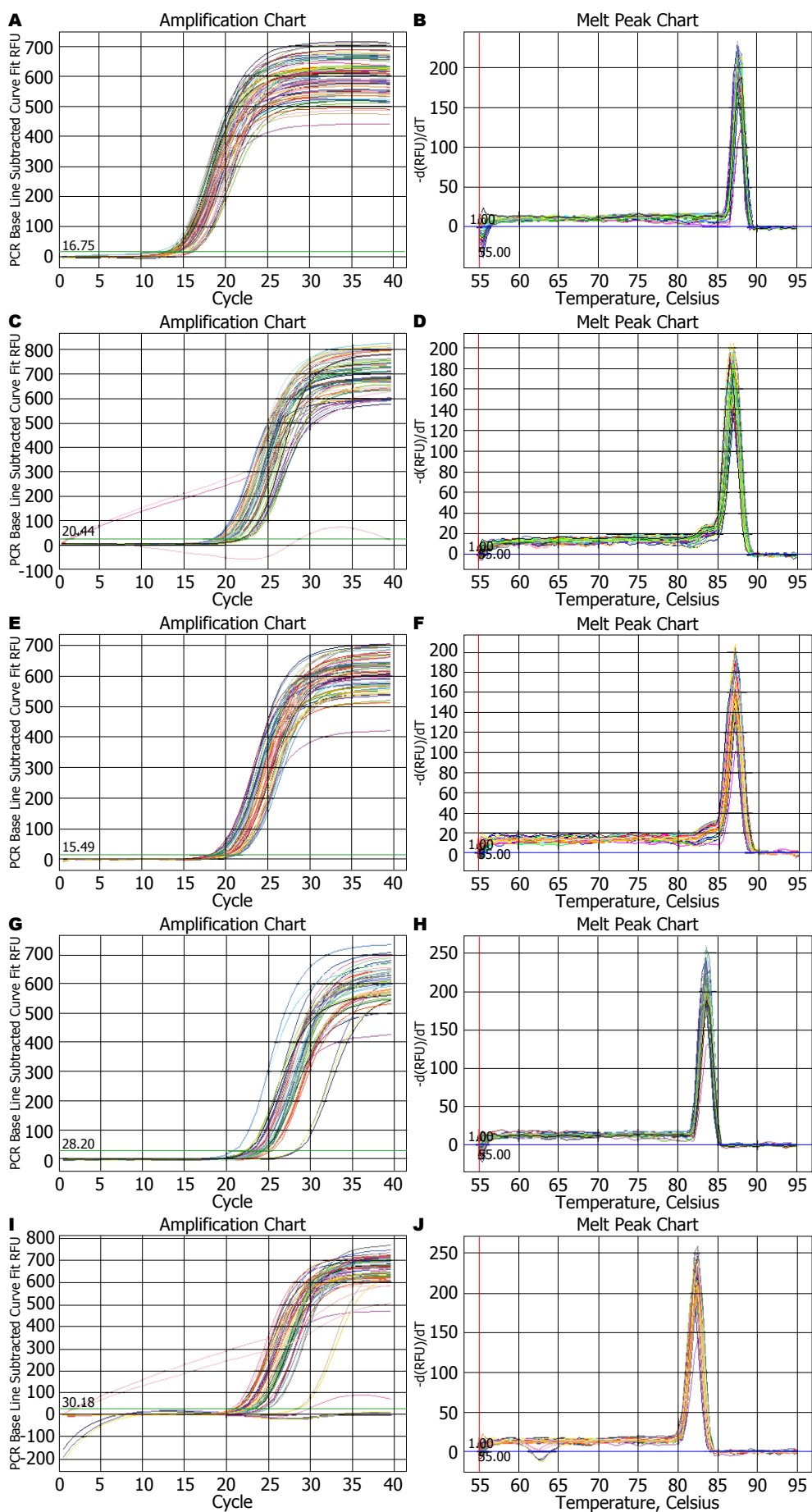
图 3 大鼠肝组织标本差异表达基因的聚类分析结果.

度降低, 并具有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ).

脯氨酸羟化酶(EGLN3)属于亚铁离子和2-酮戊二酸依赖羟化酶家族, 是一个潜在的肿瘤抑制因子<sup>[18]</sup>. 尽管EGLs被认为是抑癌因子, 但在不同类型和分化程度不同的肿瘤中表达有差别, 其家族每个成员的作用也有差异, 具体机制也不十分明确. EGLN3在非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、头颈部鳞癌等许多肿瘤细胞和组织中, 有着不同程度的表达<sup>[19-21]</sup>. 本研究中EGLN3在异黑肝癌组中上调表达, 与文献报道结果一致, 而ASM干预组中明显降低. EGLN3虽然作为抑癌基因, 但在肿瘤组织中随着肿瘤的增长可能他的表达也随着上升. 为异常黑胆质成熟剂在临床应用提供用药理论指导和科学依据.

EMP1可编码一种含4段跨膜区域的糖蛋白, 参与涉及细胞周期调控、肿瘤形成、肿瘤细胞增殖及分化等多方面的细胞信号传导通路与肿瘤的发生发展关系密切<sup>[22]</sup>. 在胃癌、结





#### 同行评价

本文研究了维医中的ASM药物对不同肝癌模型中基因表达水平的影响,为这种药物的临床治疗寻找科学解释,全文思路清晰,内容具有一定的创新性,对于拓展该药物的应用有指导意义。

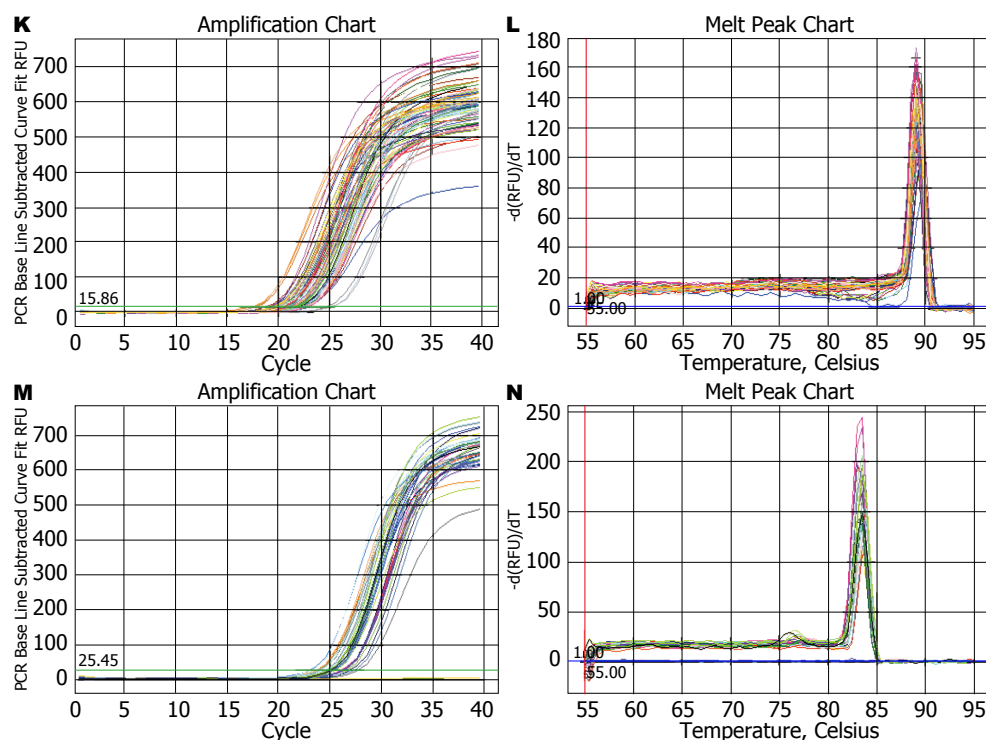


图 4 实时荧光定量PCR扩增曲线及溶解曲线. A: GAPDH扩增曲线; B: GAPDH溶解曲线; C: STAT3扩增曲线; D: STAT3溶解曲线; E: CyclinD1扩增曲线; F: CyclinD1溶解曲线; G: EGLN3扩增曲线; H: EGLN3溶解曲线; I: EMP1扩增曲线; J: EMP1溶解曲线; K: NEFL扩增曲线; L: NEFL溶解曲线; M: IGFALS扩增曲线; N: IGFALS溶解曲线.

肠癌, 乳腺癌, 前列腺癌等肿瘤组织中*EMPI*基因表达量明显低于正常组织<sup>[23-25]</sup>. 但对其在发病机制中的作用以及相关信号转导通路方面的研究比较少, 而且*EMPI*绝大多数文献中提示其可能是一种抑癌基因. 在本研究中发现*EMPI*基因mRNA表达量在异黑肝癌组中明显降低, 与文献报道一致, 而在不同剂量ASM干预组中有不同程度的升高. 该基因对异常黑胆质型肝癌的发生有何影响有待进一步研究, 也有可能异常黑胆质成熟剂治疗肝癌的作用点.

根据神经丝蛋白(neurofilaments, NFs)相对分子质量的不同, 分为NEFL、中链和重链3种多肽. NEFL可自我组装并且能调节其他神经丝蛋白的表达, 故其被认为是最重要的NFs. 位于染色体8p21<sup>[26]</sup>, 与各器官的癌症有关. 被视为一个潜在的肿瘤抑制基因. 对NEFL蛋白的作用研究已主要限于神经系统疾病. 也有文献报道, NEFL在正常乳腺癌组织中不表达或极少表达<sup>[27,28]</sup>, 在人脑星型胶质母细胞瘤中也是下调表达<sup>[29]</sup>. 在我们的研究中NEFL在异黑肝癌中表达降低, 与文献报道一致, 而在不同剂量ASM干预组中有不同程度的升高. NEFL的表达能诱导肿瘤凋亡, 与肿瘤的发生、发展、治疗等都有紧密的联系, 并有可能成为癌症早

期筛查或判断预后的标志物, 这也可能为ASM作用提供靶点.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)系统主要由IGFs、IGF结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFbps)以及IGFALS组成. IGFs系统对发育、生长和生殖都起着重要的调控作用. IGFALS是IGFs系统中的重要一员. 可以与IGFs、IGFBP3/5形成三聚体, 延长IGFs半衰期, 从而参与对IGFs的调控. IGFs在受体、结合蛋白和酸不稳定亚基的调节下, 通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式作用于靶器官, 影响细胞的生长和分化, 并抑制细胞凋亡. 所以IGFALS在调节IGFs的生物功能方面具有重要作用<sup>[30,31]</sup>. 我们的研究中发现*IGFALS*基因在异黑肝癌组中下调表达而在ASM给药组中上调, 目前*IGFALS*基因在肿瘤组织中表达水平有关的报道尚未发现, Grandone等<sup>[32]</sup>发现IGFALS的杂合突变导致患者血清中GF1、IGFBP3和IGFALS水平降低. *IGFALS*基因与肝癌的发生发展具体有什么样的作用及影响在后续实验中更进一步的研究.

总之, 在异常黑胆质型肝癌病证模型组中肝癌发生率最高, *STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*

等基因的表达水平上调, 而*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达水平下调。在异常黑胆质成熟剂干预组中肝癌发生率明显降低, 上述基因的表达水平也有不同程度的恢复, 尤其是异黑肝癌高剂量ASM组。因此, 本研究结果提示, ASM可能通过阻遏*STAT3*、*CyclinD1*、*EGLN3*等基因的表达, 而诱导*EMPI*、*NEFL*、*IGFALS*等基因的表达而起抗癌作用。ASM调控上述基因的作用机制在后续工作中需要深入研究。

#### 4 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 胡汉华, 盛磊, 哈木拉提·吾甫尔, 刘翠, 熊文娟, 吴彩云, 姑丽尼格乐·库来西. 维药异常黑胆质成熟剂的抗肿瘤作用及其对细胞迁移的影响. *科技导报* 2011; 29: 62-65
- 阻力皮卡尔·阿卜杜热合曼, 哈木拉提·吾甫尔, 斯坎德尔·白克力, 那孜拉木·玉苏甫江, 古丽尼格乐·雪合拉提, 王延蛟. 异常黑胆质成熟剂对多因素诱发肝癌大鼠模型中P53和P21基因表达的影响. *新疆医科大学学报* 2017; 4: 540-544
- 王延蛟, 热沙来提·阿不都瓦衣特, 哈木拉提·吾甫尔, 热斯拉特·艾力木, 阿尤甫江·阿布都热依木, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证大鼠模型肝脏形态学的影响. *科技导报* 2015; 33: 84-89
- 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 阿迪力·阿不力米提. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证. *新疆医科大学学报* 2006; 29: 910-914
- 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医气质, 体液论及其现代研究. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 34-37, 131-133
- 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 玛依努尔·艾力, 阿依努尔·买买提斯迪克, 张建清. 恶性肿瘤的维医分型及其神经内分泌免疫网络紊乱研究. *中国中医基础医学杂志* 2008; 14: 119-121
- 阿依努尔·热合曼, 艾尼瓦尔·托合提, 伊利亚尔·木太里甫. 维吾尔药异常黑胆质成熟剂和清除剂研究进展. *科技视野* 2014; 32: 30-32
- 王延蛟, 哈木拉提·吾甫尔, 依马木·买买提依明, 热斯拉特·艾力木, 阿尤甫江·阿布都热依木, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质型肝癌病证模型肝脏形态学研究. *科技导报* 2014; 32: 74-78
- Niu G, Bowman T, Huang M, Shivers S, Reintgen D, Daud A, Chang A, Kraker A, Jove R, Yu H. Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth. *Oncogene* 2002; 21: 7001-7010 [PMID: 12370822 DOI: 10.1038/sj.onc.1205859]
- 苟泽鹏, 王德盛, 周亮, 张勇, 祝普利, 卢鹏, 孙伟. STAT3蛋白在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 520-524
- Lirdprapamongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S, Yokoyama S, Athikomkulchai S, Viriyaroj A, Awale S, Ruchirawat S, Svasti J, Saiki I. Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation. *Int J Oncol* 2013; 43: 329-337 [PMID: 23636231 DOI: 10.3892/ijo.2013.1926]
- Lee H, Pal SK, Reckamp K, Figlin RA, Yu H. STAT3: a target to enhance antitumor immune response. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011; 344: 41-59 [PMID: 20517723 DOI: 10.1007/82\_2010\_51]
- 张砚, 陈卫刚, 郑勇. CyclinD1及相关基因在食管癌中的研究进展. *中华全科医学* 2011; 9: 443-444
- Luo KJ, Hu Y, Wen J, Fu JH. CyclinD1, p53, E-cadherin, and VEGF discordant expression in paired regional metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma: a tissue array analysis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 236-243 [PMID: 21480261 DOI: 10.1002/jso.21921]
- 刘馨莲, 李淑蓉, 孙静, 殷舞. 细胞周期蛋白在食管癌中的表达及意义. *中国实验诊断学* 2012; 16: 1249-1252
- 谷化平, 黄勇, 尚培中. 细胞周期素D1和P16蛋白表达与胆管癌转移和预后的关系. *肝胆胰外科杂志* 2013; 25: 219-231
- Su C, Huang K, Sun L, Yang D, Zheng H, Gao C, Tong J, Zhang Q. Overexpression of the HIF hydroxylase PHD3 is a favorable prognosticator for gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2710-2715 [PMID: 22290580 DOI: 10.1007/s12032-012-0171-6]
- Andersen S, Donnem T, Stenvold H, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, Bremnes RM. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival. *PLoS One* 2011; 6: e23847 [PMID: 21887331 DOI: 10.1371/journal.pone.0023847]
- Chen S, Zhang J, Li X, Luo X, Fang J, Chen H. The expression of prolyl hydroxylase domain enzymes are up-regulated and negatively correlated with Bcl-2 in non-small cell lung cancer. *Mol Cell Biochem* 2011; 358: 257-263 [PMID: 21748337 DOI: 10.1007/s11010-011-0976-1]
- Peurala E, Koivunen P, Bloigu R, Haapasaari KM, Jukkola-Vuorinen A. Expressions of individual PHDs associate with good prognostic factors and increased proliferation in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 179-188 [PMID: 21877141 DOI: 10.1007/s10549-011-1750-5]
- Sun GG, Wang YD, Cui DW, Cheng YJ, Hu WN. Epithelial membrane protein 1 negatively regulates cell growth and metastasis in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4001-4010 [PMID: 24744589 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.4001]
- Sun G, Zhao G, Lu Y, Wang Y, Yang C. Association of EMP1 with gastric carcinoma invasion, survival and prognosis. *Int J Oncol* 2014; 45: 1091-1098 [PMID: 24920167 DOI: 10.3892/ijo.2014.2488]
- Sun GG, Wang YD, Lu YF, Hu WN. EMP1, a member of a new family of antiproliferative genes in breast carcinoma. *Tumour Biol* 2014; 35: 3347-3354 [PMID: 24402572 DOI: 10.1007/s13277-013-1441-4]
- Sun GG, Wang YD, Cui DW, Cheng YJ, Hu WN. EMP1 regulates caspase-9 and VEGFC expression and suppresses prostate cancer cell proliferation and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 3455-3462 [PMID: 24338711 DOI: 10.1007/s13277-013-1456-x]



- 26 Imbert A, Chaffanet M, Essioux L, Noguchi T, Adélaïde J, Kerangueven F, Le Paslier D, Bonaïti-Pellié C, Sobol H, Birnbaum D, Pébusque MJ. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrome. *Genomics* 1996; 32: 29-38 [PMID: 8786118 DOI: 10.1006/geno.1996.0073]
- 27 Li XQ, Li L, Xiao CH, Feng YM. NEFL mRNA expression level is a prognostic factor for early-stage breast cancer patients. *PLoS One* 2012; 7: e31146 [PMID: 22319610 DOI: 10.1371/journal.pone.0031146]
- 28 Kang S, Kim B, Park SB, Jeong G, Kang HS, Liu R, Kim SJ. Stage-specific methylome screen identifies that NEFL is downregulated by promoter hypermethylation in breast cancer. *Int J Oncol* 2013; 43: 1659-1665 [PMID: 24026393 DOI: 10.3892/ijo.2013.2094]
- 29 Peng G, Yuan X, Yuan J, Liu Q, Dai M, Shen C, Ma J, Liao Y, Jiang W. miR-25 promotes glioblastoma cell proliferation and invasion by directly targeting NEFL. *Mol Cell Biochem* 2015; 409: 103-111 [PMID: 26209061 DOI: 10.1007/s11010-015-2516-x]
- 30 鲍丽颖, 黄耕培. GH-IGF-I轴与骨发育的研究进展. *天津体育学院学报* 2002; 17: 60-62
- 31 郑凯迪. 斑马鱼Igfals的表达、转录调控及功能研究. 重庆: 西南大学, 2010: 12-14
- 32 Grandone A, Miraglia del Giudice E, Cirillo G, Abbondanza C, Cioffi M, Romano T, Micillo F, Marzuillo P, Perrone L. Clinical features of a new acid-labile subunit (IGFALS) heterozygous mutation: anthropometric and biochemical characterization and response to growth hormone administration. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 67-72 [PMID: 24356109 DOI: 10.1159/000355017]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

# ω-3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析

何继东, 朱毓江, 刘莉

何继东, 朱毓江, 刘莉, 雅安市第二人民医院内分泌科  
四川省雅安市 625000

何继东, 副主任医师, 主要从事内分泌代谢性疾病循证治疗的研究。

作者贡献分布: 何继东、朱毓江及刘莉共同负责课题的设计和  
实施、论文撰写及论文审阅与修改; 朱毓江与刘莉负责文  
献检索、文献质量评价及提取资料。

通讯作者: 何继东, 副主任医师, 四川省雅安市雨城区南三路  
48号, 雅安市第二人民医院内分泌科。hjdshare@sina.com

收稿日期: 2017-07-24

修回日期: 2017-08-20

接受日期: 2017-08-30

在线出版日期: 2017-09-28

## ω-3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials

Ji-Dong He, Yu-Jiang Zhu, Li Liu

Ji-Dong He, Yu-Jiang Zhu, Li Liu, Department of  
Endocrinology, the Second People's Hospital of Ya'an  
City, Ya'an 625000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ji-Dong He, Associate Chief  
Physician, Department of Endocrinology, the Second  
People's Hospital of Ya'an City, 48 Nansan Road,  
Yucheng District, Ya'an 625000, Sichuan Province,  
China. hjdshare@sina.com

Received: 2017-07-24

Revised: 2017-08-20

Accepted: 2017-08-30

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To assess the efficacy and safety of ω-3

polyunsaturated fatty acids (ω-3 PUFAs) for the  
treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

## METHODS

We searched Cochrane Central Register of  
Controlled Trials (CENTRAL), PubMed,  
EMBASE, CNKI, VIP, Wanfang database before  
January 2017, and the relevant conference  
proceedings to retrieve randomized controlled  
trials that assessed the efficacy and safety of  
ω-3 PUFAs for the treatment of non-alcoholic  
fatty liver disease. The systematic review was  
conducted using the method recommended by  
the Cochrane Collaboration.

## RESULTS

Eleven trials with a total of 743 patients were  
included in the systematic review. The meta-  
analysis showed that ω-3 PUFAs were superior  
to placebo/blank control in the improvement  
of fatty liver (OR = 2.64, 95%CI: 1.36-5.14;  $P$   
= 0.004), plasma biochemical markers of liver  
function [ALT: 95%CI: -15.77-(-2.91),  $P$  = 0.004;  
AST: 95%CI: -14.79-(-1.94),  $P$  = 0.01; GGT:  
95%CI: -21.33-(-6.92),  $P$  = 0.0001], and plasma  
biochemical markers of lipid metabolism  
[TG: 95%CI: -2.38-(-0.21),  $P$  = 0.02; TC: 95%CI:  
-1.71-(-0.06),  $P$  = 0.04; LDL: 95%CI: -0.53-(-0.23);  
 $P$  < 0.00001].

