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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 11 月 28 日 第 25 卷 第 33 期 (Volume 25 Number 33)

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一七年十一月二十八日 第二十五卷 第三十三期

33/2017

《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.

ISSN 1009-3079

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

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

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

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

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
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
管向东主任医师
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
田字彬教授
庹必光教授
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
王甦副教授
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
张秋瓒主任医师
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
郅敏副教授
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
蔡全贞教授
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
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
英卫东教授
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
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长淼教授
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
祝晨蘸教授

消化肿瘤学
曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘国彦教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
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
张静姝研究员
张倜主任医师
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
周建奖教授
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
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赪宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
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
任玲主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目 次 2017年11月28日 第25卷 第33期 (总第581期)

述评

基础研究

临床研究

目次

世界华人消化杂志
2017年11月28日 第25卷 第33期

文献综述

临床实践

病例报告

消 息

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 吴学东, 教授, 硕士生导师, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. 主要从事小儿外科基础与临床研究. 现任国家科技专家库、教育部学位与研究生教育评估专家库和高教研究中心专家库专家, 中华医学会医学伦理学分会委员、云南省医学会小儿外科学和全科医学分会副主任委员, 为云南省教学名师, 云南省中青年学术和技术带头人. 主持过国家自然科学基金等科研项目10项, 发表论文100余篇, 参编专著7部.

本期责任人

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

世界華人消化杂志

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 2017-11-28
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
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

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

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

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

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents Volume 25 Number 33 November 28, 2017

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 33 November 28, 2017

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

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

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2921-2928

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2921
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

难治性胃食管反流病: 现状与进展

郭梦舟, 孟立娜

郭梦舟, 孟立娜, 浙江中医药大学附属第一医院消化科 浙江省杭州市310006

孟立娜, 教授, 主任医师, 主要从事胃食管反流病的基础和临床研究.

基金项目: 浙江省科技厅公益基金资助项目, No. 2012C33038.

作者贡献分布: 本文由郭梦舟与孟立娜共同完成; 孟立娜负责审校.

通讯作者: 孟立娜, 教授, 主任医师, 310006, 浙江省杭州市上城区邮电路54号, 浙江中医药大学附属第一医院消化科. mln6713@163.com
电话: 0571-86620283

收稿日期: 2017-08-09
修回日期: 2017-08-30
接受日期: 2017-09-04
在线出版日期: 2017-11-28

Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives

Meng-Zhou Guo, Li-Na Meng

Meng-Zhou Guo, Li-Na Meng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: Public Welfare Program of Zhejiang Science and Technology Department, No. 2012C33038.

Correspondence to: Li-Na Meng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 54 Youdian Road, Shangcheng District, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China. mln6713@163.com

Received: 2017-08-09
Revised: 2017-08-30
Accepted: 2017-09-04
Published online: 2017-11-28

Abstract

Patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) who do not respond to an 8-12 wk course of acid-suppressive therapy with a proton pump inhibitor twice daily, with symptoms such as heartburn and acid reflux symptoms persisting after therapy, can be diagnosed with refractory GERD (RGERD). It is estimated that RGERD accounts for approximately 10%-40% of all GERD cases. Due to complicated causes, the clinical recognition of RGERD is insufficient. Thanks to the advances in the basic and clinical research of RGERD in recent years, there have been updated consensus guidelines on the diagnosis and treatment of RGERD in America and Asia (including China). This paper reviews the definition, epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment of RGERD.

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

Key Words: Refractory gastroesophageal reflux disease; Diagnosis; Treatment; Progress

Guo MZ, Meng LN. Refractory gastroesophageal reflux disease: Current status and perspectives. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2921-2928 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2921.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2921

摘要

难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)是指标准剂量质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)治疗8 wk后, 烧心、反酸等反流症状完全无缓解或仅部分缓解的胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD). 研究显示, RGERD发生率占GERD的10%-40%, 但病因繁复, 临床对其认识不足. 近年来, 有关RGERD的基础和临床研究不断深入, 美国、亚太和我国亦更新了RGERD诊治共识意见, 本文就RGERD流行病学、

发病机制、诊断及治疗相关进展进行述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理.

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

关键词: 难治性胃食管反流病; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)临床诊治棘手, 是消化科医生面临的一项挑战. 近年来, 随着胃食管反流检测手段的进步, 对RGERD的发病机制有了新的认识. 质子泵抑制剂仍是RGERD治疗的首选药物, 影响胃肠蠕动、减少一过性下食管括约肌松弛、降低食管高敏感、调整内脏感觉功能紊乱的治疗, 或将成为未来RGERD综合治疗的新热点. 选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向.

郭梦舟, 孟立娜. 难治性胃食管反流病: 现状与进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2921–2928 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2921.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2921

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指由胃内容物逆流引起不适症状和/或并发症的疾病, 其典型症状为烧心和反流. GERD根据内镜检查可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux oesophagitis, RO)和Barrett食管, 其中NERD是全球GERD最常见类型[1]. 目前, 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是GERD治疗的有效和主要药物, 但仍有部分人群在采用双倍剂量的PPI治疗后, GERD症状无缓解或症状改善<50%, 这类患者称为难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD). 对于RGERD目前尚无统一定义, 2016年亚太共识将难治性胃食管反流病定义为经过标准剂量PPI治疗8 wk后(足量且正确服用), GERD症状无缓解或仅部分缓解[2], 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[3]将RGERD定义为采用双倍剂量PPI治疗8-10 wk后, 烧心和/或反流等症状无明显改善. 本文就近年来RGERD诊治的现状与进展作一述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理.

1 RGERD流行病学

近年来全球RGERD的发生率呈上升趋势, 有研究[4]表明, 在GERD中, RGERD占了10%-40%. 由于各地区人群选择、PPI剂量及难治性的定义不同, 其发生率也不尽相同. 一项汇集了19项临床研究(来自北美、欧洲和澳大利亚)的综述资料[5]表明, 在非随机的初级保健试验中, PPI治疗后持续性烧心和反酸的发生率分别为17%和28%; 在随机试验中, 烧心和反酸的发生率分别为32%和28%. 研究[5]还表明女性患者更易发生RGERD, 美国较欧洲地区RGERD症状发生率更高. 在亚太地区, 来自中国的一项研究[6]显示, 用埃索美拉唑治疗至少6 mo的NERD患者, 其RGERD发生率为37.9%, Logistic回归分析发现合并肠易激综合征、焦虑及抑郁是PPI抵抗的危险因素. 除了地区因素, GERD的不同分型对PPI的治疗反应也有所区别. 一项包含4项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究, 总人数达到5796例患者的分析[7]表明, 14%-20%的患者在PPI治疗后症状仅部分缓解, NERD组较反流性食管炎(reflux oesophagitis, RO)组发生率高(19.9% *vs* 14.0%); PPI治疗后症状完全无缓解的患者人数较少, 仅为2.4%(NERD)和1.4%(RO). Lee等[8]的一项研究表明在标准剂量PPI治疗8 wk后, NERD组的RGERD症状发生率高于RO组(16.7% *vs* 6.0%). 以上研究均表明, NERD较ERD更易对PPI治疗产生抵抗性, 临床决策需充分考虑患者的内镜分型程度.

2 RGERD的发病机制

RGERD的病理生理学机制是多因素的, 目前认为, 其主要的发病机制为: 抑酸不充分、非酸反流、食管高敏感性及其他因素.

2.1 抑酸不充分 RGERD抑酸不充分的原因主要包括: (1)服用PPI剂量不足. Fass等[9]的研究表明, 采用2次/d标准剂量PPI治疗的酸反流控制率明显高于单剂量PPI治疗; (2)服药时间不当. PPI最佳服用时间为餐前30-60 min, 最好为早餐前. 相关研究[9]发现RGERD中有54%的患者服药时间不当, 分别为餐后、睡前或按需服药; (3)夜间酸突破. 在标准PPI治疗期间, 夜间(22:00-06:00)胃内pH<4.0的总时间超过60 min. 其机制尚不清楚, 可能与迷走神经张力增高、夜间壁细胞质子泵处于静息状态及质子泵更新, 逃逸PPI作用相关; (4)PPI代谢差异. CYP2C19基因多态性被认为是影响PPI血药浓度的重要因素, 强代谢型对PPI清除率高, 更易出现RGERD[10], 与CYP2C19慢代谢型相比, 快代谢型患者PPI难治风险增加(OR = 1.77, 95%CI: 1.32-2.37; *P*<0.01). 亚洲人中PPI强代谢基因型更为多见, 常导致PPI血药浓度不足而造成酸抑制不充分[11].

2.2 非酸反流 非酸反流包括弱酸反流(pH 4.0-7.0)和非酸反流(pH>7), 其导致RGERD的可能机制包括: 反流物对食管的扩张作用增强, 食管对反流物敏感性增高导致反流物对食管黏膜的损伤作用增强等[12]. RGERD

常有非酸反流存在, 在2次/d PPI治疗失败的GERD患者中, 非酸反流与症状的相关性远高于酸反流[13].

2.3 食管高敏感 由于中枢或外周食管神经元功能缺陷导致食管对各种刺激的感觉增强, 称为食管高敏感, 临床上表现为感觉异常或感觉过敏. 有研究表明, 约50%的NERD患者的酸反流在正常生理范围内, 其中一部分患者症状的产生由非酸刺激引起, 表明生理量的酸反流足以让这些患者产生烧心、反酸等症状, 提示这些患者可能对酸高度敏感[14-16]. 部分RGERD患者中, 低于正常阈值或生理性的酸反流足以让他们产生烧心、反酸症状, 可能与食管高敏感有关.

引起食管敏感的因素包括化学因素、心理因素及机械因素等. 有文献报道, 在外周神经末梢、脊髓及大脑皮层等多个水平发生的病理生理改变均可以影响、调节内脏感觉的产生[17,18].

2.4 其他因素 部分RGERD患者存在贲门失弛缓症、食管裂孔疝、胃食管交界处酸袋存在、嗜酸细胞性食管炎、功能性烧心、食管动力异常、胃排空能力低下、精神心理因素. 功能性烧心是指无病理性胃食管反流、或其他具有病理基础的动力或结构性疾病, 但反复发作的胸骨后烧灼感. 功能性烧心食管酸暴露正常, 反流事件和症状之间没有相关性, 高达2/3的功能性烧心患者有其他胃肠道症状, 最常见的是嗳气、腹胀以及餐后饱胀. 功能性烧心常因内脏高敏感性、食管蠕动障碍引起, 也可能是精神心理疾病的表现.

越来越多的研究[19-24]表明, 精神心理因素在RGERD的发生、发展中有重要的影响作用, 而RGERD的发生、发展也可诱发或加重精神心理疾患. 精神心理因素通过促肾上腺皮质释放激素介导的下丘脑-垂体-肾上腺轴激活, 导致消化道症状的产生; 焦虑和抑郁会降低GERD患者的内脏感觉阈值, 增强患者的内脏敏感性, 抑郁还可以导致全消化系的转运延迟. 近年来研究发现, 精神心理因素是通过免疫-神经-内分泌网络实现对胃肠动力及感觉的影响, GERD患者存在自主神经调节失衡, 主要表现为迷走神经活性显著降低, 交感神经活性增高. 对GERD、RGERD患者加用改善自主神经功能紊乱的药物, 有助于改善患者的症状.

值得注意的是, 2016年发表在*JAMA*杂志上的一项研究[25]对GERD的发生机制有了全新的阐述. 该研究发现12例经PPI方案治愈的严重反流性食管炎患者, 停止PPI药物治疗会带来以T淋巴细胞为主的食管炎症和不伴有表面细胞损失的基底细胞乳头状增生. 作者推断造成GERD的原因可能是由于免疫反应的损伤而非胃酸反流导致的化学性损伤, 这一结果让人们将注意力从胃酸的"烧灼"作用转向免疫反应, 炎症级联反应的发现可能成为新的治疗靶点, 该靶向治疗可能对于患有更严重或RGERD的患者有效.

3 RGERD的诊断流程及方法

对于经过严格评判PPI服药时间、依从性及调整剂量后仍疗效不佳疑似RGERD的患者, 推荐对其进行上消化道内镜检查, 了解有无嗜酸细胞性食管炎、食管裂孔疝、食管肿瘤等影响因素. 然后行pH监测明确反流类型、症状与反流的相关性、评价抑酸治疗效果, 行食管测压排除其他食管动力障碍性疾病[26].

3.1 上消化道内镜检查 内镜检查被推荐用于所有诊断为GERD经过标准PPI治疗后症状仍然持续或进展的患者. 内镜检查可以排除食管和胃的其他疾病, 除白光内镜外, 可结合放大内镜、染色内镜、共聚焦激光显微内镜等. 窄带成像(narrow band imaging, NBI)可以更清晰地观察到鳞柱状交界处的黏膜形态, 可提高食管微小病变的检出率, NBI联合白光内镜可提高GERD诊断的敏感性. 内镜检查可以发现食管裂孔疝、反流性食管炎及相关并发症如消化道狭窄、Barrett食管等, 此外, 还可以排除如嗜酸细胞性食管炎、感染或药物损伤以及贲门失弛缓症、肿瘤等非反流病因.

3.2 动态反流检测 动态反流检测是评估RGERD的另一重要手段, 是唯一能评估反流与症状相关性的检查, 为诊断GERD提供了客观证据, 包括食管pH监测、食管pH-阻抗监测和无线胶囊监测. 24 h食管pH检测和无线pH胶囊为临床最常用的动态反流检测手段, 检测前要求患者停用抗酸药物至少5 d, 可以检测酸反流(pH<4), 但对非酸反流检测意义不大. 无线pH胶囊因提高了患者的舒适性, 较24 h pH监测更易被接受, 其检测时间可延长到48 h, 发现症状——反流事件关联的概率更高.

近年来, 食管多通道腔内阻抗-pH监测(MII-PH)因可以检测到所有反流事件, 为诊断RGERD或NERD提供了新的手段, 用于GERD的诊断、难治性GERD评估及GERD手术治疗前评估(弱酸反流: 4.0<pH<7.0、非酸反流: pH>7.0), 还能辨别气体、液体、气液混合反流, 能够提高临床对胃食管反流病的诊断. PPI停药后(off PPI)的MII-PH监测有助于鉴别功能性烧心与NERD; 在患者服用抑酸药物情况下(on PPI), MII-PH仍可以检测症状—反流事件, 可检测到非酸反流, 并可以判断PPI疗效. 但对于尚未确诊GERD以及考虑行手术治疗的NERD患者, 要求停用PPI后再行此检查.

对于内镜检查阴性的人群, 动态反流检测可用于评估GERD症状与反流是否相关. 如24 h pH-阻抗监

测症状与反流之间没有相关的证据, 且PPI试验阴性, 则可排除胃食管反流, 诊为功能性烧心. 研究[27]发现, 21%-40%的RGERD患者存在功能性烧心.

3.3 *高分辨率食管动态测压* 高分辨率食管测压系统采用36通道固态电极, 能对全食管的收缩功能进行实时同步监测. 相较传统二维曲线图, 三维空间图像能更清晰的描述食管运动功能, 该系统可静态和动态观察被测部位的动力学变化, 显示食管上、下括约肌压力和食管体部压力, 反映食管传送和清除内容物的能力及胃食管交界处的屏障功能. 2013年美国GERD指南推荐将食管测压用于术前评估, 但不用于GERD诊断[28]. 通过食管测压可以对下食管括约肌定位, 有利于准确放置食管反流监测导管; 在进行抗反流手术前可以排除其他食管动力障碍性疾病, 如贲门失弛缓症及硬皮病引起的严重食管动力低下等. 因此, 食管测压在临床上有利于评估食管功能. 对于部分难治性GERD患者, 其病因除了反流相关因素之外, 还包括非反流相关因素, 主要为食管运动障碍综合征(如贲门失弛缓症、硬皮病、胡桃夹食管、食管弥漫性痉挛、食管裂孔疝等)及其他食管炎(如嗜酸细胞性食管炎). 对于考虑行手术治疗的RGERD患者, 术前须行该项检查.

最新的GERD研究进展提供了一些新的诊断方法, 如研究者发现可以利用食管基底细胞层增厚的位置以及总上皮厚度来诊断GERD, 但是否适用于RGERD的诊断仍待进一步探索[29].

4 RGERD治疗策略

RGERD治疗目标与GERD一样, 主要是缓解症状, 治愈食管炎, 维持缓解, 提高生活质量, 预防复发和并发症的发生.

4.1 *调整生活方式* 不良生活方式是RGERD的重要诱因, 生活方式的调整是治疗RGERD的第一步, 有助于RGERD症状的控制. 一项包含35项临床研究的综述[30]结论指出减重和抬高床头有利于控制GERD相关症状, 戒烟的有效性则尚不明确. 另外一项参与人数高达29610例的前瞻性研究[31]表明, 减重不仅有利于控制GERD相关症状, 还有助于提高抗反流药物的有效性. 此外, 饮食调整在GERD管理上也起着重要作用, 已知某些食物例如柑橘、酒、碳酸饮料可以诱发或加剧GERD症状, 脂肪、油炸食品和饮料等会触发反流, 此外, 通过遵循特定膳食可以减轻反流症状[32]. 对夜间反流明显者, 抬高床头是减轻食管酸暴露的有效手段.

4.2 *药物治疗*

4.2.1 *优化PPI治疗*: 包括调整剂量、给药时间、更换PPI、提高依从性, 注意夜间酸突破等. PPI目前仍然是RGERD患者的主要及首选治疗药物. 抑酸类药物可以通过抑制胃酸分泌来降低反流物的酸度, 减少其对食管黏膜的刺激, 治疗中要调查患者用药依从性, 并优化剂量和给药方式. PPI剂量加倍、更换不同种类PPI及联合其他类型药物可能是提高疗效的重要途径. 一项汇集10个RCT研究的Meta分析[33]显示, 在8 wk的标准剂量治疗后, 埃索美拉唑较其他类PPI可以将RO的治愈率提高5%; 但另一项Meta分析[34]并未发现埃索美拉唑相较其他PPI的治疗优势, 因此不同PPI制剂之间的疗效差异目前尚无明确定论. 已有研究[8]结论显示增加至双倍剂量单次或2次/d服用可改善20%-26% RGERD患者的症状. 此外, CYP2C19基因多态性被认为是影响PPI血药浓度的重要因素, 强代谢型对PPI清除率高, 常导致PPI血药浓度不高而抑酸不充分, 更易发展为RGERD, 且不同类型PPI受CYP2C19影响程度也不尽相同, 有研究指出, 在兰索拉唑、奥美拉唑及雷贝拉唑三种药物中, 强代谢型对雷贝拉唑影响最小[35]; 也有研究表明在强代谢型基因中, 埃索美拉唑2次/d服用较其他PPI(兰索拉唑、奥美拉唑和雷贝拉唑)能获得更充分的酸抑制[36]. Fass等[37]报道右旋兰索拉唑治疗RGERD对1次/d PPI治疗失败的患者有效, 但有待进一步验证. 虽然药代动力学对PPI的代谢有一定影响, 但临床上PPI的选择还是要充分考虑价格、给药方便性、临床疗效、不良反应等多重因素.

4.2.2 *减少夜间酸突破*: 夜间酸突破患者可加用H_2-RA类药物, 睡前给予, 但由于其快速的抗药性, 仅短期使用有效[38,39].

4.2.3 *促动力药*: 促动力药(如多潘立酮、莫沙必利、伊托必利等)可用于RGERD的治疗. 研究显示, 促动力药能增加LES压力、促进胃排空、刺激食管蠕动及增强食管收缩幅度, 改善食管清除酸能力, 如莫沙必利可提高PPI对于GERD伴有食管蠕动功能障碍患者的疗效[40,41]; 伊托必利联合兰索拉唑较兰索单药更能改善咽喉反流人群的反流和癔球症[42]. 但目前尚未研制出有效的靶点药物, 一般不单独用药, 多与抑酸剂联合使用.

4.2.4 *反流抑制剂*: 若反流监测提示RGERD患者仍存在与症状相关的酸反流, 可抗一过性下食管括约肌松弛(transit lower esophageal sphincter relaxation, TLESR)治疗. TLESR是GERD治疗的潜在标靶, γ-氨基丁酸β受体激动剂巴氯芬可通过增加食管下段括约肌基础压, 加速胃排空, 降低TLESR的发生率, 减少24 h反流事件, 明显改善PPI治疗无效的反流症状, 但因其能通过血脑屏障, 引起中枢不良反应, 临床应用受到一定限制[43]. 近期研究还发现海藻酸盐可抑制酸袋形

成, 减少酸反流[44].

4.2.5 *神经调节剂*: 三环类抗抑郁药和五羟色胺再摄取抑制剂可降低食管敏感性, 但目前的试验仅说明了SSRIs对GERD潜在的治疗效果, 仍需要进一步研究准确分析患者的反流参数、焦虑或抑郁状态及内脏高敏感[45]. 部分对PPI治疗失败的RGERD患者还需要心理评估和治疗, 但此类研究纳入样本量较少, 仍有待大样本的临床研究加以证实.

4.3 *内镜及手术治疗* 结合美国内镜外科医师协会工作指南和中国胃食管反流病专家共识意见(2014), GERD手术指征为: 对PPI有良好应答, 但需要长期服药的GERD患者; 自愿接受外科治疗者; 并发BE及重症食管炎的GERD者; 伴有哮喘、嘶哑、咳嗽、胸痛以及误咽等非典型症状, 或经24 h pH监测证明有中、重度反流者; 测压排除食管动力异常, 合并食管裂孔疝、吞咽困难等并发症者. 抗反流手术通过重建胃食管交界处的抗反流屏障降低反流时间、频率、反流量和高度等, 只要任何一个反流参数改善, 其相应反流症状就会有所缓解, 从发病机制上消除反流. 需注意的是, 只有抗酸治疗有效的患者手术治疗才有效. 手术的目的是降低酸反流, 起到类似抑酸药的作用, 术前须审慎选择患者. 抗反流手术是一种安全、有效的方法, 可作为PPI治疗有效但须长期服药患者的另一种治疗选择.

4.3.1 *经腹腔镜Nissen胃底折叠术*: 经腹腔镜Nissen胃底折叠术是治疗GERD的标准术式, 存在食管酸暴露异常的患者手术效果较好. Nissen胃底折叠术围绕远端食管行360°胃底折叠, 能改善酸和弱酸反流, 术后有较高的症状缓解率, 约75%左右. 但研究数据显示对PPI反应不良的患者抗反流术后症状改善不显著的风险较大, 提示RGERD是影响抗反流手术疗效的重要因素, 因此, 拟行手术前应严格选择获益人群, 否则会影响术后患者的生活质量[46].

4.3.2 *磁珠Link抗反流术*: 腹腔镜手术植入磁珠Link抗反流治疗GERD, 于2012年由FDA批准应用. 将磁珠Link置入患者食管下段LES的位置, 磁珠之间的磁性吸引力有助于LES的关闭以阻止胃液反流, 但不会影响吞咽活动或嗳气. 有研究显示磁珠Link较腹腔镜Nissen胃底折叠术更能改善RGERD患者的嗳气、腹胀症状, 且反流症状及pH的控制结果相似[47]. 初步的研究结果显示在2年的随访中绝大多数患者PPI药物的摄入量减少, 同时反流性食管炎的发生率从40%下降到11%. 最主要的手术并发症是吞咽困难, 但到目前为止还没有该术式与胃底折叠术的随机对照试验. 因此, 是否能替代传统的胃底折叠术还有待进一步研究.