## CONCLUSION

The current evidence shows that supplemen-  
tation with ω-3 PUFAs is a practical and  
effective treatment for NAFLD with regard to  
improvement of fatty liver, plasma biochemical  
markers of liver function and lipid metabolism.  
However, more high-quality, large randomized  
controlled trials are needed to validate our  
findings.

## 背景资料

随着肥胖和代  
谢综合征发病率  
的增高, 非酒  
精性脂肪性肝  
病(non-alcoholic  
fatty liver disease,  
NAFLD)已经成  
为我国最常见的  
慢性肝病之一,  
严重危害公众健  
康。目前尚缺乏  
治疗NAFLD的  
特效药物。作者  
关注NAFLD治  
疗的临床循证医  
学证据, 采用国  
际Cochrane协作  
网推荐的方法  
对ω-3多不饱和  
脂肪酸(omega-3  
polyunsaturated  
fatty acids,  
ω-3PUFA)治疗  
NAFLD进行系统  
评价, 以期临床  
实践提供循证  
医学的参考。

## 同行评议者

池肇春, 教授, 青  
岛市市立医院消  
化内科; 丁浩, 博  
士, 南昌大学第二  
附属医院; 刘平,  
教授, 上海中医大  
学

## ■ 研究前沿

研究显示 $\omega$ -3PUFA功能包括: 免疫作用、抗血小板聚集、抗动脉硬化、防止心血管事件、降压、抗炎、调节脂肪代谢、抗肿瘤、防治糖尿病。但对NAFLD治疗的研究仍缺乏循证医学证据。

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

**Key Words:**  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids; Non-alcoholic fatty liver disease; Fatty liver; Systematic review

He JD, Zhu YJ, Liu L.  $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2459-2468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2459.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2459>

## 摘要

### 目的

系统评价 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)治疗非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的疗效和安全性。

### 方法

电子检索Cochrane图书馆临床对照试验、PubMed、EMBASE、CNKI、VIP、万方期刊论文数据库等,检索时限为建库至2017-01。并手检相关会议论文集及查阅参考文献,全面收集国内外关于 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD的随机对照试验研究资料进行系统评价。

### 结果

共纳入11个试验(743例)患者。Meta分析结果: (1)肝脏组织学改善有效率:  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照组(OR = 2.64, 95%CI: 1.36-5.14;  $P$  = 0.004); (2)肝脏生化指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶):  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照[95%CI: -15.77-(-2.91);  $P$  = 0.004]、[95%CI: -14.79-(-1.94);  $P$  = 0.01]、[95%CI: -21.33-(-6.92);  $P$  = 0.0001]; (3)血脂指标(甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白):  $\omega$ -3PUFA组优于安慰剂或空白对照组[95%CI: -2.38-(-0.21);  $P$  = 0.02]、[95%CI: -1.71-(-0.06);  $P$  = 0.04]、[95%CI: -0.53-(-0.23);  $P$  < 0.00001]。

### 结论

$\omega$ -3PUFA治疗非酒精性脂肪性肝病可改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种安全有效的辅助治疗方案。但仍需高质量循证医学证据指导临床。

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

**关键词:**  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸; 非酒精性脂肪性肝病; 脂肪肝; 系统评价

**核心提要:** 研究显示 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)可通过降低肝脂质蓄积、胰岛素抵抗、血清炎症标志物、氧化应激和凋亡标志物,改善非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的生化、血流动力学和超声特征。近年来, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD为临床应用提供了新思路。国内外临床研究亦显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益。本研究关注 $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD,对世界范围内收集到的11个已完成的随机对照试验进行了系统评价,结果显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD能改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种有效和安全的辅助治疗方案,但尚需严格设计多中心、大样本临床随机对照试验的证据。

何继东, 朱毓江, 刘莉.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪性肝病的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2459-2468 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2459.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2459>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致的以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。包括单纯性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)和NASH相关性肝硬化(脂肪性肝硬化)<sup>[1,2]</sup>。随着肥胖和代谢综合征发病率的增高,NAFLD已经成为我国最常见的慢性肝病之一,严重危害公众健康<sup>[3]</sup>。但NAFLD治疗尚缺乏特效药物,以个体化治疗为原则。近年来报道 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸( $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids,  $\omega$ -3PUFA)治疗非酒精性脂肪性NAFLD肝病取得较好疗效,且安全性好。我们关注NAFLD治疗的临床循证医学证据,采用国际Cochrane协作网推荐的方法对 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD进行系统评价,以期临床提供循证医学的参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 纳入研究: 纳入 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD



的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中英文文献, 全文及摘要均予纳入。

1.1.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)年龄(18岁以上), 性别不限; (2)诊断标准参照NAFLD诊疗指南(2010年修订版); (3)包含 $\omega$ -3PUFA治疗的随机对照试验。排除标准: 有以下情况之一的患者: (1)酒精性脂肪性肝病、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等特定性肝病; (2)胃肠外营养、甲状腺功能减退症、炎症肠病、库欣综合征等可导致脂肪肝的情况; (3)正在或近期内服用药物可导致肝功能损害的患者; (4)药物导致脂肪肝; (5)治疗药物过敏者。

1.1.3 干预措施: 试验组为 $\omega$ -3PUFA治疗方案。对照组为安慰剂或空白对照。治疗的剂量、疗程、给药途径不限, 可同时接受相同剂量、疗程其他治疗。

1.1.4 疗效指标: 肝脏组织学改善有效率、不良反应发生率; 肝脏生化学指标[谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、血脂指标[甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)]。

1.2 方法 计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验、PubMed、EMBASE、CNKI、VIP、万方期刊论文数据库, 检索时限均为建库至2017-01。英文检索词包括: fish oil、 $\omega$ -3 Polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3PUFA)、eicosapentaenoic acid (EPA)、docosahexaenoic acid (DHA)、fatty liver、NAFLD、NASH、hepatic steatosis、steatohepatitis; 中文检索词包括: 鱼油、 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝变性、脂肪性肝炎。手工检索世界胃肠病学会会议美国消化疾病周会议论文; 查阅参考文献索引, 手检相关文献。以PubMed为例, 检索策略如框1

框1 PubMed: 检索策略

#1 fish oil OR  $\omega$ -3PUFA OR EPA OR DHA

#2 fatty liver OR NAFLD OR NASH OR hepatic steatosis OR steatohepatitis

#3 clinical trial

#4#1 AND #2 AND #3

1.3 文献质量评价和资料提取 由评价员(刘莉和朱毓江)独立进行方法学质量评价, 按设计表格提取资料并进行交叉核对, 采用偏倚风险评估工具评价偏倚风险<sup>[4]</sup>。产生分歧通过讨论或根据(何继东)的意见处理。

**统计学处理** 采用Revman5.2软件。各试验异质性检验采用 $\chi^2$ 检验, 若无异质性( $P>0.10$ ), Meta分析选择固定效应模型, 否则在解释异质性原因后选择随机效应模型。若有足够试验可除外质量低的研究进行敏感性分析。计数资料计算OR值及其95%CI。计量资料计算加权均数差值及其95%CI, 各个疗效判定指标的分析均采用ITT分析。当有足够研究时, 漏斗图分析是否存在发表偏倚。若提供的数据不能进行Meta分析, 则只对其进行描述性分析。如存在明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等进行处理。

## 2 结果

2.1 检索流程及结果 初检相关文献493篇, 通过逐一筛选, 最终纳入11个RCT<sup>[5-15]</sup>, (743例)患者, 如图1。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价 纳入的11篇试验, 6篇为国外研究。样本量最大的RCT<sup>[7]</sup>包括134例患者, 样本量最小的RCT<sup>[8]</sup>仅包括11例患者。所有试验均有明确的纳入及排除标准。纳入的11篇试验均表明为随机分组, 其中3篇试验采用了随机数字表法, 1篇试验采用了计算机随机法。其余未具体描述随机分组的方法。5篇试验对随机分配方案进行了充分的隐藏。有3篇试验采用了双盲; 1篇试验采用单盲(表1, 2)。

2.3 Meta分析结果 肝脏组织学改善有效率: 8篇试验<sup>[5-8,10,11,13,15]</sup>(包括508例患者)提供了肝脏组织学改善有效率的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P=0.09$ ,  $I^2=43\%$ ), 采用随机效应模型。试验组肝脏组织学改善有效率为67.04%, 对照组为49.79%, 两组间差异有统计学意义( $OR=2.64$ , 95%CI: 1.36-5.14;  $P=0.004$ )。漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图2)。

2.4 肝脏生化指标

2.4.1 ALT: 有9篇试验<sup>[6-14]</sup>(包括565例患者)提供了ALT的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P=0.0001$ ,  $I^2=68\%$ ), 采用随机效应模型。两组间差异有统计学意义[95%CI:

## ■ 相关报道

国内外临床研究亦显示, $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益, 2012年Parker等纳入9个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究包括355例患者的Meta分析结果提示: $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低AST, 有利于肝脂肪变性改善。

创新亮点

采用循证医学的方法学, 全面收集世界范围内 $\omega$ -3 PUFA治疗NAFLD的RCT, 由2位研究者独立进行文献筛选及质量评价, 对纳入研究进行Meta分析, 提供循证医学证据。

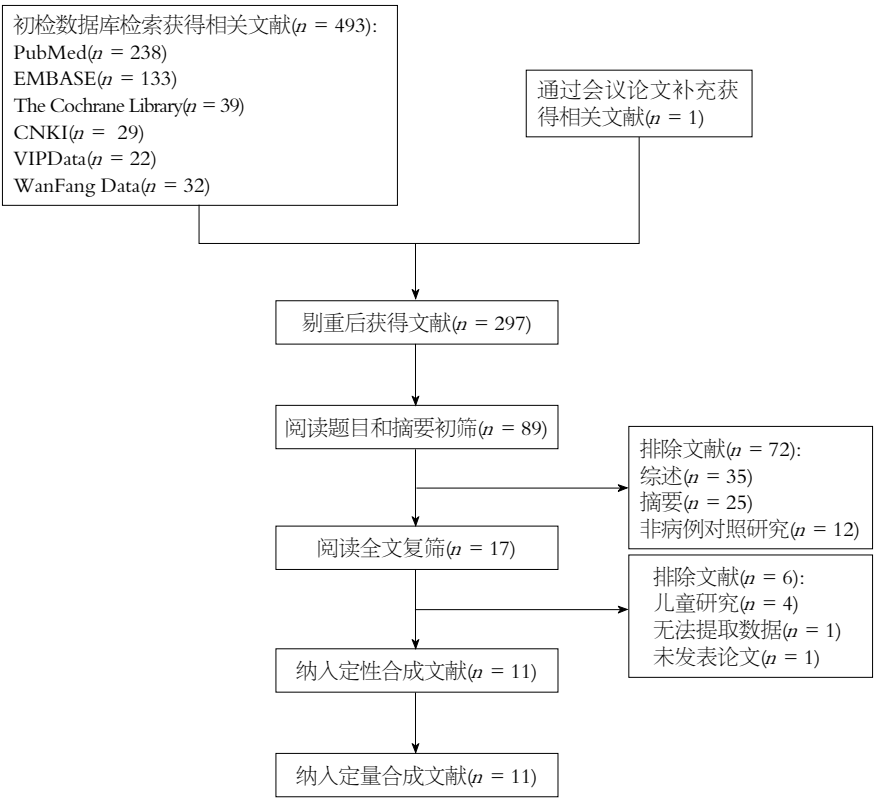


图 1 文献筛选结果.

表 1 纳入试验的基本特征

纳入研究	例数(T/C)	地区	年龄(T/C)	试验组	对照组	结局指标	随访/治疗时间
陈榕等 <sup>[6]</sup> 2008	30/16	中国	46.5/46	$\omega$ -3PUFA胶丸 4 g/d或5 g/d	安慰剂	①③④	24 wk
Spadaro等 <sup>[6]</sup> 2008	20/20	意大利	50.16 $\pm$ 12.9/ 51.3 $\pm$ 9.8	$\omega$ -3PUFA 2 g/d	空白对照	②③④	6 mo
Zhu等 <sup>[7]</sup> 2008	66/68	中国	45.00 $\pm$ 10.91/ 44.03 $\pm$ 11.30	$\omega$ -3PUFA 2 g/d	安慰剂	①②③④	24 wk
Sofi等 <sup>[8]</sup> 2010	6/5	意大利	55/54	橄榄油6.5 mL(包含 $\omega$ -3PUFA 0.83 g/d)	安慰剂	①②③④	12 mo
Scorletti等 <sup>[9]</sup> 2014	51/52	英国	48.6 $\pm$ 11.1/ 54.0 $\pm$ 9.6	$\omega$ -3PUFA 4 g/d	安慰剂	①②③④	15-18 mo
李士坤 <sup>[10]</sup> 2015	36/36	中国	33.4 $\pm$ 2.7	$\omega$ -3PUFA 2.5 g/d	空白对照	①②③④	20 wk
Dasarathy等 <sup>[11]</sup> 2015	18/19	美国	51.5 $\pm$ 6.9/ 49.8 $\pm$ 12.1	$\omega$ -3PUFA 3.6 g/d	空白对照	①②③④	48 wk
Li等 <sup>[12]</sup> 2015	39/39	中国	52.6 $\pm$ 6.6/ 50.4 $\pm$ 7.2	$\omega$ -3PUFA 50 mL/d	安慰剂	①②③④	6 mo
Argo等 <sup>[13]</sup> 2015	17/17	美国	46.4 $\pm$ 12.1/ 47.2 $\pm$ 12	$\omega$ -3PUFA 3 g/d	安慰剂	①②③④	12 mo
Nogueira等 <sup>[14]</sup> 2016	32/28	巴西	52.5 $\pm$ 7.2/ 53.9 $\pm$ 6.8	$\omega$ -3PUFA 0.945 g/d	安慰剂	①②③④	6 mo
田真真 <sup>[15]</sup> 2016	64/64	中国	56.12 $\pm$ 9.76	$\omega$ -3PUFA 5 g/d	空白对照	①②③④	3 mo

T/C: 试验组/对照组. ①肝脏组织学改善比较: 组织学主要根据NAS积分和Brunt评分来评价治疗非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪变性, 坏死性炎症和纤维化有效率; ②肝脏生化指标改善: ALT、AST、GGT; ③血脂改善: TC、TG、LDL、HDL; ④不良反应发生率.  $\omega$ -3PUFA:  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL: 低密度脂蛋白; HDL: 高密度脂蛋白.

表 2 纳入试验的方法学质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚
陈榕等 <sup>[5]</sup> 2008	不清楚	不清楚	双盲	是	是	不清楚
Spadaro等 <sup>[6]</sup> 2008	随机数字表	是	否	是	是	不清楚
Zhu等 <sup>[7]</sup> 2008	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Sofi等 <sup>[8]</sup> 2010	不清楚	是	否	是	是	不清楚
Scorletti等 <sup>[9]</sup> 2014	不清楚	否	单盲	是	是	不清楚
李士坤 <sup>[10]</sup> 2015	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Dasarathy等 <sup>[11]</sup> 2015	随机数字表	是	双盲	是	是	不清楚
Li等 <sup>[12]</sup> 2015	不清楚	否	否	是	是	不清楚
Argo等 <sup>[13]</sup> 2015	随机处理列表	是	是	是	是	不清楚
Nogueira等 <sup>[14]</sup> 2016	计算机随机	是	双盲	是	是	不清楚
田真真 <sup>[15]</sup> 2016	不清楚	否	否	是	是	不清楚

## 应用要点

目前证据显示,  $\omega$ -3 PUFA 治疗 NAFLD 可改善肝脏组织学和肝脏酶谱, 同时改善血脂, 是一种有效和安全的辅助治疗方案, 但仍需大量循证医学证据的进一步积累, 从而指导临床实践。

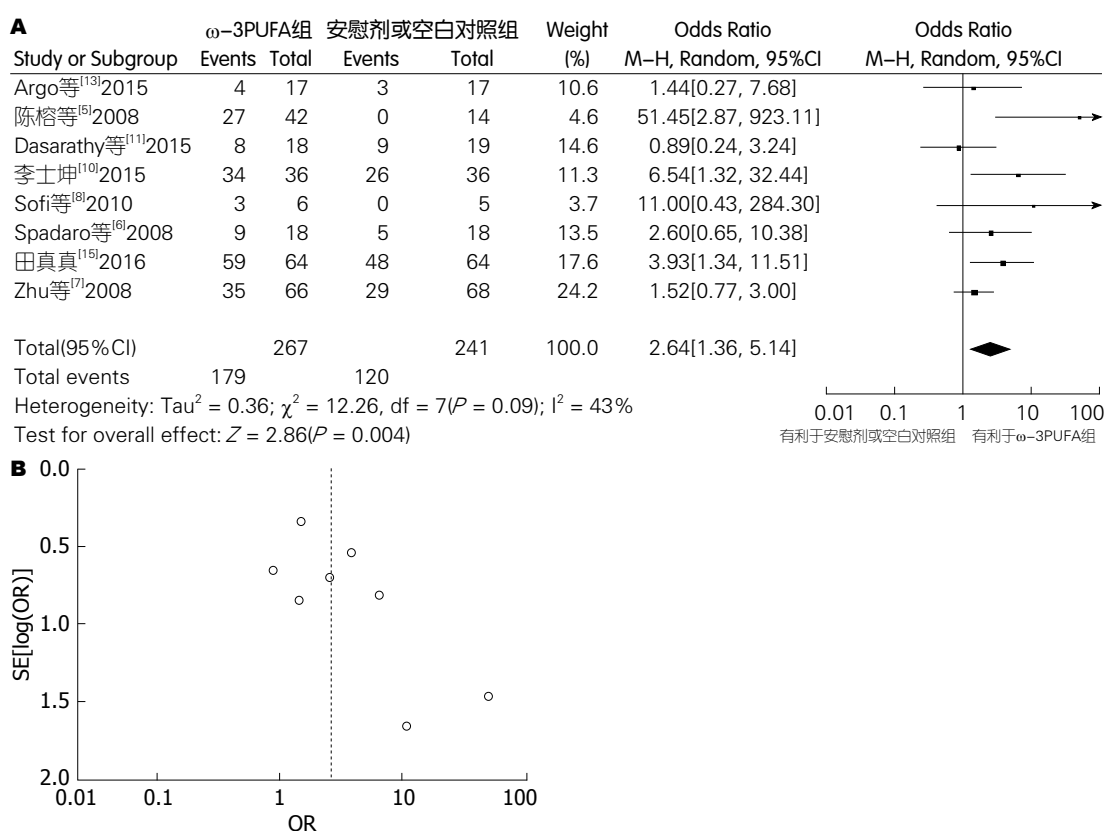


图 2 肝脏组织学改善有效率影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析.

-15.77(-2.91);  $P = 0.004$ ]. 漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图3).

**2.4.2 AST:** 有8篇试验<sup>[6-12,14]</sup> (包括531例患者) 提供了AST的数据. Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P = 0.0004$ ,  $I^2 = 74\%$ ), 采用随机效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -14.79(-1.94);  $P = 0.01$ ]. 漏斗图分析提示不存在发表偏倚(图4).

**2.4.3 GGT:** 有6篇试验<sup>[6-8,10,11,14]</sup> (包括350例患

者)提供了GGT的数据. Meta分析结果显示: 各试验间无异质性( $P = 0.28$ ,  $I^2 = 22\%$ ), 采用固定效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -21.33(-6.92);  $P = 0.0001$ ]. 漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图5).

## 2.5 血脂指标

**2.5.1 TG:** 有10篇试验<sup>[5-14]</sup> (包括596例患者) 提供了TG的数据. Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 79\%$ ), 采用随机



■名词解释

RCT 的偏倚风险评估工具: Cochrane 偏倚风险评估工具主要从选择(包括随机序列产生和分配隐藏)、实施(包括对研究者和受试者施盲)、测量(研究结局盲法评价)、随访(结局数据的完整性)、报告(选择性报告研究结果)及其他(其他偏倚来源)这6个方面总计7个条目对偏倚风险进行评价。

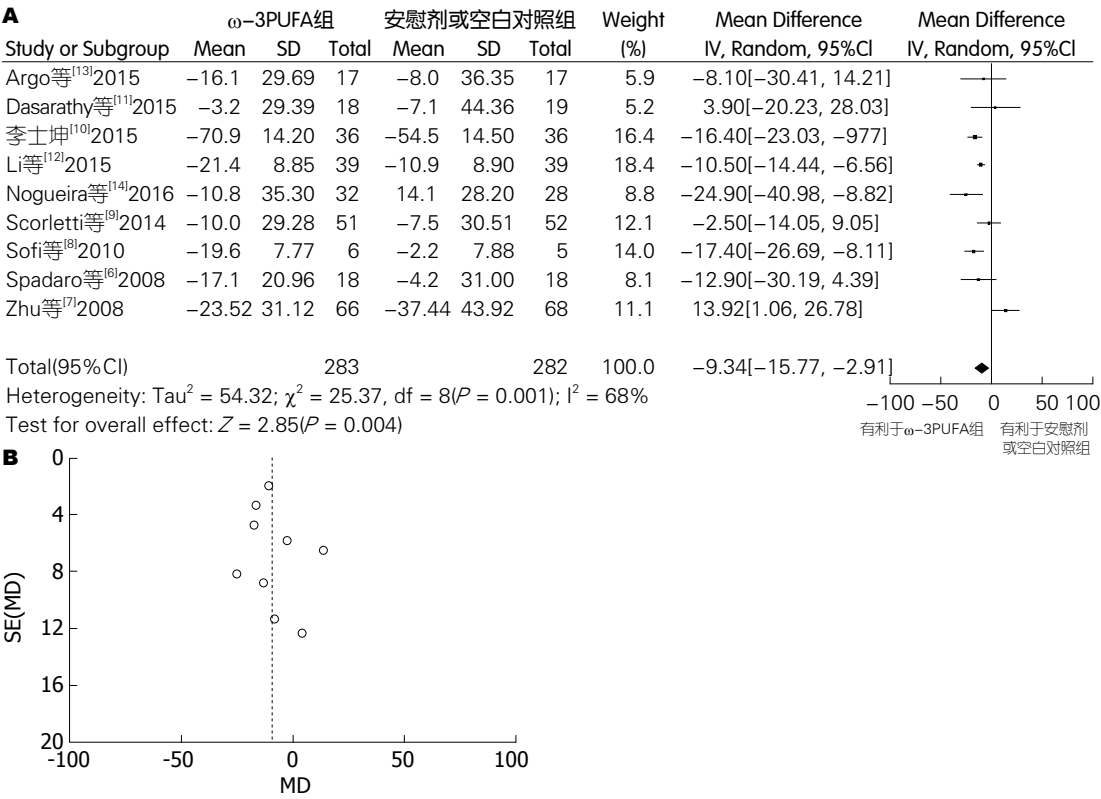


图 3 对ALT影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. ALT: 谷丙转氨酶.