总体而言, 手术疗效与长期药物治疗相当, 有经验的外科医生实施手术则安全性更高.

4.3.3 *内镜下治疗*: 由于传统抗反流手术创伤或不良反应较大, 所以近年来涌现了多项镜下或微创手术修复抗反流屏障. 内镜下治疗包括Stretta射频治疗、内镜下注射/植入技术、内镜下缝合治疗等, 其中射频治疗和经口不切开胃底折叠术是近年来研究的热点. 胃镜下Stretta射频技术在2000年FDA批准用于治疗GERD, 应用特殊的经口球囊导管系统向食管下括约肌(low esophageal sphincter, LES)及贲门提供射频能量, 其机制主要通过热能引起组织破坏、增生、重构, 从而增加LES厚度和压力; 同时通过阻断神经通路, 减少TLESR, 减少胃食管反流. Stretta具有操作简单、微创, 安全、有效, 不良反应少、恢复快等特点, 易于被患者接受, 为临床上药物疗效不理想的患者提供了新的微创治疗方法. 近期一项纳入28项研究(包括4项RCT, 23项队列研究和1项注册研究)的系统回顾和Meta分析的结果显示, Stretta明显改善GERD患者健康相关的生活质量和烧心症状, 有51%的患者在Stretta治疗后可停止使用PPI. 此外, Stretta使糜烂性食管炎的发生率降低24%, 并能有效减少食管酸暴露, 然而, Stretta对LES基础压的改善没有达到统计学意义. 在不良事件方面, 腹腔镜下胃底折叠术为7.18%, Stretta仅有0.93%, 小糜烂和黏膜撕裂是Stretta最常见的不良事件(<1%). 这项研究涉及2468例接受Stretta治疗的患者, 随访时间跨度长达10年, 表明Stretta是一项安全有效的治疗GERD的方法[48]. 但这些抗反流手术的长期安全性和有效性仍待更多数据证实, 目前除Stretta外, 美国ACG 2013年胃食管反流病诊断和处理指南、我国胃食管反流病专家共识意见(2014)及胃食管反流病亚太共识意见(2016)都不推荐其他内镜下治疗作为药物治疗或传统手术的替代治疗.

4.4 *中医中药* 针灸、中医药的应用亦为RGERD治疗提供了有效的途径. Dickman等[49]的研究表明, 双倍剂量的PPIs联合针灸治疗单倍剂量失败的患者, 较单用双倍剂量的PPI能更好地控制反流. 国内也有不少文献报道, 针刺治疗GERD取得良好疗效, 一些研究证实了针灸不仅可以抑制胃酸分泌, 对胃食管平滑肌还具有良性调节作用, 配合中药治疗有保护胃、食管黏膜屏障, 增加食管抗反流, 促进胃排空的作用. 我们近期研究发现采用体表穴位电刺激足三里、内关穴可减少RGERD患者的弱酸反流, 改善患者症状, 提高生活质量, 与PPI联用则效果更佳[50].

5 结论

近年来, 随着胃食管反流检测手段的进步, 对RGERD

的发病机制有了新的认识; 对PPI和胃肠动力药物长期使用所带来的不良反应的关注, 推动了RGERD手术治疗的不断发展. 但对于各种治疗方式的选择, 应进行更多的临床观察和研究, 才能得出结论.

目前, PPI仍是RGERD治疗的首选药物, 对PPI治疗有效但需要长期服药的患者, 抗反流手术是另一种治疗选择, 但须重视手术及内镜下治疗的长期疗效及潜在并发症. 未来, 影响胃肠蠕动、减少TLESR、降低食管高敏感, 调整内脏感觉功能紊乱的治疗, 如新的药物、膈肌生物反馈、胃电起博、心理干预及体表穴位电刺激等, 或将成为RGERD综合治疗的新热点. RGERD是一种慢性复发性疾病, 根据患者情况选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向.

文章亮点

背景资料

近年来全球难治性胃食管反流病(refractory gastroesophageal reflux disease, RGERD)发病率呈逐渐升高的趋势, 因其使患者反复就医、疗效不佳、花费巨大而严重影响患者的健康和生活质量. RGERD的定义目前尚无统一定论, 随着胃食管返流检测手段的进步, 对RGERD的发病机制有了新的认识, 本文对RGERD现状及进展进行述评, 旨在提高临床对RGERD的认识和管理.

研究前沿

对RGERD定义、流行病学、发病机制、诊断流程及治疗相关进展的关注及规范化处理有助于分析每例RGERD患者的病因, 从而采取个体化合理治疗措施, 提高治疗的有效率.

创新盘点

本文就近年来RGERD诊断、治疗等方面的研究进展进行简要述评, 提示应规范RGERD的定义, 明确每例患者的病因, 多学科合作制定个体化治疗措施.

应用要点

严格筛查诊断RGERD人群, 根据患者情况选择合适的个体化治疗和分级管理方案将是今后的研究方向.

同行评价

本文立题新颖, 对RGERD定义、流行病学、发病机制、诊断流程及治疗相关进展进行了全面的总结和综述, 内容充实, 有一定的参考价值.

同行评议者

方秀才, 教授, 主任医师, 北京协和医学院消化内科; 吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 陈龙奇, 主任医师, 四川大学华西医院; 褚传莲, 副教授, 副主任医师, 山东大学附属济南市中心医院消化内科

6 参考文献

1 Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, Ottonello A, Marabotto E, Bodini G, Savarino V. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1-9 [PMID: 27862680 DOI: 10.1111/dote.12511]

2 Fock KM, Talley N, Goh KL, Sugano K, Katelaris P, Holtmann G, Pandolfino JE, Sharma P, Ang TL, Hongo M, Wu J, Chen M, Choi MG, Law NM, Sheu BS, Zhang J, Ho KY, Sollano J, Rani AA, Kositchaiwat C, Bhatia S. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1402-1415 [PMID: 27261337 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311715]

3 中华医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管返流病专家共识意见. 中华消化杂志 2014: 34: 649-661 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.10.001]

4 Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354 [PMID: 22684483 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897]

5 El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 720-737 [PMID: 20662774 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x]

6 Niu XP, Yu BP, Wang YD, Han Z, Liu SF, He CY, Zhang GZ, Wu WC. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3124-3129 [PMID: 23716993 DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3124]

7 Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis - a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 635-643 [PMID: 22860764 DOI: 10.1111/apt.12007]

8 Lee ES, Kim N, Lee SH, Park YS, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Comparison of risk factors and clinical responses to proton pump inhibitors in patients with erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 154-164 [PMID: 19392871 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04021.x]

9 Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, Kovacs TO. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1595-1603 [PMID: 11121907 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00882.x]

10 Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, Lascewski DP. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1473-1477 [PMID: 16669962 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02911.x]

11 Furuta T, Sugimoto M, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Ikuma M, Shirai N, Watanabe H, Umemura K, Kimura M, Hishida A. CYP2C19 genotype is associated with symptomatic recurrence of GERD during maintenance therapy with low-dose lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol*

2009; 65: 693-698 [PMID: 19259653 DOI: 10.1007/s00228-009-0628-5]
12 刘劲松. 难治性胃食管返流病. 中华消化杂志 2016; 36: 289-291 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.05.001]
13 Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402 [PMID: 16556669 DOI: 10.1136/gut.2005.087668]
14 Chung SJ, Kim SG, Jung HC, Song IS, Kim JS. [Clinical practice patterns of gastroenterologists for initial and maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease: a nationwide online survey in Korea]. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 364-370 [PMID: 20026890 DOI: 10.4166/kjg.2009.54.6.364]
15 Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, Kurosawa A, Asaoka D, Terai T, Ohkusa T, Sato N. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 891-895 [PMID: 17063106 DOI: 10.1097/01.mcg.0000225673.76475.9d]
16 Miwa H, Minoo T, Hojo M, Yaginuma R, Nagahara A, Kawabe M, Ohkawa A, Asaoka D, Kurosawa A, Ohkusa T, Sato N. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 1: 112-117 [PMID: 15298616 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01990.x]
17 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060]
18 Collins S. Putative therapeutic targets in the treatment of visceral hyperalgesia. *Gut* 2004; 53 Suppl 2: ii19-ii21 [PMID: 14960554 DOI: 10.1136/gut.2003.033456]
19 Cadiot G, Delaage PH, Fabry C, Soufflet C, Barthélemy P. Sleep disturbances associated with gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and impact of treatment in French primary care patients. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 784-787 [PMID: 21752736 DOI: 10.1016/j.dld.2011.06.004]
20 Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 21-43 [PMID: 21333899 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.12.004]
21 郝坤艳, 姜柳琴, 李学良, 林琳, 王美峰, 王一琳. 胃食管反流病反流症状程度及相关因素的临床分析. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 459-461 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2011.08.012]
22 Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 253-258 [PMID: 19019016 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01203.x]
23 Nojkov B, Rubenstein JH, Adlis SA, Shaw MJ, Saad R, Rai J, Weinman B, Chey WD. The influence of co-morbid IBS and psychological distress on outcomes and quality of life following PPI therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 473-482 [PMID: 18194508 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03596.x]
24 Thompson SK, Cai W, Jamieson GG, Zhang AY, Myers JC, Parr ZE, Watson DI, Persson J, Holtmann G, Devitt PG. Recurrent symptoms after fundoplication with a negative pH study--recurrent reflux or functional heartburn? *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 54-60 [PMID: 18712573 DOI: 10.1007/s11605-008-0653-1]
25 Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, Castell DO, Genta RM, Souza RF, Spechler SJ. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA* 2016; 315: 2104-2112 [PMID: 27187303 DOI: 10.1001/jama.2016.5657]
26 Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 281-294 [PMID: 27075264 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.50]
27 Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-547 [PMID: 21376679 DOI: 10.1016/j.dld.2011.01.016]
28 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328; quiz 329 [PMID: 23419381 DOI: 10.1038/ajg.2012.444]
29 Vieth M, Mastracci L, Vakil N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1544-1551.e1 [PMID: 27374007 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.018]
30 Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-971 [PMID: 16682569 DOI: 10.1001/archinte.166.9.965]
31 Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 376-382 [PMID: 23358462 DOI: 10.1038/ajg.2012.466]
32 Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, Chen MH, Choi MG, Melo AC, Fock KM, Ford A, Hongo M, Khan A, Lazebnik L, Lindberg G, Lizarzabal M, Myint T, Moraes-Filho JP, Salis G, Lin JT, Vaidya R, Abdo A, LeMair A; Review Team:. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 467-478 [PMID: 28591069 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000854]
33 Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452-1458 [PMID: 17162239 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.013]
34 McDonagh MS, Carson S, Thakurta S. Drug Class Review: Proton Pump Inhibitors: Final Report Update 5. Oregon Health & Science University, 2009 [PMID: 21089251]
35 Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1073-1078 [PMID: 24996380 DOI: 10.1007/s00228-014-1713-y]
36 Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Iwaizumi M, Yamada T, Osawa S, Sugimoto K, Umemura K, Miyajima H, Furuta T. Twice-daily dosing of esomeprazole effectively inhibits acid secretion in CYP2C19 rapid metabolisers compared with twice-daily omeprazole, rabeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1129-1137 [PMID: 24099474 DOI: 10.1111/apt.12492]
37 Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive

reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1261-1272 [PMID: 19392864 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04013.x]

38 Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004275 [PMID: 19821323 DOI: 10.1002/14651858.CD004275.pub3]

39 Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002; 122: 625-632 [PMID: 11874994 DOI: 10.1053/gast.2002.31876]

40 Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1035-1041 [PMID: 23053900 DOI: 10.1007/s10620-012-2430-y]

41 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Tanaka Y, Kawami N, Gudis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413-421 [PMID: 19997942 DOI: 10.1007/s00535-009-0173-0]

42 Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1385-1390 [PMID: 23292040 DOI: 10.1007/s00405-012-2341-8]

43 Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux--a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1036-1044 [PMID: 22428773 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05068.x]

44 Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1585-1591; quiz e90 [PMID: 23669304 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.046]

45 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, Bredenoord AJ. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251-259.e1 [PMID: 24997325 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.06.025]

46 Lundell L, Bell M, Ruth M. Systematic review: laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 804-813 [PMID: 24574753 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.804]

47 Reynolds JL, Zehetner J, Bildzukewicz N, Katkhouda N, Dandekar G, Lipham JC. Magnetic sphincter augmentation with the LINX device for gastroesophageal reflux disease after U.S. Food and Drug Administration approval. *Am Surg* 2014; 80: 1034-1038 [PMID: 25264655]

48 Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2017 Feb 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28233093 DOI: 10.1007/s00464-017-5431-2]

49 Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1333-1344 [PMID: 17875198 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03520.x]

50 Meng LN, Chen S, Chen JD, Jin HF, Lu B. Effects of Transcutaneous Electrical Acustimulation on Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 8246171 [PMID: 27648103 DOI: 10.1155/2016/8246171]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2929-2937

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2929

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

述评 EDITORIAL

代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科 上海市 200092

汤朝晖, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝内胆管癌分子机制及脂代谢的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81772521.

作者贡献分布: 本文综述由魏妙艳完成; 汤朝晖与全志伟负责审校.

通讯作者: 汤朝晖, 教授, 200092, 上海市杨浦区控江路1665号, 上海交通大学医学院附属新华医院普外科. tangzhaohui@xinhuamed.com.cn
电话: 021-25076905

收稿日期: 2017-08-15
修回日期: 2017-09-06
接受日期: 2017-09-10
在线出版日期: 2017-11-28

Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment

Miao-Yan Wei, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan

Miao-Yan Wei, Zhao-Hui Tang, Zhi-Wei Quan, Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81772521.

Correspondence to: Zhao-Hui Tang, Professor, Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 1665 Kongjiang Road, Yangpu District, Shanghai 200092, China. tangzhaohui@xinhuamed.com.cn

Received: 2017-08-15
Revised: 2017-09-06
Accepted: 2017-09-10
Published online: 2017-11-28

Abstract

Recent studies demonstrated that metabolism plays an important role in the pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC). The mechanisms of several metabolic enzymes associated with ICC, including pyruvate kinase M2 (PKM2), thymidine synthase (TS), thymidine phosphorylase (TP), dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), isocitric acid dehydrogenase 1/2 (IDH1/2), and cyclo-oxygenase-2 (COX-2), have been gradually clarified and hopefully transformed into clinical application in the future. Besides, ICC patients always have concomitant abnormal lipid metabolism, which has attracted the attention of clinicians and researchers. Metabolites in serum and bile have potential diagnostic utility, which has yet to be verified by prospective clinical research. ^{18}F-FDG PET/CT based on metabolism presents application value in many aspects of ICC, such as diagnosis, staging, evaluation of therapeutic effect, and monitoring prognosis. In this article, we review the recent progress in the understanding of the role of metabolism in ICC from both basic and clinical perspectives, with an aim to highlight the further research directions and accelerate the clinical transformation.

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

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Metabolism; Isocitric acid dehydrogenase; Diagnosis; Therapy

Wei MY, Tang ZH, Quan ZW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Role of metabolism in pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2929-2937 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2929.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2929

摘要

近年研究发现, 代谢在肝内胆管癌(intrahepatic

cholangiocarcinoma, ICC)的发病机制及临床诊治应用中起着重要作用. 多种重要的ICC代谢相关酶类, 包括丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)、胸苷酸合成酶(thymidine synthase, TS)、胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)和二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)、异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitric acid dehydrogenase 1/2, IDH1/2)及环氧化酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)的作用机制逐渐阐明并有望转化应用于临床. 此外, 此类患者常伴脂代谢异常的特征得到了临床医生和基础研究人员的重视; 血清、胆汁代谢产物的潜在诊断效用有待前瞻性临床研究以确证; 基于代谢的^{18}F-FDG PET/CT在未来可能对ICC的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面具有应用价值. 本文就代谢在ICC基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以便发现并确定进一步的研究方向, 加速临床转化.

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

关键词: 肝内胆管癌; 代谢; 异柠檬酸脱氢酶; 诊断; 治疗

核心提要: 本文着重介绍了代谢在肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)发生、发展中的作用机制及临床诊治应用进展, 包括多种重要的代谢相关酶类, 如异柠檬酸脱氢酶1/2(isocitric acid dehydrogenase 1/2, IDH1/2)等; 血清、胆汁代谢产物的诊断效能和研究前景; 基于代谢的18F-FDG PET/CT对ICC诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面的应用价值.

魏妙艳, 汤朝晖, 全志伟. 代谢在肝内胆管癌发病机制及临床诊治中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2929-2937 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2929.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2929

0 引言

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是起源于肝内二级胆管及其分支上皮的原发性恶性肿瘤, 具有发病隐匿、发展快、复发率高、转移早、预后差的特点, 手术切除率低, 放化疗不敏感. 多数发现即晚期, 仅有10%-15%的患者可行根治性手术切除治愈[1]. 传统的医疗模式未认识、重视ICC的异质性及其可能存在的分子亚型, 而采用粗放的治疗方案是造成疗效不佳的原因之一. 目前针对ICC发生进展的分子机制的探索和理解仍十分有限, 主要集中在信号通路和参与信号通路的驱动因子, 但尚未明确参与致癌机制的经典环路. 近年来研发的特异性靶向药物虽然毒性较小, 但其适用范围相对狭窄, 临床应用效果差. 靶向治疗失败的主要原因在于大部分癌细胞有多位点基因突变、异常或存在肿瘤内异质性, 针对某个特定基因分子的靶向治疗在多数情况下并不能有效杀灭肿瘤细胞. 因此, 探索肿瘤细胞中普遍存在但又异于正常细胞的生物学特性, 并针对性进行有效干预, 是提高肿瘤治疗疗效的关键, 其中细胞代谢的改变是肿瘤的重要特征之一, 其与肿瘤的发生发展互为因果, 已吸引众多学者的密切关注[2,3].

代谢产物是基因表达的最终产物, 代谢组学作为基因组学和蛋白质组学的补充, 目前已广泛应用于疾病诊断、探索发病机制、研究药物作用机制及寻找新药作用靶点等多个领域. 随着肿瘤代谢分子生物学研究的不断深入以及代谢组学技术平台的发展, 研究人员能够更为系统地研究细胞癌变过程中的代谢模式改变, 将肿瘤代谢的研究从糖代谢衍生至氨基酸代谢、脂肪酸代谢和核酸代谢等诸多领域, 定义为肿瘤细胞的代谢重编程. 越来越多的证据表明, 肿瘤相关基因、细胞微环境、转录因子、非编码RNA等分子, 以及代谢酶自身的突变或代谢调控蛋白的活性变化, 均可导致肿瘤细胞发生代谢重编程, 从而使自身具有某些特征性的代谢模式. 其中, 肿瘤代谢的相关蛋白——代谢酶一直是研究热点, 已发现代谢酶与肿瘤的发生、发展、复发及转移相关, 且许多肿瘤代谢相关蛋白已用作肿瘤诊断的标志物及治疗的靶点. 本文就ICC细胞代谢方面的研究进展作一阐述, 为进一步深入研究提供参考.

1 几种重要的ICC代谢相关酶类的作用机制研究

1.1 丙酮酸激酶M2 有氧糖酵解作为侵袭性较强的恶性肿瘤的标志性特点, 近年得到学术界的广泛接受及充分验证, 糖酵解基因的过表达在肿瘤有氧糖酵解的建立过程中起着至关重要的作用. 丙酮酸激酶是糖酵解途径的关键酶之一, 同时在三磷酸核苷酸的合成中起着决定性作用. 哺乳类动物体内的丙酮酸激酶有4种同工酶, 分别为L型、R型、M1型和M2型, 其分布具有相对的组织特异性. 其中M2型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)是维持细胞增殖的重要酶, 也是肿瘤进展和糖代谢过程中表达量较高的代谢基因之一[4]. 正常成熟组织中, PKM2的表达以活性较高的四聚体形式存在, 与其反应底物磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)具有高亲和力, 继而将葡萄糖彻底代谢分解为水和二氧化碳抑或乳酸, 同时产生细胞代谢所需的能量; 而在肿瘤细胞中, 二聚体形式的PKM2过度表达, 称为“肿瘤型PKM2”, 此形式与PEP亲和力不高, 主要利用糖酵解过程产生的中间代谢产物作为物质基础, 用于肿瘤细胞增殖所必需的合成代

谢过程. 关于PKM2四聚体与二聚体形式间的转换机制, 既往研究[5]发现, 恶性肿瘤丙酮酸激酶的组织特异性同工酶表达下降或缺失, 与此同时, PKM2表达上调, 并在癌基因编码的激酶的催化下, 其丝氨酸位点和酪氨酸位点均发生磷酸化, 进而导致PKM2从四聚体转换为二聚体形式. 不同形式之间的转换赋予PKM2在肿瘤代谢和发生发展中的双重作用. 由于肿瘤细胞需要低活性的PKM2维持其异常代谢活动, 因此, 低活性的PKM2常过度表达并出现在体液中, 故在肿瘤患者的血清等体液中能检测到PKM2.

PKM2是ICC肿瘤细胞有氧糖酵解必不可少的关键环节, 在调控肿瘤增殖、侵袭和迁移方面起重要作用, 有望作为ICC的肿瘤标志物, 具有较好的临床应用前景. 血清PKM2的表达水平显著影响行根治性手术的ICC患者的远期生存率, PKM2表达越高, 患者生存时间越短, 预后越差, 提示PKM2的血清水平对此类患者的预后具有预测价值. 天津医科大学附属肿瘤医院的李悦国等[6]针对该中心诊治的120例胆管癌患者(包括ICC 85例、肝外胆管癌30例、混合型胆管癌5例)及同期120例健康体检者和50例胆道良性疾病患者血清中的PKM2和CA19-9水平进行检测, 以明确上述两种肿瘤标志物单独检测和联合检测对胆管癌的诊断价值. 结果提示胆管癌患者血清中的PKM2和CA19-9水平显著高于对照组. 单独检测以诊断时, PKM2和CA19-9指标的敏感性分别为85%、67%, 特异性分别为88%、72%; 联合测定以诊断时, 敏感性、特异性分别达95%、96%. 进一步分析提示, PKM2对诊断III期及以上胆管癌的敏感性显著高于 I 、II 期, 提示其有望作为指导ICC术前临床分期的代谢检测指标.

基础研究方面, 经测定, 胆管癌组织中PKM2的表达水平明显高于癌旁正常组织, 其在体外条件下具有广泛的生物学效应, 可影响胆管癌细胞的迁移、侵袭和增殖过程; 沉默PKM2后, 胆管癌细胞的迁移、侵袭及增殖受到抑制[7,8], 具体机制尚未完全阐明, 仍需更深入的研究. 综上, PKM2有望作为ICC的术前临床分期指标之一, 但能否在靶向治疗方面发挥作用仍需确切的研究和验证, 有待时日.

1.2 胸苷酸合成酶、胸苷磷酸化酶和二氢嘧啶脱氢酶 口服5-氟尿嘧啶类(5-fluorouridine, 5-Fu)前体药物广泛用于多种恶性肿瘤如头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、结直肠癌等的化疗方案中, 此类化疗药物敏感性的预测对临床制定合理化疗方案具有重要参考价值. 胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)是DNA合成过程中的关键酶, 5-Fu在体内转变为其活性代谢产物5-氟尿嘧啶脱氧核苷, 该产物能与TS结合使DNA合成受限[9], 导致肿瘤细胞生长受到抑制甚至死亡, 因此可推测TS的表达水平不同, 可导致患者对化疗药物敏感性存在差异. 此外, 胸苷磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)、二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)是5-Fu代谢过程中的两种关键酶, 具体而言, TP可在肿瘤内特异性激活5-Fu前体, 使其转化为具有杀伤作用的5-Fu, 反映对5-Fu前体药物的敏感性; DPD是5-Fu及口服嘧啶类化疗药物分解代谢的起始酶和限速酶, 进入体内的5-Fu约85%经DPD分解代谢而失活[10], 决定了体内5-Fu的分解速率和有效浓度.

Potkonjak等[11]采用17种不同的生物标志物对217例ICC和28例胆囊癌进行免疫组化分析, 结果提示低水平的TS在ICC中更为常见、频发, 关于TS表达水平和化疗耐药的关系, 目前研究主要集中在结直肠肿瘤方面, 多认为癌组织中TS的表达水平与5-Fu化疗敏感性呈负相关, 与耐药性呈正相关[12,13] 而尚无在ICC方向的研究. Kang等[14]报道了2例TP阳性的胆管癌患者, 首先联用吉西他滨和顺铂行一线治疗, 再采用吉西他滨和去氧氟尿苷联合化疗后, 病情得到良好控制, 提示TP阳性可作为筛选或预测对吉西他滨和去氧氟尿苷联合化疗方案疗效较好的标志物, 但仍需进一步开展前瞻性临床试验以确证. Nishi等[15]从蛋白水平针对29例行手术切除的ICC患者检测TS和DPD的表达情况, 并结合病例资料进行分析. 结果表明DPD阴性组Ki-67标记指数明显高于阳性组(16.9%±3.2% *vs* 13.2%±3.3%, P<0.05), 阴性组的总生存率显著低于阳性组(1年: 36.4% *vs* 77.4%, 3年: 18.2% *vs* 43.0%, P<0.05), 无病生存率趋势一致, 即DPD阴性表达与ICC细胞增殖、病情进展和复发率显著相关; 而总体生存率或无病生存率均与TS表达状态无关. 提示DPD可能作为ICC潜在的预测预后的指标, 但具体机制尚未完全明确. 随后, Morine等[16]从mRNA水平针对21例行手术切除的ICC患者检测两种酶的表达情况, 并结合病例资料进行分析. 结果表明DPD的mRNA低表达与ICC的大体类型有一定相关性, 常提示预后不良; TS的mRNA表达情况并不影响此类患者的预后. 基于以上研究结果, 我们推测, TP和DPD两种代谢酶可能与ICC患者对5-Fu化疗药物的疗效、肿瘤进展及患者预后显著相关, 采用正确的干预手段, 有望提高ICC对5-Fu类药物的临床应答和疗效; 而DPD水平可用于预测、监测患者预后及复发情况. 但上述研究的局限性在于病例数较小, 且无高质量的前瞻性研究和较大病例数的病例报道, 尚无法得出确切的结论继而转化应用于临床.

1.3 异柠檬酸脱氢酶1/2 随着全基因组测序技术的发展, 针对中国103例ICC患者的肿瘤和对照样本的测序

结果揭示了ICC特异性的25个具有显著改变的突变基因, 包括8个潜在的驱动基因[17]. 其中, 编码异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)1/2蛋白的基因热点突变率约占所有ICC患者的10%-23%, 且相对肝外胆管癌具有高度特异性[18,19], 提示IDH在ICC的发生发展中有重要作用.

IDH是三羧酸循环的关键限速酶, 负责催化异柠檬酸氧化脱羧转变为α-酮戊二酸(α-ketoglutaric acid, α-KG). 与肿瘤相关的IDH高频突变位点通常集中位于IDH1或IDH2的活性部位, *IDH1*基因含有10个外显子, 位于人类2号染色体长臂2q33.3, 定位于胞浆和过氧化物酶体; IDH2基因含有11个外显子, 位于人类15号染色体长臂15q26.1, 目前已在脑胶质瘤[20]、急性髓系白血病[21]等肿瘤中报道了频发的IDH1/2基因突变. IDH1突变位点主要集中在4号外显子的132位氨基酸编码框(R132), 突变导致精氨酸被其他氨基酸代替, ICC最常见的突变是精氨酸被半胱氨酸代替, 即IDH1 R132C; IDH2以R172位点突变为主.

目前IDH1突变致癌的机制研究主要集中在影响代谢和干细胞分化方面: (1)IDH1突变形成异常二聚体, 阻断正常IDH与底物的结合, 致细胞内α-KG水平降低; 而α-KG在正常情况下参与到HIF1α的羟基化过程, 经羟基化的HIF1α很快被降解. 突变引起α-KG下降导致HIF1α积聚, 从而激活HIF1α信号通路, 引起下游血管内皮因子、磷酸甘油酸激酶等肿瘤相关基因高表达, 导致肿瘤的发生发展和新生血管的生成; (2)目前发现的IDH1突变几乎都是一个等位基因突变, 另一个野生型等位基因得以保留, 因此单个IDH1等位基因突变并不会严重影响IDH1催化异柠檬酸生成α-KG的反应, 更为严重的后果是造成2-羟戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG)蓄积[22]. 目前认为2-HG是潜在的致癌性代谢物, 能够通过甲基化等作用机制促进肿瘤细胞的增殖和转移, 且能在血清中检测到并有望作为判断ICC进展及预后的生物标志物[23]. 在正常细胞中, 2-HG是三羧酸循环的副产物, 仅维持在很低水平; IDH突变改变了底物特异性和方向性, 降低了其催化异柠檬酸转化为α-KG的能力, 相反, 还原α-KG的能力增强, 导致新活性产物2-HG水平明显增高. 2-HG水平升高和α-KG水平下降, 抑制了α-KG依赖的双加氧酶的活性, 如TET家族DNA羟化酶2(ten-eleven translocation 2, TET2). 正常情况下TET2在DNA去甲基化过程中催化5-甲基胞嘧啶转化为5-羟甲基胞嘧啶. 2-HG水平升高抑制TET2活性, 从而导致5-甲基胞嘧啶无法转变为5-羟甲基胞嘧啶, DNA处于高甲基化状态[24]; (3)2-HG浓度升高导致组蛋白高甲基化状态, 出现组蛋白H3K79二甲基化水平的异常改变, 提示突变可能通过提高全基因组染色质甲基化及P53活化水平影响预后. 此外, 组蛋白去甲基化正是干细胞进一步分化所必需的条件, IDH突变可通过抑制干细胞正常分化诱导肿瘤形成[25]. Saha等[26]提出ICC中IDH突变引起2-HG上调, 抑制了肝细胞核因子4α(hepatocyte nuclear factor 4α, HNF4α)的表达, HNF4α是干细胞分化为肝细胞的重要因子, 由于其被抑制导致肝内干细胞向胆管癌分化. 综上所述, IDH突变导致2-HG水平上调, 促使HIF1α活性增强, DNA及组蛋白处于高甲基化状态, 引起基因组高甲基化修饰的表观遗传改变和肝干细胞的异常分化, 可能是导致胆管癌发生发展的原因.

IDH1/2突变基因的发现具有重要意义, 且突变状态与肿瘤患者预后相关, 可作为潜在的ICC早期诊断、预后评估和靶向治疗的标志性基因. 抑制IDH获得性突变及功能改变, 可能逆转表观基因甲基化并促进肿瘤细胞的分化, 为ICC的分型治疗提供有效思路.

1.4 环氧化酶-2 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是前列腺素合成所必需的酶, 也是合成初始步骤中的关键限速酶, 其中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)广泛参与多种良性疾病与恶性肿瘤的发生发展, 包括ICC. 免疫组化证实正常胆管上皮细胞内并无或仅有很弱的COX-2表达, 而其在ICC细胞胞质中呈高度表达. 体外实验和动物模型已证明, 选择性COX-2抑制剂能够有效抑制胆管癌细胞的生长和侵袭[27].

关于COX-2致ICC发生发展的具体机制目前有多种认识. 除促炎介质作用外, 胆汁中含有的胆固醇氧化衍生物、脱氧胆酸等可能通过EGFR反式激活所介导的MAPK依赖性途径参与调节COX-2表达, 进而参与胆管癌的发生发展. 近年来COX-2调节的前列腺通路在胆管癌中的作用逐渐受到重视, 已发现该通路与其他关键信号通路及分子(如EGFR[28]、ErbB2[29,30]、HGF/Met[31]、TGF-h/Smad[32]、iNOS[33-35])能共同调节胆管癌的生长增殖. 以塞来昔布为代表的COX-2抑制剂已安全有效地用于关节炎患者, 但研究[36]发现该抑制剂用于抗肿瘤时, 由于使用剂量较大, 部分患者伴心血管不良反应. 这提示我们急需研究新的、同时针对COX-2和其他关键信号通路或分子的抑制剂, 或联合标准的化疗或放疗方案, 以期在降低副作用的基础上产生抗肿瘤的协同效应. 多项研究[29,30]表明, COX-2和EGFR酪氨酸激酶家族成员ERBB-2联合表达上调是胆管癌的重要特征之一, 动物实验证明联合应用靶向二者的药物能协同抑制大鼠胆管癌细胞的生长增殖, 促进凋亡. 众多学者的研究有望完整清晰地揭示COX-2

的作用机制, 为胆管癌提供有效的治疗策略和思路.

2 ICC与脂代谢

目前认为脂肪酸从头合成是肿瘤细胞获得脂肪酸的主要途径, 而绝大多数正常细胞的脂肪酸从头合成受到饮食脂质的抑制, 会优先使用外源性脂肪酸, 即利用饮食来源的脂肪酸以合成新的结构脂类. 研究[37]证实脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FASN)依赖并非肝脏肿瘤的共同特征, 肝细胞肝癌的发生发展高度依赖FASN及其介导的脂质合成途径, 而ICC的发生对FASN缺乏并不敏感, 即外源性脂肪酸的摄取为ICC细胞生长所必需, 提出抑制外源性脂肪酸的摄取可能成为ICC的新治疗方法. 此外, ICC细胞系HuCCT1在脂蛋白缺乏的培养基中培养时, 细胞生长受到显著抑制; 当存在脂肪组织时, 其增殖、侵袭及转移能力增强[38]. 因此推测ICC细胞主要依赖外源性而非新合成的脂肪酸以维持其生物学特性. 结合部分ICC患者存在明显的脂代谢异常, 表明异常的脂代谢对于维持ICC的生长具有重要作用, 同时提示我们利用、干预和修正ICC细胞内的代谢异常, 从脂代谢重编程的角度阐明ICC发生的新机制, 深入探讨脂代谢重编程与ICC发生发展的关系, 可为ICC的诊断、预防和治疗提供新思路和新的研究方向, 具有重要的意义.

前列腺素E_2(prostaglandin E_2, PGE_2)是促进包括胆管癌在内的肿瘤生长的促炎脂质介质. 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin, 15-PGDH)能催化PGE_2的羟基氧化导致其酶失活, 因此15-PGDH诱导可能是治疗PGE_2驱动的胆管癌的策略之一. miR-26可靶向15-PGDH的mRNA并抑制其蛋白翻译过程, 而ω-3多不饱和脂肪酸(ω-3 polyunsaturated fatty acid, ω-3PUFA)可通过负性调控miR-26a/b的转录因子c-myc减少miR-26的表达, 进而间接上调15-PGDH的表达[39]. 此外, ω-3 PUFA也能通过抑制wnt/β-catenin通路和COX-2通路以抑制胆管癌细胞的增殖[40]. 上述研究结果提示ω-3 PUFA可能是胆管癌化学预防和治疗的有效且安全的新方法, 提供了ω-3 PUFA应用于胆管癌治疗的临床前理论依据.

3 血清、胆汁代谢产物对ICC的潜在诊断效用

血清和尿液被认为是几乎所有类型疾病的生物标志物的普遍来源, 因此广泛应用于临床检验, 而ICC的临床可获得标本中, 胆汁代谢产物具有潜在诊断效用. 研究发现, 从健康肝脏发生发展至肝癌和胆管癌的过程中, 出现的核心代谢组学表型改变包括: 升高的血清胆汁酸和尿胆碱盐, 以及血清溶血磷脂酰胆碱的降低[41].

血清代谢组学技术联合多变量统计学方法为发掘新型生物标志物以改善ICC的早期诊断提供了强有力的支持. Liang等[42]分析了225例胆管癌和101例健康对照者的血清代谢物, 初步筛选出75种代谢物, 进一步分析发现相较于正常对照组, 胆管癌患者的21-脱氧皮质醇和胆红素的水平显著升高, 而溶血卵磷脂(14：0)、(15：0)的水平显著降低. 经外部验证, 上述生物标志物组合: 21-脱氧皮质醇、胆红素、溶血卵磷脂(14：0)和溶血卵磷脂(15：0)能够有效地区分ICC和肝外胆管癌, 有助于确定治疗干预的潜在目标.

随着分析技术和实验方案的不断改进, 体外磁共振光谱法和质谱分析方法日益成为生物样品中大量代谢产物分析的重要平台, 且二者结合具有良好的互补性, 对发现关键疾病的生物标志物非常有益. 利用上述方法分析胆管癌患者的胆汁化学成分, 与良性胆道疾病患者, 包括胆结石、Oddi括约肌功能障碍、原发性硬化性胆管炎等的胆汁成分进行比较, 鉴定出了多种差异代谢物. 单变量分析显示, 胆管癌患者中甘氨酸结合胆汁酸水平显著升高, 而胆汁磷脂酰胆碱(phosphatidyl choline, PtC)水平降低, 提示胆汁酸和PtC代谢改变在胆管癌发病机制中起重要作用, 可能作为潜在的代谢性生物标志物[43], 同时发现了与胆管癌发生发展显著相关的8条代谢途径, 如甘油磷脂代谢、视黄醇代谢、神经鞘脂代谢等, 针对性地干预有助于提高该类疾病的临床疗效. 有学者认为, 遗传性胆汁成分磷脂的排泄异常是胆管癌的关键发病机制, 代谢组学研究提示此类胆管癌患者胆汁中的成分变化与上述结果一致, 有效地支持了该结果指标的可靠性和准确性.

4 ^{18}F-FDG PET/CT对ICC的诊断价值研究

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)是反映病变的基因、分子、代谢及功能状态的显像设备, 常用^{18}F标记的FDG(^{18}F-FDG, 氟化脱氧葡萄糖)作为显像剂. 其显像原理为通过病灶对显像剂的摄取来反映脏器或组织的代谢活性及受体的功能与分布, 从而为临床提供疾病的生物代谢信息. CT全称为电子计算机X射线断层扫描技术, PET/CT将二者有机结合, 使得医学影像技术达到崭新的水平, 使无创、动态、定量地评价活体组织或器官在生理状态或疾病过程中细胞代谢活动的生理、生化改变, 获得分子水平的信息成为可能. ^{18}F-FDG PET/CT既能反映肿瘤的形态学改变, 又可反映代谢学特征, 已广泛应用于多种实体瘤的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面.

针对ICC的基因和蛋白表达谱分析结果提示, 过度糖酵解是ICC的主要代谢特征之一[44]. ICC细胞摄取

FDG主要依靠其表面的葡萄糖转运家族(以GLUT1为主)和己糖激酶活性的增强, 葡萄糖转运体在ICC中表达高, 对FDG的摄取呈高水平, 有利于病灶的检出, 因此该影像学检查方法可能对ICC的诊断具有一定价值. 多数早中期胆管癌病例利用传统影像检查手段仅能发现胆道扩张征象及梗阻, 难以直接显示肿瘤征象, 而^{18}F-FDG PET/CT在肿瘤尚未形成明显的软组织肿块时即可显示其恶性组织的FDG高代谢特征, 结合同层CT及其间接征象有助于明确病变性质[45]. 更具临床应用前景的是, ^{18}F-FDG PET/CT能有效鉴别ICC与原发性肝细胞癌: 胆管细胞癌对^{18}F-FDG有特殊的亲和力, 通常标准摄取值(standardized uptake value, SUV)max ≥2.5, 延迟显像常进一步升高, 探测率达80%-90%, 对大体型ICC尤其敏感[46]; 相较而言, 原发性肝细胞癌对^{18}F-FDG的亲和力不如胆管细胞癌, 特别是小肝癌, 通常SUVmax<2.5, 延迟显像也难升高, 探测率仅43.3%, 敏感性50%-55%[47], 早期诊断价值有限. 鉴于此, 目前PET在肝细胞癌的应用探索集中于11C-ACE-PET(11C-acetate-PET)和双示踪剂PET/CT[48,49].

在评价治疗疗效及监测预后方面, 一般情况下, 恶性程度越高, FDG摄取越多, 提示预后越差. 在治疗早期, FDG摄取下降明显的病例肿瘤缓解率、生存率及局部控制率均较高[50]; 治疗后可监测肿瘤疗效, SUVmax值降低或消失提示肿瘤活性受抑, SUVmax值无明显变化或提高提示疗效不佳, 也可用于提示术后或放疗后肿瘤是否残留和复发等. 国内学者张建等[51]研究表明, PET/CT诊断ICC的敏感度、特异度、准确度分别达92.3%、75.0%、88.2%, 与病理的一致性较好, 但仍存在部分假阳性和假阴性, 对浸润型ICC的诊断价值较小. 对于已行CT或MRI的患者而言, PET-CT的临床应用价值仍存争议[52-54]. 回顾国内外文献, 目前评估PET/CT对ICC诊断价值的研究尚少, 病例报道有限, 缺乏统一的SUV断界值[46,55], 应选择性地应用于合适的患者群体, 但已逐步展示其在ICC中的诊断应用价值. 在未来, PET/CT检查与其他代谢检测联合诊断可能具有一定的前景.

5 结论

代谢异常与多种恶性肿瘤的发生发展具有相关性, 不同组织来源的肿瘤其代谢模式可能存在很大程度的差异, 而代谢重编程是遗传事件导致细胞恶性转化所必需的中心环节[2]. 随着肿瘤生物学研究技术的发展, 细胞代谢异常先于肿瘤发生的理论已逐步得到证实. ICC与肝细胞肝癌共享很多相同的危险因素, 包括二型糖尿病、肥胖, 不良生活习惯如吸烟、酒精摄入等. 纳入11项病例对照研究的Meta分析结果明确, 上述因素均为ICC的危险因素[56]. SEER数据库也明确代谢综合征及其他相关的代谢疾病包括甲状腺功能亢进、急性胰腺炎等[57]可增加ICC的患病风险.

ICC的早期诊断、治疗及预后判断一直是肝胆胰肿瘤领域的难点和研究热点, 然而, 由于ICC代谢改变的分子机制尚不明确, 从而制约了临床有效干预措施的发展, 其瓶颈主要是肿瘤细胞代谢调控的分子机制复杂, 影响因素众多, 对其调控网络的认识还远远不够. 因此, 深入研究ICC代谢重编程的分子机制, 寻找有效的潜在靶点, 对于完善其发生发展的机制, 探索早期诊断的手段、有效的干预和治疗策略, 具有重要的理论意义和指导临床实践的价值. 在未来, 直接靶向特定合成代谢途径的关键酶可能会成为药物开发的热点之一.

文章亮点

背景资料

代谢改变是肿瘤细胞中普遍存在且异于正常细胞的重要生物学特性. 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)手术切除率低, 放化疗不敏感, 针对性地对细胞代谢进行有效干预, 可能提高此类肿瘤的治疗疗效, 已吸引众多学者的密切关注. 本文就代谢在ICC基础与临床研究中的相关进展作一综述, 以期为进一步的研究方向提供参考.

研发前沿

目前亟待阐释ICC代谢调控的分子机制, 以利于代谢相关靶向药物的研发与临床研究. 结合临床病例和组学技术, 明确血清、胆汁代谢产物的潜在诊断价值; 揭示基于代谢的^{18}F-FDG PET/CT对ICC的诊断、分期、评价治疗疗效及监测预后等方面的潜在应用价值.

相关报道

肿瘤发生过程中, 整个代谢网络在癌基因、抑癌基因主导下发生重编程, 营养组织在代谢网络中的流向和流量被重新定义. 肿瘤细胞代谢重编程的法则在于平衡细胞能量需求和合成代谢, 以利于生物大分子合成, 达到细胞倍增. 靶向细胞代谢酶的抗肿瘤治疗, 目的并不是干扰肿瘤细胞的能量供应, 而是影响其合成代谢速率, 从而抑制肿瘤的增殖.

创新盘点

本文简要概述了代谢在ICC发病机制及临床诊治应用中的研究进展, 提示研究者需深入探索代谢酶的作用机制; 临床医生应重视并收集临床可获得的标本, 以进

一步明确血清、胆汁代谢产物的诊断效能, 同时与影像科医生合作, 评估^{18}F-FDG PET/CT对ICC患病群体的应用价值.

应用要点

靶向特定合成代谢途径的关键酶可能成为ICC的潜在药物开发热点, 通过深入研究ICC代谢重编程的分子机制并采取有效的干预策略, 有望为临床上治疗ICC提供新的思路.

名词解释

标准摄取值(SUV): 是PET/CT在肿瘤诊断中常用的半定量指标, 指局部组织摄取的显像剂的放射性活度与全身平均注射活度, 等于病灶的放射性浓度(kBq/mL)除以注射剂量再除以体质量. 目前SUV广泛应用于肿瘤的良恶性鉴别和疗效评价、预后预测方面, 其数值高低与肿瘤病理类型、分化程度、治疗后细胞活性相关.

同行评价

本文综合国内外最新进展, 从肿瘤代谢角度系统性地总结了ICC发病机制及其在临床诊治方面的作用, 选题新颖且具有针对性, 紧贴临床转化, 具有一定的临床指导价值.