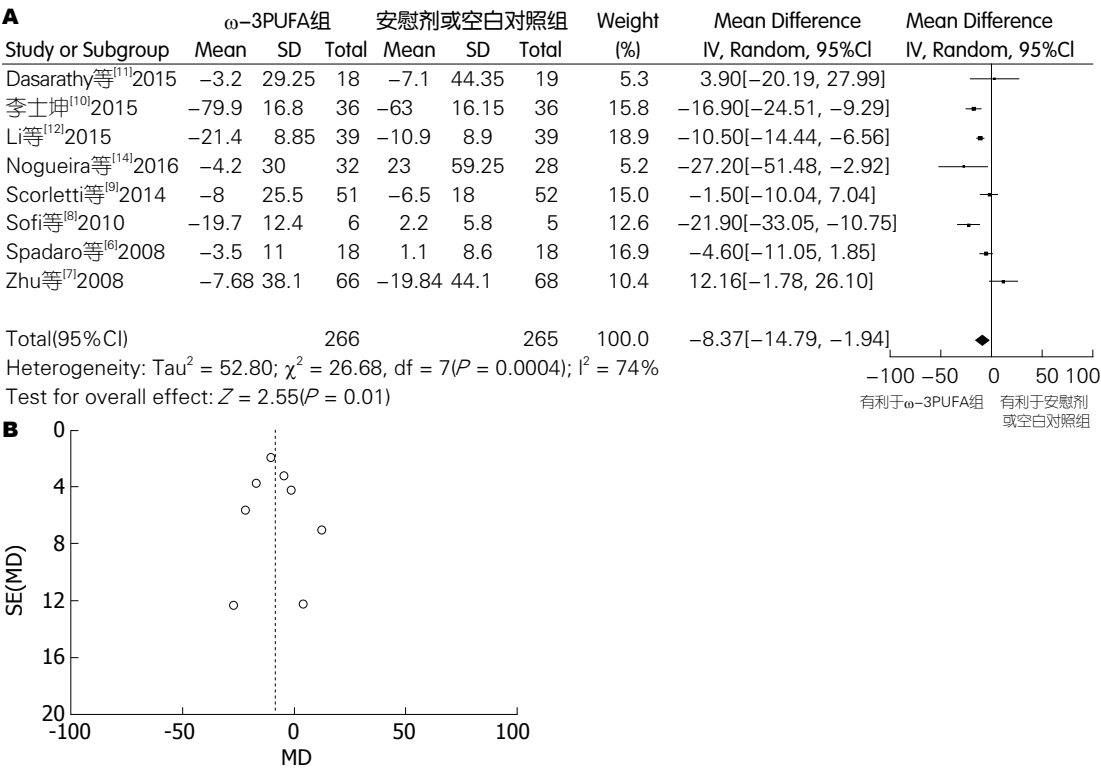
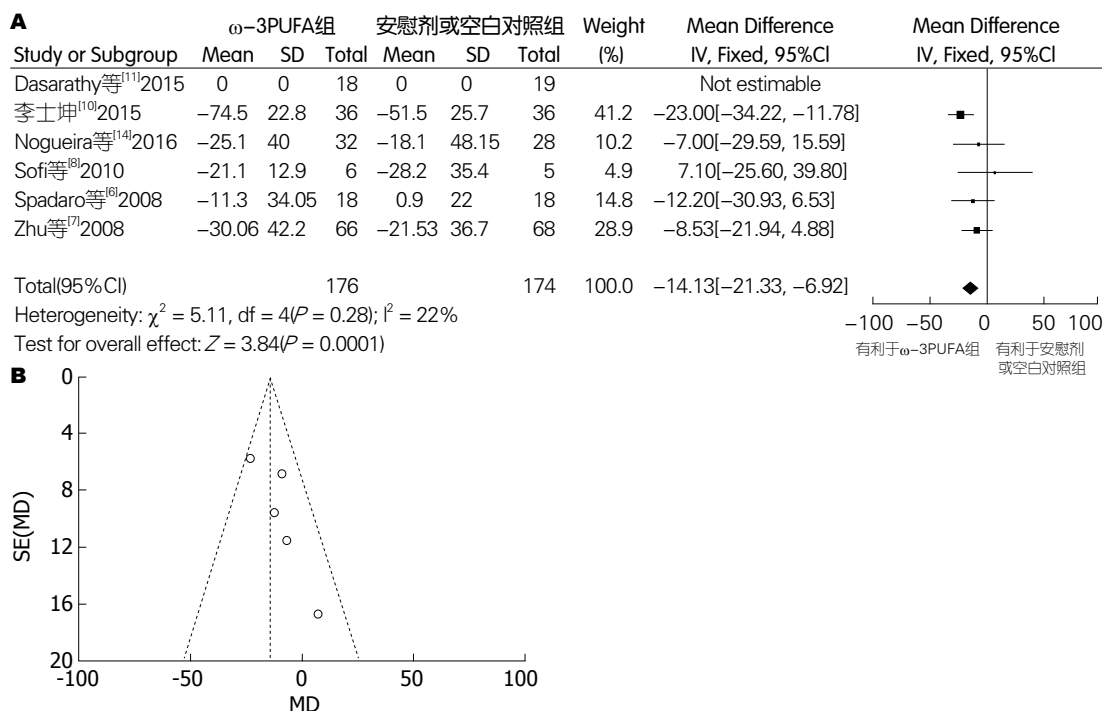


图 4 对AST影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. AST: 谷草转氨酶.

效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -2.38-(-0.21);  $P = 0.02$ ]. 漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图6).

2.5.2 TC: 有9篇试验<sup>[6-14]</sup>(包括565例患者)提



## 同行评价

本文对国内外关于 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD的RCT研究资料(肝脏组织学、肝脏生化学指标及血脂指标)进行系统评价。结果显示 $\omega$ -3PUFA治疗NAFLD可改善肝脏组织学和肝脏酶谱,同时改善血脂,是一种安全有效的辅助治疗方案。研究对 $\omega$ -3PUFA的临床应用有一定的指导意义。

图5 对GGT影响的分析。A: Meta分析图; B: 漏斗图分析。GGT: 谷氨酰转肽酶。

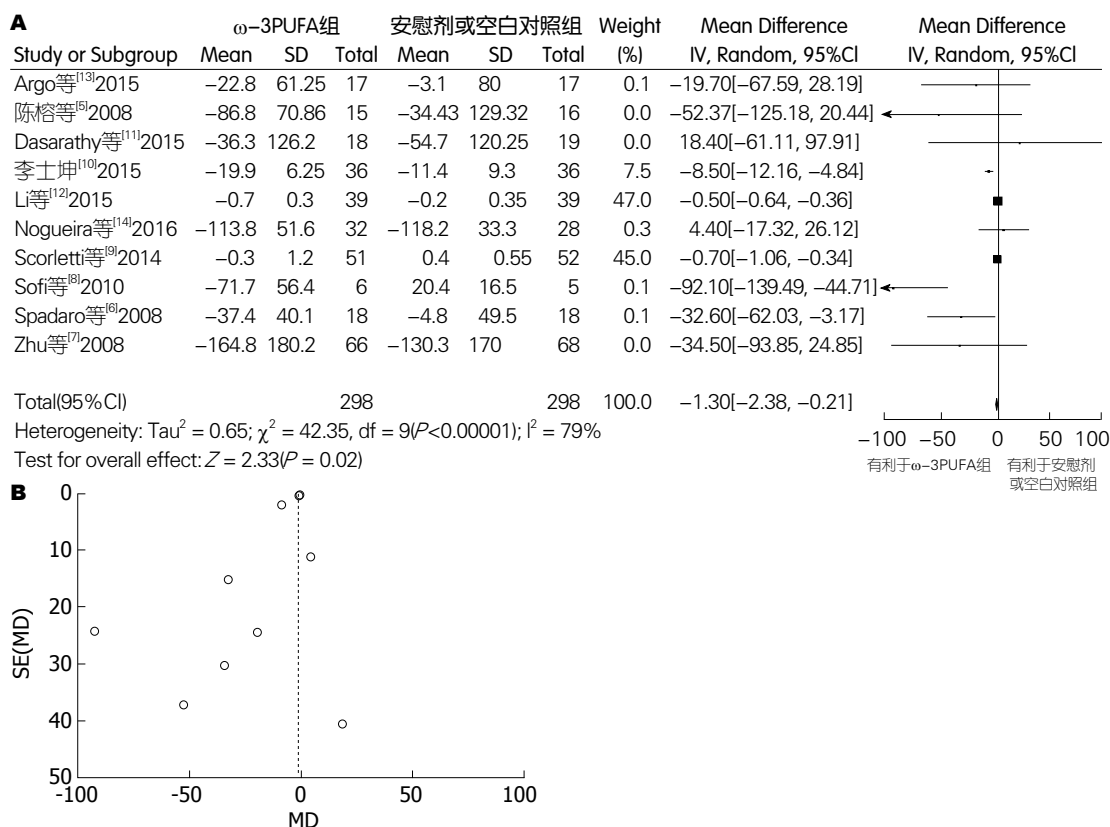


图6 对TG影响的分析。A: Meta分析图; B: 漏斗图分析。TG: 甘油三酯。

供了TC的数据。Meta分析结果显示: 各试验间有异质性( $P = 0.002$ ,  $I^2 = 67\%$ ), 采用随机效应模型。两组间差异有统计学意义[95%CI:

-1.71-(-0.06);  $P = 0.04$ ]。漏斗图分析提示可能存在发表偏倚(图7)。

2.5.3 LDL: 有6篇试验<sup>[7-9,12-14]</sup>(包括420例患者)

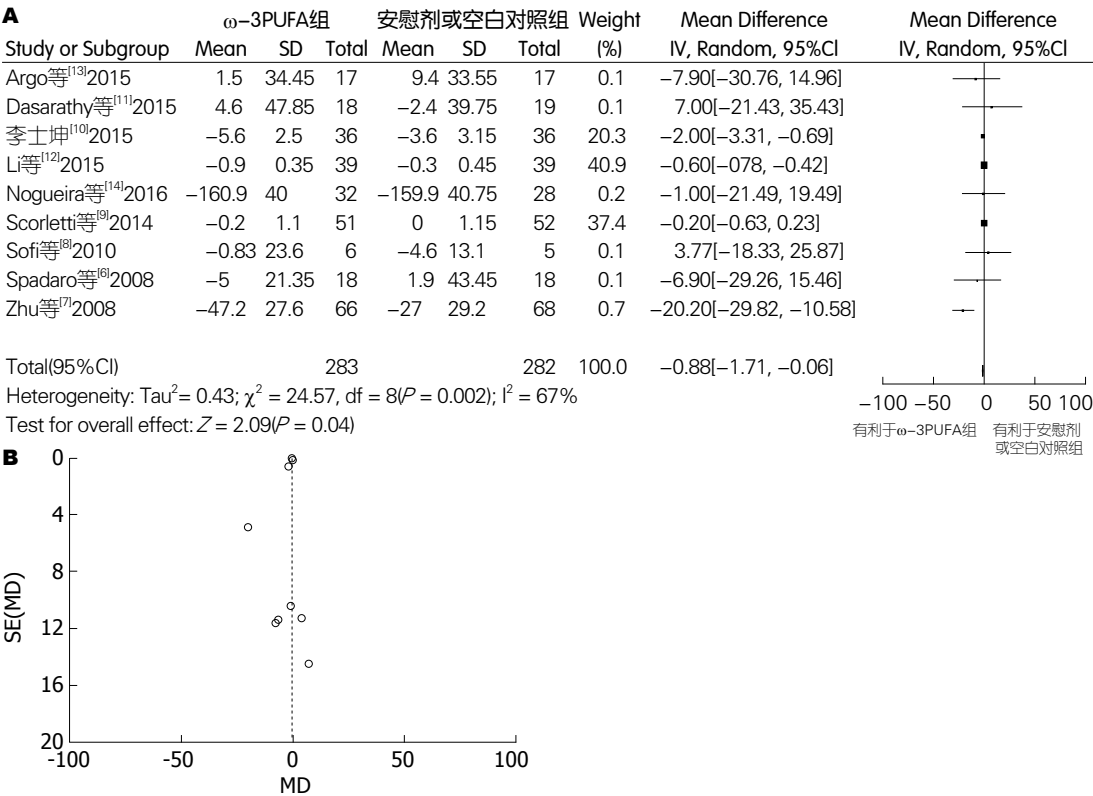


图 7 对TC影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. TC: 总胆固醇.

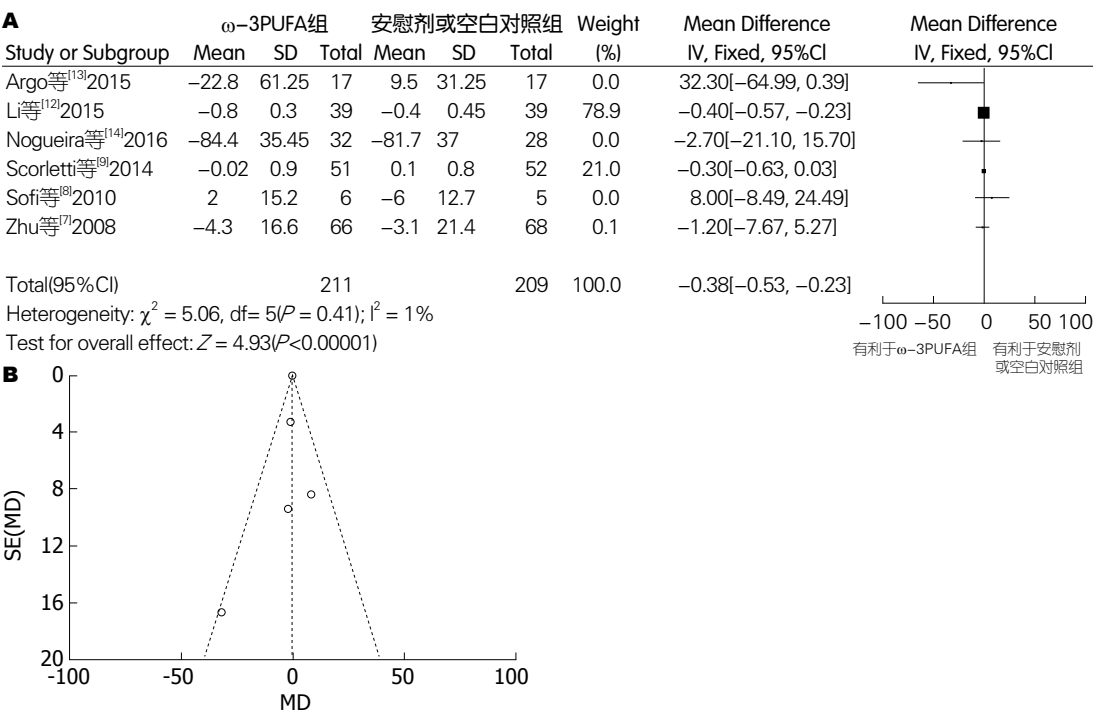


图 8 对LDL影响的分析. A: Meta分析图; B: 漏斗图分析. LDL: 低密度脂蛋白.

提供了TC的数据. Meta分析结果显示: 各试验间无异质性( $P = 0.41$ ,  $I^2 = 1\%$ ), 采用固定效应模型. 两组间差异有统计学意义[95%CI: -0.53-(-0.23);  $P < 0.00001$ ]. 漏斗图分析提示可

能存在发表偏倚(图8).

### 3 讨论

$\omega$ -3PUFA主要包括 $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸



和二十二碳六烯酸、二十二碳五烯酸. 研究显示其功能包括: 免疫作用、抗血小板聚集、抗动脉硬化、防止心血管事件、降压、抗炎、调节脂肪代谢、抗肿瘤、防治糖尿病<sup>[16-19]</sup>. 也有研究显示 $\omega$ -3PUFA可以通过下调固醇调节元件结合蛋白-1c, 上调过氧化物酶体增殖物激活受体, 通过降低肝脂质蓄积、胰岛素抵抗、血清炎症标志物、氧化应激和凋亡标志物, 改善NAFLD患者的生化、血流动力学和超声特征<sup>[20]</sup>. 因此,  $\omega$ -3PUFA已经广泛应用于临床. 近年来,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD为临床应用提供了新思路. 国内外临床研究亦显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可能获益, 2012年Parker等<sup>[21]</sup>纳入9个RCT研究包括355例患者的Meta分析结果提示:  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低AST, 有利于肝脂肪变性改善.

本研究关注 $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD, 对世界范围内收集到的11个已完成的RCT进行了系统评价, 以期临床应用提供最新的证据. 本系统评价中, 纳入8篇RCT的Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可提高肝脏组织学改善, 尽管纳入研究仅5篇RCT为高质量研究, 但漏斗图分析提示无发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果一致, 说明上述研究结果具有一定的稳定性和可靠性. 在肝脏生化指标改善上, Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低ALT、AST、GGT, 但GGT漏斗图提示可能存在发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果显示仅降低ALT, 说明结果存在一定局限性, 解释应慎重. 在血脂改善上, Meta分析结果显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD可降低TG、TC、LDL, 漏斗图提示不存在发表偏倚, 在排除低质量RCT研究后的Meta分析结果显示仅降低TC、LDL, 说明结果存在一定局限性, 解释应慎重. 在不良反应发生率上, 纳入研究显示副作用较少, 较安全. 仅1篇文献报道不良反应为胃肠道反应, 表现为腹泻、大便频率增加等, 为轻度不良事件, 有研究显示大剂量 $\omega$ -3PUFA有抗凝作用, 会致部分患者出现鼻衄, 对大剂量长期使用的安全性有待进一步研究. 同时, 本系统评价纳入试验还存在方法学缺陷可能影响Meta分析结果: (1)由于部分研究未采用盲法和对分配方案进行隐藏, 存在实施偏倚和测量偏倚的高度可能性, 也存在选择性偏倚

的高度可能性, 个别研究样本含量小(仅11例), 使产生偏倚和误差的机会增加; (2)纳入研究在 $\omega$ -3PUFA使用剂量和疗程上有差别, 且未能评估组分存在不同, 使用疗程存在不同. 今后的研究开展应注意选择 $\omega$ -3PUFA组分, 剂量、使用时机、疗程及与何种治疗方案联合, 进一步的安全性评估等.

总之, 目前证据显示,  $\omega$ -3PUFA辅助治疗NAFLD能改善肝脏组织学和肝脏酶谱, 同时改善血脂, 是一种有效和安全的辅助治疗方案, 但尚需严格设计多中心、大样本临床随机对照试验的证据.

#### 4 参考文献

- 1 Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 339-350 [PMID: 18956290 DOI: 10.1055/s-0028-1091978]
- 2 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219 [PMID: 12717402 DOI: 10.1053/jhep.2003.50193]
- 3 Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev* 2016; 17: 510-519 [PMID: 27020692 DOI: 10.1111/obr.12407]
- 4 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Available from: URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
- 5 陈榕, 郭清, 朱文静, 谢青, 王晖, 蔡伟.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸胶丸对非酒精性脂肪肝患者的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2002-2006
- 6 Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, Papa G, Rabuazzo AM, Purrello F. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 194-199 [PMID: 18054848 DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.003]
- 7 Zhu FS, Liu S, Chen XM, Huang ZG, Zhang DW. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6395-6400 [PMID: 19009658 DOI: 10.3748/wjg.14.6395]
- 8 Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61: 792-802 [PMID: 20465434 DOI: 10.3109/09637486.2010.487480]
- 9 Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, Moyses HE, Calder PC, Byrne CD; WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\* study. *Hepatology* 2014; 60: 1211-1221

- [PMID: 25043514 DOI: 10.1002/hep.27289]
- 10 李士坤. 硫普罗宁联合 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸治疗非酒精性脂肪肝的疗效评价. 临床医学工程 2015; 5: 565-566, 569
- 11 Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Yerien L, Hawkins C, Sargent R, McCullough AJ. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 137-144 [PMID: 24583757 DOI: 10.1097/MCG.000000000000099]
- 12 Li YH, Yang LH, Sha KH, Liu TG, Zhang LG, Liu XX. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7008-7013 [PMID: 26078579 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7008]
- 13 Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, Shah NL, Al-Osaimi AM, Pramoonjago P, Jayakumar S, Binder LP, Simmons-Egolf WD, Burks SG, Bao Y, Taylor AG, Rodriguez J, Caldwell SH. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190-197 [PMID: 25195547 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.036]
- 14 Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LS, Torrinhas RS, Cogliati B, Barbeiro H, Carrilho FJ, Waitzberg DL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2016; 35: 578-586 [PMID: 26047766 DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.001]
- 15 田真真.  $\omega$ -3多不饱和脂肪酸胶丸治疗非酒精性脂肪肝128例分析. 心理医生 2016; 22: 91-92
- 16 Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. *World Rev Nutr Diet* 2011; 102: 10-21 [PMID: 21865815 DOI: 10.1159/000327785]
- 17 Kazemian P, Kazemi-Bajestani SM, Alherbish A, Steed J, Oudit GY. The use of  $\omega$ -3 poly-unsaturated fatty acids in heart failure: a preferential role in patients with diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 311-320 [PMID: 22644698 DOI: 10.1007/s10557-012-6397-x]
- 18 Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1724-1745 [PMID: 24587651 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1724]
- 19 Manickam P, Sudhakar R. Dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1435 [PMID: 23508978 DOI: 10.1007/s10620-013-2577-1]
- 20 Pettinelli P, Del Pozo T, Araya J, Rodrigo R, Araya AV, Smok G, Csendes A, Gutierrez L, Rojas J, Korn O, Maluenda F, Diaz JC, Rencoret G, Braghetto I, Castillo J, Poniachik J, Videla LA. Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 1080-1086 [PMID: 19733654 DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.08.015]
- 21 Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56: 944-951 [PMID: 22023985 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.018]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



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

•消息•

## 《世界华人消化杂志》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<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>。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。

# 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

俞忠娜, 边佳

俞忠娜, 边佳, 宁波市鄞州人民医院(宁波大学医学院附属鄞州医院)妇产科 浙江省宁波市 315040

俞忠娜, 主治医师, 主要从事妇产科常见病诊断与治疗的研究.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改及审阅由俞忠娜完成; 临床资料收集整理、数据分析与论文写作由俞忠娜与边佳完成.

通讯作者: 俞忠娜, 主治医师, 315040, 浙江省宁波市鄞州区百丈东路251号, 宁波市鄞州人民医院妇产科. yuzhongna1704@gmail.com

收稿日期: 2017-06-30

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-09-28

## Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome

Zhong-Na Yu, Jia Bian

Zhong-Na Yu, Jia Bian, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), Ningbo 315040, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhong-Na Yu, Attending Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Yinzhou People's Hospital of Ningbo (Yinzhou Hospital Affiliated to Ningbo University School of Medicine), 251 Baizhang East Road, Yinzhou District, Ningbo 315040, Zhejiang Province, China. yuzhongna1704@gmail.com

Received: 2017-06-30

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To investigate whether patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) develop the imbalance of inflammatory cytokines levels, and analyze its relationship with liver dysfunction and pregnancy outcome.

### METHODS

Seventy-two ICP patients treated between January 2014 and October 2016 were selected, including 40 cases of mild ICP and 32 cases of moderate to severe ICP. Ninety healthy pregnant women without complications in third trimester were included as controls. ELISA was used to detect the levels of serum interleukin (IL)-6, IL-10, IL-12, and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). An automatic biochemical analyzer was used to detect liver function indexes.

### RESULTS

The levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , total bile acids (TBA), alanine transaminase (ALT), and aspartate transaminase (AST) in the ICP group were statistically significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In the ICP group, the levels of serum IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , TBA, ALT, and AST in moderate to severe cases were statistically significantly higher than those in mild cases ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6, IL-10, IL-12, and TNF- $\alpha$  levels were positively correlated with TBA, ALT and AST levels ( $P < 0.05$ ).

### 背景资料

白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应.

### 同行评议者

蒋小华, 副教授, 副主任医师, 同济大学附属东方医院胃肠外科; 梁国刚, 教授, 大连医科大学附属第一医院



## ■ 研究前沿

IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 水平与ICP的严重程度具有显著相关性, 但ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值尚不清楚。

## CONCLUSION

The imbalance of inflammatory cytokines levels closely correlates with liver dysfunction and adverse pregnancy outcome in ICP patients. Detecting liver function and inflammatory cytokines may predict adverse pregnancy outcome in ICP patients.

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

Key Words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; Liver function; Cytokine; Perinatal outcome

Yu ZN, Bian J. Imbalance of inflammatory cytokine levels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Correlation with liver dysfunction and impact on pregnancy outcome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

## 摘要

### 目的

探讨妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响

### 方法

采用回顾性临床研究, 选取2014-01/2016-10确诊为孕晚期ICP患者72例为研究对象, 其中, 符合轻度ICP者40例(轻度组), 符合重度ICP者32例(重度组), 另选取同期90例正常妊娠无并发症孕晚期孕妇为对照组, 留取禁食后血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )标本后送检。采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平, 应用全自动生化分析仪测定肝功能指标。

### 结果

ICP组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 、TBA、ALT、AST水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ICP重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 、TBA、ALT、AST水平高于轻度组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 经Pearson相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12、TNF- $\alpha$ 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关( $P < 0.05$ )。

## 结论

妊娠期肝内胆汁淤积症患者炎症细胞因子水平影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

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

关键词: 妊娠期肝内胆汁淤积症; 肝功能; 细胞因子; 妊娠结局

**核心提要:** 血清白介素(interleukin, IL)-6、IL-10、IL-12和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可能参与妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平, 对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值, 所以我们认为炎症细胞因子水平可能影响ICP患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

俞忠娜, 边佳. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2469-2474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2469>

## 0 引言

妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP), 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病, 发生于孕中晚期, 主要表现为血清总胆汁酸升高, 伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高, 发病率约0.2%-2.0%<sup>[1,2]</sup>. Ovadia等<sup>[3]</sup>研究显示ICP会增加死胎、死产、早产、胎儿宫内窘迫等胎儿不良妊娠结局的发生, 降低孕妇的生活质量. 目前, ICP发病机制尚不明确, 普遍认为是免疫遗传变异、内分泌、免疫功能失常、营养、多胎妊娠及环境因素等多因素共同作用的结果<sup>[4]</sup>. Fernández-Martínez等<sup>[5]</sup>证实肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等<sup>[6]</sup>临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与了ICP肝损伤的过程. 本研究通过测定血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水

## ■ 相关报道

Fernández-Martínez等证实TNF- $\alpha$ 、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-10等细胞因子参与了ICP模型大鼠的病情进展, 金萍等临床中也发现IL-18、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与了ICP肝损伤的过程。

表 1 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组一般资料比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组	90	31.2 ± 10.1	29.0 ± 10.2	13.9 ± 5.6	23.9 ± 13.4	19.2 ± 6.3	23.1 ± 3.9	21.5 ± 13.1
轻度组	40	65.2 ± 42.7 <sup>a</sup>	50.1 ± 12.4 <sup>a</sup>	30.0 ± 4.8 <sup>a</sup>	83.4 ± 3.9 <sup>a</sup>	77.6 ± 13.2 <sup>a</sup>	58.2 ± 3.5 <sup>a</sup>	63.4 ± 21.9 <sup>a</sup>
重度组	32	350.4 ± 217.8 <sup>bc</sup>	202.1 ± 82.9 <sup>bc</sup>	85.9 ± 11.2 <sup>bc</sup>	156.4 ± 13.9 <sup>bc</sup>	128.9 ± 26.7 <sup>bc</sup>	87.2 ± 7.1 <sup>bc</sup>	99.9 ± 30.7 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs 轻度组. ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

平, 探讨ICP患者细胞炎症因子与肝功能的关系及其对不良妊娠结局的预测价值, 为临床治疗提供参考依据, 现报道如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2014-01/2016-10鄞州人民医院收治的72例ICP患者为研究对象, 另选取90例正常妊娠妇女为对照组. 收集患者数据, 包括人口特征[母亲年龄、孕周、体质量指数(body mass index, BMI)、住院时间]、实验室指标和妊娠结局. ICP患者年龄20-45岁, 平均年龄32.3岁 ± 4.5岁, 孕周为34-42 wk, 平均孕周35.9 wk ± 3.8 wk, BMI为36.0-37.3 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI为36.3 kg/m<sup>2</sup> ± 0.5 kg/m<sup>2</sup>; 90例正常孕妇年龄20-45岁, 平均年龄32.1岁 ± 3.5岁, 孕周34-41 wk, 平均孕周36.5 wk ± 3.6 wk, BMI为36.3-37.5 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI为36.6 kg/m<sup>2</sup> ± 0.4 kg/m<sup>2</sup>, 两组孕妇年龄、孕周、BMI比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性. 对照组孕妇住院天数为3-7 d, 平均住院天数4.3 d ± 1.2 d, 而轻度ICP组住院天数为3-8 d, 平均住院天数5.0 d ± 1.1 d, 重度ICP组住院天数为7-10 d, 平均住院天数8.4 d ± 1.2 d, 重度ICP组与对照组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 轻度ICP组和重度ICP组相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而轻度ICP组与对照组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ).

## 1.2 方法

**1.2.1 纳入与排除标准:** 纳入标准: (1)均符合2011年中华医学会妇产科学分会产科学组提出的妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版)<sup>[7]</sup>; (2)无免疫系统疾病、肝胆疾病、糖尿病等妊娠合并症; (3)均签署知情同意书. 排除标准: (1)多胎妊娠; (2)头盆不对称、胎位异常; (3)妊娠高血压综合征(包括妊娠合并脂肪肝、hepple综合征等)及糖尿病、肾病、贫血等合并症; (4)急性感染患者; (5)慢性炎症疾病如溃疡性结肠炎、克罗恩病、风湿关节炎、血管

炎、家族性地中海热及有系统性风湿结缔组织性疾病病史的患者除外; (6)各种肝炎、肝硬化及肝脏良恶性肿瘤.

**1.2.2 治疗:** 患者均给予保肝、利胆、降酶及营养对症支持治疗. 根据2011年中华医学会妇产科学分会产科学组的《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》的ICP临床分度标准<sup>[8]</sup>, 主要根据血清总胆汁酸(total bile acids, TBA)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平, 将ICP分为轻度组、重度组, 轻度40例, TBA < 40 μmol/L, AST、ALT < 200 U/L; 重度组32例, TBA ≥ 40 μmol/L, AST、ALT ≥ 200 U/L, 采用ELISA法测定两组血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平, 应用全自动生化分析仪测定3组肝功能指标, 统计比较患者的实验室指标的差异.

**统计学处理** 两组结果采用SPSS19.0数据包进行分析, 实验结果采用mean ± SD表示, 组间计量资料采用 $t$ 检验, 进一步两两分析采用LSD- $t$ 法; 组间计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 细胞因子与肝功能指标的关系采用Pearson相关分析,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 3组孕妇的各实验室指标间的比较** ICP组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P = 0.000$ ). ICP组中重度组血清TBA、AST、ALT、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平高于轻度组, 差异有统计学意义(均 $P = 0.000$ , 表1).

**2.2 3组孕妇妊娠结局比较** ICP组胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率分别为28.75%、11.88%、9.38%、14.38%、6.25%、8.75%, 高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表2).

**2.3 不良妊娠结局对实验室指标的影响** 不

## ■ 创新亮点

ICP患者细胞炎症因子水平可能影响患者的肝功能, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.

应用要点

血清 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF-α 可能参与 ICP 的病理生理过程, 并扮演重要的角色, 与 ICP 患者的围产结局有一定的相关性。

表 2 轻度ICP组、重度ICP组与健康对照组妊娠结局 n(%)

分组	n	胎儿窘迫	胎儿宫内窒息	羊水污染	早产儿	死胎	产后出血
对照组	90	2(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.11)	0(0.00)	0(0.00)
轻度组	40	4(10.00)	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)	0(0.00)	1(2.50)
重度组	32	6(18.75)	3(9.38)	3(9.38)	3(9.38)	2(6.25)	2(6.25)

ICP: 妊娠期肝内胆汁淤积症。

表 3 妊娠结局与实验室指标 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(μmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
正常妊娠结局	45	76.2 ± 16.2	61.2 ± 10.3	32.9 ± 5.6	87.4 ± 19.6	83.2 ± 27.9	65.6 ± 13.8	56.9 ± 26.7
不良妊娠结局	27	384.9 ± 40.3 <sup>a</sup>	211.4 ± 29.2 <sup>a</sup>	91.4 ± 24.8 <sup>a</sup>	169.3 ± 28.4 <sup>a</sup>	129.1 ± 34.5 <sup>a</sup>	80.2 ± 24.5 <sup>a</sup>	117.3 ± 24.3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 正常妊娠结局。ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

表 4 血清炎症因子与肝功能指标

相关指标	IL-6	IL-10	IL-12	TNF-α
TBA	0.332	0.346	0.362	0.362
ALT	0.325	0.362	0.386	0.322
AST	0.316	0.334	0.348	0.346

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBA: 血清总胆汁酸; IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α。

良妊娠结局组的ALT、AST、TBA、IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平显著高于正常妊娠结局组, 差异有统计学意义(均P = 0.000, 表3)。

2.4 血清炎症因子与肝功能指标的关系 经 Pearson相关因素分析显示, IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α与TBA、AST、ALT水平均呈正相关(P<0.05, 表4)。

3 讨论

研究指出ICP的发生与免疫功能改变有密切的关系, IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α属于多功能免疫调节因子, 在很多疾病的发病机制中起重要作用, 在ICP中也有少量报道, 免疫功能失衡可能会破坏孕妇免疫微环境, 导致孕妇出现各种病理性妊娠反应<sup>[9]</sup>。故本研究以TBA和肝功能水平为标准, 将ICP分为轻度和重度两个组, 并与健康孕产妇做对比, 分析IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平的差异性及与肝功能指标间的关系, 以及对不良妊娠结局的预测价值。

本研究发现轻度ICP的IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平高于对照组, 重度ICP的

IL-6、IL-10、IL-12和TNF-α水平高于轻度ICP组, 差异具有统计学意义, 这一结果与金萍等<sup>[6]</sup>报道相一致, 说明IL-6、IL-12、TNF-α水平与ICP的严重程度具有显著相关性。研究<sup>[10]</sup>指出, 正常妊娠孕妇胎盘组织中均可检测到Th1型细胞因子TNF-α表达, 随着妊娠期结束, TNF-α表达水平逐渐下降并恢复至正常水平。Zhang等<sup>[11]</sup>报道, TNF-α介导的ICP机制可概括为以下几个方面: (1)诱导线粒体和中性粒细胞产生氧自由基, 形成脂质过氧化损伤; (2)促进免疫细胞因子分泌, 并协同产生炎症反应, 损伤肝脏细胞; (3)促进胎盘组织产生和分泌雌激素, 导致雌激素-孕激素分泌失衡, 加重ICP; (4)通过对核转录因子-κB的调控触发信号传导级联反应, 诱导胎盘绒毛滋养细胞和肝细胞凋亡。IL-6主要由巨噬细胞、B细胞、中性粒细胞、角质细胞及树突状细胞产生的细胞因子, 可参与机体特异性及非特异性细胞免疫, 是一种前炎症性细胞因子。IL-6可刺激机体产生IL-8、TNF-α等细胞因子, 上调NK细胞毒性作用, 引起肝微循环障碍, 导致肝脏局部缺血, 引起肝



脏细胞缺氧性坏死,并最终引起肝细胞损害<sup>[12]</sup>. IL-10是母胎中常见的Th2细胞因子,可促进Th2细胞分化增殖,并抑制Th1增殖分化<sup>[13]</sup>.曹丽琼等<sup>[14]</sup>发现在胎盘中IL-10具有抑制细菌脂多糖分泌过多引起的TNF- $\alpha$ 分泌过多的情况. IL-12又称细胞毒性淋巴细胞成熟因子或自然杀伤细胞刺激因子,从功能上属于炎症性细胞因子,可独立作用于细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞,介导细胞不良反应;也能促进干扰素 $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等其他细胞因子的分泌,协同发挥免疫炎症作用. 本研究结果显示,ICP组孕妇血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平显著高于对照组,且重度组患者血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 高于轻度组,从而提示血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 可能参与ICP的病理生理过程,并扮演重要的角色.

另外,本研究发现IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平与ICP患者的围产结局有一定的相关性,既往研究<sup>[15]</sup>表明,ICP患者的围产结局与病情严重程度密切相关,本研究中ICP组孕妇胎儿窘迫、胎儿宫内窒息、羊水污染、早产儿、死胎、产后出血发生率显著高于对照组,而重度组又显著高于轻度组,Bull等<sup>[10]</sup>研究也指出,孕妇肝功能损害越严重,围生儿预后不良发生率越高.Sharma等<sup>[16]</sup>研究也显示血清转氨酶升高与围产期母婴预后不良与有密切关系. 本研究中,不良妊娠结局患者IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平高于正常妊娠孕妇,说明IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平与不良妊娠结局有一定相关性. 因此,通过检测患者外周血IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 水平,对ICP患者病情诊断和围产结局评估有一定的应用价值. 经Pearson相关性分析,IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 与TBA、ALT、AST水平均呈正相关,这与梁辉标等<sup>[17]</sup>报道结果部分相符,提示ICP患者肝功能损伤可能与血清IL-6、IL-10、IL-12和TNF- $\alpha$ 等细胞因子相互协同相互影响共同参与ICP肝损伤过程.

总之,ICP患者细胞炎症因子水平影响患者的肝功能,肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用.

#### 4 参考文献

- 1 Pařízek A, Hill M, Dušková M, Víttek L, Velíková M, Kancheva R, Šimják P, Koucký M, Kokrdová Z, Adamcová K, Černý A, Hájek Z, Stárka L. A

- Comprehensive Evaluation of Steroid Metabolism in Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *PLoS One* 2016; 11: e0159203 [PMID: 27494119 DOI: 10.1371/journal.pone.0159203]
- 2 Mella MT, Kohari K, Jones R, Peña J, Ferrara L, Stone J, Lambertini L. Mitochondrial gene expression profiles are associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2016; 45: 16-23 [PMID: 27577705 DOI: 10.1016/j.placenta.2016.07.002]
- 3 Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol* 2016; 34: 327-334 [PMID: 27265070 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.004]
- 4 Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-100.e7 [PMID: 25046809 DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.026]
- 5 Fernández-Martínez E, Pérez-Soto E, González-Hernández C, Ortiz MI, Pérez-Álvarez V, Muriel P, Shibayama M. Immunomodulatory effects by oral contraceptives in normal and cholestatic female rats: role of cytokines. *Int Immunopharmacol* 2014; 21: 10-19 [PMID: 24746750 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.03.022]
- 6 金萍, 邵勇. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中白细胞介素18、12及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的水平变化及其临床意义. *中华妇产科杂志* 2011; 46: 329-332
- 7 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(第1版). *中华妇产科杂志* 2011; 46: 391-395
- 8 Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-474 [PMID: 15368452 DOI: 10.1002/hep.20336]
- 9 Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, Ossman A, Bayomy S, Elemery BR. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1445-1450 [PMID: 26067266 DOI: 10.3109/14767058.2015.1051020]
- 10 Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, Melgar J, Geiser MT, Sanford U, Ortiz JA, Lee RH, Kusanovic JP, Ziv E, Vargas JE. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One* 2015; 10: e0131211 [PMID: 26126184 DOI: 10.1371/journal.pone.0131211]
- 11 Zhang Y, Hu L, Cui Y, Qi Z, Huang X, Cai L, Zhang T, Yin Y, Lu Z, Xiang J. Roles of PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PLoS One* 2014; 9: e87343 [PMID: 24489901 DOI: 10.1371/journal.pone.0087343]
- 12 Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-461 [PMID: 25772037 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010]

#### ■名词解释

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP): 是一种孕妇中较为常见的肝脏疾病,发生于孕中晚期,主要表现为血清总胆汁酸升高,伴发皮肤瘙痒和肝脏转氨酶水平增高。

#### ■同行评价

本文探讨ICP患者细胞炎症相关因子与肝功能的关系及其对妊娠结局的影响, 结果认为ICP患者炎症细胞因子水平与肝功能呈正相关, 肝功能指标及细胞炎症因子对预测不良妊娠结局具有积极的作用。

- 13 English N, Rao J. Acute fatty liver of pregnancy with hypoglycaemia, diabetes insipidus and pancreatitis, preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: pii bcr2015209649 [PMID: 25878236 DOI: 10.1136/bcr-2015-209649]
- 14 曹丽琼, 曲广第, 王冬梅. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘组织白细胞介素10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及细胞因子信号传导负调控因子3的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 935-938
- 15 Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141 [PMID: 26109799 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7134]
- 16 Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetrics Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66: 38-41 [PMID: 27651575 DOI: 10.1007/s13224-015-0768-8]
- 17 梁辉标, 吕杰强. 妊娠期肝内胆汁淤积症肝功能、炎症细胞因子变化临床分析. *中国妇幼保健* 2016; 31: 55-57

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。 $P$  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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  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。

# 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科 浙江省宁波市 315800

居晓丹, 副主任医师, 主要从事胆道感染方面研究.

作者贡献分布: 此课题由居晓丹设计; 研究过程、数据分析及撰写由居晓丹、李鹏飞及张鹏斌完成.

通讯作者: 居晓丹, 副主任医师, 315800, 浙江省宁波市北仑区庐山东路1288号, 宁波市北仑区人民医院肝胆甲乳外科.  
juxiaodandan163@163.com  
电话: 0574-86776580

收稿日期: 2017-07-10

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-27

在线出版日期: 2017-09-28

## Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang

Xiao-Dan Ju, Peng-Fei Li, Peng-Bin Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xiao-Dan Ju, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Beilun District People's Hospital of Ningbo, 1288 Lushan East Road, Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang Province, China. juxiaodandan163@163.com

Received: 2017-07-10

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-27

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To evaluate the value of serum liver function

parameters and tumor markers in the diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

## METHODS

The clinical data of 423 choledocholithiasis patients with obstructive jaundice treated at our hospital were analyzed retrospectively. According to the presence of secondary acute cholangitis or not, the patients were divided into two groups: acute cholangitis group and non-acute cholangitis group. The levels of serum liver function parameters and tumor markers in the two groups were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was performed to assess their diagnostic value.