同行评议者

陈汝福, 教授, 中山大学第二附属医院肝胆胰外科; 耿智敏, 主任医师, 西安交通大学第一附属医院肝胆外科; 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

6 参考文献

1 Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1488-1496; discussion 1496-1497 [PMID: 17805937 DOI: 10.1007/s11605-007-0282-0]

2 Yi M, Xiang B, Li X, Li G. Metabolic reprogramming in cancer: the art of balance. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1177-1187 [PMID: 24316928 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.016]

3 Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab* 2016; 23: 27-47 [PMID: 26771115 DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006]

4 Dayton TL, Jacks T, Vander Heiden MG. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead. *EMBO Rep* 2016; 17: 1721-1730 [PMID: 27856534 DOI: 10.15252/embr.201643300]

5 Dang CV. PKM2 tyrosine phosphorylation and glutamine metabolism signal a different view of the Warburg effect. *Sci Signal* 2009; 2: pe75 [PMID: 19920249 DOI: 10.1126/scisignal.297pe75]

6 李悦国, 张宁. 肿瘤M2型丙酮酸激酶检测在胆管癌诊断中的临床价值. 中国肿瘤临床 2008; 35: 1168-1170

7 钱泽. PKM2在肝内胆管癌中的表达及其致癌作用. 杭州: 浙江大学, 2015

8 柴浩, 熊新魁, 孙道一, 单文刚, 浦立勇, 俞悦, 成峰. PKM2基因对胆管细胞癌迁移、侵袭及增殖的影响. 南京医科大学学报(自然科学版) 2015; 35: 615-621

9 Showalter SL, Showalter TN, Witkiewicz A, Havens R, Kennedy EP, Hucl T, Kern SE, Yeo CJ, Brody JR. Evaluating the drug-target relationship between thymidylate synthase expression and tumor response to 5-fluorouracil. Is it time to move forward? *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 986-994 [PMID: 18443433 DOI: 10.4161/cbt.7.7.6181]

10 Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330-338 [PMID: 12724731 DOI: 10.1038/nrc1074]

11 Potkonjak M, Miura JT, Turaga KK, Johnston FM, Tsai S, Christians KK, Gamblin TC. Intrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: distinguishing molecular profiles to guide potential therapy. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 1119-1123 [PMID: 26374242 DOI: 10.1111/hpb.12504]

12 Berg RW, Ferguso PJ, DeMoor JM, Vincen MD, Koropatnick J. The means to an end of tumor cell resistance to chemotherapeutic drugs targeting thymidylate synthase: shoot the messenger. *Curr Drug Targets* 2002; 3: 297-309 [PMID: 12102601 DOI: 10.2174/1389450023347605]

13 Peters GJ, Backus HH, Freemantle S, van Triest B, Codacci-Pisanelli G, van der Wilt CL, Smid K, Lunec J, Calvert AH, Marsh S, McLeod HL, Bloemena E, Meijer S, Jansen G, van Groeningen CJ, Pinedo HM. Induction of thymidylate synthase as a 5-fluorouracil resistance mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1587: 194-205 [PMID: 12084461 DOI: 10.1016/s0925-4439(02)00082-0]

14 Kang MH, Lee WS, Go SI, Kim MJ, Lee US, Choi HJ, Kim DC, Lee JH, Kim HG, Bae KS, Cho JM. Can thymidine phosphorylase be a predictive marker for gemcitabine and doxifluridine combination chemotherapy in cholangiocarcinoma?: case series. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e305 [PMID: 25526478 DOI: 10.1097/md.0000000000000305]

15 Nishi M, Shimada M, Utsunomiya T, Morine Y, Imura S, Ikemoto T, Mori H, Hanaoka J, Bando Y. Role of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase expression in immunohistochemistry of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 64-70 [PMID: 20880064 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00722.x]

16 Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Imura S, Ikemoto T, Hanaka J, Kanamoto M, Kurita N, Miyake H. Role of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2012; 42: 135-140 [PMID: 22143355 DOI: 10.1007/s00595-011-0054-z]

17 Zou S, Li J, Zhou H, Frech C, Jiang X, Chu JS, Zhao X, Li Y, Li Q, Wang H, Hu J, Kong G, Wu M, Ding C, Chen N, Hu H. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun* 2014; 5: 5696 [PMID: 25526346 DOI: 10.1038/ncomms6696]

18 Clark O, Yen K, Mellinghoff IK. Molecular Pathways: Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1837-1842 [PMID: 26819452 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1333]

19 Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-2179 [PMID: 24581682 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0]

20 Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. IDH1 and

IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765-773 [PMID: 19228619 DOI: 10.1056/NEJMoa0808710]
21 Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, Späth D, Kayser S, Zucknick M, Götze K, Horst HA, Germing U, Döhner H, Döhner K. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3636-3643 [PMID: 20567020 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.3762]
22 Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liau LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2010; 465: 966 [PMID: 20559394 DOI: 10.1038/nature09132]
23 Borger DR, Goyal L, Yau T, Poon RT, Ancukiewicz M, Deshpande V, Christiani DC, Liebman HM, Yang H, Kim H, Yen K, Faris JE, Iafrate AJ, Kwak EL, Clark JW, Allen JN, Blaszkowsky LS, Murphy JE, Saha SK, Hong TS, Wo JY, Ferrone CR, Tanabe KK, Bardeesy N, Straley KS, Agresta S, Schenkein DP, Ellisen LW, Ryan DP, Zhu AX. Circulating oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a potential surrogate biomarker in patients with isocitrate dehydrogenase-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1884-1890 [PMID: 24478380 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2649]
24 Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan PF, Liu Y, Jeck WR, Andersen JB, Jiang W, Savich GL, Tan TX, Auman JT, Hoskins JM, Misher AD, Moser CD, Yourstone SM, Kim JW, Cibulskis K, Getz G, Hunt HV, Thorgeirsson SS, Roberts LR, Ye D, Guan KL, Xiong Y, Qin LX, Chiang DY. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene* 2013; 32: 3091-3100 [PMID: 22824796 DOI: 10.1038/onc.2012.315]
25 Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroa ME, Melnick A, Wellen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Mellinghoff IK, Thompson CB. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 2012; 483: 474-478 [PMID: 22343901 DOI: 10.1038/nature10860]
26 Saha SK, Parachoniak CA, Ghanta KS, Fitamant J, Ross KN, Najem MS, Gurumurthy S, Akbay EA, Sia D, Cornella H, Miltiadous O, Walesky C, Deshpande V, Zhu AX, Hezel AF, Yen KE, Straley KS, Travins J, Popovici-Muller J, Gliser C, Ferrone CR, Apte U, Llovet JM, Wong KK, Ramaswamy S, Bardeesy N. Mutant IDH inhibits HNF-4α to block hepatocyte differentiation and promote biliary cancer. *Nature* 2014; 513: 110-114 [PMID: 25043045 DOI: 10.1038/nature13441]
27 Nzeako UC, Guicciardi ME, Yoon JH, Bronk SF, Gores GJ. COX-2 inhibits Fas-mediated apoptosis in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2002; 35: 552-559 [PMID: 11870367 DOI: 10.1053/jhep.2002.31774]
28 Yoon JH, Gwak GY, Lee HS, Bronk SF, Werneburg NW, Gores GJ. Enhanced epidermal growth factor receptor activation in human cholangiocarcinoma cells. *J Hepatol* 2004; 41: 808-814 [PMID: 15519654 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.07.016]
29 Sirica AE, Lai GH, Endo K, Zhang Z, Yoon BI. Cyclooxygenase-2 and ERBB-2 in cholangiocarcinoma: potential therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 303-313 [PMID: 12360423 DOI: 10.1055/s-2002-34507]
30 Endo K, Yoon BI, Pairojkul C, Demetris AJ, Sirica AE. ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions. *Hepatology* 2002; 36: 439-450 [PMID: 12143054 DOI: 10.1053/jhep.2002.34435]
31 Sirica AE, Lai GH, Zhang Z. Biliary cancer growth factor pathways, cyclo-oxygenase-2 and potential therapeutic strategies. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 363-372 [PMID: 11357901 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02438.x]
32 Han C, Demetris AJ, Liu Y, Shelhamer JH, Wu T. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) activates cytosolic phospholipase A2alpha (cPLA2alpha)-mediated prostaglandin E2 (PGE)2/EP1 and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma)/Smad signaling pathways in human liver cancer cells. A novel mechanism for subversion of TGF-beta-induced mitoinhibition. *J Biol Chem* 2004; 279: 44344-44354 [PMID: 15294900 DOI: 10.1074/jbc.M404852200]
33 Ishimura N, Bronk SF, Gores GJ. Inducible nitric oxide synthase upregulates cyclooxygenase-2 in mouse cholangiocytes promoting cell growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G88-G95 [PMID: 14977638 DOI: 10.1152/ajpgi.00539.2003]
34 Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000; 60: 184-190 [PMID: 10646872]
35 Jaiswal M, LaRusso NF, Shapiro RA, Billiar TR, Gores GJ. Nitric oxide-mediated inhibition of DNA repair potentiates oxidative DNA damage in cholangiocytes. *Gastroenterology* 2001; 120: 190-199 [PMID: 11208728 DOI: 10.1053/gast.2001.20875]
36 Wu T. Cyclooxygenase-2 and prostaglandin signaling in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1755: 135-150 [PMID: 15921858 DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.04.002]
37 Li L, Che L, Tharp KM, Park HM, Pilo MG, Cao D, Cigliano A, Latte G, Xu Z, Ribback S, Dombrowski F, Evert M, Gores GJ, Stahl A, Calvisi DF, Chen X. Differential requirement for de novo lipogenesis in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma of mice and humans. *Hepatology* 2016; 63: 1900-1913 [PMID: 26910791 DOI: 10.1002/hep.28508]
38 张晶茭. 转脂蛋白FABP4在胆管癌能量代谢及肿瘤转移中的生物学作用及机制初步研究. 苏州: 苏州大学, 2016
39 Yao L, Han C, Song K, Zhang J, Lim K, Wu T. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Upregulate 15-PGDH Expression in Cholangiocarcinoma Cells by Inhibiting miR-26a/b Expression. *Cancer Res* 2015; 75: 1388-1398 [PMID: 25691459 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2561]
40 Lim K, Han C, Xu L, Isse K, Demetris AJ, Wu T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids. *Cancer Res* 2008; 68: 553-560 [PMID: 18199552 DOI: 10.1158/0008-5472.can-07-2295]
41 Beyoğlu D, Idle JR. The metabolomic window into hepatobiliary disease. *J Hepatol* 2013; 59: 842-858 [PMID: 23714158 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.030]
42 Liang Q, Liu H, Zhang T, Jiang Y, Xing H, Zhang H. Serum metabolomics uncovering specific metabolite signatures of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Mol Biosyst* 2016; 12: 334-340 [PMID: 26646623 DOI: 10.1039/c5mb00572h]
43 Sharif AW, Williams HR, Lampejo T, Khan SA, Bansi DS, Westaby D, Thillainayagam AV, Thomas HC, Cox

IJ, Taylor-Robinson SD. Metabolic profiling of bile in cholangiocarcinoma using in vitro magnetic resonance spectroscopy. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 396-402 [PMID: 20662790 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00185.x]
44 Kwee SA, Okimoto GS, Chan OT, Tiirikainen M, Wong LL. Metabolic characteristics distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma: a negative pilot study of (18)F-fluorocholine PET/CT clarified by transcriptomic analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6: 73-83 [PMID: 27069767]
45 吴平, 曾学文, 周克, 陈治明, 陈钰, 周凯. 胆管癌的_18_F-FDG PET/CT诊断价值. 医学影像学杂志 2013; 23: 1724-1728
46 Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB* (Oxford) 2015; 17: 669-680 [PMID: 26172134 DOI: 10.1111/hpb.12441]
47 Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, Collins BT, Di Bisceglie AM. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-797 [PMID: 10845666 DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80248-2]
48 Delbeke D, Pinson CW. 11C-acetate: a new tracer for the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 222-223 [PMID: 12571213]
49 Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48: 902-909 [PMID: 17504862 DOI: 10.2967/jnumed.106.036673]
50 田嘉禾. PET、PET/CT诊断学. 北京: 化学工业出版社医学出版分社, 2007
51 张建, 吴仪仪, 左长京, 张桉瑜, 杨剑, 杨春山. 18F-FDG PET/CT对肝内胆管癌的诊断价值研究. 影像诊断与介入放射学 2016; 25: 161-166
52 Kim YJ, Yun M, Lee WJ, Kim KS, Lee JD. Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1467-1472 [PMID: 14579085 DOI: 10.1007/s00259-003-1297-8]
53 Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 57-65 [PMID: 18155569 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002]
54 Chong YS, Kim YK, Lee MW, Kim SH, Lee WJ, Rhim HC, Lee SJ. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Clin Radiol* 2012; 67: 766-773 [PMID: 22425613 DOI: 10.1016/j.crad.2012.01.004]
55 Jiang L, Tan H, Panje CM, Yu H, Xiu Y, Shi H. Role of 18F-FDG PET/CT Imaging in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2016; 41: 1-7 [PMID: 26402131 DOI: 10.1097/RLU.0000000000000998]
56 Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76 [PMID: 22420979 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022]
57 Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-471 [PMID: 21538440 DOI: 10.1002/hep.24397]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2938-2944
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2938
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

炎症性肠病的诱导缓解策略

张爱芬, 缪应雷

张爱芬, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省消化疾病研究所 云南省昆明市 650032

缪应雷, 主任医师, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81660100, 81670501; 云南省运用基础研究重点资助项目, No. 2016FA033; 云南省卫计委医学领军人才资助项目, No. L-201607; 云南省科技厅消化系统疾病多学科诊治创新团队资助项目; 昆明医科大学消化疾病科技创新团队资助项目, No. CXTD201611; 云南省消化疾病研究所资助项目, Nos. 2014NS123; 2016NS002; 昆明市消化疾病诊治工程技术研究中心资助项目, No. 2015-3-A-02243.

作者贡献分布: 本文由张爱芬完成; 缪应雷审校.

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市五华区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南省消化疾病研究所. myldu@sina.com
电话: 0871-5324888-2532

收稿日期: 2017-07-21
修回日期: 2017-08-17
接受日期: 2017-09-04
在线出版日期: 2017-11-28

Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease

Ai-Fen Zhang, Ying-Lei Miao

Ai-Fen Zhang, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81660100 and No. 81670501; Applied Basic Research Key Project of Yunnan Province, No. 2016FA033; Medicine Leading Talent of Health and Family Planning Commission of Yunnan Province, No. L-201607; MDT Innovation Team of Digestive Diseases of S&T Department of Yunnan Province; Digestive Diseases S&T Innovation Team of Kunming Medical University, No. CXTD201611; Foundation of Yunnan Institute of Digestive Disease, No. 2014NS123 and No. 2016NS002; Kunming Engineering Research Center of Digestive Disease, No. 2015-3-A-02243.

Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Institute of Digestive Disease, 295 Xichang Road, Wuhua District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2017-07-21
Revised: 2017-08-17
Accepted: 2017-09-04
Published online: 2017-11-28

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) is an abnormal immune-mediated, chronic, recurrent gastrointestinal inflammatory disorder, which is caused by a variety of factors, including ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). IBD is characterized by alternating periods of relapse and remission. During the active period of IBD, clinicians usually formulate an appropriate medical management plan based on the disease activity, location, extent, and the medication history. In this way, remission can be induced as soon as possible. This paper summarizes the strategies for remission induction of IBD.

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

Key Words: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Crohn's disease; Remission induction

Zhang AF, Miao YL. Strategies for remission induction of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2938-2944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2938.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2938

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一

类多种病因引发的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症, 主要包含溃疡性结肠炎和克罗恩病两个亚型, 临床上呈现活动期与缓解期交替的特点. 在疾病活动期, 临床医师需要根据疾病的病变范围、严重程度、既往用药史及起病过程等制定合适的治疗方案, 使疾病尽快由活动期转入缓解期.

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

关键词: 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 诱导缓解

核心提要: 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)疾病活动期, 患者的临床症状重、诊治费用高、生活质量低, 合理的治疗策略能使疾病尽早转入缓解期, 降低中毒性巨结肠、贫血以及结肠癌等并发症的发生率, 本文依据新进研究进展及临床指南, 总结活动期IBD患者诱导缓解方案, 对临床工作具有指导意义.

张爱芬, 缪应雷. 炎症性肠病的诱导缓解策略. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2938-2944 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2938.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2938

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一类由多病因引起的肠道慢性复发性炎症, 既往该病在西方国家较为常见, 近年来我国IBD患病率亦逐渐上升. Zhai等[1]研究表明在2002-2014年间, IBD患者的住院率增加约2倍(由1.96%上升至4.05%). 在疾病活动期, 患者的诊治费用高、生活质量低, 合理的治疗策略能缩短活动期, 尽早达到黏膜愈合, 降低中毒性巨结肠、贫血以及结肠癌等并发症的发生率. 因此, 选择合适的治疗方案, 对于活动期IBD患者至关重要.

1 溃疡性结肠炎的诱导缓解策略

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的诱导缓解主要根据病变范围和疾病严重程度制定治疗方案. 目前临床上我国UC的病变范围主要采用蒙特利尔分型[2], 分为直肠型、左半结肠型和全结肠型. 活动期UC的疾病活动度主要采用改良Truelove-Witts评分[3]进行分度, 分为轻度、中度和重度.

1.1 轻-中度UC的诱导缓解 对于病变范围局限于直肠的轻-中度UC患者, 局部使用5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)制剂是一线治疗方案, 剂量推荐为1 g/d[4]. 最新欧洲克罗恩和结肠炎组织(European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)指南提出5-ASA栓剂是首选, 而5-ASA泡沫剂或者灌肠液为备选[5]. 一项Cochrane临床研究[6]提出局部使用5-ASA制剂能让67%的活动性直肠型UC进入缓解期, 而另一项单盲临床随机对照研究[7]提出局部使用5-ASA泡沫剂能让77%活动期UC达到临床缓解. 对局部使用5-ASA效果不佳或者局部5-ASA制剂不耐受的患者, 可局部加用糖皮质激素制剂.

对于左半结肠型及全结肠型轻-中度UC患者, 5-ASA灌肠剂≥1 g/d联合口服美沙拉嗪≥2.4 g/d为首选治疗方案, 且该方案比单独口服5-ASA制剂或者局部使用5-ASA制剂效果好[5]. Safdi等[8]的一项双盲随机临床实验发现, 经过6 wk的5-ASA制剂治疗后, 口服5-ASA组36%的患者直肠出血停止, 局部使用5-ASA组及联合用药组直肠出血停止比例分别为56%、90%. 对于上述治疗方案效果较差的患者可以增加5-ASA剂量, 若增加口服5-ASA剂量至4.8 g/d, 治疗2-4 wk后仍不能诱导缓解, 则需增加口服或静脉糖皮质激素进行诱导缓解[9]. 对于激素治疗无效的患者, 在后续文章中阐述.

1.2 重度UC的诱导缓解 重度UC通常具有起病急、临床症状重, 处理不当会危及生命的特点, 需要早期识别、早期治疗. 在一般治疗上应注意维持水电解质和酸碱平衡、加强营养支持治疗, 感染严重者应合理使用甲硝唑、环丙沙星或广谱抗生素. 糖皮质激素是重度UC的最基本治疗药物, 可口服或静脉给药, 国外推荐甲泼尼松使用剂量为1.0-1.5 mg/(kg•d)[10], 国内指南推荐0.75-1.00 mg/(kg•d)[11], 最大剂量60 mg/d; 氢化可的松2-4 mg/(kg•d), 最大剂量100 mg/d[10], 增加剂量[12]或者用药时间超过7-10 d[13]不会增加疗效. 在使用糖皮质激素治疗后, 应根据患者的大便次数、心率、体温、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、血红蛋白、内镜表现等评估激素治疗是否有效. 目前有Swedish标准[14]、Oxford标准[15]及Scottish标准[16]均在激素使用第3天评估激素治疗是否有效. Swedish以“大便次数+0.14*CRP(mg/mL)”分值>8为标准, 其预测患者结肠切除率的敏感性为78%、特异性为81%、阳性预测值为69%-72%; Oxford标准以大便次数>8次/d或者大便次数为3-8次/d且CRP>45 mg/mL为标准, 其预测患者结肠切除率的阳性预测值为85%; Scottish标准以大便次数、血白蛋白水平(<30 g/L)及结肠扩张指数累计评分>4分为标准, 其阳性预测值为52%, 阴性预测值为97%.

对于激素治疗无效的患者应及时转换治疗方案, 即首次转换治疗, 包括钙调神经磷酸酶抑制剂、抗-肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)制剂和结肠切除术. 钙调神经磷酸酶抑制剂包括环孢素A(cyclosporine

A, CsA)和他克莫司(tacrolimus, Tac), 美国FDA批准使用的抗-TNF制剂主要有英夫利昔单抗(infliximab, IFX)、阿达木单抗和赛妥珠单抗, 在国内批准使用的有IFX. CsA临床起始剂量通常为2 mg/(kg•d), 血药浓度控制在160-360 μg/mL[17], 由于CsA长期使用有肾毒性及机会性感染等不良反应, 不能用于UC的维持缓解, 一般使用于对巯嘌呤类药物敏感的患者, 这类患者在服用CsA的同时服用巯嘌呤类药物, 巯嘌呤类药物使用3 mo后可停用CsA; Tac血药浓度在前2 wk控制在10-15 ng/mL, 在2-12 wk控制在5-10 ng/mL[18]; IFX推荐用法为5 mg/kg, 分别在第0、2和6周静脉给药诱导缓解, 之后每8 wk给药1次, 患者进入缓解期1年后且无活动性炎症倾向时可考虑停用IFX[19]. CsA、Tac和IFX的首次转换治疗的临床应答率分别为64%[20]-82%[21]、50%[22]-68%[23]、61%(10 mg/kg)-69%(5 mg/kg)[24]. 对于首次转换治疗无应答的患者可在内外科医师的评估后可行结肠切除术, 亦可进行再次转换治疗, 即对CsA无效者可转换为Tac或者IFX治疗, 对Tac无效者可转换为CsA或者IFX治疗, 对IFX无效者可转换为CsA或Tac治疗. 一项纳入314例再次转换治疗的系统评价[25]提出, 再次转换治疗后196例患者产生临床应答, 临床应答率为62.4%.

2 克罗恩病的诱导缓解策略

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种跳跃性的、非对称性的透壁性肠道慢性炎症, 病变可累及全消化道, 以回肠末端和结肠受累最为常见. 临床表现主要有腹泻(持续时间>4 wk)、腹痛和体质量减轻. 临床医师常根据疾病严重程度(轻度、中度或重度)、疾病部位(上消化道、回肠、回结肠、结肠或肛门病变)、疾病范围、疾病行为(穿透型、狭窄型或非狭窄非穿透型)进行分型, 也依据CD病变部位、严重程度、既往用药史及否合并并发症等综合制定诱导缓解方案. 本文中对CD的诱导缓解治疗主要依据疾病部位进行阐述.

2.1 上消化道CD 上消化道CD指病变位于口腔、食道或胃十二指肠, 这类CD的局部症状通常较轻且无特异性, 如局部疼痛、吞咽困难、恶心、呕吐等[26], 常被漏诊或误诊, 若合并中下消化道病变则常在中下消化道CD确诊后发现. 对于病变局限于口腔的CD, 主要采取局部治疗, 如糖皮质激素软膏、涑口液、溃疡贴等[27]. 对于食道CD, 5-ASA、质子泵抑制剂、糖皮质激素、组胺受体抑制剂为一线治疗药物[28]. 一篇纳入14例食道CD的研究[29]指出食道CD与肠道CD相比对皮质类固醇反应更快、更完全, 在糖皮质激素治疗2-4 wk后超过一半的患者(9例)达到黏膜完全愈合. 一线药物治疗无效的CD患者, 则需使用二线药物治疗, 包括巯嘌呤类药物、CsA、沙力度安、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)等. 对于一、二线药物治疗后病情反复或无效、溃疡深大者或黏膜呈铺路石样的患者则需采用抗-TNFα制剂治疗[30]. 对于严重狭窄、穿孔、出血的食道CD则可能需要内镜或手术治疗[31]. 局限于胃十二指肠CD的治疗与食道CD类似[27], 此外还应停用非甾体类消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs). 若上消化道CD合并结肠等多部位病变, 通常提示病情较重, 则应一开始便采取采取针对CD的治疗方案.