## RESULTS

There was no statistical difference in serum levels of ALT, AST, GGT, ALP, TBIL or DBIL between the acute cholangitis group and non-acute cholangitis group ( $P > 0.05$ ). Serum levels of CA199 and CA125 in the acute cholangitis group were significantly higher than those in the non-acute cholangitis group ( $P < 0.05$ ), although no statistical difference was observed in serum levels of CA153, CEA or AFP ( $P > 0.05$ ). ROC analysis showed that the areas under the curve of serum CA199 and CA125 for diagnosis of acute cholangitis were 0.845 and 0.628, respectively. With cut-off values of 50.61 KU/L and 24.08 KU/L, the sensitivities were 78.2% and 57.3%, and the specificities were 80.6% and 68.4%, respectively.

## CONCLUSION

Abnormally elevated serum CA199 has major diagnostic value for secondary acute

## 背景资料

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病. 近年我国胆总管结石发生率逐渐上升, 严重威胁着人类健康.

## 同行评议者

崔梅花, 博士, 主任医师, 航天中心医院消化科; 高道键, 博士, 副教授, 副主任医师, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科; 范一宏, 硕士, 教授, 主任医师, 浙江省中医院消化科



## ■ 研发前沿

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 其死亡率居高不下的原因是不能早期预测, 及时治疗。

cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice.

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

Key Words: Choledocholithiasis; Obstructive jaundice; Acute cholangitis; Tumor markers; CA199; Diagnosis

Ju XD, Li PF, Zhang PB. Value of serum CA19-9 levels in diagnosis of secondary acute cholangitis in choledocholithiasis patients with obstructive jaundice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2475>

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

关键词: 胆总管结石病; 梗阻性黄疸; 急性胆管炎; 肿瘤标记物; CA199; 诊断

**核心提要:** 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

居晓丹, 李鹏飞, 张鹏斌. 血清CA199对继发性急性胆管炎的早期预判价值. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2475-2479 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2475.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2475>

## 摘要

### 目的

探讨异常血清肿瘤标记物对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎的诊断价值。

### 方法

回顾性分析宁波市北仑区人民医院收治的423例患者临床资料。根据是否继发急性胆管炎, 设为胆管炎组和黄疸组, 比较两组患者血清肝功能及肿瘤标记物水平, 选取有统计学意义指标进一步行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析。

### 结果

肝功能指标比较: 胆管炎组与黄疸组患者血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素及直接胆红素比较无统计学差异( $P>0.05$ )。血清肿瘤标记物比较: 胆管炎组患者血清糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)及CA125水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ )。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、癌胚抗原及甲胎蛋白比较无统计学差异( $P>0.05$ )。ROC曲线分析: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845、0.628, 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%。

### 结论

血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发急性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广。

## 0 引言

急性胆管炎是一种潜在危及生命的全身性疾病, 由Charcot<sup>[1]</sup>教授于1877年首次提出, 其典型表现为右上腹疼痛、发热及黄疸三联征。急性胆管炎的诊断要依靠临床表现、检验及影像学检查结果相结合。由于该病发病急、进展迅速, 临床上很快会出现全身炎症反应综合征、脓毒血症, 甚至患者死亡, 其死亡率仍然高达11%-27%<sup>[2]</sup>。导致患者死亡率居高不下最主要的问题在于不能早期预测, 及时治疗<sup>[3]</sup>。我们通过长期对急性胆管炎患者临床观察, 发现大多数患者出现血清学肿瘤标记物异常。现通过回顾性分析宁波市北仑区人民医院近年收治的急性胆管炎患者临床资料, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 采用回顾性队列研究方法。收集宁波市北仑区人民医院2011-01/2017-01收治的423例胆总管结石梗阻性黄疸患者的临床资料。其中165例患者出现继发性急性胆管炎, 设为急性胆管炎组(简称胆管炎组); 258例单纯胆总管结石梗阻性黄疸患者, 设为梗阻性黄疸组(简称黄疸组)。所有患者均于入院后完善腹部B超、CT和/或磁共振(MRI+MRCP)检查, 诊断其黄疸原因为胆总管结石梗阻, 最终经手术证实存在胆总管结石。两组患者的性别、年龄、合并高血压病、合并糖尿病、合并高脂血症、胆总管直径的比较, 差异均无统计学意义, 资料具有可比性( $P>0.05$ , 表1)。

## ■ 相关报道

近年来研究发现, 血清学糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)等肿瘤标记物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高。

表 1 2组患者一般临床资料比较

分组	n	性别		年龄(mean ± SD, 岁)	合并高血压病	合并糖尿病	合并高脂血症	胆总管直径 (mean ± SD)
		男	女					
胆管炎组	165	79	86	51.48 ± 12.05	35	21	12	1.21 ± 0.29
黄疸组	258	120	138	49.61 ± 13.54	41	37	13	1.07 ± 0.24
$\chi^2/t$ 值		0.076		0.327	1.933	0.222	0.903	0.328
P值		0.783		0.681	0.164	0.638	0.342	0.705

表 2 2组患者血清肝功能指标及血肌酐比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	DBIL( $\mu$ mol/L)	血肌酐( $\mu$ mol/L)
胆管炎组	165	263.26 ± 61.09	287.11 ± 71.07	687.88 ± 167.23	599.23 ± 127.45	129.34 ± 35.51	50.59 ± 13.37	65.12 ± 16.41
		246.17 ± 52.41	269.67 ± 73.42	651.27 ± 148.25	565.71 ± 133.06	112.07 ± 30.05	46.68 ± 11.20	63.59 ± 116.87
t值		0.769	0.728	0.709	0.608	0.784	0.472	0.212
P值		0.437	0.439	0.462	0.524	0.395	0.619	0.885

ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; ALP: 碱性磷酸酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

## 1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 梗阻性黄疸: 总胆红素 >34.2  $\mu$ mol/L, 以直接胆红素为主; 影像学检查提示胆总管扩张, 或明确梗阻原因及位置。继发性急性胆管炎: 明确患者因胆总管结石梗阻性黄疸入院, 入院24 h后出现腹痛及高热(体温>39 °C, 且除外其他原因导致的发热), 血常规检查提示白细胞及中性粒细胞比率升高。

1.2.2 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)明确诊断为胆总管结石梗阻性黄疸患者; (2)入院24 h后发作的急性胆管炎; (3)患者入院24 h以内采血完善肝功能及肿瘤标记物检查。排除标准: (1)合并肝内胆管结石; (2)黄疸原因为恶性梗阻性黄疸(包括胆管癌、胆囊癌、胰头癌、壶腹周围癌等); (3)合并各种急慢性肝炎、肝硬化、硬化性胆管炎等; (4)合并肝癌、肝脓肿及囊肿合并感染等; (5)合并急慢性胰腺炎。

1.2.3 检测指标: 检测两组患者血清肝功能指标: 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL); 肾功能: 血肌酐; 肿瘤标记物: 糖链抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、CA125、CA153、癌胚抗原

(carcino-embryonic antigen, CEA)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)。选取有统计学意义指标构建受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。根据ROC曲线计算各指标的临界值、灵敏度和特异度。

1.2.4 观察指标: (1)2组患者血清肝功能指标(ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL)比较; (2)2组患者血清肿瘤标记物(CA199、CA125、CA153、CEA、AFP)比较; (3)ROC曲线分析结果。

**统计学处理** 应用SPSS22.0统计软件包进行数据分析。正态分布的计量资料用mean ± SD表示, 组间两两比较采用独立样本t检验。计数资料组间两两比较采用 $\chi^2$ 检验。有统计学意义的指标进一步行ROC曲线分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清肾功能结果比较 胆管炎组与黄疸组患者血清ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及血肌酐的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表2)。

2.2 血清肿瘤标记物比较 胆管炎组患者血清CA199及CA125水平明显高于黄疸组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。胆管炎组与黄疸组患者血清CA153、CEA、AFP的比较, 差异均无统计学意义(P>0.05, 表3)。

### 创新盘点

目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

### 应用要点

患者入院后检测血清CA199水平超过50.61 KU/L时, 需高度重视该患者极可能继发急性胆管炎, 应早期预防性引流手术, 避免急性胆管炎发生。

■名词解释

CA199: 一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高。

表 3 2组患者血清肿瘤标志物比较 (mean ± SD)

分组	n	CA199(U/mL)	CA125(U/mL)	CA153(U/mL)	CEA(ng/mL)	AFP(ng/mL)
胆管炎组	165	82.33 ± 23.01	31.08 ± 6.72	8.14 ± 2.03	2.16 ± 0.59	3.08 ± 0.65
黄疸组	258	36.75 ± 12.58	19.25 ± 4.03	7.68 ± 2.16	1.91 ± 0.54	3.23 ± 0.71
t值		16.295	-4.471	0.352	0.407	0.237
P值		0.000	0.000	0.783	0.683	0.869

CA199: 糖链抗原199; CEA: 癌胚抗原; AFP: 甲胎蛋白。

表 4 ROC曲线分析

指标	面积	SE	sig	95%CI	临界值(KU/L)	灵敏度	特异度
CA199	0.845	0.033	0.000	0.779, 0.910	50.61	0.782	0.806
CA125	0.628	0.056	0.011	0.519, 0.738	24.08	0.573	0.684

ROC: 受试者工作特征曲线; CA199: 糖链抗原199; CA125: 糖链抗原125。

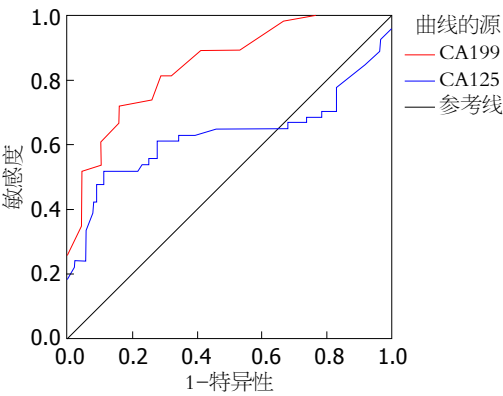


图 1 ROC曲线分析图。

2.3 ROC曲线分析结果 ROC曲线分析结果显示: 血清CA199和CA125对应曲线下面积分别为0.845(95%CI: 0.779-0.910)和0.628(95%CI: 0.519-0.738), 诊断准确度最高的临界值分别为50.61、24.08 KU/L, 灵敏度分别为78.2%、57.3%, 特异度为80.6%、68.4%(表4, 图1)。

3 讨论

急性胆管炎的根本特征是胆道梗阻继发的胆汁感染, 造成胆道梗阻最常见的原因是胆总管结石病<sup>[4]</sup>。随着我国经济水平提高和人民生活水平改善, 胆石症发病率逐年升高, 胆总管结石的发生率也呈上升趋势。作为急性胆管炎的最常见病因, 胆总管结石的存在严重威胁着人类健康。针对胆总管结石的择期手术治疗, 目前主要包括: (1)一步法——腹腔镜胆道探查取石+胆囊切除术; (2)两步法——

经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、内镜乳头括约肌切开取石术+腹腔镜胆囊切除术<sup>[5]</sup>。即使在胆总管结石继发急性胆管炎的早期, 若能及时诊断、及时处理, 同样可以选择上述两种微创治疗方法, 具体优选哪一种? 目前国内外均无统一标准<sup>[6]</sup>。应视患者具体情况、医院综合实力及手术医生自身技术优势综合评估后个体化选择。但是, 临床工作中仍然有不少患者在择期手术术前准备过程中即出现急性胆管炎发作, 甚至进展为重症急性胆管炎, 需紧急行ERCP下鼻胆管引流术、经皮经肝胆管引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)或急诊手术, 增加手术风险、术后并发症, 甚至危及患者生命。尽管目前对胆道结石的检查方法不断改进, 检查准确度不断提高, 但是临床上胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎, 甚至重症急性胆管炎的发病率和病死率却没有明显下降<sup>[7]</sup>。其关键是目前尚无统一认可的早期预测胆总管结石梗阻伴发急性胆管炎的炎症因子。

本研究结果显示, 两组患者血清肝功能指标ALT、AST、GGT、ALP、TBIL、DBIL及肿瘤标志物中CA153、CEA、AFP的比较均无统计学差异( $P>0.05$ ), 说明胆总管结石梗阻性黄疸患者继发急性胆管炎后上述指标可能并不会发生特异性改变。胆管炎组患者血清CA125水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ ), 但鉴于其总体均数数值尚属于正常检验参考值范



围之内, 且进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA125对应曲线下面积较小, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较低. 说明血清CA125水平在胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎时可能会发生一定程度变化, 但对急性胆管炎的发作并不具备有效的预测价值.

CA199是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物, 属于非特异性肿瘤标志物, 在多数腹腔恶性肿瘤患者血清中均可能不同程度的升高, 但其诊断价值较为普遍认可的是作为胰腺癌的早期诊断及预后作用评估<sup>[8,9]</sup>. 近年来研究发现, 血清学CA199等肿瘤标志物异常升高不仅仅限于恶性肿瘤, 在胆道、肺部及肾脏等部分脏器的良性病变中亦可出现不同程度的升高<sup>[10-12]</sup>. 本研究结果显示, 胆管炎组患者血清CA199水平明显高于黄疸组( $P<0.05$ ), 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎具有重要警示作用. 进一步行ROC曲线分析发现, 血清CA199对应曲线下面积均较大, 诊断准确度最高的临界值所对应特异度及灵敏度均较高. 说明血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 我们认为血清CA199异常升高的原因可能是结石梗阻造成胆管内胆汁压力升高, 导致胆管内皮细胞分泌的CA199逆流入血. 因此, 上述结果提示患者入院后检测血清CA199水平超过上述临界值(50.61 KU/L)时, 患者胆管内胆汁压力可能已明显升高, 需高度重视该患者极可能继发性胆管炎, 应早期手术去除结石或行ERCP、PTCD等预防性引流手术, 避免急性胆管炎、甚至重症急性胆管炎的发生, 降低严重并发症的发生率及患者死亡率.

总之, 血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值, 且操作方便、快速, 值得应用及推广. 当然, 本研究也具有一定局限性, 如研究方法为回顾性研究、样本量相对有限等. 在后续研究中将会继续设计前瞻性随机对照试验及大宗病例研究, 进一步证实上述研究结果.

#### 4 参考文献

- Charcot M. De la fièvre hépatique symptomatique-Comparaison avec la fièvre uroseptique. Leçons sur les maladies du foie des voies biliaires et des reins. Paris: Bourneville et Sevestre, 1877: 176-185
- Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg* 2017; 87: 554-559 [PMID: 28337833 DOI: 10.1111/ans.13981]
- Murayama KM. Acute Cholangitis Management: Prevention of Organ Failure and Death. *JAMA Surg* 2016; 151: 1045 [PMID: 27556590 DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2351]
- Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 191729 [PMID: 23997958 DOI: 10.1155/2013/191729]
- 梅永, 彭慈军, 朱洪江, 舒德军, 李雄雄, 李伟男. 腹腔镜再次与首次胆道手术治疗肝外胆管结石的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 3320-3324
- March B, Burnett D, Gani J. Single-stage laparoscopic cholecystectomy and intraoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography: is this strategy feasible in Australia? *ANZ J Surg* 2016; 86: 874-877 [PMID: 27445110 DOI: 10.1111/ans.13676]
- 梅永, 彭慈军, 陈丽, 李伟男, 李雄雄, 朱洪江, 舒德军, 谢万桃. 血清CA19-9早期预判梗阻性黄疸发生急性胆管炎临床价值研究. *中国实用外科杂志* 2015; 35: 445-447
- Zhang Y, Jiang L, Song L. Meta-analysis of diagnostic value of serum Carbohydrate antigen 199 in pancreatic cancer. *Minerva Med* 2016; 107: 62-69 [PMID: 26824636]
- Chen Y, Gao SG, Chen JM, Wang GP, Wang ZF, Zhou B, Jin CH, Yang YT, Feng XS. Serum CA242, CA199, CA125, CEA, and TSGF are Biomarkers for the Efficacy and Prognosis of Cryoablation in Pancreatic Cancer Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1287-1291 [PMID: 25486903 DOI: 10.1007/s12013-014-0345-2]
- Filipovic B, Milinić N, Gacic J, Markovic O, Djokovic A, Filipovic B. Benign Hydronephrosis and Elevated of Serum Levels of Carbohydrate Antigen CA 19-9: A Case Report. *Am J Case Rep* 2016; 17: 395-397 [PMID: 27287959 DOI: 10.12659/AJCR.897900]
- Sparić R, Kadija S, Buzadić S, Likić I. Giant asymptomatic borderline ovarian tumor in a patient suffering from choledocholithiasis and cholangitis. *Acta Chir Jugosl* 2012; 59: 111-114 [PMID: 22924315 DOI: 10.2298/ACH201111S]
- Ma J, Xia D, Hu J, Fu R, Xu L, Zhang Y, Zhang M, Li B, Yang J, Wen Y. Predictive Role of Serum Tumor Markers in Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Iran J Public Health* 2016; 45: 435-440 [PMID: 27252912]

#### 同符评价

本研究探讨了异常血清肿瘤标志物对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎的诊断价值, 结果提示血清CA199异常升高对胆总管结石梗阻性黄疸继发性胆管炎有较大的预测性诊断价值. 本文立题有一定的创新性, 设计合理, 数据分析全面, 结论可靠, 书写较为规范.

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



## 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病

何剑, 阳学风

### ■背景资料

非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)目前已经成为危害人类健康的第一大慢性肝病, 但疗效显著的临床治疗手段依旧缺乏。益生菌作为人体肠道正常菌群重要组成部分, 对维持肠道菌群平衡起重要作用。近年来的研究发现, NAFLD以及多种代谢性疾病与肠道菌群失调相关, 调节肠道菌群平衡对许多疾病的治疗有重要意义。

何剑, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

何剑, 在读硕士, 主要从事慢性肝病, 肝纤维化基础与临床方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81373465。

作者贡献分布: 文献查阅与论文书写由何剑完成; 阳学风对主要内容进行修改与审校。

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科。  
yxf9988@126.com  
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2017-07-24  
修回日期: 2017-08-11  
接受日期: 2017-08-27  
在线出版日期: 2017-09-28

### Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease

Jian He, Xue-Feng Yang

Jian He, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-07-24  
Revised: 2017-08-11  
Accepted: 2017-08-27  
Published online: 2017-09-28

### Abstract

With the increase in the morbidity of non-

alcoholic fatty liver disease (NAFLD), it has become a global public health problem. More and more studies have found that gut microbiota is closely related with NAFLD. This paper summarizes the relationship between gut microbiota and the pathogenesis of NAFLD, with an aim to propose some new ideas for the prevention and treatment of NAFLD.

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

Key Words: Gut microbiota; Non-alcoholic fatty liver disease; Pathogenesis

He J, Yang XF. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2480-2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i27.2480>

### 摘要

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率上升, 已经成为困扰全球的公共卫生问题。越来越多的研究发现, 肠道菌群和NAFLD关系密切。本文综述了肠道菌群与NAFLD发病机制的关系, 并为NAFLD的防治提供了新思路。

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

关键词: 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝病; 发病机制

核心提要: 目前认为非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)与肠道菌群密切相关。肠道菌群失调通过干扰能量代谢、破坏肠道屏障、增加肠源性毒性物质吸收、激活免疫炎症等方式参与NAFLD发生发展。

### ■同行评议者

范建高, 主任医师, 上海交通大学新华医院消化内科; 吴晓玲, 博士, 副主任医师, 成都军区总医院消化内科; 俞静娴, 本科, 副主任护师, 复旦大学附属中山医院护理学

何剑, 阳学风. 肠道菌群与非酒精性脂肪性肝病. 世界华人消化杂志 2017; 25(27): 2480–2485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2480>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指以肝细胞脂肪变性为特征的疾病, 包括单纯性脂肪肝(steatosis, 又称NAFL)、脂肪性肝炎(nonalcoholic fatty steatohepatitis, NASH)、肝硬化以及最终的肝细胞癌. 范建高等在中国上海做了基于社区的流行病学调查, 研究发现20.82%的成年人患有脂肪肝, 对年龄和性别进行了调整后, 发病率为17.29%. NAFLD在中国将超过病毒性肝炎, 成为第一大常见的肝病<sup>[1]</sup>. 目前肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高脂血症被认为是NAFLD发生发展的危险因素, 但确切机制尚不清楚<sup>[2]</sup>. 随着研究的积累, 肠道菌群在脂肪肝的发生发展中的作用逐渐明确<sup>[3]</sup>, 本综述对肠道菌群与NAFLD发生发展的关系进行总结, 以探索新的治疗靶点.

## 1 肠道菌群结构与功能

人体肠道里面存在大量微生物, 种类包括细菌、古菌、真菌、病毒等, 其中细菌占据绝对多数, 占肠道微生物总量的90%, 约为1500种, 其数量比人自身细胞多10倍以上. 其编码基因的总量是人类自身基因编码数目的150倍<sup>[4]</sup>. 以前认为肠道菌群的功能仅仅与营养消化有关. 随着研究的深入, 不断的发现其与免疫、代谢性疾病等关系密切. 肠道菌群的生物学功能目前被广泛认为有3个方面: (1)维持肠道的正常结构和生理功能; (2)拮抗病原微生物的定植、感染功能; (3)刺激, 调控人体的免疫功能<sup>[5]</sup>.

## 2 肠-肝轴

肠道与肝脏, 共同起源于胚胎前肠, 在解剖关系上看, 肠道与肝脏通过门静脉系统相互联系, 消化道的代谢产物和肠道微生物产物经吸收后, 经肠系膜上静脉及肠系膜下静脉流入门静脉. 而肝脏的血液供应70%来自门静脉<sup>[6]</sup>. 其相互作用被称为“肠-肝轴”, 也称肠肝循环. 肠道屏障功能和肝脏解毒作用对于机体的内环境稳定至关重要. 肠道菌群作为肠-肝轴重要组成部分, 其在NAFLD的发生发展中扮演

着重要的角色.

## 3 肠道菌群影响NAFLD机制

3.1 肥胖 肥胖是因为过多的能量转化脂肪所致, 与环境、生活方式、饮食、遗传等因素密不可分. Liu等<sup>[7]</sup>研究认为, 肥胖(尤其腹型肥胖)是NAFLD最重要的危险因素. 顾伟根等<sup>[8]</sup>按照随机分层整群抽样方法对2300例成年人进行调查, 发现肥胖人群NAFLD的患病率为68.1%, 明显高于超重人群(27.6%)和正常体质量人群(6.1%). 而肠道菌群与肥胖密切相关, Bäckhed等<sup>[9]</sup>发现, 常规饲养的青年小鼠比肠道无菌小鼠消耗较少的食物, 但常规饲养的正常小鼠比肠道无菌小鼠高出40%的身体脂肪含量. 然而将正常小鼠的菌群移植到肠道无菌小鼠体内, 在2 wk内没有增加任何食物消耗和明显能量消耗差异的同时, 肠道无菌小鼠增加了60%的身体脂肪. 首次表明肥胖可能与肠道菌群有关. 在近年来开展的粪菌移植研究<sup>[10]</sup>中显示, 肥胖患者接受来自瘦人的肠道粪菌移植6 wk后, 其胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)得到了显著改善. 进一步证明了肠道菌群与肥胖之间具有直接因果关系. 2013年*Nature*杂志发表的研究<sup>[11]</sup>显示, 肥胖人群与非肥胖人群肠道菌群组成存在差异, 这种差异不仅仅体现在细菌种类的多少, 也包括数量的多少. 从某种层面上来说, 如何改变肠道菌群组成模式, 对于肥胖控制以及NAFLD的防治具有重要意义.

3.2 IR IR是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降. 近年来的研究揭示IR是肥胖有害健康的一个关键的始发因素, 也是代谢综合征的重要环节. IR导致肝脏脂肪积累及启动肝细胞的炎症反应, 是NAFLD的病理生理学基础之一<sup>[12]</sup>. 近年来, 不断有研究发现NAFLD与小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)存在一定关联. SIBO导致肠道菌群发生改变, 并且可以改变肠道黏膜通透性, 导致细菌和代谢产物异位<sup>[13]</sup>. 导致血中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平升高, 促进炎症细胞因子的产生, 进而引发慢性低度炎症, 进一步引起IR<sup>[14]</sup>. 这说明, SIBO可以影响脂肪储存、能量代谢和促进胰岛素抵抗, 从而参与NASH的发病过程.

3.3 LPS和Toll样受体信号通路 LPS, 也称内毒素, 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分之一. 而肠源性LPS可引起体内免疫系统的激活和炎

## ■ 研究前沿

NAFLD的治疗困难与其复杂发病机制未明确相关, 菌群失调是近年热门课题. 益生菌制剂早已经应用于临床, 但是毕竟还处于“辅助治疗”地位. 并且肠道菌群种类较多, 再者不同患者病情不同, 如何针对性地对不同的患者实现个性化给药方案还需要继续进行研究, 包括应用单一菌株还是多种菌株联合, 应用活菌还是死菌等问题. 这些问题需要更多的研究提供依据.

## ■ 相关报道

随着国际“联合人类微生物组计划”、欧洲“肠道微生物组计划”和美国“人类微生物组计划”的相继实施, 肠道菌群与疾病的关系开始被广泛探索, 肠道菌群与代谢性疾病、包括NAFLD的关系得到了最为广泛和深入的探索. 研究的深入、技术和方法的更新必将为阐明肠道菌群与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 进而为NAFLD的诊断与治疗提供新的思路 and 靶点.



## ■ 创新盘点

本文综述了肠道菌群失调诱发NAFLD作用机制除了导致能量代谢失衡之外, 更重要的是通过氧化应激、内毒素释放、胆汁分泌减少、调控免疫、炎症因子激活等多重因素的共同作用下导致炎症反应。调节肠道菌群的平衡是防治的新方法。

症因子的释放, 这将导致肝脏氧化应激反应, 并造成肝细胞坏死与凋亡<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>发现饱和脂肪可以通过改变肠道菌群, 增加LPS的产生, 从而促进NASH的发生。同时饱和脂肪可引起慢性炎症, 导致细胞外基质沉积, 从而导致肝纤维化的发生和进展。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)家族在肠道菌群失调引起的炎症反应中有着重要作用。LPS进入机体后首先结合血浆中的LPS结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP), 再结合于细胞表面的CD14分子, 以LPS-LBP-CD14复合物的形式, 与单核巨噬细胞膜上的TLR-4结合, 从而导致TLR-4的聚合而活化, 导致炎症细胞因子的大量表达<sup>[17]</sup>。而被LPS激活的TLRs信号通路, 进一步激活肝细胞和Kupffer细胞, 使肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子生成, TNF- $\alpha$ 是由活化的单核巨噬细胞产生、在炎症过程中出现最早最重要的炎症因子, 启动炎症反应并促使其他细胞因子[如白介素(interleukin, IL)-6、IL-8等]的合成和释放, 参与NASH演变, 加重胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>。Liu等<sup>[19]</sup>通过建立TLR-4敲除小鼠模型, 并对TLR-4野生型和突变性小鼠给予高脂高糖饮食, 发现突变型小鼠肝脏脂肪变、纤维化与野生型相比减轻。LPS受体CD14基因敲除小鼠, 分别饲喂高脂膳食和注射LPS, 都没有出现上述两种条件引发的代谢紊乱以及肥胖。表明TLR4信号在NAFLD大鼠模型中高表达, 说明其参与了NAFLD和NASH进程。

**3.4 胆碱代谢** 胆碱是动物蛋白富含的一种必需营养素, 也是甲基的主要供体之一。胆碱缺乏饮食会导致肝脏脂肪变性, 这是因为胆碱可以阻止脂肪在肝脏里面的积聚。而肠道细菌的代谢产物可以将饮食中胆碱向毒性代谢产物二甲胺和三甲胺转变。而肝脏对甲胺类物质的吸收, 可以导致肝脏的炎症和脂肪变<sup>[20]</sup>。Corbin等<sup>[21]</sup>认为肠道菌群的失调可能通过减少胆碱含量和增加有毒的胺类促进NASH的发展。同时胆碱也是细胞膜的重要成分, 与脂代谢密切相关<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>认为, 通过改变肠道菌群组成影响细菌对胆碱的代谢能力, 可能对防治NAFLD产生重要作用。

**3.5 胆汁酸代谢** 胆汁酸是胆汁的主要成分, 其主要作用是促进食物中脂肪的代谢, 胆固醇和脂溶性维生素的吸收。胆汁酸在肠道和肝脏之

间形成肝肠循环。胆汁酸在维持机体脂代谢和糖代谢平衡起着至关重要的作用。可以认为, 胆汁酸代谢异常有促进NAFLD的发生<sup>[24]</sup>。胆汁酸也是一种信号分子, 通过结合细胞受体如法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)和G蛋白偶联受体5(G-protein coupled receptor 5, TGR5)参与调节脂类物质代谢、维持机体内环境的稳态。

肠道菌群通过胆汁酸受体FXR、TGR5等调节胆汁酸代谢, 并且参与有关胆汁酸合成、代谢和重吸收的基因表达<sup>[25]</sup>。回肠FXR受体激活后能促进成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)19和小鼠同源FGF15的基因转录水平表达量上升, 进而抑制胆汁酸的合成<sup>[26]</sup>。胆汁酸与TGR5受体的激活后, 能够诱导肠道内细胞分泌胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1), 从而改善肝脏功能、葡萄糖耐受性<sup>[27]</sup>。而近期的一项研究<sup>[28]</sup>显示, 肠道菌群可能通过激活肠道FXR信号和阻断肝FXR-SHP通路引发的胆汁酸早期解离, 从而加速脂肪合成, 诱发NAFLD。

因此, 可以推断肠道菌群通过调节胆汁酸代谢对FXR和TGR5受体信号进行调控, 进而调控机体能量代谢。

**3.6 肠道通透性改变** 肠道菌群在维持肠道屏障的完整性中发挥作用。紧密连接(又称闭锁小带)通常位于两相邻细胞间, 此处的细胞质膜几乎融合在一起, 因此可以防御肠道微生物及其代谢产物进入门静脉系统。高脂饮食可能通过破坏肠道菌群的平衡, 通过下调肠道细胞与细胞之间紧密连接作用相关的蛋白如紧密连接蛋白ZO-1和闭合蛋白occludin的基因表达, 而增加肠道通透性, 促进LPS的产生<sup>[29]</sup>。LPS通过受损的肠道进入血液, 进而引起炎症水平的提高, 抗炎因子水平下降, 破坏组织和器官的胰岛素信号转导通路, 引起胰岛素抵抗。并且肝脏接触更多有害物质, 增加肝脏炎症和纤维化。同样, 有研究<sup>[30]</sup>显示肠上皮通透性受损的小鼠予高脂肪、高果糖饮食8 wk, 比对照组小鼠形成更严重的脂肪性肝炎。张媛媛等<sup>[31]</sup>发现, 在NAFLD的小鼠模型中NASH阶段小肠黏膜机械屏障结构和功能发生变化, 上皮细胞间隙变宽, 同时小肠上皮细胞中肌球蛋白轻链激酶的表达和活性增加, 给予肌球蛋白轻链激酶抑制剂后改善小肠黏膜屏障功能, 并改善肝脏炎

症状态. 这表明小肠黏膜机械屏障对NAFLD的发病相关.

**3.7 短链脂肪酸** 短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)主要由乙酸、丙酸、丁酸组成(约占SCFAs总量的90%-95%). 大部分通过特定结肠厌氧菌对食物中膳食纤维或复合碳水化合物的降解发酵产生. SCFAs在肠内、外的作用包括: 提供机体能量和营养物质; 改变细菌趋药性及吞噬作用; 诱导细胞活性氧; 改变细胞增殖和功能; 抑制炎症反应等. 在NAFLD的发病中表现出有益的作用.

目前研究<sup>[32]</sup>认为SCFAs主要通过以下两条信号通路起作用: 一方面SCFAs可直接影响组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylases, HDACs)抑制途径, 另一方面是SCFAs可能通过G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)激活途径对HDACs抑制途径产生间接影响. 目前发现的SCFAs受体主要包括有GPR41、GPR43以及GPR109A. SCFAs受体可感知肠道短链脂肪酸, 参与吸收调控, 并且可调节机体的能量平衡状态<sup>[33,34]</sup>. 有研究<sup>[35]</sup>认为, 丙酸对胰岛素释放和维持 $\beta$ 细胞数量有一定作用. 有报道丁酸钠在NASH模型动物, 丁酸钠可以纠正高脂饮食引起的菌群失调, 大幅提升乳酸杆菌等有益细菌的数量, 同时刺激肠道GLP-1分泌, 降低了血清和肝脏内毒素水平, 降低体质量, 并减轻肝内炎症和脂质沉积<sup>[36]</sup>.

调控SCFAs受体的表达或许可以成为未来治疗NAFLD的重要靶点.

**3.8 血管生成素样蛋白4** 血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)又称禁食诱导脂肪因子. 是一个与血管生成素结构类似的蛋白质家族. ANGPTL4作为家族中的一员, 参与了糖代谢, 脂代谢过程<sup>[37]</sup>. ANGPTL4高表达于肝脏、脂肪组织、肠道等组织. 在禁食、组织细胞缺氧时表达增加. 研究<sup>[38,39]</sup>发现ANGPTL4通过抑制脂蛋白脂肪酶, 参与抑制甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白清除过程, ANGPTL4过度表达导致高血TG血症, 肠道菌群可以选择性的抑制肠上皮细胞内ANGPTL4的表达而影响脂代谢. 目前认为肠道菌群失调通过抑制ANGPTL4的产生从而促进NAFLD的发生.

**3.9 免疫调控** 肠道是人体最大的免疫器官, 越来越多的研究表明, 肠道免疫系统在NAFLD

发生中有着重要作用. 而肠道菌群通过参与免疫系统发育、固有免疫、适应性免疫及免疫调节等过程维持内环境的稳态<sup>[40]</sup>. 肠道菌群与机体代谢相互作用产生大量的代谢产物, 如SCFAs、小肽、多胺以及胆酸盐、甲基供体等. 而这些物质与肠道免疫系统相互作用, 对肠道乃至整个机体的物质代谢和免疫稳定产生影响<sup>[16,18,20]</sup>. NAFLD发病机制与炎症反应密切相关<sup>[41]</sup>. SCFAs及其受体在炎症反应的发生中起着重要的调节作用, 其机制可能是SCFAs/GPR43信号帮助改善肠道通透性, 抑制肠道炎症反应, 肠道代谢产物对肝脏的损伤, 从而改善NAFLD的病理进展. 还有研究<sup>[32]</sup>发现GPR41, GPR109A, 在代谢、炎症和疾病调控中同样起重要作用. 肠道菌群与肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)分泌黏附素及抗微生物多肽(anti-microbial peptides, AMPs)调控上皮与相互作用. 在病理情况下, MAMPs刺激IECs、巨噬细胞及树突状细胞产生炎症因子, 包括IL-1、IL-6、IL-12、IL-18和IL-23<sup>[42]</sup>. 而这些炎症变化改变肠道通透性.

## 4 结论

肠道菌群与NAFLD之间存在复杂而密切的关系. 许多研究也让我们深刻认识到了肠道菌群失调对NAFLD发生发展的重要作用. 同时, 这些研究也给我们带来一些思考: (1)大部分研究限于动物模型, 而动物和人体的肠道菌群组成毕竟存在着一定的差异, 在动物实验中发现的规律是否能直接类推到人体还值得思考和进一步研究; (2)肠道菌群种群以及数量庞大, 且功能复杂. 并且宿主的个体遗传背景、基因易感性对肠道菌群的影响及在NAFLD起病及进展中的作用, 也需进一步探索; (3)大部分研究只是分析了粪便中的菌群, 因此还需将研究对象关注于与NAFLD发生的关系也更密切的小肠的细菌, 毕竟后者与粪便中的菌群差异很大; (4)肠道微生态除了细菌外, 还有病毒、古生菌等其他微生物, 他们是否与NAFLD相关也值得进一步探索. 很多研究已经为益生菌, 益生元(如双歧杆菌、丙酸杆菌和乳酸菌)应用于治疗NAFLD提供依据. 但是治疗的具体规范还没有定论. 因此还需要大量的前瞻性随机对照临床试验来证明. 不管怎么样, 随着研究的深入、技术和方法的更新必将对阐明肠道菌群

## 应用要点

肠道菌群在NAFLD的致病和发展中起着重要作用. 本文综述了肠道菌群失调对NAFLD发生发展作用机制. 微生物生态制剂、抗生素及粪菌移植等方法虽然已经开展, 但是还需要更多大样本的研究为临床的规范应用提供更可靠的依据.

## ■名词解释

肠道菌群: 人体肠道的正常微生物, 如双歧杆菌、乳酸杆菌等, 能合成多种人体生长发育必须的维生素, 并参与糖类和蛋白质的代谢, 同时还能促进铁、镁、锌等矿物元素的吸收。人体肠道内寄生着10万亿个细菌, 他们能影响体质量和消化能力、抵御感染和自体免疫疾病的患病风险, 肠道菌群失调还能诱发NAFLD和多种代谢性疾病。

与NAFLD进展的关系提供莫大的帮助, 相信必将给NAFLD的防治带来新的希望。

## 5 参考文献

- 1 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- 2 Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62: S47-S64 [PMID: 25920090 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012]
- 3 Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut Microbiota: Association with NAFLD and Metabolic Disturbances. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 979515 [PMID: 26090468 DOI: 10.1155/2015/979515]
- 4 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 5 郭慧玲, 邵玉宇, 孟和毕力格, 张和平. 肠道菌群与疾病关系的研究进展. *微生物学通报* 2015; 42: 400-410
- 6 Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-36 [PMID: 25447847 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.042]
- 7 Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V; Million Women Study Collaborators. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010; 340: c912 [PMID: 20223875 DOI: 10.1136/bmj.c912]
- 8 顾伟根, 冯静亚. 超重和肥胖人群非酒精性脂肪肝的流行现状及相关危险因素分析. *甘肃医药* 2015; 34: 109-112
- 9 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]
- 10 Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013; 498: 99-103 [PMID: 23719380 DOI: 10.1038/nature12198]
- 11 Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Garup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546 [PMID: 23985870 DOI: 10.1038/nature12506]
- 12 Tilg H, Moschen AR. Evolving therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Drug Discov* 2014; 9: 687-696 [PMID: 24766298 DOI: 10.1517/17460441.2014.911283]
- 13 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]
- 14 Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revello XS, Lei H, Luk CT, Shi SY, Surendra A, Copeland JK, Ahn J, Prescott D, Rasmussen BA, Chng MH, Engleman EG, Girardin SE, Lam TK, Croitoru K, Dunn S, Philpott DJ, Guttman DS, Woo M, Winer S, Winer DA. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab* 2015; 21: 527-542 [PMID: 25863246 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.03.001]
- 15 王蜀强, 林健梅, 黄仁刚, 杨兴祥, 江南. 慢性乙型重型肝病患者肠道菌群、血浆内毒素动态变化及相关性研究. *四川医学* 2014; 35: 285-287
- 16 Li DY, Yang M, Edwards S, Ye SQ. Nonalcoholic fatty liver disease: for better or worse, blame the gut microbiota? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 787-793 [PMID: 23538296 DOI: 10.1177/0148607113481623]
- 17 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, Poeta M, Di Stasi M, Vajro P. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15518-15531 [PMID: 25400436 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518]
- 18 Sharifnia T, Antoun J, Verriere TG, Suarez G, Wattacheril J, Wilson KT, Peek RM Jr, Abumrad NN, Flynn CR. Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G270-G278 [PMID: 26113297 DOI: 10.1152/ajpgi.00304.2014]
- 19 Liu J, Zhuang ZJ, Bian DX, Ma XJ, Xun YH, Yang WJ, Luo Y, Liu YL, Jia L, Wang Y, Zhu ML, Ye DW, Zhou G, Lou GQ, Shi JP. Toll-like receptor-4 signalling in the progression of non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat and high-fructose diet in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 482-488 [PMID: 24739055 DOI: 10.1111/1440-1681.12241]
- 20 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allayee H, Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ, Hazen SL. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63 [PMID: 21475195 DOI: 10.1038/nature09922]
- 21 Corbin KD, Zeisel SH. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 159-165 [PMID: 22134222 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b]
- 22 Aw W, Fukuda S. Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach.



- Semin Immunopathol* 2015; 37: 5-16 [PMID: 25338280 DOI: 10.1007/s00281-014-0456-2]
- 23 He X, Ji G, Jia W, Li H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 300 [PMID: 26999104 DOI: 10.3390/ijms17030300]
  - 24 Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin Liver Dis* 2013; 33: 330-342 [PMID: 24222091 DOI: 10.1055/s-0033-1358520]
  - 25 Yokota A, Fukiya S, Islam KB, Ooka T, Ogura Y, Hayashi T, Hagio M, Ishizuka S. Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? *Gut Microbes* 2012; 3: 455-459 [PMID: 22825495 DOI: 10.4161/gmic.21216]
  - 26 Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev* 2012; 26: 312-324 [PMID: 22302876 DOI: 10.1101/gad.184788.111]
  - 27 Potthoff MJ, Potts A, He T, Duarte JA, Taussig R, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA, Burgess SC. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G371-G380 [PMID: 23257920 DOI: 10.1152/ajpgi.00400.2012]
  - 28 Park MY, Kim SJ, Ko EK, Ahn SH, Seo H, Sung MK. Gut microbiota-associated bile acid deconjugation accelerates hepatic steatosis in ob/ob mice. *J Appl Microbiol* 2016; 121: 800-810 [PMID: 27111464 DOI: 10.1111/jam.13158]
  - 29 Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, Cook DI, Hunt NH, Caterson ID, Holmes AJ, Storlien LH. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012; 7: e34233 [PMID: 22457829 DOI: 10.1371/journal.pone.0034233]
  - 30 Rahman K, Desai C, Iyer SS, Thorn NE, Kumar P, Liu Y, Smith T, Neish AS, Li H, Tan S, Wu P, Liu X, Yu Y, Farris AB, Nusrat A, Parkos CA, Anania FA. Loss of Junctional Adhesion Molecule A Promotes Severe Steatohepatitis in Mice on a Diet High in Saturated Fat, Fructose, and Cholesterol. *Gastroenterology* 2016; 151: 733-746.e12 [PMID: 27342212 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.022]
  - 31 张媛媛, 李晶, 迟毓婧, 李玫, 潘秀英, 张旗, 何湘君, 刘玉兰. 肌球蛋白轻链激酶MLCK在非酒精性脂肪性肝炎小鼠模型肠粘膜屏障变化中的作用研究. *中华内科杂志* 2015; 54: 434-438
  - 32 Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
  - 33 Ulven T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 111 [PMID: 23060857 DOI: 10.3389/fendo.2012.00111]
  - 34 Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, Bohllooly-Y M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E211-E220 [PMID: 20959533 DOI: 10.1152/ajpendo.00229.2010]
  - 35 Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, Morrison DJ, Preston T, Wallis GA, Tedford C, Castañera González R, Huang GC, Choudhary P, Frost G, Persaud SJ. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 257-265 [PMID: 27761989 DOI: 10.1111/dom.12811]
  - 36 Zhou D, Pan Q, Xin FZ, Zhang RN, He CX, Chen GY, Liu C, Chen YW, Fan JG. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 60-75 [PMID: 28104981 DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60]
  - 37 Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 4 [PMID: 24478758 DOI: 10.3389/fendo.2014.00004]
  - 38 Camp JG, Jazwa AL, Trent CM, Rawls JF. Intronic cis-regulatory modules mediate tissue-specific and microbial control of angptl4/fiaf transcription. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002585 [PMID: 22479192 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002585]
  - 39 Mehta N, Qamar A, Qu L, Qasim AN, Mehta NN, Reilly MP, Rader DJ. Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1057-1063 [PMID: 24626437 DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302802]
  - 40 黄文雅, 陆付耳, 董慧. 肠道菌群失调与生物钟紊乱的相关性. *中国病理生理杂志* 2015; 32: 950-955
  - 41 Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015; 62: S65-S75 [PMID: 25920092 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.041]
  - 42 Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab* 2016; 23: 413-426 [PMID: 26853748 DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.003]

#### 同行评价

全文结构符合要求, 逻辑严谨, 思路清晰, 能够为NAFLD的防治提供一些新的思路, 值得广大临床医师及基础研究者阅读。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



# 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响

刘冬, 王金珠

## 背景资料

轮状病毒肠炎在婴幼儿群体中的发病率较高, 如果不及治疗, 会诱发重度脱水、休克、肺炎等疾病, 严重影响患儿的健康, 临床常采用支持性治疗措施和抗病毒法进行治疗, 但是疗效尚不理想。

刘冬, 王金珠, 天津市宁河区医院儿科 天津市 301500

刘冬, 主治医师, 主要从事儿科消化系统的研究。

作者贡献分布: 此课题的设计、研究过程及论文的撰写均由刘冬与王金珠共同完成。

通讯作者: 刘冬, 主治医师, 301500, 天津市宁河区芦台镇沿河路23号, 天津市宁河区医院儿科. 1433988775@qq.com

收稿日期: 2017-08-03

修回日期: 2017-08-16

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-09-28

## Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis

Dong Liu, Jin-Zu Wang

Dong Liu, Jin-Zu Wang, Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe District Hospital, Tianjin 301500, China

Correspondence to: Dong Liu, Attending Physician, Department of Pediatrics, Tianjin Ninghe District Hospital, 23 Yanhe Road, Lutai Town, Ninghe District, Tianjin 301500, China. 1433988775@qq.com

Received: 2017-08-03

Revised: 2017-08-16

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To investigate the effect of immunoglobulin assisted probiotics on the course of disease,

bacterial infection rate, and secretory IgA (SIgA) level in infants with rotavirus enteritis.