2.2 小肠型CD的诱导缓解 小肠是最重要的吸收营养物质的器官, 小肠病变范围的大小直接与患者的营养吸收、狭窄及梗阻等并发症密切相关. 广泛性小肠CD(病变范围>100 cm)与局部小肠CD相比, 营养不良、肠梗阻和体瘘发生的可能性更大. 糖皮质激素可抑制T细胞、炎性细胞因子及核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性, 从而抑制肠道透壁性炎性反应, 抑制血管通透性, 抑制纤维细胞增殖和胶原蛋白沉积[32], 因此广泛性小肠CD一旦确诊应立即全身用糖皮质激素. 由于糖皮质激素不能用于CD的维持缓解, 因此应用糖皮质激素后要早期评估患者激素治疗是否有应答, 若有应答应早期加用免疫调节剂, 比如MTX、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP). 一项最新的Cochrane分析[33]表明, 64%(47/163)的AZA患者能够将泼尼松剂量降低至<10 mg/d, 而安慰剂组为46%(32/70)(RR = 1.34, 95%CI: 1.02-1.77), 可看出硫唑嘌呤能缩短活动性CD患者的激素使用疗程. 单独硫嘌呤类药物对活动性CD的诱导缓解无意义[34], MTX(25 mg/wk, im)可以单独用于CD的诱导缓解, 但是低剂量口服型MTX似乎无益于CD的诱导缓解[35]. 而若激素无应答, 应早期评估用抗TNF制剂进行诱导缓解. 对于复发型中-重度小肠型CD患者, 抗-TNFα制剂治疗是合适的. 肠内营养治疗对CD的诱导缓解亦是有益的, 有研究[10]提出在儿童患者其诱导缓解率与糖皮质激素相当, 也能更好地促进黏膜愈合和改善患者的营养状态, 因此对于体质量下降明显和营养不良的患者应积极予肠内营养支持治疗. 对局部轻度小肠CD病变者, 肠内营养支持治疗可作为一线治疗方案.

2.3 回盲部CD的诱导缓解 对于轻度回盲部CD, ECCO指南推荐使用布地奈德进行诱导缓解治疗[36], 布地奈德的使用剂量推荐为9 mg/d[37], 最大剂量12 mg/d[10]. 对于中-重度回盲部CD, 可选布地奈德或全身性糖皮质激素进行诱导缓解. 对于既往对糖皮质激素治疗无效或者不耐受的患者, 应采用抗-TNF制剂诱导缓解. 美

国指南[38]推荐在使用抗-TNF制剂治疗中-重度CD时联合使用AZA/6-MP或MTX, 这种联合一方面能够提高抗-TNF制剂的血药浓度、降低产生抗-TNF抗体的发生率[39], 可另一方面也会增加机会性感染的风险[40]. Colombel等[41]的研究表明IFX联合AZA的诱导缓解率要高于单独使用IFX的患者(43.9% *vs* 30.1%). 对于对一种抗-TNF治疗失败的患者可, Gisbert等[42]的系统评价指出可尝试选用其他抗TNF制剂如维多珠单抗或阿达木单抗进行诱导缓解, 遗憾的是目前国内只批准IFX用于治疗IBD.

2.4 结肠CD的诱导缓解 5-ASA制剂主要释放部位在结肠, 2016年的一项Cochrane研究分析[43]也指出柳氮磺吡啶(salicy1azosulfapyridine, SASP)对轻-中度的CD诱导缓解率要高于安慰剂组(45% *vs* 29%)(RR = 1.38, 95%CI: 1.00-1.89), 而美沙拉嗪或者奥沙拉嗪诱导缓解率并不优于安慰剂组, 似乎轻度结肠型CD患者可采用SASP进行诱导缓解, 但SASP的不良反应远较美沙拉嗪或者奥沙拉嗪的不良反应高, 因此在应用上有一定限制. 尽管不少研究[43,44]表明5-ASA制剂对活动性CD的诱导缓解无益, 但是不少临床医师仍习惯用5-ASA制剂诱导缓解轻度结肠型CD[39]. 对于中-重度结肠CD应选用全身性用糖皮质激素进行诱导缓解. 对于既往对糖皮质激素治疗无效或者不耐受的患者, 可采用抗-TNF制剂诱导缓解.

2.5 手术治疗 CD手术治疗主要适用于纤维狭窄引起的肠梗阻、穿孔、腹腔脓肿等并发症, 激素依赖, 内科治疗无效的患者[45]. 不少CD患者在其病程中需进行手术治疗, 但是近60年来CD患者的手术率有下降趋势[46]. 韩国的一个研究中心对1991-2007年确诊的CD患者进行回顾性分析后发现CD患者确诊后的第1、5和10年手术率分别为15.5%、25.0%和32.8%[47]; 中国香港的研究中心亦表明确诊后10年的累积手术率为29%[48]. CD患者术后5年内有50%的患者病情复发, 10年内有40%的患者需要再次手术[39]. ECCO指南[49]提出吸烟、穿透型CD、重度CD、发病年龄早及空回肠受累是CD患者手术的危险因素, 而狭窄或穿透型CD、吸烟、广泛肠切除术、肛周CD是术后复发的高危因素[50]. 对这些高危因素临床医师应提高警惕, 并对患者进行分层管理.

3 结论

IBD作为一种慢性复发性疾病, 临床病程常表现为发作期与缓解期交替, 在疾病活动期患者的临床症状重、生活质量低、医疗花费高, 这些均给患者带来巨大的心理和生活压力, 因此在活动期诱导缓解是IBD治疗的关键. 作为临床医师, 我们应该结合患者的病变部位、疾病严重程度、既往用药病史及并发症等信息制定出适合患者的个体化的诱导缓解方案, 提高患者的生活质量.

文章亮点

背景资料

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性胃肠道疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两种亚型, 一旦发病, 终生伴随, 反复发作. IBD的治疗目标是控制急性发作、促进黏膜愈合, 维持长期缓解和减少并发症. 活动期的诱导缓解和稳定期的维持缓解同样重要, 本文阐述了活动期IBD的诱导缓解方案.

研发前沿

近年来有关粪菌移植、粒细胞单核细胞吸附分离法、干细胞移植、黏附分子抑制、白介素(interleukin, IL)-12/IL-23抑制剂等新兴IBD疗法的研究日益增多, 这类方法给难治性IBD的诱导缓解带来了更多的可能性, 但部分疗法至今仍未在国内批准使用, 在临床上的应用和研究亦远不如传统药物疗法(糖皮质激素、免疫抑制剂和抗肿瘤坏死因子制剂)广, 传统药物疗法仍是患者就诊时首选疗法.

相关报道

Kammermeier等和Hindryckx等在2016年发表的文章中对近年来有关UC和CD的诊疗进展进行了详细的概括和总结, 对临床医师制定诊疗方案具有重要指导意义.

创新盘点

西方国家对IBD治疗的相关研究较国内早亦比国内多, 但中西方国家人种、饮食、环境各方面均存在差异, 各个国家及机构制定的诊疗方案不完全一致. 在国内开展多中心研究和多学科讨论会对制定规范的个性化的IBD诊疗方案具有重要意义.

应用要点

本文总结了新近IBD研究进展及临床指南, 对临床医师制定活动期IBD患者的诊疗方案具有一定的参考价值.

同行评价

本文总结了新近IBD研究进展及临床指南, 根据活动性IBD患者严重程度、病变范围、病变部位、既往用药史及起病过程等制定诱导缓解的方案, 对IBD的临

床治疗有一定的指导意义.

同行评议者

蒋益, 主任医师, 温州医科大学附属第二医院消化内科; 程英升, 苏州大学医学部; 张红杰, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)消化科; 董卫国, 教授, 武汉大学人民医院消化内科

4 参考文献

1 Zhai H, Liu A, Huang W, Liu X, Feng S, Wu J, Yao Y, Wang C, Li Q, Hao Q, Hu J, Zhang S. Increasing rate of inflammatory bowel disease: a 12-year retrospective study in NingXia, China. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 2 [PMID: 26754840 DOI: 10.1186/s12876-015-0405-0]

2 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753 [PMID: 16698746 DOI: 10.1136/gut.2005.082909]

3 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048 [PMID: 13260656]

4 Seibold F, Fournier N, Beglinger C, Mottet C, Pittet V, Rogler G; Swiss IBD cohort study group. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 56-63 [PMID: 23566922 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.03.005]

5 Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017 Jan 28. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28513805 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009]

6 Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD004115 [PMID: 20091560 DOI: 10.1002/14651858.CD004115.pub2]

7 Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinskas L, Adamonis K, Pokrotnieks J, Bar-Meir S, Lavy A, Mueller R, Greinwald R, Chermesh I, Gross V; International Salofalk Foam Study Group. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1237-1249 [PMID: 17944738 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03468.x]

8 Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, Koval G, Nichols T, Targan S, Fleishman C, Wiita B. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-1871 [PMID: 9382054]

9 Travis SP. Review article: induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 1: 10-16 [PMID: 16939424 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03070.x]

10 Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK; BSPGHAN IBD Working Group. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child* 2016; 101: 475-480 [PMID: 26553907 DOI: 10.1136/archdischild-2014-307217]

11 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年•广州). 胃肠病学 2012; 17: 763-781 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2012.12.013]

12 Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-110 [PMID: 17142106 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.033]

13 Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 654-664 [PMID: 27580687 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.116]

14 Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjödahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831-835 [PMID: 9831403 DOI: 10.1097/00042737-199810000-00003]

15 Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910 [PMID: 8984031 DOI: 10.1136/gut.38.6.905]

16 Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-1087 [PMID: 15142197 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x]

17 Kim EH, Kim DH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study. *Gut Liver* 2015; 9: 601-606 [PMID: 25473080 DOI: 10.5009/gnl14120]

18 Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M. Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Intest Res* 2015; 13: 219-226 [PMID: 26130996 DOI: 10.5217/ir.2015.13.3.219]

19 D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212; quiz 213 [PMID: 21045814 DOI: 10.1038/ajg.2010.392]

20 D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329 [PMID: 11313301 DOI: 10.1053/gast.2001.23983]

21 Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845 [PMID: 8196726 DOI: 10.1056/NEJM199406303302601]

22 Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, Koyanagi K, Hibi T. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 803-808 [PMID: 21887732

DOI: 10.1002/ibd.21853]
23 Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262 [PMID: 16484504 DOI: 10.1136/gut.2005.081794]
24 Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476 [PMID: 16339095 DOI: 10.1056/NEJMoa050516]
25 Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1683-1694 [PMID: 25839775 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000350]
26 朱伟思. 上消化道克罗恩病临床特征及诊疗现状分析. 广州: 南方医科大学, 2015
27 Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017 Jul 14. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28708248 DOI: 10.1111/jgh.13866]
28 Decker GA, Loftus EV Jr, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 113-119 [PMID: 11383583 DOI: 10.1097/00054725-200105000-00006]
29 D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 296-300 [PMID: 8056231 DOI: 10.1016/S0016-5107(94)70059-1]
30 Grassia R, Staiano T, Buffoli F, Paolo B. Severe esophageal Crohn's disease: Healing of lesions after 1 week therapy with infliximab. *J Crohns Colitis* 2009; 3: 138-139 [PMID: 21172261 DOI: 10.1016/j.crohns.2009.02.009]
31 Davis KG. Crohn's Disease of the Foregut. *Surg Clin North Am* 2015; 95: 1183-1193, vi [PMID: 26596921 DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.004]
32 巫协宁. 糖皮质激素在克罗恩病治疗中的必要性. 国际消化病杂志 2015; 4: 231-233 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.04.001]
33 Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4): CD000545 [PMID: 23633304 DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub4]
34 Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD000545 [PMID: 27783843 DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5]
35 Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD006884 [PMID: 25157445 DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3]
36 Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25 [PMID: 27660341 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168]
37 Girardin M, Manz M, Manser C, Biedermann L, Wanner R, Frei P, Safroneeva E, Mottet C, Rogler G, Schoepfer AM. First-line therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1: 6-10 [PMID: 23051720 DOI: 10.1159/000341951]
38 Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1464-1478.e1-e5 [PMID: 24267475 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.046]
39 Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1088-1103 [PMID: 28601423 DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010]
40 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605 [PMID: 22914295 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9]
41 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395 [PMID: 20393175 DOI: 10.1056/NEJMoa0904492]
42 Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 613-623 [PMID: 25652884 DOI: 10.1111/apt.13083]
43 Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD008870 [PMID: 27372735 DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2]
44 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483; quiz 464, 484 [PMID: 19174807 DOI: 10.1038/ajg.2008.168]
45 Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 78-90 [PMID: 24415860 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.78]
46 Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145: 996-1006 [PMID: 23896172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.041]
47 Ye BD, Yang SK, Cho YK, Park SH, Yang DH, Yoon SM, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yu CS, Kim JH. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1178-1185 [PMID: 20560811 DOI: 10.3109/00365521.2010.497936]
48 Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 646-651 [PMID: 15472528 DOI: 10.1097/00054725-200409000-00022]
49 Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135-149 [PMID:

27660342 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw169]
50 Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 625-633 [PMID: 22313322 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x]

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.

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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2945-2949

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2945

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

述评 EDITORIAL

直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆, 山东大学附属省立医院胃肠外科 山东省济南市 250021

靖昌庆, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究.

基金项目: 山东省自然基金面上项目资助项目, No. ZR2015HM078.

作者贡献分布: 本文由马晓龙写作完成; 此课题由靖昌庆设计; 郭晓波参与了文章的修改与撰写.

通讯作者: 靖昌庆, 主任医师, 250021, 山东省济南市槐荫区经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院胃肠外科. hedong@sdu.edu.cn
电话: 0531-68773215

收稿日期: 2017-07-25
修回日期: 2017-08-27
接受日期: 2017-09-06
在线出版日期: 2017-11-28

Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors

Xiao-Long Ma, Xiao-Bo Guo, Chang-Qing Jing

Xiao-Long Ma, Xiao-Bo Guo, Chang-Qing Jing, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, Shandong Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Shangdong Province, No. ZR2015HM078.

Correspondence to: Chang-Qing Jing, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwuweiqi Road, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. hedong@sdu.edu.cn

Received: 2017-07-25
Revised: 2017-08-27
Accepted: 2017-09-06
Published online: 2017-11-28

Abstract

Transanal total mesorectal excision (taTME), belonging to natural-orifice transluminal endoscopic surgery, has been a hot topic in minimally invasive surgery for colorectal cancer in recent years. For low rectal tumors, taTME can offer more advantages than open or laparoscopic surgery, especially for obese patients and male patients with narrow pelvis. This technique may be possible to reduce positive circumferential resection margin rate and locoregional recurrence. However, surgeons may encounter some difficulties including being unfamiliar with the operation pathway, limited pelvic operation space, and being uneasy to ligate mesenteric vessels. Since taTME has not been applied for a very long time, there have been no sufficient number of cases available. Therefore, more cases and long-term follow-up are needed to improve this surgical technique.

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

Key Words: Rectal tumors; Transanal total mesorectal excision; Natural-orifice transluminal endoscopic surgery; Total mesorectal excision

Ma XL, Guo XB, Jing CQ. Rationale and limitations of transanal total mesorectal excision for rectal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2945-2949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2945.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2945

摘要

经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)是近年来直肠癌微创外科发展的一个的热点, 属于经自然腔道手术. taTME对于肥胖和骨盆狭窄的男性低位直肠癌患者而言, 在降低环周切缘阳性率及局部复发等方面可能更有优势. 由于taTME采用从下往上的手术入路, 外科医生会遇到手术路径陌生、骨盆操作空间狭小、肠系膜根部血管结扎困难、学习曲线长和手术平台不完善等困难. 目前taTME手术开展时间不长, 手术病例尚不够多, 还需

更大样本的病例和长期随访对其进行总结和完善.

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

关键词: 直肠肿瘤; 经肛门全直肠系膜切除术; 经自然腔道内镜手术; 全直肠系膜切除

核心提要: 经肛全直肠系膜切除术是近年来直肠癌微创外科发展的一个的热点, 属于经自然腔道手术. 该手术对于肥胖和骨盆狭窄的男性低位直肠癌患者而言, 在降低环周切缘阳性率及局部复发等方面可能更有优势. 由于该手术采用从下往上的手术入路, 外科医生会遇到手术路径陌生、骨盆操作空间狭小、肠系膜根部血管结扎困难、学习曲线长和手术平台不完善等困难.

马晓龙, 郭晓波, 靖昌庆. 直肠肿瘤经肛全直肠系膜切除术的合理性和局限性. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2945-2949 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2945.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2945

0 引言

直肠肿瘤的腹腔镜手术已成为国际公认的标准手术方式. 1982年英国的Heald等[1]首次提出了全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)并逐渐成为直肠癌手术所遵循的金标准, 他对降低肿瘤的局部复发率, 提高患者的总生存大有裨益[2]. 腹腔镜技术和TME手术原则的结合使外科医生更加有利于低位盆腔术野的显露和盆腔自主神经的保护[3]. 经肛门内镜显微手术(transanal endoscopic microsurgery, TEM)是另一种治疗早期直肠癌的微创手术方式. TEM手术是经肛门途径利用内镜对早期直肠癌实施局部切除的外科技术, 使部分早期中低位直肠癌患者免去了经腹手术. 但对于肥胖、男性或盆腔狭窄的患者, 无论采取何种术式, 低位直肠系膜间隙仍然显露困难, 吻合器不易吻合, 难以保证手术质量. 经腹切除经肛门脱出吻合术式(transabdominal and transanal, TATA)[4]的实施, 使超低位直肠癌的切除吻合成为可能, 但该术式仅解决了吻合问题, 低位直肠的术野显露和标本切除质量并未提升. 外科医生们借助直肠癌TATA术式和TEM手术[5]的治疗经验以及TME的治疗原则, 探索一种新术式: 经肛全直肠系膜切除术手术(transanal total mesorectal excision, taTME). 根据taTME完成程度, 又分为完全taTME和腹腔镜辅助taTME. 本文针对taTME手术的合理性和局限性作一综述.

1 taTME的发展现状

taTME手术最早在动物或尸体模型上探索. 2007年, 美国的Whiteford等率先应用TEM平台成功对3具男性尸体进行了taTME手术, 手术时间255 min. 随后许多学者又利用TEM或TAMIS平台进行了相关前期研究. 2010年, 美国Sylla等[6]率先于临床开展了直肠癌taTME手术(腹腔镜辅助、TEM平台), 手术顺利, 未发生并发症. 2013年, 中国广东张浩医生报道了世界第1 例完全taTME手术(TAMIS平台)[7]. 此后, 法国、西班牙、韩国、巴西和荷兰、中国等国外科医生陆续开始对taTME手术进行临床探索[8-11]. 根据相关临床报道, 大部分为接受新辅助治疗的男性中低位直肠癌患者, 其中Lacy等[12]对140例接受taTME手术的患者进行了研究, 136例完整的全直肠系膜切除, 3例接近全系膜切除. 平均手术时间在166 min左右, 无中转开腹. 大部分患者术后6 d即可出院. 12例患者出现术后吻合口漏, 17例患者出现晚期并发症, 最常见的是吻合口狭窄, 还有回肠造瘘口狭窄、肠梗阻等. 目前完全taTME手术基本步骤大致为: 在直视下或内镜辅助下于肿瘤下缘1-2 cm缝合荷包,关闭直肠腔, 阻止粪便下溢, 于荷包下方1-2 cm处环形切开肠壁全层, 进入直肠系膜周围间隙, 由下而上进行游离, 腹腔镜辅助taTME手术步骤同常规腹腔镜直肠癌手术, 离断肠系膜下血管和直肠后间隙与盆腔游离处汇合后经肛门脱出直肠标本. 完全taTME手术所有手术游离步骤都需要经肛门完成. 目前根据根据经肛内镜或腔镜平台的不同, 分为TEM平台和TAMIS(transanal minimally invasive surgery, TAMIS)平台的taTME, 即TEM-TME和TAMIS-TME. TAMIS-TME平台是将单孔腹腔镜通道置入肛管, 在腔镜下用常规腹腔镜器械进行操作[13]. 尽管taTME手术看上去对于提高术后疗效是一种很有吸引力的选择, 但该项技术还未得到广泛的研究. 目前有关腹腔镜TME与TaTME对于中低位直肠癌的短期和长期效果评价的一项多中心随机临床试验COLORIII正在进行中[14].

2 taTME的优势

taTME手术是经自然腔道手术(natural orifice transluminalendoscopic surgery, NOTES)的一种, 尤其是完全taTME手术, 腹壁无任何瘢痕, 患者手术后疼痛感极轻, 美容效果良好. taTME可以在直肠癌远端2 cm处直视下切开直肠壁, 确保远端切缘的安全[15]. 男性肥胖的低位直肠癌患者, 骨盆狭窄, 常规腹腔镜手术视野狭窄, 暴露困难, 切缘阳性的风险率增高[16,17]. 另外盆腔暴露以及手术器械的限制不仅影响肿瘤的切除, 而且对盆腔自主神经的保留及术后恢复都会产生影响[18]. 而经肛途径避免了以上的困难, taTME可以在狭窄的骨盆中提供可视视野这有助于更精准的游离邓氏筋

膜, 尽可能的减少对前列腺、精囊或阴道的损伤, 可以更加精确的保留盆腔自主神经[19]. taTME操作时在狭窄的骨盆腔利用CO_2建立气腹, 可能会提高肿瘤切除质量, 提高临床预后, 减少经腹会阴联合切除术, 提高保肛率[20]. 目前尽管大部分中心还是采用腹腔镜辅助taTME, 但是完全taTME手术也是可行的[7,21,22], 同时它还可以直接经肛门取出标本, 可避免切口感染、切口疝及肿瘤切口种植等并发症的发生, 腹壁无瘢痕, 达到微创美容效果. Fernández-Hevia等[10]对37例腹腔镜TME手术和37例taTME手术患者做了对照研究, 认为与腹腔镜TME组比较, taTME组在手术时间(缩短37 min, P<0.01)、住院时间(缩短2.2 d, P = 0.01)及造口还纳率(6% *vs* 22%, P = 0.03)具有统计学意义和明显优势.在术后并发症两组之间尽管没有达到统计学意义(P = 0.16), 但taTME手术组术后并发症相对较少. 至于吻合口漏, taTME组更有优势(5% *vs* 11%, P = 0.39). Velthuis等[23]在肿瘤病理结果进行了对照研究, taTME组有96%的患者得到了完整的全直肠系膜切除, 而腹腔镜组只有72%(P<0.05). 而在腹会阴联合切除术中, 这种差别更大(83% *vs* 33%). 国际上登记的最早的720例患者在短期临床和肿瘤学结果上显示taTME是安全和有效的一项技术[24].