## METHODS

One hundred and twenty children with rotavirus enteritis who were treated at our hospital from January 2015 to December 2016 were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 60 cases in each group. Both groups were given routine treatment combined with *Clostridium butyricum* powder, and the observation group was additionally given immunoglobulins. The course of disease, the frequency of diarrhea, the rate of bacterial infection, and the levels of SIgA were compared between the two groups.

## RESULTS

The frequency of diarrhea at 3, 5, 7, and 9 d was  $5.62 \pm 1.38$ ,  $3.49 \pm 0.87$ ,  $2.25 \pm 0.74$ , and  $1.27 \pm 0.51$ , respectively, in the observation group, and the average duration of disease was  $4.15 \pm 0.93$  d, all of which were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the levels of SIgA, rotavirus contents, and inflammatory factor levels were similar between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the level of SIgA ( $4.25 \pm 0.39$  vs  $2.84 \pm 0.35$ ) was significantly higher, and the content of rotavirus ( $0.13 \pm 0.03$  vs  $0.52 \pm 0.09$ ) and the levels of interleukin-6 ( $15.02 \pm 3.62$  vs  $19.47 \pm 4.02$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  ( $2.47 \pm 0.62$  vs  $3.26 \pm 0.71$ ) were significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Before treatment, cellular immunity levels in the two groups were

## 同行评议者

顾岩, 教授, 主任医师, 上海第九人民医院普外科

similar ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of  $CD3^+$  ( $67.51 \pm 12.95$  vs  $59.15 \pm 10.83$ ) and  $CD4^+$  cells ( $36.95 \pm 6.51$  vs  $32.71 \pm 5.29$ ) and  $CD4^+/CD8^+$  ratio ( $1.47 \pm 0.38$  vs  $1.21 \pm 0.27$ ) were significantly higher, and the level of  $CD8^+$  cells ( $23.16 \pm 3.01$  vs  $28.03 \pm 3.64$ ) was significantly lower in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There were four cases of bacterial infection in the observation group, and the incidence rate was 6.67%. There were 12 cases of bacterial infection in the control group, and the incidence rate was 20%. The incidence rate of bacterial infection was significantly higher in the control group than in the observation group ( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Immunoglobulin assisted probiotics can significantly shorten the course of disease, improve the level of SIgA, alleviate the clinical symptoms, and reduce the incidence of bacterial infection in infants with rotavirus enteritis.

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

**Key Words:** Immunoglobulin; *Clostridium butyricum* powder; Rotavirus enteritis; Secretory IgA

Liu D, Wang JZ. Effect of immunoglobulin assisted probiotics on course of disease, bacterial infection rate, and secretory IgA levels in infants with rotavirus enteritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2486-2490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2486.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2486>

## 摘要

### 目的

研究免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及分泌性IgA(secretory IgA, SIgA)水平的影响。

### 方法

选择2015-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒肠炎患儿120例。用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各60例, 对照组患儿给予常规治疗联合酪酸梭菌活菌散治疗, 观察组患儿在对照组的基础上加用免疫球蛋白治疗。比较2组患儿的病程、腹泻次数、细菌感染率及SIgA水平等。

### 结果

观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数

分别为5.62次 $\pm$ 1.38次、3.49次 $\pm$ 0.87次、2.25次 $\pm$ 0.74次和1.27次 $\pm$ 0.51次, 平均病程为4.15 d $\pm$ 0.93 d, 均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组( $4.25 \pm 0.39$  vs  $2.84 \pm 0.35$ ), 轮状病毒含量( $0.13 \pm 0.03$  vs  $0.52 \pm 0.09$ )、白介素-6( $15.02 \pm 3.62$  vs  $19.47 \pm 4.02$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ ( $2.47 \pm 0.62$  vs  $3.26 \pm 0.71$ )水平低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前2组患儿的细胞免疫指标水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的 $CD3^+$ ( $67.51 \pm 12.95$  vs  $59.15 \pm 10.83$ )、 $CD4^+$ ( $36.95 \pm 6.51$  vs  $32.71 \pm 5.29$ )和 $CD4^+/CD8^+$ ( $1.47 \pm 0.38$  vs  $1.21 \pm 0.27$ )水平高于对照组,  $CD8^+$ ( $23.16 \pm 3.01$  vs  $28.03 \pm 3.64$ )水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ )。

## 结论

免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高SIgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

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

**关键词:** 免疫球蛋白; 酪酸梭菌活菌散; 轮状病毒肠炎; 分泌性IgA

**核心提要:** 免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高分泌性IgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

刘冬, 王金珠. 免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2486-2490 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2486.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2486>

## 0 引言

轮状病毒感染是造成婴幼儿腹泻的重要原因, 接种轮状病毒疫苗可以降低轮状病毒肠炎的发生率, 但是由于接种人群、健康状况等因素, 疫苗的接种率较低, 难以完全预防<sup>[1]</sup>。轮状病毒

## ■ 研究前沿

轮状病毒肠炎多发于婴幼儿, 目前该领域的研究热点多集中在治疗感染轮状病毒肠炎的婴幼儿以及对病患的护理, 有西医的方法, 也有中西医结合的方法, 但是, 能够再最短时间内将轮状病毒清除, 避免并发症仍是本领域需要解决的问题。

## ■ 相关报道

一些研究者认为主动筛选、严格落实隔离、消毒措施能有效预防与控制轮状病毒肠炎在新生儿室的传播, 降低医院感染发生率。谢咏梅等发现口服免疫球蛋白有益于肠道内轮状病毒的清除, 从而快速缓解轮状病毒肠炎临床症状。



■ 创新亮点

用免疫球蛋白辅助益生菌联合治疗小儿轮状病毒肠炎报道较少, 且对婴幼儿病程、细菌感染率及分泌性IgA水平进行同时研究, 更有时效性和对比说服力。治疗结果也有不错的发现。

表 1 2组患儿的腹泻次数及病程比较 (mean ± SD)

分组	腹泻次数(次)					病程(d)
	1 d	3 d	5 d	7 d	9 d	
对照组	7.91 ± 2.18	6.83 ± 1.74	5.37 ± 1.26	3.62 ± 0.91	2.14 ± 0.73	5.87 ± 1.74
观察组	7.95 ± 2.16	5.62 ± 1.38	3.49 ± 0.87	2.25 ± 0.74	1.27 ± 0.51	4.15 ± 0.93
t值	0.101	4.220	9.511	9.048	6.698	6.753
P值	0.920	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

肠炎又称秋季腹泻, 在婴幼儿群体中的发病率较高, 具有明显的季节性发病倾向<sup>[2]</sup>。轮状病毒肠炎患儿主要表现为高烧、腹泻等, 发病早期需给予及时治疗, 否则会诱发其他疾病, 如重度脱水、休克、肺炎等, 严重影响患儿的身体健康<sup>[3]</sup>。临床常采用支持性治疗措施和抗病毒疗法进行治疗, 但是疗效尚不理想, 随着研究的深入, 发现该病与肠道菌群紊乱有关, 因此建议加用微生态制剂。抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白在多种特异性抗轮状病毒免疫球蛋白中疗效较好, 其IgY成分不被消化酶消化, 可以清除肠道内病毒。本文研究免疫球蛋白辅助益生菌对轮状病毒肠炎婴幼儿病程、细菌感染率及SIgA水平的影响, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-12在天津市宁河区医院治疗的轮状病毒肠炎患儿120例。用随机数表法分为2组, 对照组60例和观察组60例。对照组男性患儿32例, 女性患儿28例, 年龄6-36 mo, 平均年龄15.27 mo ± 4.15 mo, 病程0.5-3.0 d, 平均病程1.84 d ± 0.31 d; 观察组男性患儿33例, 女性患儿27例, 年龄7-34 mo, 平均年龄15.21 mo ± 4.18 mo, 病程0.5-3.0 d, 平均病程1.79 d ± 0.34 d。2组患儿的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。药物: 酪酸梭菌活菌散(规格: 500 mg; 批准文号: 国药准字S20040088; 生产企业: 青岛东海药业有限公司); 百贝宁(抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白, 规格: 1 g, 生产企业: 雅臣·爱克生物工程有限公司)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)患儿临床症状均符合《儿科学》<sup>[4]</sup>中的诊断标准; (2)轮状病毒抗原阳性; (3)患儿就诊前未接受其他治疗; (4)患儿家属知情同意。排除标准: (1)细菌感染性腹泻的患儿; (2)出现严重并发症的患

儿; (3)母乳喂养的患儿; (4)合并严重心、肾、肝等疾病或原发性免疫缺陷的患儿。

1.2.2 治疗: 对照组患儿在常规治疗的基础上加用酪酸梭菌活菌散治疗, 酪酸梭菌活菌散口服, 500 mg/次, 1岁以下患儿2次/d, 1岁及以上患儿3次/d。观察组患儿在对照组的基础上加用免疫球蛋白治疗, 百贝宁口服, 1 g/次, 3次/d, 服用3 d。治疗过程采用双盲法进行。

1.2.3 观察指标: (1)统计2组患儿的腹泻次数及病程; 病程的计算方法为: 从患病第1次腹泻至病毒被清除, 腹泻停止, 各项指标恢复正常的时间; (2)采用放射免疫法测定SIgA含量, 采用酶联免疫吸附法测定轮状病毒含量、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素-6(interleukin 6, IL-6)含量; (3)清晨空腹抽取静脉血5 mL, 离心后用流式细胞仪检测患儿的T淋巴细胞亚群, 包括CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平; (4)收集患儿的新鲜大便标本, 查看是否为继发肠道细菌感染。

统计学处理 采用SPSS21.0进行统计学分析, 计量资料用mean ± SD表示, 用t检验, 计数资料用率表示, 用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患儿的腹泻次数及病程比较 观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数分别为5.62次 ± 1.38次、3.49次 ± 0.87次、2.25次 ± 0.74次和1.27次 ± 0.51次, 平均病程为4.15 d ± 0.93 d, 均低于对照组( $P<0.05$ , 表1)。

2.2 2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎性因子水平比较 治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎性因子水平相近( $P>0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组, 轮状病毒含量、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P<0.05$ , 表2)。

■ 应用要点

益生菌可以加速修复受损的肠黏膜, 抑制患儿肠道中有害细菌的增殖, 适当补充免疫球蛋白可提高肠道黏膜的免疫功能, 因此建议在每天补充益生菌的基础上及早地服用免疫球蛋白, 可以快速清除肠道中的轮状病毒。

表 2 2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平比较 (mean ± SD)

分组	时间	SIgA(mg/g)	轮状病毒含量( $\times 10^2$ mg/mL)	IL-6(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
对照组	治疗前	0.47 ± 0.12	1.47 ± 0.31	24.62 ± 5.17	4.51 ± 0.84
	治疗后	2.84 ± 0.35 <sup>c</sup>	0.52 ± 0.09 <sup>c</sup>	19.47 ± 4.02 <sup>c</sup>	3.26 ± 0.71 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	0.49 ± 0.11	1.43 ± 0.34	24.56 ± 5.21	4.48 ± 0.85
	治疗后	4.25 ± 0.39 <sup>ac</sup>	0.13 ± 0.03 <sup>ac</sup>	15.02 ± 3.62 <sup>ac</sup>	2.47 ± 0.62 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前. IL-6: 白介素-6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ .

表 3 2组患儿的细胞免疫指标比较 (mean ± SD)

分组	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	54.27 ± 7.24	27.37 ± 3.16	32.16 ± 4.29	0.89 ± 0.18
	治疗后	59.15 ± 10.83 <sup>c</sup>	32.71 ± 5.29 <sup>c</sup>	28.03 ± 3.64 <sup>c</sup>	1.21 ± 0.27 <sup>c</sup>
观察组	治疗前	54.23 ± 7.26	27.31 ± 3.18	32.14 ± 4.32	0.91 ± 0.17
	治疗后	67.51 ± 12.95 <sup>ac</sup>	36.95 ± 6.51 <sup>ac</sup>	23.16 ± 3.01 <sup>ac</sup>	1.47 ± 0.38 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组治疗后; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 治疗前.

2.3 2组患儿的细胞免疫指标比较 治疗前2组患儿的细胞免疫指标水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于对照组, CD8<sup>+</sup>水平低于对照组( $P < 0.05$ , 表3).

2.4 2组患儿的细菌感染率比较 观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ).

### 3 讨论

轮状病毒肠炎发病较急, 患儿临床主要表现为呕吐、腹泻、发烧, 粪便呈水样、蛋花样, 腹泻严重的患儿可引发脱水、电解质紊乱等, 需及时给予补液纠正<sup>[5]</sup>. 轮状病毒是双链RNA病毒, 主要侵犯肠绒毛上皮细胞, 诱发细胞变性坏死, 造成绒毛脱落, 引起水及电解质的吸收障碍<sup>[6]</sup>. 糖类被肠道内的细菌分解为有机酸, 小肠绒毛上皮细胞受损会影响双糖酶的活性, 增加肠液渗透压, 造成水电解质丧失<sup>[7]</sup>.

本文研究结果显示, 治疗前2组患儿的SIgA水平、轮状病毒含量及炎症因子水平相近( $P > 0.05$ ), 治疗后观察组患儿的SIgA水平高于对照组, 轮状病毒含量、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组( $P < 0.05$ ). 婴幼儿感染轮状病毒后会激活炎症反应, 血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6含量上升, 其含量与患儿的病情呈正相关<sup>[8]</sup>. 正常含量的TNF- $\alpha$ 是机体进行免疫应答、抗感染的

正常因素, 但含量过高可造成机体自身免疫紊乱, 急性期轮状病毒性肠炎患儿的TNF- $\alpha$ <sup>[9]</sup>. 机体抵御轮状病毒感染的主要机制是肠道黏膜免疫, SIgA由肠相关淋巴组织分泌, 在肠道局部免疫中具有重要的作用<sup>[10]</sup>. 肠道在正常情况下会分泌一定水平的SIgA, 维护消化道免受病原侵袭, 是肠道非特异性免疫的重要环节. 肠相关淋巴组织在轮状病毒感染的状况下会产生并分泌特异性的抗轮状病毒SIgA, 其生成时间及生成量直接影响患儿的病情及病程. 治疗后观察组患儿的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于对照组, CD8<sup>+</sup>水平低于对照组( $P < 0.05$ ). 轮状病毒主要侵犯肠绒毛上皮细胞, 淋巴结中大多为T淋巴细胞, 在细胞免疫中既是免疫调节细胞, 又是效应细胞, T淋巴细胞亚群通过相互的协调作用调节免疫功能<sup>[11]</sup>. 婴幼儿感染轮状病毒后, 体内单核巨噬细胞系统激活, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平下降, CD8<sup>+</sup>水平升高, 细胞免疫功能受到抑制.

观察组患儿治疗3、5、7和9 d的腹泻次数分别为5.62次 $\pm$ 1.38次、3.49次 $\pm$ 0.87次、2.25次 $\pm$ 0.74次和1.27次 $\pm$ 0.51次, 平均病程为4.15 d $\pm$ 0.93 d, 均低于对照组( $P < 0.05$ ). 观察组患儿有4例发生细菌感染, 发生率为6.67%, 对照组患儿有12例发生细菌感染, 发生率为20.00%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.615$ ,  $P < 0.05$ ). 酪酸梭菌活菌散是微生态活菌制品的一种, 有效成分

### ■名词解释

免疫球蛋白: 指具有与抗体分子相似的活性或化学结构的球蛋白. 能激活补体; 结合细胞表面的Fc受体从而表现出不同的生物学作用;  
轮状病毒肠炎: 是由轮状病毒所致的急性消化道传染病. 病原体主要通过消化道传播, 主要发生在婴幼儿, 发病高峰在秋季.

# 同行评价

本文重点比较抗轮状病毒免疫球蛋白的应用是否有助于婴幼儿轮状病毒肠炎的康复, 有一定的临床指导价值。

为酪酸梭菌, 为革兰阳性厌氧内生梭状芽孢杆菌, 能更好地耐受温度和胃酸。酪酸梭菌在肠道内可分泌大量的酪酸, 酪酸是肠黏膜生长所需的主要能量来源, 可以加速修复受损的肠黏膜<sup>[12]</sup>。酪酸梭菌素可以抑制患儿肠道中有害细菌的增殖, 利于有益细菌的生长, 调节肠道菌群平衡。酪酸梭菌可以提高巨噬细胞的吞噬功能, 抑制炎症因子的过度表达, 提高机体细胞免疫和体液免疫, 促进SIgA的分泌, 提高肠道免疫力和机体抵御病毒的能力<sup>[13]</sup>。患儿长时间腹泻容易造成营养不良, 酪酸梭菌还可在肠道内代谢产生多种维生素, 增加机体对微量元素及维生素的吸收。百贝宁是母鸡经轮状病毒感染产生免疫应答后, 在鸡卵黄中提取的抗轮状病毒免疫球蛋白IgY, 可以增加血清中的免疫球蛋白含量, 增强体液免疫功能; 还能激活巨噬细胞、T细胞等, 增强细胞免疫功能<sup>[14]</sup>。百贝宁可以中和轮状病毒受体, 阻止轮状病毒吸附于肠道黏膜上皮细胞, 还能和轮状病毒相结合, 形成免疫复合物, 最终被巨噬细胞吞噬<sup>[15]</sup>。谢咏梅等<sup>[1]</sup>研究结果显示, 轮状病毒肠炎患儿在口服蒙脱石散和补液等基础治疗的基础上加用免疫球蛋白可以明显促进机体SIgA的生成, 病程早期少量非特异性的SIgA参与抵御病毒, 免疫作用相对有限, 患儿临床症状较重, 病程后期特异性免疫激活, 大量特异性抗轮状病毒SIgA参与抵御病毒, 决定患儿的病情及病程。SIgA在轮状病毒肠炎的病程早期水平较低, 适当补充免疫球蛋白可提高肠道黏膜的免疫功能, 病程5 d后机体自身生成的SIgA已足以抵御轮状病毒感染, 因此建议在发病前3 d服用免疫球蛋白。

总之, 免疫球蛋白辅助益生菌可以明显改善轮状病毒肠炎婴幼儿的免疫功能, 提高SIgA水平, 明显缓解临床症状, 有益于肠道内轮状病毒的清除, 缩短病程, 值得在临床推广。

## 参考文献

- 1 谢咏梅, 王丽媛, 高珊, 汪志凌. 口服免疫球蛋白对轮状病毒肠炎患儿肠道SIgA分泌的影响. 四川大学学报(医学版) 2015; 46: 71-74
- 2 陈晓霞. 益生菌和免疫球蛋白治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效对比. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 736-739
- 3 王红连. 利水健脾解毒汤灌肠联合酪酸梭菌活菌散治疗婴幼儿轮状病毒肠炎疗效观察. 中国微生态学杂志 2015; 27: 577-580
- 4 沈晓明, 王卫平. 儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 25
- 5 张飞. 酪酸梭菌活菌散治疗小儿轮状病毒性肠炎的疗效观察. 山西医药杂志 2015; 44: 2437-2439
- 6 张梅. 葛根黄芩黄连汤对轮状病毒肠炎患儿临床症状及免疫功能的影响. 现代中西医结合杂志 2016; 25: 3617-3619
- 7 Kumar De U, Mukherjee R, Nandi S, Patel BH, Dimri U, Ravishankar C, Verma AK. Alterations in oxidant/antioxidant balance, high-mobility group box 1 protein and acute phase response in cross-bred suckling piglets suffering from rotaviral enteritis. *Trop Anim Health Prod* 2014; 46: 1127-1133 [PMID: 24848720 DOI: 10.1007/s11250-014-0616-3]
- 8 Louge Uriarte EL, Badaracco A, Matthijnsens J, Zeller M, Heylen E, Manazza J, Miño S, Van Ranst M, Odeón A, Parreño V. The first caprine rotavirus detected in Argentina displays genomic features resembling virus strains infecting members of the Bovidae and Camelidae. *Vet Microbiol* 2014; 171: 189-197 [PMID: 24742949 DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.03.013]
- 9 冯伊利, 金蓓娇, 李成军. 免疫球蛋白对小儿轮状病毒性肠炎的疗效研究. 中国妇幼健康研究 2016; 27: 1373-1375
- 10 贺时飞, 张颖, 贺建军. 抗轮状病毒鸡卵黄免疫球蛋白治疗小儿轮状病毒肠炎临床观察. 儿科药科学杂志 2016; 22: 26-29
- 11 宋代平, 余莉. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎疗效观察. 海南医学 2016; 27: 4042-4044
- 12 蒋圣灿, 孙颖, 汪丹红, 陈玲玲, 王灵华, 管敏昌, 吴新. 口服酪酸梭菌活菌片联合小儿速泻停颗粒治疗轮状病毒肠炎的效果观察. 中国医药 2016; 11: 90-93
- 13 李素义. 蒙脱石散联合酪酸梭菌活菌散治疗病毒性肠炎疗效观察. 山西医药杂志 2016; 45: 1216-1217
- 14 任晓侠, 杨洪彬, 方莹. 小儿轮状病毒肠炎100例不同药物治疗效果对比. 陕西医学杂志 2014; 43: 1130-1133
- 15 周玲, 潘家华. 百倍宁治疗婴幼儿轮状病毒感染腹泻疗效观察. 安徽医药 2011; 15: 91-92

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





# 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果

俞文芹, 宣宁昕

俞文芹, 宣宁昕, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科  
浙江省杭州市 310005

俞文芹, 药师, 主要从事药理学方向的研究.

作者贡献分布: 课题的设计与研究过程由俞文芹负责; 试剂的提供、数据分析及论文写作由宣宁昕完成.

通讯作者: 俞文芹, 药师, 310005, 浙江省杭州市莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院药剂科.

drhujing@163.com

电话: 0571-88393542

收稿日期: 2017-07-20

修回日期: 2017-08-26

接受日期: 2017-09-04

在线出版日期: 2017-09-28

## Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome

Wen-Qin Yu, Ning-Xin Xuan

Wen-Qin Yu, Ning-Xin Xuan, Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Wen-Qin Yu, Pharmacist, Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 219 Moganshan Road, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. drhujing@163.com

Received: 2017-07-20

Revised: 2017-08-26

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-09-28

## Abstract

### AIM

To assess the clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome.

### METHODS

Ninety-six patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome treated from September 2015 to September 2016 at our hospital were randomly divided into a control group and an experimental group. The control group was treated with trimebutine maleate dispersible tablets alone, and the experimental group was treated with trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000. The treatment lasted 4 wk. The effective rate, symptom scores (abdominal pain, insomnia, etc.), adverse reactions, and recurrence rate were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate was significantly higher in the experimental group than in the control group (93.75% vs 79.17%,  $P < 0.05$ ). The rate of adverse reactions was significantly lower in the experimental group than in the control group (8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ ). The recurrence rate was also significantly lower in the experimental group than in the control group (4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ ).

### CONCLUSION

Trimebutine maleate dispersible tablets

## 背景资料

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)是一种肠道功能紊乱性疾病。由于患者发病的病因多样,且临床表现以腹痛、腹胀、大便秘结改变等为主,因此严重影响患者的预后。

## 同行评议者

任路, 教授, 辽宁中医药大学学科发展规划处; 谭周进, 教授, 湖南中医药大学; 徐庆, 教授, 桂林医学院药理教研室

#### ■ 研发前沿

目前对于IBS-C尚未有确切的治疗方式, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大。

combined with polyethylene glycol 4000 powder in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome can significantly improve patients' clinical symptoms and clinical curative effect and is associated with lower rates of adverse reactions and recurrence.

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

Key Words: Polyethylene glycol 4000 powder; Trimebutine maleate dispersible tablets; Constipation-predominant irritable bowel syndrome; Clinical curative effect

Yu WQ, Xuan NX. Clinical effects of trimebutine maleate dispersible tablets combined with polyethylene glycol 4000 powder in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(27): 2491-2494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2491>

## 摘要

### 目的

探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)临床疗效。

### 方法

选取2015-09/2016-09浙江中医药大学附属第三医院收治的96例IBS-C患者, 采取随机数表法将患者分成对照组和实验组; 对照组患者采用马来酸曲美布汀分散片进行治疗, 实验组患者采用马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散进行治疗; 治疗4 wk后, 比较两组患者的疗效、不良反应以及复发率。

### 结果

实验组患者的总有效率高于对照组(93.75% vs 79.17%,  $P < 0.05$ ); 实验组和对照组不良反应的总发生率比较, 差异不具有统计学意义(8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ ); 实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组复发率低于对照组(4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ )。

### 结论

马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C能够显著改善患者单项临床症状, 临床疗效显著, 安全性较高, 复发率较低, 值得临床推广。

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

关键词: 聚乙二醇4000散; 马来酸曲美布汀分散片; 便秘型肠易激综合征; 临床疗效

**核心提要:** 马来酸曲美布汀分散片是一种胃肠道动力调节剂, 其能够调节胃肠运动节律, 对肠道运动显示亢进或抑制的双重调节作用; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其具有渗透作用, 能够提高粪便质量, 进而可诱发肌源性的蠕动。本文探究两药(马来酸曲美布汀分散片、聚乙二醇4000散)联合治疗便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)临床疗效, 旨在为临床治疗IBS-C患者提供相应的经验和建议。

俞文芹, 宣宁昕. 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的临床效果. *世界华人消化杂志* 2017; 25(27): 2491-2494 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i27/2491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i27.2491>

## 0 引言

便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)是一种肠道功能紊乱性疾病。由于患者发病的病因多样, 且临床表现以腹痛、腹胀、大便秘结改变等为主, 因此严重影响患者的预后<sup>[1,2]</sup>。目前对于IBS-C尚未有确切的治疗方式, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大。马来酸曲美布汀分散片能够调节胃运动, 且能够直接作用消化道平滑肌<sup>[3]</sup>; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其能够将水分保留在结肠腔内, 使粪便软化<sup>[4,5]</sup>。本文探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C的疗效, 旨在为该病患者提供帮助, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2015-09/2016-09浙江中医药大学附属第三医院收治的96例IBS-C患者, 其中男51例, 女45例, 年龄23-75岁, 平均年龄56.65岁±5.64岁; 采取随机数表法将患者分成对照组和实验组。对照组: 共48例, 其中男25例, 女23例, 年龄23-75岁, 平均年龄56.45岁±5.62岁; 实验组: 共48例, 其中男26例, 女22例, 年龄24-75岁, 平均年龄56.95岁±5.43岁。药物: 马

#### ■ 相关报道

张强等学者曾报道肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)的临床疗效, 得出肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗IBS-D患者可明显改善临床症状, 提高临床疗效的结论。

表 1 2组患者在治疗4 wk后的临床疗效比较 ( $n = 48$ )

分组	痊愈	显效	有效	无效	总有效率 $n(\%)$
实验组	11	24	10	3	45(93.75) <sup>a</sup>
对照组	7	15	16	10	38(79.17)

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组.表 2 2组患者在治疗过程的不良反应数据比较 ( $n = 48$ )

分组	口干舌燥	皮疹	总发生率(%)
实验组	2	2	8.33
对照组	3	2	10.42
$\chi^2$ 值	—	—	1.027
$P$ 值	—	—	0.184

来酸曲美布汀分散片(浙江昂利康制药股份有限公司, 批号: 7T1C11, 规格: 0.1 g\*10片\*2板/盒); 聚乙二醇4000散(博福-益普生工业公司, 批号: L14907, 规格: 10 g\*10袋/盒).

## 1.2 方法

1.2.1 纳入与排除标准: 纳入标准: (1)被浙江中医药大学附属第三医院按照IBS罗马III诊断标准确诊为IBS-C患者; (2)参照胃肠疾病中医症状评分表, 依据患者中医症状被我院确诊为中、重度胃肠疾病; (3)患者自愿参加本次调查研究, 并签署同意书. 排除标准: (1)患者在交流、沟通方面有明显的障碍; (2)肾功能不健全或具有肝脏疾病的患者; (3)患者存在严重脑科类疾.

1.2.2 分组与治疗: 对照组患者给予马来酸曲美布汀分散片进行治疗, 服用方式: 口服; 服用时间: 3次/d, 0.2 g/次, 餐前服用, 持续4 wk. 实验组患者采用马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散进行治疗, 聚乙二醇4000散服用方式: 口服; 服用时间: 3次/d, 10 g/次, 餐中服用, 持续4 wk.

1.2.3 观察指标: 疗效标准<sup>[6]</sup>: (1)痊愈: 无腹胀、腹痛等症状, 大便形状正常且便次恢复正常; (2)显效: 临床症状明显缓解, 便次、便结症状明显好转; (3)有效: 上述临床症状有所好转, 便次、便结症状有所好转; (4)无效: 症状无任何改善病情甚至加重. 总有效率 = (痊愈+显效+有效)  $\times$  100%.

**统计学处理** 本次研究数据均采用统计学软件SPSS20.0进行处理. 两组患者单项症状积

分数据采用 $t$ 检验; 两组患者总有效率、不良反应数据、复发率采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

2.1 治疗4 wk后2组患者临床疗效比较 治疗4 wk后, 对照组的总有效率低于实验组, 差异具有统计学意义(79.17% vs 93.75%,  $P < 0.05$ , 表1).

2.2 2组患者在治疗过程的不良反应数据比较 数据显示, 实验组和对照组患者在治疗过程的不良反应率比较, 差异无统计学意义(8.33% vs 10.42%,  $P > 0.05$ , 表2).

2.3 2组复发率比较 实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组复发率低于对照组, 两组比较数据差异有统计学意义(4.17% vs 16.7%,  $P = 0.032$ ,  $\chi^2 = 5.457$ ).

## 3 讨论

IBS-C是多种因素综合作用导致的复杂疾病, 其病情隐匿, 病程较长, 目前尚未有最优的方式进行治疗, 因此早日寻找到及时有效的治疗方式对于IBS-C患者的意义重大<sup>[7-9]</sup>. 本文探究两药(马来酸曲美布汀分散片、聚乙二醇4000散)联合治疗IBS-C临床疗效, 旨在为临床治疗IBS-C患者提供相应的经验和建议.

便秘主要是由胃肠道动力不足, 肠道内容物被过分吸收水分而产生的, 因此治疗IBS-C应先从治疗患者的便秘入手. 实验组的总有效率高于对照组(93.75% vs 79.17%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 实验结果表明, 两者联

## ■ 创新亮点

本文探究马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散治疗IBS-C临床效果, 此前尚未有相关学者进行报道, 临床治疗方式新颖, 治疗效果显著, 值得临床推广.

## ■ 名词解释

肠易激综合征 (IBS): 是一组持续或间歇发作, 以腹痛、腹胀、排便习惯和/或大便性状改变为临床表现, 但是缺乏胃肠道结构和生化异常的肠道功能紊乱性疾病. 典型症状是与排便异常相关的腹痛、腹胀, 根据主要症状分为: 腹泻主导型、便秘主导、腹泻便秘交替型. 精神、饮食、寒冷等因素可诱使症状复发或加重.



# 同行评价

本文采用两种西药联合治疗IBS-C, 取得了一定的临床效果, 有一定的临床指导意义。

合治疗IBS-C临床疗效较为显著。实验结果与相关学者研究相似<sup>[10]</sup>。马来酸曲美布汀分散片是一种胃肠动力调节剂, 其能够调节胃肠运动节律, 对肠道运动显示亢进或抑制的双重调节作用<sup>[11,12]</sup>; 聚乙二醇4000散为高分子线性长链聚合物, 其具有渗透作用, 能够提高粪便质量, 进而可诱发肌源性的蠕动<sup>[13]</sup>, 因此两者结合使用能够润肠通便, 减少IBS-C疾病的发生, 临床疗效显著。

在本次实验中, 实验组患者在治疗过程的不良反应与对照组患者比较差异无统计学意义, 实验结果表明两者联合治疗IBS-C的安全性较高。实验组复发2例, 对照组复发8例, 实验组的复发率低于对照组(4.17% vs 16.7%), 实验结果表明, 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散联合使用能够减少患者的复发率。原因可能是两药联合使用能够改善胆碱能神经的抑制状态, 加快胃肠运动, 促进乙酰胆碱的释放<sup>[14]</sup>, 此外两者联合使用能够加速粪便在左半结肠和直肠的转运速度<sup>[15]</sup>, 因此显著改善实验组患者的临床症状, 减少不良反应的产生, 降低复发率, 值得临床推广。

总之, 马来酸曲美布汀分散片联合聚乙二醇4000散能够显著改善IBS-C患者单项临床症状, 临床疗效显著, 安全性较高, 复发率较低, 值得临床推广。

## 参考文献

- 1 杨旭, 王元钊, 叶妮, 王轶, 赵璟, 张苏闽, 方健, 周惠芬. 个体化饮食健康管理对便秘型肠易激综合征患者的临床疗效研究. 中华临床医师杂志(电子版)

- 2013; 7: 8233-8236
- 2 刘淑艳, 刘勇, 姚景艳, 孟宪红, 米丽娜, 郭晓霞. 运动训练在便秘型肠易激综合征患者中的应用. 中华现代护理杂志 2013; 19: 907-909
- 3 姜岩. 自拟运肠通腑煎剂联合马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征患者46例. 环球中医药 2016; 9: 1127-1129
- 4 张军鹏, 郭静贤, 侯大乔. 马来酸曲美布汀胶囊联合聚乙二醇4000散治疗便秘型肠易激综合征的疗效观察. 山西医药杂志 2016; 45: 2229-2231
- 5 熊莉娜, 涂艳. 氟哌噻吨美利曲辛联合聚乙二醇4000散治疗年龄大于65岁便秘型肠易激综合征临床观察. 中国医师进修杂志 2016; 39: 802-805
- 6 Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 547-552 [PMID: 9218081 DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00168.x]
- 7 陈丽萍, 刘小苹, 罗世秋, 王良瑜, 曹俊, 王红艳, 张先庚. 穴位按摩结合循证护理对IBS-C患者临床效果的研究. 国际护理学杂志 2016; 35: 341-344
- 8 赵立波, 王迎寒, 刘玉玲, 张晓峰, 董岫岩, 郭洪杰. 肠易激综合征发病机制研究进展. 河北医学 2014; 20: 1052-1054
- 9 张旭, 汤海涛. 肠易激综合征的药物治疗. 临床消化病杂志 2015; 27: 52-56
- 10 张强, 周超, 喻斌. 肠安泻愈汤联合马来酸曲美布汀胶囊治疗腹泻型肠易激综合征54例临床观察. 中医杂志 2014; 55: 225-227
- 11 陈叶青, 周国华, 周红宇, 王为, 刘树旗, 王丽姣. 文拉法辛联合马来酸曲美布汀及双歧三联活菌治疗难治性肠易激综合征的疗效观察. 中国全科医学 2011; 14: 547-549
- 12 于惠玲, 鲁素彩, 孟杰, 王阳阳, 常颖, 门路, 高蕊, 丁静. 马来酸曲美布汀联合舒肝颗粒治疗功能性消化不良的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 499-501
- 13 郑庆春, 傅海珍. 奥替溴铵联合聚乙二醇4000散剂治疗便秘型肠易激综合征效果观察. 临床消化病杂志 2016; 28: 183-184
- 14 陈伦虎, 赵华, 罗寿军. 马来酸曲美布汀联合谷维素治疗肠易激综合征的疗效观察. 西部医学 2011; 23: 2164-2165
- 15 徐斌, 陈丙学, 刘洁. 聚乙二醇4000散治疗慢性传输型便秘的临床疗效观察. 甘肃科技 2011; 27: 177-181

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



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

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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

## 1 投稿总则

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

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

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

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

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

## 2 撰稿要求

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

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

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议。

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

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

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H. pylori*不能写成HP,  $T_{1/2}$ 不能写成 $t_{1/2}$ 或 $T_{1/2}$ ,  $V_{max}$ 不能写成 $V_{max}$ ,  $\mu$ 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),  $\rho$ (密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L),  $\phi$ (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、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿酸、胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写 $r$ ; (5)自由度用希文小写 $\nu$ ; (6)样本数用英文小写 $n$ ; (7)概率用英文斜体大写 $P$ . 在统计学处理中在文字叙述时平均数 $\pm$ 标准差表示为 $\text{mean} \pm \text{SD}$ , 平均数 $\pm$ 标准误为 $\text{mean} \pm \text{SE}$ . 统计学显著性用 $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP < 0.05$ ,  $^dP < 0.01$ ; 第三套为 $^eP < 0.05$ ,  $^fP < 0.01$ 等.

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

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

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

### 3 稿件格式

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

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

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

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

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

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

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

上海交通大学医学院附属医院仁济医院,上海市消化疾病研究所。

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

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

电话: 0351-4078656 传真: 0351-4086337

收稿日期: 修回日期:

### 3.9 英文摘要

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

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

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致。

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

后应写出相应显著性检验值), 结论(全文总结, 准确无误的观点及价值)。

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

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。

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

图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 $P$ 值, 则 $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第3套为 $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ 。 $P$ 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献。期刊:序号,作者(列出全体作者),文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID和DOI编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

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

## 4 写作格式实例

### 4.1 述评写作格式实例

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

### 4.2 基础研究写作格式实例

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

### 4.3 临床研究写作格式实例

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

### 4.4 焦点论坛写作格式实例

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

### 4.5 文献综述写作格式实例

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

### 4.6 研究快报写作格式实例

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

### 4.7 临床经验写作格式实例

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

### 4.8 病例报告写作格式实例

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

## 5 投稿方式

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

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

## 6 修回稿须知

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

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

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

### 《世界华人消化杂志》编辑部

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

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



2017-01-19/21

2017年胃肠道癌症研讨会(GCS)

会议地点: 美国

联系方式: <http://gicasym.org/>

2017-01-27/30

2017年欧洲癌症大会(ECCO)

会议地点: 荷兰

联系方式: <http://www.eccocongress.org/>

2017-02-15/19

第26届亚太肝病研究协会年会(APASL)

会议地点: 中国

联系方式: <http://www.apasl2017.org/#/>

2017-03-03/06

2017年加拿大消化疾病周(CDDW)

会议地点: 加拿大

联系方式: <http://www.hepatology.ca/>

2017-03-22/25

2017年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.sages2017.org/>

2017-04-01/05

2017年美国癌症研究协会大会(AACR)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.aacr.asia/>

2017-04-19/23

第52届欧洲肝病学会年会(EASL)

会议地点: 西班牙

联系方式: <http://www.easl.eu/>

2017-05-05/09

2017年第36届欧洲放疗学与肿瘤学协会大会(ESTRO)

会议地点: 奥地利

联系方式: <http://www.estro.org/>

2017-05-06/09

2017年美国消化疾病周(DDW)

会议地点: 美国

联系方式: <http://www.ddw.org/>

2017-05-10/13

第50届欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)

会议地点: 捷克

联系方式: <http://www.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

李家平 教授  
中山大学附属第一医院肿瘤介入科

陈天武 教授  
川北医学院附属医院放射科CT与MRI室

李俊玲 主任护师  
郑州大学第二附属医院护理部

陈鑫 副主任医师  
天津医科大学总医院消化科

李玲 主任医师  
东南大学附属中大医院内分泌

褚海波 主任医师  
解放军第89医院普外中心

梁国刚 教授  
大连医科大学附属第一医院

崔立红 教授  
海军总医院消化内科

刘成海 教授  
上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所

邓安梅 教授  
长海医院临床检验诊断学

刘厚宝 主任医师  
复旦大学附属中山医院普外科

范辉 主任医师  
江苏省南通市第二人民医院消化科

刘杰民 副主任医师  
贵州省人民医院消化内科

范一宏 教授  
浙江省中医院消化科

卢宁 主任医师  
新疆军区总医院肿瘤科

高道健 副教授  
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

鲁玉辉 教授  
福建中医药大学中医学院

高峰 主任医师  
新疆维吾尔自治区人民医院

陆才德 主任医师  
宁波市医疗中心李惠利医院普外科/肝胆胰外科

高薇 副主任护师  
哈尔滨医科大学附属第一医院

孙光 副主任医师  
海南省海口市人民医院胃肠外科

郭顺林 教授  
兰州大学第一医院放射科

孙文兵 教授  
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科

姜春萌 教授  
大连医科大学附属第二医院消化内科

谭周进 教授  
湖南中医药大学医学院

蒋波涛 副主任医师  
广州中医药大学附属重庆北碚中医院消化内科

王刚 教授  
哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

黎观红 教授  
江西农业大学动物科技学院

王坚 教授  
上海交通大学医学院附属仁济医院肝胆外科

## 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

王蓉 主任医师  
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

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

王友亮 副研究员  
中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所

徐庆 教授  
桂林医学院药理教研室

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

颜兵 主治医师  
解放军总医院海南分院中西医结合临床

杨柏霖 教授  
南京中医药大学附属医院肛肠科

袁红霞 教授  
天津中医药大学

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

张艳丽 副主任医师  
中日友好医院消化内科

张志宏 副主任医师  
成都市人民医院消化内科

赵春华 副主任医师  
湖北省宜昌市夷陵医院感染性疾病科

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

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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