3 taTME的局限性

TaTME作为结直肠外科的新热点, 从下往上的操作方向与传统手术从上往下的方向完全相反, 视野角度不同所导致器官解剖位置与医生习惯的位置不同, 对于外科医师提出了新的挑战. 尿储留及短暂性排尿功能紊乱是术后最常见得并发症之一. taTME中尿道损伤的发生率可能会增加[8], 尤其是在前列腺后方层面和肿瘤前方的尿道. Atallah[20]提出CO_2维持气腹的同时, 产生许多微小的腔隙平面, 使得超出切除范围导致操作过程中出现“迷路”. 超出手术游离平面可能会损伤盆腔侧壁的自主神经和骶前静脉丛, 引起出血. 对于完全taTME手术, 整个操作过程都是由下往上游离, 同时存在骶骨的生理弯曲, 对于直肠系膜(尤其是近端系膜)、肠系膜下血管的游离、淋巴结的清扫及输尿管的保护的难度大幅度增加, 尤其是游离侧方直肠系膜时损伤输尿管的可能性较大, 杨盈赤等[25]在术前置入荧光输尿管支架作为术中的指引, 有效地避免了输尿管的损伤. 要想从肛门取出整个肿瘤标本, 那就要有足够长度的乙状结肠. 因此对于较深较窄的骨盆、巨大肿瘤以及由于前列腺肥大导致肿瘤无法取出[26]. 目前, taTME手术大多采用腹腔镜手术器械和平台, 术者在狭窄的会阴部操作时易造成器械之间相互干扰而影响操作的准确性. 由于经肛操作需要长时间扩张肛门, 肛门的功能会受一定影响. 叶志伟等[27]对23例TATME手术的患者术后肛门功能进行了对照研究, 发现taTME术后短期肛门功能恢复差, 但后期无明显差别. 以上的不足要求外科医生必须有熟练的腹腔镜尤其是单孔腹腔镜技术储备, 经历较长的学习曲线才可以施行, 最好先行腹腔镜辅助taTME再行完全taTME. 鉴于taTME平台制约了手术的发展, 将达芬奇机器人与单孔相结合可能会使taTME操作更加简单便捷.

4 结论

TaTME作为新兴的结直肠外科技术, 目前证实在短期疗效上是安全和有效的, 但还存在很多的不足与缺陷. 结合我国目前taTME技术开展的现状, 我国专家提出了taTME的适应证和禁忌证: taTME适合中低位直肠癌尤其是男性、肥胖、骨盆狭窄患者, 肿瘤体积不宜过大, T分期不超过T3; 禁忌证包括 T4肿瘤侵犯阴道或前列腺、肿瘤侵犯尾骨肌肉或提肛肌、肥胖指数>35、复发者、不能耐受气腹者[28]. 随着这项技术的逐步开展, taTME必然会在中低位直肠癌的微创手术中占据越来越重要的地位.

文章亮点

背景资料

经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal rectum cxcision, taTME)作为新兴的结直肠外科技术, 目前证实在短期疗效上是安全和有效的, 但还存在很多的不足与缺陷.

研发前沿

最新的临床研究成果提示, taTME作为新兴的结直肠外科技术, 在手术的方式和方法等方面, 值得进一步深入探索.

相关报道

大量相关taTME报告显示, taTME是安全和有效的一项技术, 但是, 在术后并发症、切缘、适应证和禁忌证方面有许多有待阐明之处.

创新盘点

文章从taTME的发展现状、优势和局限性方面阐述了直肠肿瘤taTME的合理性、局限性以及存在的问题.

应用要点

随着这项技术的逐步开展, taTME必然会在中低位直肠癌的微创手术中占据越来越重要的地位.

名词解释

经肛全直肠系膜切除术(taTME): 近年来直肠癌微创外科发展的一个的热点, 属于经自然腔道手术.

同行评价

本文通过文献综述从"taTME的发展现状, taTME的优势, taTME的局限性"等几方面阐述了直肠肿瘤taTME的合理性和局限性, 有一定的临床意义. 文章条理分明, 较系统地论述了taTME的利与弊.

同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道外科; 吴伟顶, 副主任医师, 浙江省人民医院肝胆胰外科

5 参考文献

1 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-616 [PMID: 6751457 DOI: 10.1002/bjs.1800691019]

2 Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899 [PMID: 9711965 DOI: 10.1001/archsurg.133.8.894]

3 Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg* 2009; 250: 54-61 [PMID: 19561481 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181ad6511]

4 Denost Q, Adam JP, Pontallier A, Celerier B, Laurent C, Rullier E. Laparoscopic total mesorectal excision with coloanal anastomosis for rectal cancer. *Ann Surg* 2015; 261: 138-143 [PMID: 25185482 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000855]

5 Buess G, Theiss R, Günther M, Hutterer F, Pichlmaier H. Endoscopic surgery in the rectum. *Endoscopy* 1985; 17: 31-35 [PMID: 3971938 DOI: 10.1055/s-2007-1018451]

6 Sylla P, Rattner DW, Delgado S, Lacy AM. NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance. *Surg Endosc* 2010; 24: 1205-1210 [PMID: 20186432 DOI: 10.1007/s00464-010-0965-6]

7 Zhang H, Zhang YS, Jin XW, Li MZ, Fan JS, Yang ZH. Transanal single-port laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2013; 17: 117-123 [PMID: 22936590 DOI: 10.1007/s10151-012-0882-x]

8 Rouanet P, Mourregot A, Azar CC, Carrere S, Gutowski M, Quenet F, Saint-Aubert B, Colombo PE. Transanal endoscopic proctectomy: an innovative procedure for difficult resection of rectal tumors in men with narrow pelvis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 408-415 [PMID: 23478607 DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182756fa0]

9 Atallah S, Martin-Perez B, Albert M, deBeche-Adams T, Nassif G, Hunter L, Larach S. Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 473-480 [PMID: 24272607 DOI: 10.1007/s10151-013-1095-7]

10 Fernández-Hevia M, Delgado S, Castells A, Tasende M, Momblan D, Díaz del Gobbo G, DeLacy B, Balust J, Lacy AM. Transanal total mesorectal excision in rectal cancer: short-term outcomes in comparison with laparoscopic surgery. *Ann Surg* 2015; 261: 221-227 [PMID: 25185463 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000865]

11 康亮, 黄美近, 汪建平, 罗双灵, 陈文豪, 禹汇川. 完全经肛腔镜下全直肠系膜切除术五例. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 825-827

12 Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, De Lacy B, Castells A, Bravo R, Wexner SD, Heald RJ. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 415-423 [PMID: 26206640 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.046]

13 Atallah S, Albert M, Larach S. Transanal minimally invasive surgery: a giant leap forward. *Surg Endosc* 2010; 24: 2200-2205 [PMID: 20174935 DOI: 10.1007/s00464-010-0927-z]

14 Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C, Tuynman JB, Lacy AM, Hanna GB, Bonjer HJ. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3210-3215 [PMID: 26537907 DOI: 10.1007/s00464-015-4615-x]

15 Hompes R, Guy R, Jones O, Lindsey I, Mortensen N, Cunningham C. Transanal total mesorectal excision with a side-to-end stapled anastomosis - a video vignette. *Colorectal Dis* 2014; 16: 567 [PMID: 24801986 DOI: 10.1111/codi.12660]

16 van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, Bonjer HJ; COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 210-218 [PMID: 23395398 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0]

17 Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, Strassburg J, Quirke P, Tekkis P, Pedersen BG, Gudgeon M, Heald B, Brown G; MERCURY II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg* 2016; 263: 751-760 [PMID: 25822672 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001193]

18 Hompes R, Arnold S, Warusavitarne J. Towards the safe introduction of transanal total mesorectal excision: the role of a clinical registry. *Colorectal Dis* 2014; 16: 498-501 [PMID: 24806149 DOI: 10.1111/codi.12661].]

19 de Lacy AM, Rattner DW, Adelsdorfer C, Tasende MM, Fernández M, Delgado S, Sylla P, Martínez-Palli G. Transanal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) rectal resection: "down-to-up" total mesorectal excision (TME)--short-term outcomes in the first 20 cases. *Surg Endosc* 2013; 27: 3165-3172 [PMID: 23519489 DOI: 10.1007/s00464-013-2872-0]

20 Atallah S. Transanal total mesorectal excision: full steam ahead. *Tech Coloproctol* 2015; 19: 57-61 [PMID: 25560966 DOI: 10.1007/s10151-014-1254-5]

21 Leroy J, Barry BD, Melani A, Mutter D, Marescaux J. No-scar transanal total mesorectal excision: the last step to pure NOTES for colorectal surgery. *JAMA Surg* 2013; 148: 226-230; discussion 231 [PMID: 23682369 DOI: 10.1001/jamasurg.2013.685]

22 Chouillard E, Chahine E, Khoury G, Vinson-Bonnet B, Gumbs A, Azoulay D, Abdalla E. NOTES total mesorectal excision (TME) for patients with rectal neoplasia: a preliminary experience. *Surg Endosc* 2014; 28: 3150-3157 [PMID: 24879139 DOI: 10.1007/s00464-014-3573-z]

23 Velthuis S, Nieuwenhuis DH, Ruijter TE, Cuesta MA, Bonjer HJ, Sietses C. Transanal versus traditional laparoscopic total mesorectal excision for rectal carcinoma. *Surg Endosc* 2014; 28: 3494-3499 [PMID: 24972923 DOI: 10.1007/s00464-014-3636-1]
24 Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg* 2017; 266: 111-117 [PMID: 27735827 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001948]
25 杨盈赤, 金岚, 张忠涛. 完全经肛门全直肠系膜切除8例报告. 中国实用外科杂志 2015; 35: 850-856 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.08.15]
26 Whiteford MH, Denk PM, Swanström LL. Feasibility of radical sigmoid colectomy performed as natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES) using transanal endoscopic microsurgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1870-1874 [PMID: 17705068 DOI: 10.1007/s00464-007-9552-x]
27 叶志伟, 陈远光, 胡明, 雷建, 黄炯强, 柯传烽, 李智宇, 温广明. 直肠癌经肛内镜全直肠系膜切除术对肛门功能影响的临床研究. 中国普通外科杂志 2015; 24: 473-477
28 叶颖江, 申占龙, 郑民华, 汪建平. 直肠癌经肛门全直肠系膜切除术专家意见. 中国胃肠外科杂志 2015; 18: 411-412

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2950-2955

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2950
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

儿童功能性便秘的研究现状

吴学东

吴学东, 大理大学第一附属医院暨临床医学研究中心小儿外科 云南省大理市 671000

吴学东, 教授, 硕士生导师, 主要从事小儿外科基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由吴学东独立完成.

通讯作者: 吴学东, 教授, 671000, 云南省大理市嘉士伯大道32号, 大理大学第一附属医院小儿外科. xuedong3288@sina.com

收稿日期: 2017-08-07
修回日期: 2017-08-24
接受日期: 2017-09-10
在线出版日期: 2017-11-28

Progress in research of functional constipation in children

Xue-Dong Wu

Xue-Dong Wu, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Xue-Dong Wu, Professor, Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital and Clinical Medical Research Center of Dali University, 32 Jiashibo Avenue, Dali 671000, Yunnan Province, China. xuedong3288@sina.com

Received: 2017-08-07
Revised: 2017-08-24
Accepted: 2017-09-10
Published online: 2017-11-28

Abstract

Constipation is a common symptom in the children population, which can be a manifestation of organic diseases or may be caused by functional factors. More than 90% of cases of constipation in children are functional constipation (FC). As a physical and mental illness in childhood or even a public health problem, FC has multidimensional impacts on children and their families, posing a great healthcare burden on the society. The Rome Ⅳ criteria for diagnosis of functional gastrointestinal disorders were published in 2016, in which a global consensus was formed and modified for the diagnostic criteria of FC in children. However, there are still difficulties in the choice of FC treatments and assessment of its outcome not only because of the distinct understanding and application of the criteria but also because of the incomplete understanding of the pathogenesis of FC. Therefore, the pathophysiological mechanism of FC and its therapeutic efficacy evaluation should be further studied in the future.

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

Key Words: Functional constipation; Rome Ⅳ criteria; Research progress; Children

Wu XD. Progress in research of functional constipation in children. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2950-2955 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2950.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2950

摘要

便秘是儿童群体常见的一种症状, 可以是器质性病变的表现, 也可由功能性因素所致, 其中功能性便秘(functional constipation, FC)占90%以上, 这对儿童身心造成多维度的影响, 被认为是一种身心疾病甚至是公共卫生问题, 尽管对FC的诊断已经形成了全球共识即罗马Ⅳ标准, 但对标准的理解和应用仍参差不齐, 由于其发病机制不完全清楚, 必将对治疗的选择及其结果产生影响, 因此, 应该加强对FC病理生理机制的研究和疗效评价与随访.

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

关键词: 功能性便秘; 罗马Ⅳ标准; 研究现状; 儿童

核心提要: 儿童功能性便秘发生率高, 已不再认为仅仅是一个症状, 而是对儿童及其家庭造成多维度影响的一类病患, 甚至被认为是一个公共卫生问题. 由于其发病机制仍不完全清楚, 从而导致治疗的选择及其效果受到限制.

吴学东. 儿童功能性便秘的研究现状. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2950-2955 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2950.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2950

0 引言

便秘常见, 通常是指排便次数减少、粪便量减少、粪便干结、排便费力等, 往往不被认为是疾病而仅仅是一个症状, 所以, 并非所有有便秘症状者都会到医院就诊, 但便秘确实是一个复杂的临床问题, 可由器质性因素或功能性因素所致, 绝大多数为功能性便秘(functional constipation, FC), 对相应人群的身心均造成损害甚至对社会也产生影响[1-5]. 在儿童胃肠道疾病中约占25%, 因此, 应提高对儿童便秘的认识并进行深入研究, 本文仅对儿童功能性便秘的研究现状作一评述.

1 儿童FC的诠释

FC是在排除器质性因素后的便秘, 患者无肠道结构异常和代谢障碍, 属于功能性胃肠疾病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)中的一类, 是最常见的FGIDs[6]. 根据发生的原因可以分为结肠慢传输型和出口梗阻型便秘, 前者更为常见.

对儿童FC的认识是在认识成人便秘的基础上逐渐深入, 各国都编制了相应儿童FC的诊断标准[7], 目前普遍采用FGIDs罗马标准中对儿童FC的解释, 而这个标准的不断实践与完善也经历了20多年. 1999年颁布的罗马Ⅱ标准对儿童FC的解释仅基于对成人FC的认识, 但这引起了业界对儿童FC的广泛关注与思考并激发了对该问题认知的探索热情, 在2006年的罗马Ⅲ标准中就有了对儿童FC的详细解释, 经过10年各国学者的广泛实践, 2016年颁布的罗马Ⅳ标准关于儿童FC的解释更为细化与准确[8-10].

在罗马Ⅲ标准的基础上按照儿童不同年龄段、是否经过排便训练等进行分述[11], 更能体现不同年龄段儿童发育的特点, 同时, 为使儿童FC得到及时处置, 将罗马Ⅲ标准中便秘持续时间2 mo修改为1 mo, 然而这个标准的效果仍需要广大医务工作者的广泛实践来验证[12].

儿童FC罗马Ⅳ标准: 基本标准是通过检查和评估不能用其他原因解释、不满足肠易激综合征的诊断标准、症状持续至少1 mo. 由于小儿通常在2.5岁左右进行排便训练, 在罗马Ⅳ标准中结合是否经过排便训练的因素将儿童FC分成4岁以下和4岁及以上两个年龄段进行描述.

对4岁以下者除符合以上基本标准, 还需具备以下至少2项包括每周排便2次及以下、有排便疼痛或排便困难史、大便潴留史、有排出大块粪便史和直肠内存在大粪块等, 对经过排便训练者还应该满足每周至少发作一次大便失禁和排出可能堵塞厕所的大粪块. 对4岁及以上的儿童与少年, 除符合以上基本标准, 还需具备以下至少2项包括每周排便2次及以下、每周至少发作一次大便失禁、有排便疼痛或排便困难史、有过度自主憋便或粪便潴留姿势、直肠内存在大粪块、排出可能堵塞厕所的大粪块等.

儿童FC的诊断是排他性的, 通过检查和评估排除器质性病变, 尽管患儿都可能发生排便疼痛或大便失禁但不能满足肠易激综合征的诊断标准, 然而, 就FC而言, 更主要的诊断依据仍然是便秘的症状, 其中每周排便2次及以下是基本的症状要求.

2 儿童FC的危害

2.1 关于儿童FC的流行病学研究 便秘虽然常见, 但在人群中的发生率报道差异较大, 一项台湾的研究[13]报告显示, 32.2%的小学生存在便秘. 儿童FC罹患率0.5%-30%不等, 有地区、年龄、社会状况等的差异, 普遍的共识是在FC儿童群体中以学龄前期发生率相对较高, 约占50%, 通常认为西方发达国家发生率较高, 但发展中国家儿童FC发生率不容忽视. 一项纳入659篇论著涉及132600个研究对象的对FGIDs的系统回顾发现, 儿童FC发生率为0.5%-86.9%[14-16], 这远远超出儿童FC发病率的普遍的认识.

儿童FC的发生率受到了普遍关注, 对其发生因素进行了深入的调查研究, 家庭状况、经济社会状况以及战争等都对儿童FC发生产生不同程度的影响, 不同年龄儿童FC的危险因素有一定差异, 但各年龄段均存在排便恐惧的因素, 新生儿、婴儿期主要与人工喂养、正常添加辅食等因素有关, 幼儿期到学龄期儿童FC与饮食不均衡和饮水量少有关, 学龄期还与入厕环境改变有关系, 幼儿期之所以多发, 主要与尚未养成排便习惯和家族性FC有关[17,18].

2.2 儿童FC的影响 儿童FC造成的影响是多方面多维度的. FC对儿童的生活质量、心理健康、体格发育、行为气质、学习能力等均有不同程度的影响, 因此儿童FC已不再被单纯地认为是一个症状, 而是一种身心疾病, 然而, 儿童FC对家庭对社会均造成影响, 甚至被

认为是一个公共卫生问题. 在对家庭的影响方面, 孩子便秘成了父母心理负担, 也因此而影响家庭生活及其质量, 通过对照研究也发现, 患FC儿童不仅在某些疾病如哮喘发生率高于正常儿童, 也因FC而增加就医(包括急诊)次数和经历, 从而也相应地增加了医疗支出并占用更多的医疗资源[2,3,19-23].

3 儿童FC的病理生理机制研究

儿童FC的病理生理机制是一个有趣的话题, 当然也是复杂而困难的课题, 因为FC客观存在, 而其发生机制却不甚了了, 这也限制了临床治疗并取得预期疗效, 但可喜的是, 随着对胃肠道生理的认识和对FGIDs的研究的深入, 尤其是对胃肠道生物钟、脑肠轴调节、胃肠运动生理、肠道神经内分泌调节、肠道微生态等的认识, 加上一些客观检测手段如脑功能MR、胃肠肌电图、结肠运输速度检测等的研究和应用, 一些谜团逐渐解开, FC患儿肠管肌电活动可通过多途径进行测量并已研究设计了信息分析系统, 经体表磁场感应器测量既无创也可能更具应用潜力, 备受关注的肠道Cajal细胞缺失或功能失调在FGIDs中的作用尤其是与便秘的关系研究较多, 肠道微生态群变化及其与便秘的关系也获得进展[9,18,24-28].

这些研究对认识FC均很重要, 但认知和应用尚不够广泛[29], 尽管FC只属于FGIDs中的一个问题, 但常与FGIDs中其他病患同时存在, 影响也是多方面的, 研究过程中不能只单独考虑FC, 而且已有学者关注到被诊断为FC者可能存在器质性病因.

4 治疗现状

新生儿和婴儿期常见的问题是喂养方式不当导致胃肠功能紊乱的发生, 所以正确而合理的喂养方式对预防FC至关重要, 其中进行母乳喂养是最为重要的内容, 对半岁以上的婴儿和幼儿是适应外部环境很重要的时期, 从添加辅食过渡到食物的摄入以及户外活动增加, 关注饮食调理和进行良好的排便训练对建立脑肠轴的正常活动尤为重要, 学龄前期和学龄期儿童需培养良好的行为和卫生习惯. 在对儿童FC的治疗策略中, 包括非药物治疗、药物治疗和手术治疗等, 非药物治疗也可以认为是基础治疗或综合调理, 仅少部分难治性FC需要手术治疗, 但不同年龄的处理侧重有差别, 首先也是最为重要的是要排除器质性因素[30].

4.1 *非手术治疗* 绝大多数FC患儿均不需要手术治疗, 通过纠正行为习惯、调理并均衡饮食、增加纤维素和水分的摄入、进行排便训练和纠正不良排便习惯等综合调理多能纠正或改善, 然而, 通过多中心涉及12804例FC住院儿童处置方式调查发现, 保守治疗的方式并不统一[20,31-36]. 对排便协同失调者生物反馈治疗也能取得一定疗效[37]. 对于通过以上基础治疗症状改善不明显者, 润肠通便如开塞露的应用、刺激排便等都是常用的方法, 此外, 微生态制剂、缓泻剂的应用等也是治疗FC的非侵入手段, 经口或经肛门给予聚乙烯二醇溶液对FC有帮助, 而经肛门结肠灌洗不仅可减小粪便硬度和结肠运动负荷, 也能通过刺激肠道运动而改善便秘. 在药物治疗中, 乳果糖、利那洛肽和西地那非等也有应用并获得一定疗效的报道, 事实上, 治疗成年人FC常用的药物被证实对儿童FC的作用有限[38-43]. 此外, 经皮电刺激、骶神经调节也是可以选择的用于治疗儿童FC的侵入性操作[30,44].

4.2 *手术治疗* 除了所熟知的巨结肠及其同源病、肛门直肠畸形、脊髓栓系及其他继发性便秘等需要手术治疗外, 一部分难治性FC患儿通过综合治疗便秘仍不能改善, 手术干预成为必然选择[45-47], 但是, 目前的报告中, 对手术指针和手术方式并没有统一的共识和规范, 手术方式包括肠造口术和结肠部分切除吻合术等[48-51], 那么选择肠造口术还是肠部分切除术? 选择回肠、阑尾还是结肠造口? 这些问题都需要不断探索和总结.

对于难治性便秘的患儿, 应通过严格合理的保守治疗至少3 mo, 便秘仍不能改善者才考虑手术[46-48]. 研究认为肠造口可使一部分患儿症状得以改善, 但是与结肠部分切除术相比, 肠造口将面临二次肠管回纳或切除手术, 不作为手术的首选推荐, 但如果只能选择肠造口也建议作横结肠造口而不是末段回肠造口, 这有利于护理和患儿的营养与生长发育, 不推荐乙状结肠造口.

在肠切除部位和范围的确定中, 应该通过严格结肠功能评估并考虑到儿童生长发育的特点, 结肠造影及造影后24 h结肠排空情况是主要的依据, 结合造影剂滞留部位、肠管形态改变的部位和范围等确定切除的部位和范围, 可行乙状结肠切除、脾曲切除、横结肠部分切除、左半结肠切除或结肠次全切除术等, 不推荐任何未经严格保守治疗即选择手术治疗, 也不推荐全结肠切除术.

5 需要进一步提高对儿童FC认识的几个问题

5.1 *便秘与FC的区别与联系* 便秘是非常常见的症状, 人群中普遍发生, 但并非所有的便秘均能满足FC的诊断, 便秘只是一个症状, 显然FC是一种疾病甚至是一类疾病的总称, 对便秘的认识是容易的, 但对FC的诊断需严格按照标准进行, 虽然FC的发生受诸多因素影响, 但目前报告中FC发病率统计结果的差异和离散度较大, 需进一步厘清二者在概念上的区别和提高对FC诊断标准的认识程度, 诚然, 尽管现普遍采用罗马标准, 但罗马Ⅳ标准公布时间并不长, 有待于时间和实践

的检验, 罗马Ⅳ标准虽然规定具体, 但是在应用中定有不适应的地方, 如“排出可能堵塞厕所的大粪块”不仅可能与厕所有关也与人群有关, 也不一定在所有适龄儿童人群和条件下均适用.

5.2 与发病机制有关的治疗选择 由于FC发生机制并不完全清楚, 仍然值得深入研究, 因此, 治疗FC的药物有待研究和开发, 一些难治性便秘的治疗包括手术治疗也就处于囧境, 因为不知道是FC还是存在器质性因素所致便秘, 因而手术治疗仍然存在手术指针的把控问题和疗效有待提高的问题.

5.3 FC与FGIDs中的其他病患同时存在 尽管FC仅为FGIDs中的一类, 但并非都单独存在, FC与FGIDs中的其他病患同时存在的比例较高, 存在年龄上的差异, 如在新生儿婴儿中常与胃食管反流同时存在, 而在幼儿、学龄前期和学龄儿童中与肠易激综合征同时存在, 尤其是便秘型肠易激综合征[52], 这些同时存在的问题常相互影响, 也必将影响治疗过程和结果.

5.4 对治疗结局的认识 由于对FC发病机制认识上的限制, 治疗措施和疗效也是有限的, 在保守治疗中有20%治疗无效, 对治疗有效的患儿5年随访结果有50%复发[34], 所以鉴于FC对患儿及家庭甚至社会的影响, 对治疗有效者维持疗效和对现治疗无效者积极寻找治疗方法是很重要的. 对难治性便秘患儿是否采取手术治疗还需医患共同决策, 而疗效的评定仍需进行长期随访.

6 结论

儿童FC是一高发病率的病患, 多种因素影响FC的发生, 但其发病机制仍不完全清楚, 近年的研究取得一些进展, 这无疑将影响治疗的选择及其结果, 因此, 应该加强对FC病理生理机制的研究和疗效评价与随访.

文章亮点

背景资料

对儿童功能性便秘(functional constipation, FC)的诊断已形成全球共识, 2016年公布了修订后的罗马Ⅳ标准, 但这个标准仍然需要时间和实践进行检验, 尽管对其发病机制和治疗的研究也取得了较多进展, 但仍需加强对FC本质规律的认识并为提高疗效而努力.

研发前沿

本文对罗马Ⅳ标准中关于儿童FC的诊断标准进行了解读, 结合FC对儿童及家庭的危害、病理生理机制和治疗的研究成果全面介绍儿童FC的研究现状, 指出加强发病机制研究的必要性与重要性.

相关报道

(1)诠释对儿童FC的诊断标准; (2)从FC流行病学及其对儿童、家庭和社会的影响, 阐述加强对FC这一公共卫生问题研究的重要性; (3)从儿童FC基础研究成果和临床的研究现状及其结果, 指出加强发生机制研究的重要性.

创新盘点

本文是在参阅大量原文的基础上对儿童FC的研究现状作一评述, 较早地介绍罗马Ⅳ标准中修改后的儿童FC诊断标准, 也较全面的向国人阐述了作为一个公共卫生问题的儿童FC的研究现状, 尤其是指出提高临床疗效的措施.

应用要点

(1)强调加强对罗马Ⅳ标准中儿童FC诊断标准的认识和提高认知程度并进行实践检验的重要性; (2)重视儿童FC并对其深入研究; (3)认识临床治疗中存在的问题和提高临床疗效的建设性建议.

名词解释

功能性便秘(FC): 是在排除器质性因素后的便秘, 患者无肠道结构异常和代谢障碍, 为功能性胃肠疾病中最常见的一类, 包括结肠慢传输型和出口梗阻型便秘, 前者更为常见.

同行评价

本文立题新颖, 结构合理, 层次清楚. 系统介绍了儿童功能性便秘的概念、诊疗进展和展望, 有一定实用价值和理论价值.

同行评议者

傅廷亮, 教授, 滨州医学院附属医院外科; 谢义民, 副主任医师, 重庆三峡中心医院儿外二科

7 参考文献

1 Varni JW, Bendo CB, Nurko S, Shulman RJ, Self MM, Franciosi JP, Saps M, Pohl JF; Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Gastrointestinal Symptoms Module Testing Study Consortium. Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *J Pediatr* 2015; 166: 85-90 [PMID: 25241177 DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.08.022]

2 Ranasinghe N, Devanarayana NM, Benninga MA, van Dijk M, Rajindrajith S. Psychological maladjustment and quality of life in adolescents with constipation. *Arch Dis Child* 2017; 102: 268-273 [PMID: 27402734 DOI: 10.1136/

archdischild-2016-310694]
3 Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 121-129 [PMID: 18402649 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01097.x]
4 Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* 2016 Feb 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27144631 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016]
5 Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology* 2016 Feb 15. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27144632 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015]
6 Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramírez Hernández CR, Saps M. A Population-Based Study on the Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Young Children. *J Pediatr* 2016; 179: 139-143.e1 [PMID: 27726867 DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.095]
7 Remes Troche JM, Chávez Barrera JA, González Ortíz B, Heller Rouassant S, Montijo Barrios E, Velasco Lavín Mdel R, Worona Dibner LB; Asociación Mexicana de Gastroenterología. Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. D: Evaluation and treatment of constipation in pediatric population. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76: 155-168 [PMID: 21724491]
8 Siah KTH, Gong X, Yang XJ, Whitehead WE, Chen M, Hou X, Pratap N, Ghoshal UC, Syam AF, Abdullah M, Choi MG, Bak YT, Lu CL, Gonlachanvit S, Boon CS, Fang F, Cheong PK, Wu JCY, Gwee KA. Rome Foundation-Asian working team report: Asian functional gastrointestinal disorder symptom clusters. *Gut* 2017 Jun 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28592440 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312852]
9 Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
10 Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-163 [PMID: 28274109 DOI: 10.5056/jnm16214]
11 Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017; 20: 1-13 [PMID: 28401050 DOI: 10.5223/pghn.2017.20.1.1]
12 Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 193-201 [PMID: 28092724 DOI: 10.1080/17474124.2017.1282820]
13 Wu TC, Chen LK, Pan WH, Tang RB, Hwang SJ, Wu L, Eugene James F, Chen PH. Constipation in Taiwan elementary school students: a nationwide survey. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 57-61 [PMID: 21354081 DOI: 10.1016/j.jcma.2011.01.012]
14 Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3915-3927 [PMID: 28638232 DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3915]
15 Rajindrajith S, Devanarayana NM, Adhikari C, Pannala W, Benninga MA. Constipation in children: an epidemiological study in Sri Lanka using Rome III criteria. *Arch Dis Child* 2012; 97: 43-45 [PMID: 20573735 DOI: 10.1136/adc.2009.173716]
16 Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6547-6558 [PMID: 27605889 DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6547]
17 Park M, Bang YG, Cho KY. Risk Factors for Functional Constipation in Young Children Attending Daycare Centers. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1262-1265 [PMID: 27478337 DOI: 10.3346/jkms.2016.31.8.1262]
18 de Meij TG, de Groot EF, Eck A, Budding AE, Kneepkens CM, Benninga MA, van Bodegraven AA, Savelkoul PH. Characterization of Microbiota in Children with Chronic Functional Constipation. *PLoS One* 2016; 11: e0164731 [PMID: 27760208 DOI: 10.1371/journal.pone.0164731]
19 Wang C, Shang L, Zhang Y, Tian J, Wang B, Yang X, Sun L, Du C, Jiang X, Xu Y. Impact of functional constipation on health-related quality of life in preschool children and their families in Xi'an, China. *PLoS One* 2013; 8: e77273 [PMID: 24130872 DOI: 10.1371/journal.pone.0077273]
20 Modin L, Jakobsen IS, Jakobsen MS. Conventional treatment of functional constipation has a positive impact on the behavioural difficulties in children with and without faecal incontinence. *Acta Paediatr* 2016; 105: e269-e274 [PMID: 26913469 DOI: 10.1111/apa.13376]
21 Olaru C, Diaconescu S, Trandafir L, Gimiga N, Olaru RA, Stefanescu G, Ciubotariu G, Burlea M, Iorga M. Chronic Functional Constipation and Encopresis in Children in Relationship with the Psychosocial Environment. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7828576 [PMID: 27990158 DOI: 10.1155/2016/7828576]
22 Rajindrajith S, Devanarayana NM, Crispus Perera BJ, Benninga MA. Childhood constipation as an emerging public health problem. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6864-6875 [PMID: 27570423 DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6864]
23 Kilincaslan H, Abali O, Demirkaya SK, Bilici M. Clinical, psychological and maternal characteristics in early functional constipation. *Pediatr Int* 2014; 56: 588-593 [PMID: 24373103 DOI: 10.1111/ped.12282]
24 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 139-150 [PMID: 21673361]
25 Nedialkova N, Stavreva G, Negrev N, Ivancheva C, Radomirov R. Functional coordination of motor activity in colonic smooth muscles in rat experimental model. *Physiol Res* 2011; 60: 659-666 [PMID: 21574761]
26 Sanders KM, Zhu MH, Britton F, Koh SD, Ward SM. Anoctamins and gastrointestinal smooth muscle excitability. *Exp Physiol* 2012; 97: 200-206 [PMID: 22002868 DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058248]
27 O'Grady G. Gastrointestinal extracellular electrical recordings: fact or artifact? *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 1-6 [PMID: 22188324 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01815.x]
28 Du P, O'Grady G, Davidson JB, Cheng LK, Pullan AJ. Multiscale modeling of gastrointestinal electrophysiology and experimental validation. *Crit Rev Biomed Eng* 2010; 38: 225-254 [PMID: 21133835 DOI: 10.1615/CritRevBiomedEng.v38.i3.10]
29 Scarpato E, Quitadamo P, Roman E, Jojkic-Pavkov D, Kolacek S, Papadopoulou A, Roma E, Shamir R, Lev MRB, Lutovac B, Djurisic V, Orel R, Koleilat A, Mneimneh S, Coppola V, Corazziari E, Staiano A. Functional Gastrointestinal Disorders in Children: A Survey on Clinical Approach in the Mediterranean Area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: e142-e146 [PMID: 28541259 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001550]
30 Xinias I, Mavroudi A. Constipation in Childhood. An update on evaluation and management. *Hippokratia* 2015; 19: 11-19 [PMID: 26435640]

31 Ng RT, Lee WS, Ang HL, Teo KM, Yik YI, Lai NM. Transcutaneous electrical stimulation (TES) for treatment of constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD010873 [PMID: 27841439 DOI: 10.1002/14651858.CD010873.pub4]
32 Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD009118 [PMID: 27531591 DOI: 10.1002/14651858.CD009118.pub3]
33 Yang CH, Punati J. Practice patterns of pediatricians and trainees for the management of functional constipation compared with 2006 NASPGHAN guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 308-311 [PMID: 25714574 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000591]
34 Petersen B. Diagnosis and management of functional constipation: a common pediatric problem. *Nurse Pract* 2014; 39: 1-6 [PMID: 25036242 DOI: 10.1097/01.NPR.0000451909.40427.b0]
35 van Dijk M, Bongers ME, de Vries GJ, Grootenhuis MA, Last BF, Benninga MA. Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: e1334-e1341 [PMID: 18450876 DOI: 10.1542/peds.2007-2402]
36 Librizzi J, Flores S, Morse K, Kelleher K, Carter J, Bode R. Hospital-Level Variation in Practice Patterns and Patient Outcomes for Pediatric Patients Hospitalized With Functional Constipation. *Hosp Pediatr* 2017; 7: 320-327 [PMID: 28522604 DOI: 10.1542/hpeds.2016-0101]
37 Skardoon GR, Khera AJ, Emmanuel AV, Burgell RE. Review article: dyssynergic defaecation and biofeedback therapy in the pathophysiology and management of functional constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 410-423 [PMID: 28660663 DOI: 10.1111/apt.14174]
38 Koppen IJ, Kuizenga-Wessel S, Voogt HW, Voskeuil ME, Benninga MA. Transanal Irrigation in the Treatment of Children With Intractable Functional Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 225-229 [PMID: 27082102 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001236]
39 Baştürk A, Artan R, Atalay A, Yılmaz A. Investigation of the efficacy of synbiotics in the treatment of functional constipation in children: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Turk J Gastroenterol* 2017 Jul 13. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28705786 DOI: 10.5152/tjg.2017.17097]
40 Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga MA; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258-274 [PMID: 24345831 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000266]
41 Sharman SK, Islam BN, Hou Y, Usry M, Bridges A, Singh N, Sridhar S, Rao S, Browning DD. Sildenafil normalizes bowel transit in preclinical models of constipation. *PLoS One* 2017; 12: e0176673 [PMID: 28448580 DOI: 10.1371/journal.pone.0176673]
42 Modin L, Walsted AM, Rittig CS, Hansen AV, Jakobsen MS. Follow-up in Childhood Functional Constipation: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 594-599 [PMID: 26348685 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000974]
43 Sadjadei N, Hosseinmardy S, Hakimzadeh M, Ziaei Kajbaf T, Javaherizadeh H. Anti-ttg among children with chronic functional constipation unresponsive to 6 weeks of treatment of constipation. *Arq Gastroenterol* 2017 May 18. *[Epub ahead of print]* [PMID: 28538942 DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-22]
44 van der Wilt AA, van Wunnik BP, Sturkenboom R, Han-Geurts IJ, Melenhorst J, Benninga MA, Baeten CG, Breukink SO. Sacral neuromodulation in children and adolescents with chronic constipation refractory to conservative treatment. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1459-1466 [PMID: 27294660 DOI: 10.1007/s00384-016-2604-8]
45 Wester T. Functional constipation in children: the pediatric surgeon's perspective. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 883-887 [PMID: 23913262 DOI: 10.1007/s00383-013-3354-0]
46 Wood RJ, Yacob D, Levitt MA. Surgical options for the management of severe functional constipation in children. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 370-379 [PMID: 26963948 DOI: 10.1097/MOP.0000000000000345]
47 Koppen IJ, Kuizenga-Wessel S, Lu PL, Benninga MA, Di Lorenzo C, Lane VA, Levitt MA, Wood RJ, Yacob D. Surgical decision-making in the management of children with intractable functional constipation: What are we doing and are we doing it right? *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1607-1612 [PMID: 27329390 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.05.023]
48 Bonilla SF, Flores A, Jackson CC, Chwals WJ, Orkin BA. Management of pediatric patients with refractory constipation who fail cecostomy. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 1931-1935 [PMID: 24074670 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.12.034]
49 Levitt MA, Mathis KL, Pemberton JH. Surgical treatment for constipation in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 167-179 [PMID: 21382588 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.007]
50 Kuizenga-Wessel S, Koppen IJN, Zwager LW, Di Lorenzo C, de Jong JR, Benninga MA. Surgical management of children with intractable functional constipation; experience of a single tertiary children's hospital. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 [PMID: 27957788 DOI: 10.1111/nmo.13005]
51 Gasior A, Brisighelli G, Diefenbach K, Lane VA, Reck C, Wood RJ, Levitt M. Surgical Management of Functional Constipation: Preliminary Report of a New Approach Using a Laparoscopic Sigmoid Resection Combined with a Malone Appendicostomy. *Eur J Pediatr Surg* 2017; 27: 336-340 [PMID: 27780281 DOI: 10.1055/s-0036-1593606]
52 Yao X, Yang YS, Cui LH, Zhao KB, Zhang ZH, Peng LH, Guo X, Sun G, Shang J, Wang WF, Feng J, Huang Q. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 760-765 [PMID: 21929652 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06930.x]

编辑: 闫晋利　电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2956-2966

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2956

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

基础研究 BASIC RESEARCH

人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤

王晓媛, 李 栋, 周盼盼, 金 敏, 鞠秀丽

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 鞠秀丽, 山东大学齐鲁医院儿科 山东省济南市 250012

金敏, 山东大学齐鲁医院麻醉科 山东省济南市 250012

王晓媛, 在读硕士, 主要从事血液病与干细胞方向的研究.

基金项目: 山东大学基本科研资助项目, No. 2014QLKY02; 山东省自然科学基金资助项目, Nos. ZR2015HM053, ZR2014HP053; 国家自然科学基金资助项目, No. 81473484.

作者贡献分布: 课题设计、文章修改由鞠秀丽与李栋完成; 研究过程、数据分析及论文写作由王晓媛完成; 实验指导由周盼盼与金敏完成.

通讯作者: 鞠秀丽, 教授, 250012, 山东省济南市历下区文化西路107号, 山东大学齐鲁医院儿科. jxlqlyy@163.com

收稿日期: 2017-09-20
修回日期: 2017-10-19
接受日期: 2017-11-04
在线出版日期: 2017-11-28

Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats

Xiao-Yuan Wang, Dong Li, Pan-Pan Zhou, Min Jin, Xiu-Li Ju

Xiao-Yuan Wang, Dong Li, Pan-Pan Zhou, Xiu-Li Ju, Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Min Jin, Department of Anesthesia, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China

Supported by: Basic Research Project of Shandong University, No. 2014QLKY02; Natural Science Foundation of Shandong Province, No. ZR2015HM053 and No. ZR2014HP053; National Natural Science Foundation of China, No. 81473484.

Correspondence to: Xiu-Li Ju, Professor, Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, 107 Wenhua West Road, Lixia District, Ji'nan 250012, Shandong Province, China. jxlqlyy@163.com

Received: 2017-09-20
Revised: 2017-10-19
Accepted: 2017-11-04
Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM

To assess the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) on cyclophosphamide (CTX)-induced liver injury.

METHODS

UC-MSCs were isolated from the human umbilical cord. Male SD rats were randomly divided into three groups: control group, CTX group, and CTX + UC-MSC group. The CTX group and CTX + UC-MSC group were intraperitoneally injected with CTX. After that, the control group and CTX group were injected with water *via* the tail vein, and the CTX + UC-MSC group was injected with MSCs *via* the tail vein. Six rats of each group were selected randomly and sacrificed at different time points. Blood samples were taken to measure serum alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin (TBIL). Liver tissues were collected for biochemical assays of malondialdehyde (MDA), lipid peroxide (LPO), NO, glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-PX), and total superoxide dismutase (T-SOD). qPCR was used to test the expression of Bcl-2, Bax, and vascular endothelial growth factor (VEGF) A. Histological examination (HE straining) and immunohistochemical staining for α-smooth muscle actin (α-SMA) and Ki-67 were also performed.

RESULTS

Compared with the control group, the levels of ALT, AST, ALP, and TBIL were significantly higher, the SOD, GSH, and GSH-PX contents were significantly lower, MDA, LPO, and NO were significantly higher, cell apoptosis significantly increased, and the expression of VEGFA significantly decreased in the CTX group. Compared with the CTX group, the ALT, AST, ALP, and TBIL were significantly lower, the SOD, GSH, and GSH-PX contents were significantly higher, and MDA, LPO, and NO were significantly lower in the CTX + UC-MSC group (P < 0.05). The expression of Bax was lower and Bcl-2 and VEGFA expression was higher in the CTX + UC-MSC group than in the CTX group (P < 0.05). Pathological analysis showed that liver status was better in the CTX + UC-MSC group than in the CTX group. The α-SMA$^+$ cells in the CTX + UC-MSC group were less than and Ki-67$^+$ cells were more than those in the CTX group (P < 0.05).

CONCLUSION

UC-MSCs injected *via* the tail vein could alleviate CTX-induced hepatotoxicity in rats.

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

Key Words: Umbilical cord-mesenchyma stem cells; Cyclophosphamide; Liver injury; Cell therapy

Wang XY, Li D, Zhou PP, Jin M, Ju XL. Human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate cyclophosphamide-induced liver injury in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2956-2966 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2956.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2956

摘要

目的

研究脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)对环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)导致的大鼠药物性肝损伤的治疗作用.

方法

首先分离培养UC-MSC. SD大鼠腹腔注射CTX建立肝损伤模型, 分别给予尾静脉注射UC-MSC或生理盐水, 将其分为Control组、CTX组和CTX+UC-MSC组. 在不同时间点检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)的浓度. 肝组织均浆中检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、一氧化氮(NO)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-PX)的水平. qPCR检测肝组织中Bax、Bcl-2、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)A基因mRNA表达情况. 肝组织切片行HE染色和α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)、Ki-67染色.

结果

与Control组相比, CTX组ALT、AST、ALP和TBIL含量明显增高, SOD、GSH和GSH-PX表达下降, MDA、LPO和NO表达增加, 凋亡增加, VEGFA表达减少, 肝细胞水肿明显. CTX+UC-MSC组ALT、AST、ALP和TBIL值均低于CTX组(P<0.05). CTX+UC-MSC组的SOD、GSH和GSH-PX均高于CTX组, MDA、LPO和NO均低于CTX组(P<0.05). CTX+UC-MSC组的Bax的表达低于CTX组, BCL-2和VEGFA的mRNA水平高于CTX组(P<0.05). HE染色示CTX+UC-MSC组的肝细胞水肿、出血等损伤低于CTX组. CTX+UC-MSC组的α-SMA$^+$细胞少于CTX组, Ki-67$^+$细胞多于CTX组(P<0.05).

结论

UC-MSC治疗可缓解CTX导致的大鼠药物性肝损伤.

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

关键词: 脐带间充质干细胞; 环磷酰胺; 药物性肝损伤; 细胞治疗

核心提要: 本文探讨了人脐带间充质干细胞在环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)导致的大鼠药物性肝损伤的作用, 其短期作用包括减少肝细胞损伤, 降低肝酶, 减少CTX导致的肝细胞氧化应激损伤, 长期作用包括减少肝脏纤维化, 促进肝细胞再生.

王晓媛, 李栋, 周盼盼, 金敏, 鞠秀丽. 人脐带间充质干细胞治疗环磷酰胺导致的大鼠药物性肝损伤. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2956-2966 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2956.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2956

0 引言

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)广泛应用于各种肿瘤的治疗, 包括淋巴瘤、乳腺癌和白血病等[1]. 然而, 由于其严重的不良反应, 尤其是肝毒性, 极大程度地限制了CTX的临床应用[2]. CTX的代谢始于肝脏, 在肝脏微粒体混合功能氧化酶系(主要是2B6和CYP2C)的作用下分解成4-羟基环磷酰胺, 后者的同分异构体是醛磷酰胺, 两者在3',5'-核酸内切酶的作用下降解成磷酰胺芥氮和丙烯醛[3], 前者是抗肿瘤的主要成分, 后者

表 1 PCR引物设计

基因	引物
Bax	上游引物 5'-TGGCGATGAACTGGACAACA-3'
	下游引物 5'-CACGGAAGAAGACCTCTCGG-3'
Bcl-2	上游引物 5'-GACTGAGTACCTGAACCGGC-3'
	下游引物 5'-AGTTCCACAAAGGCATCCCAG-3'
VEGFA	上游引物 5'-ACCATGCCAAGTGGTGAAGT-3'
	下游引物 5'-GGAAGATGTCCACCAGGGTC-3'
GAPDH	上游引物 5'-AGTGCCAGCCTCGTCTCATA-3'
	下游引物 5'-TGAACTTGCCGTGGGTAGAG-3'

是产生不良反应的主要成分[4]. 丙烯醛是一种高活性α,β-不饱和醛, 可诱导脂质过氧化反应, 导致严重的细胞损伤[5]. 目前临床上对于CTX导致的药物性肝损伤的治疗主要是保肝药物的应用, 不能预防和改善其预后. 现已有文献报道人脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)在临床上应用于酒精性肝损伤[6]、终末期肝硬化和失代偿期肝硬化患者[7], 取得较好的疗效. 而UC-MSC对于CTX导致的药物性肝损伤以及纤维化是否有疗效, 尚无文献报道. 间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSC)是来源于成人组织的多功能干细胞, 具有自我更新和多向分化能力, 可分化为软骨细胞、骨细胞、脂肪细胞和肝脏细胞[8]. 本实验中, 我们研究了UC-MSC在CTX诱导的肝毒性的生化、氧化应激损伤、凋亡和组织病理等方面的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 主要试剂: 健康成年♂SPF级SD大鼠72只(8周龄), 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 体质量240-250 g. SD大鼠的饲养及实验流程符合《山东大学齐鲁医院实验动物伦理审查办法》的规定. CTX购自江苏恒瑞医药股份有限公司; 戊巴比妥钠购自美国Sigma公司; 丙二醛(malondialdehyde, MDA)、脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、总超氧化物歧化酶(total superoxide, T-SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)和谷胱甘肽过氧化物(glutathione peroxidase, GSH-PX)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; TRIzol购自Ambion公司; 反转录试剂盒和SYBR qPCR Mix购自日本东洋纺公司; 引物由济南博尚生物科技有限公司合成; 柠檬酸缓冲液和SP Rabbit and Mouse HRP Kit(DAB)购自北京康为世纪生物科技有限公司; 抗大鼠α-SMA(货号ab5694)和Ki-67(货号ab15580)抗体购自Abcam公司; 苏木素染液购自北京索莱宝科技有限公司.

1.2 方法

1.2.1 UC-MSC的分离、培养和鉴定: 实验所用脐带由山东大学齐鲁医院产科提供, 均由产妇签署知情同意书. UC-MSC的分离培养和鉴定遵循本实验室先前发表的操作程序[9]. 取第4代增殖稳定的贴壁细胞消化后计数, 将10^6个细胞重悬于PBS中, 加入下列鼠抗人单克隆抗体: CD29、CD31、CD34、CD44、CD45、CD73、CD90、CD105和CD271, 孵育后, 应用流式细胞仪进行分析鉴定.

1.2.2 实验动物分组处理: SD大鼠饲养于SPF级环境下, 温度和湿度适宜, 12 h明暗交替, 给予充足的水和食物. 待大鼠适应环境1 wk后进行实验. 所有实验过程均重复3次. 将72只大鼠随机分为3组: Control组(n = 24), CTX组(n = 24)和CTX+UC-MSC组(n = 24). 实验流程如图1A, 简述如下, 以CTX+UC-MSC组大鼠第1次注射UC-MSC记为实验第1天, CTX+UC-MSC组在第1、4、7、10天尾静脉注射第4代UC-MSC(UC-MSC溶于生理盐水, 浓度为5×10^6/mL, 每只大鼠注射0.4 mL), CTX组和CTX+UC-MSC组第3天腹腔注射CTX 200 mg/kg, Control组在相同时间相同方式注射生理盐水. 称其质量, 并观察大鼠饮食、毛色等改变. 分别在第4、7、10、13天从3组中随机选取6只大鼠, 腹腔注射戊巴比妥钠40 mg/kg, 心脏取血, 快速取出肝脏, 称其湿重, 计算器官/体质量比率. 部分肝脏组织浸入4%多聚甲醛固定, 剩余组织液氮速冻后置-80 ℃, 备用.

1.3 CTX损伤评估与UC-MSC治疗作用验证

1.3.1 外周血肝脏生化指标检测: 将心脏取出的血液离心3500 g, 20 min, 取上清, 应用全自动生化分析仪(Cobas, c701)检测血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL).

1.3.2 氧化应激损伤指标检测: 在本实验中将肝脏组织在预冷的生Wes理盐水中漂洗, 滤纸拭干, 称取0.1 g于Ep管, 加生理盐水0.9 mL, 采用超声波碎细胞法制成10%组织匀浆, 频率为10 s/次, 间隔10 s, 重复5次. 离心取上清. 按照各自试剂盒说明书, 分别检测组织均浆中MDA(TAB法)、LPO、NO(硝酸还原酶法)、T-SOD(WST-1法)、GSH(分光光度法)和GSH-PX(比色法)的含量.

1.3.3 定量PCR检测凋亡相关蛋白以及大鼠VEGFA mRNA表达: 取50 mg组织液氮速冻研磨后, 加1 mL TRIzol, 提取RNA后反转录成cDNA. *Bcl-2*、*Bax*、*VEGFA*和*GAPDH*基因检测引物序列如表1. 在PCR仪上进行实时定量扩增. 根据SYBR说明书反应体系为10 μL, 反应条件95 ℃ 1 min, 95 ℃ 15 s, 65 ℃ 45 s, 40个循环. 以$2^{-\Delta\Delta Ct}$[ΔΔCt = (Ct目的基因-Ct内参基因)$_{实验组}$-(Ct目的基因-Ct内参)$_{对照组}$]表示目的基因相对表达, 将

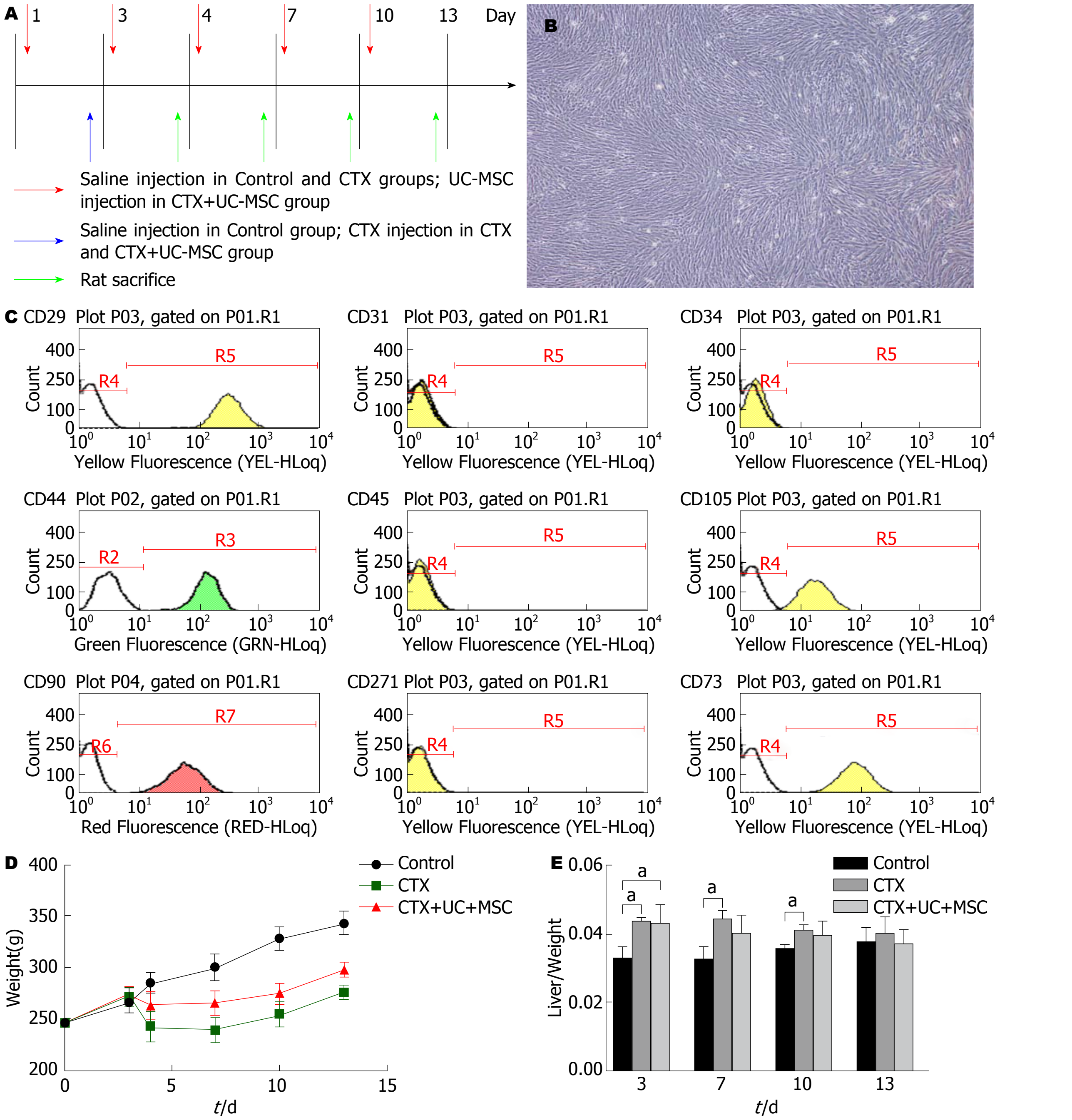

图 1 实验流程图、UC-MSC鉴定及UC-MSC缓解CTX诱导的体质量及肝脏/体质量改变. A: 实验流程图; B: UC-MSC形态×100; C: UC-MSC细胞表型; D: 各组大鼠体质量动态改变; E: 肝脏质量/体质量的动态改变. ^{a}*P*<0.05 *vs* Control组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

Control组基因相对表达量设置为1.

1.3.4 组织学检测: 为检测肝脏组织损伤及修复情况, 多聚甲醛固定后脱水, 石蜡包埋, 切成5 μm的薄片. 脱蜡、复水后根据染色步骤, 进行HE染色, 封片镜检.

1.3.5 免疫组织化学染色: 石蜡切片做α-SMA和Ki-67免疫组织化学染色, 常规脱蜡、乙醇梯度复水, 采用微波法柠檬酸缓冲液进行抗原修复, 根据SP Rabbit and Mouse HRP Kit(DAB)说明书进行封闭, 一抗(稀释比例均为1∶100)4 ℃孵育过夜, 二抗室温孵育30 min, DAB显色, 苏木素复染, 中性树脂封片, 镜检. 每张切片随机选取5个视野, 应用Image Pro plus 6.0进行统计分析.

统计学处理 数据采用IBM SPSS statistics 24.0软件进行分析, 描述为mean±SD, 3组样本均数间比较采用单因素方差分析, 用LSD程序进行两两比较, *P*<0.05为差异具有显著统计学意义. 数据制图应用Graphpad Prism6软件.

2 结果

2.1 人UC-MSC分离培养及鉴定 镜下观察第5代人UC-

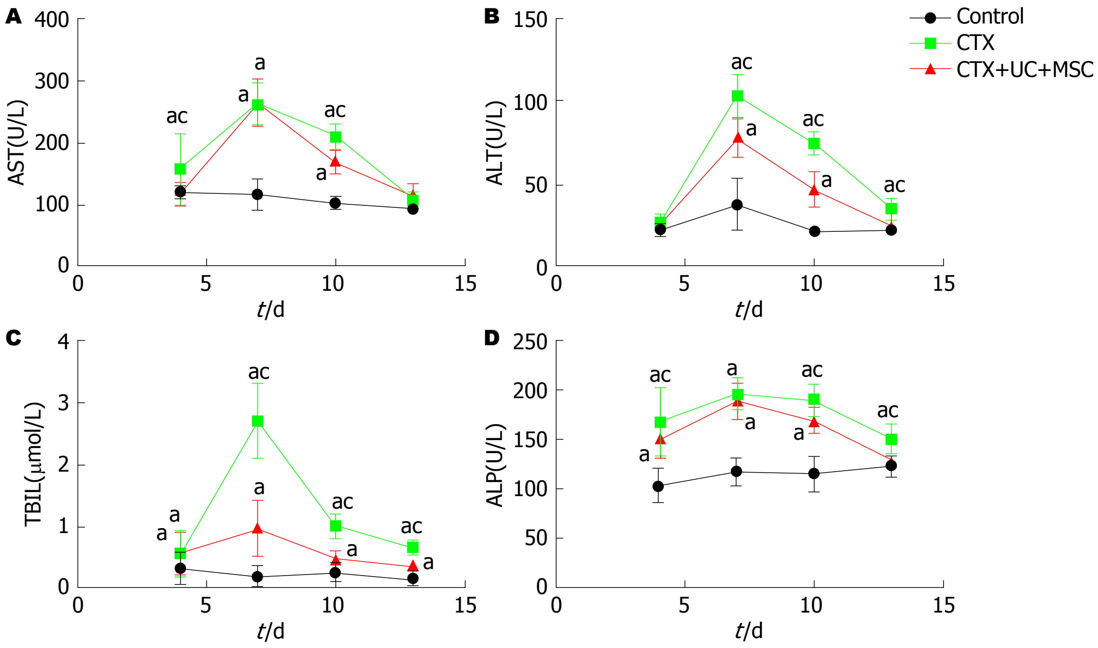

图 2 UC-MSC缓解CTX诱导的血清生化改变. A: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中AST改变; B: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中ALT改变; C: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中TBIL改变; D: UC-MSC缓解CTX诱导的大鼠血清中ALP改变. [a]$P<0.05$ *vs* Control组, [c]$P<0.05$ *vs* CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞; AST: 谷草转氨; AL: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶.

MSC, 形态学上示呈漩涡样贴壁生长, 状态良好, 如图1B. 应用流式细胞技术对其免疫表型进行鉴定, 结果示培养的细胞高表达CD29、CD44、CD73、CD90和CD105, 不表达CD31、CD34、CD45和CD271(图1C), 符合间充质干细胞的一般标准.

2.2 UC-MSC缓解CTX诱导的肝脏损伤

2.2.1 大鼠体征改变: Control组大鼠皮毛光滑, 反应灵活, 饮食正常, 大便固体成形, 体质量平稳增长. CTX组大鼠毛色晦暗无光泽, 饮食较差, 口鼻处有出血, 大便带血, 体质量下降, CTX+UC-MSC组大鼠整体状况优于CTX组, 结果如图1D所示. 与Control组相比, CTX组和CTX+UC-MSC组在第4天大鼠肝脏/体质量显著增加($P<0.05$), 且CTX组重于CTX+UC-MSC组($P<0.05$), 第7天CTX+UC-MSC组大鼠肝脏/体质量与对照组相比, 无明显差异($P>0.05$), 结果如图1D.

2.2.2 UC-MSC可缓解CTX诱导的大鼠血清肝功能生化指标: 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠AST均开始上升, 第7天达高峰, 第10天开始下降. 在各个时间点, CTX+UC-MSC组的血清AST水平均低于CTX组, 第13天与Control组相比无显著差异($P>0.05$, 图2A). CTX注射后, 大鼠ALT值在第7天开始显著上升并达峰值($P<0.05$), 第10天开始下降, CTX+UC-MSC组ALT升高幅度低于CTX组, 第13天与Control组相比无显著差异($P>0.05$, 图2B). 如图2C和2D示, CTX注射后, TBIL和ALP在第4天均开始上升($P<0.05$), 第7天达高峰, 第10天开始下降, CTX+UC-MSC组TBIL和ALP升高幅度低于CTX组, 第13天时与Control组相比无显著差异($P>0.05$).

2.2.3 UC-MSC可缓解CTX诱导的大鼠氧化应激损伤: 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织SOD、GSH-PX和GSH水平在第4天均下降, 第7天开始上升, CTX+UC-MSC组肝组织SOD、GSH-PX和GSH在任意时间点均高于CTX组, 结果如图3A-C. 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织NO水平在第4天上升, 第7天达高峰, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠, NO的含量均低于CTX组($P<0.05$, 图3D). 如图3E所示, CTX注射后, 大鼠肝组织MDA在第4天升高, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠, MDA的含量均低于CTX组. 与Control组相比, CTX注射后, 大鼠LPO在第4天均上升, 第10天达高峰, 而后开始下降, UC-MSC处理后的大鼠肝脏中LPO水平均低于CTX组($P<0.05$, 图3F).

2.2.4 UC-MSC改变凋亡相关蛋白基因表达及促进VEGFA基因表达: 如图4A所示, CTX注射后, 大鼠肝组织内Bax mRNA表达量第7天明显上升, 而后逐渐下降. CTX+UC-MSC组上升幅度低于CTX组, 第13天与Control组相比无明显差异($P>0.05$). 与对照组相比, CTX注射后, 大鼠肝组织内*Bcl-2*基因表达量均在第4天上升, CTX+UC-MSC组上升幅度高于CTX组($P>0.05$, 图4B). 本实验中, 与Control组和CTX组相比, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏组织中大鼠VEGFA表达量

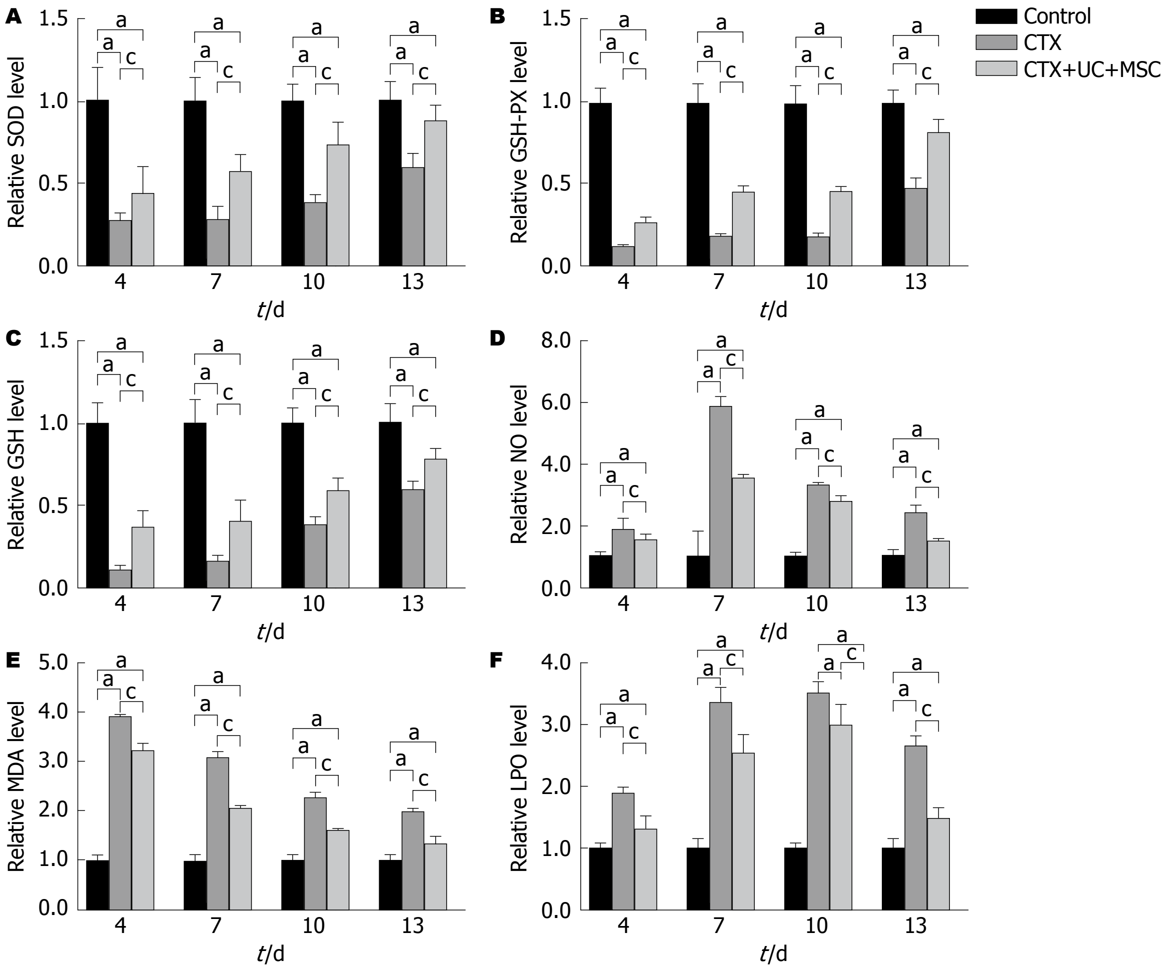

图 3 UC-MSC缓解CTX诱导的组织均浆中氧化应激改变. A: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中SOD改变; B: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中GSH-PX改变; C: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中GSH改变; D: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中NO改变; E: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中MDA改变; F: UC-MSC缓解CTX导致的肝脏组织匀浆中LPO改变. $^aP<0.05$ *vs* Control组, $^cP<0.05$ *vs* CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

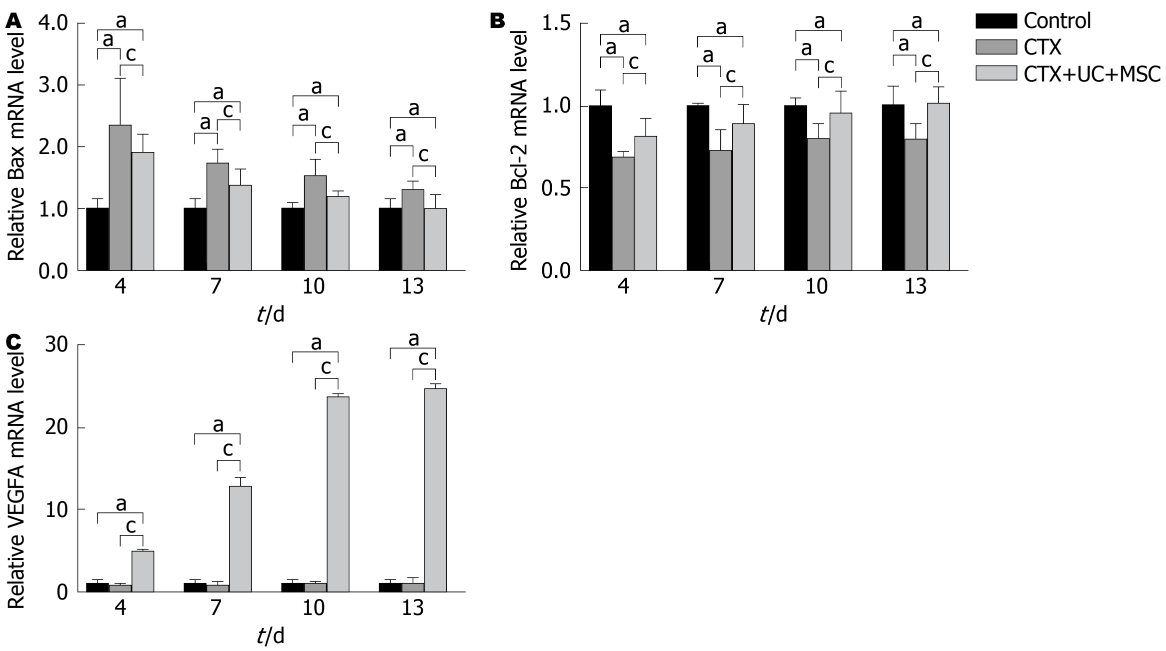

图 4 UC-MSC缓解CTX导致的细胞凋亡及促进*VEGFA*基因的表达. A: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中Bax的表达; B: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中Bcl-2的表达; C: UC-MSC改变CTX导致的大鼠肝脏中VEGFA的表达. $^aP<0.05$ *vs* Control组, $^cP<0.05$ *vs* CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

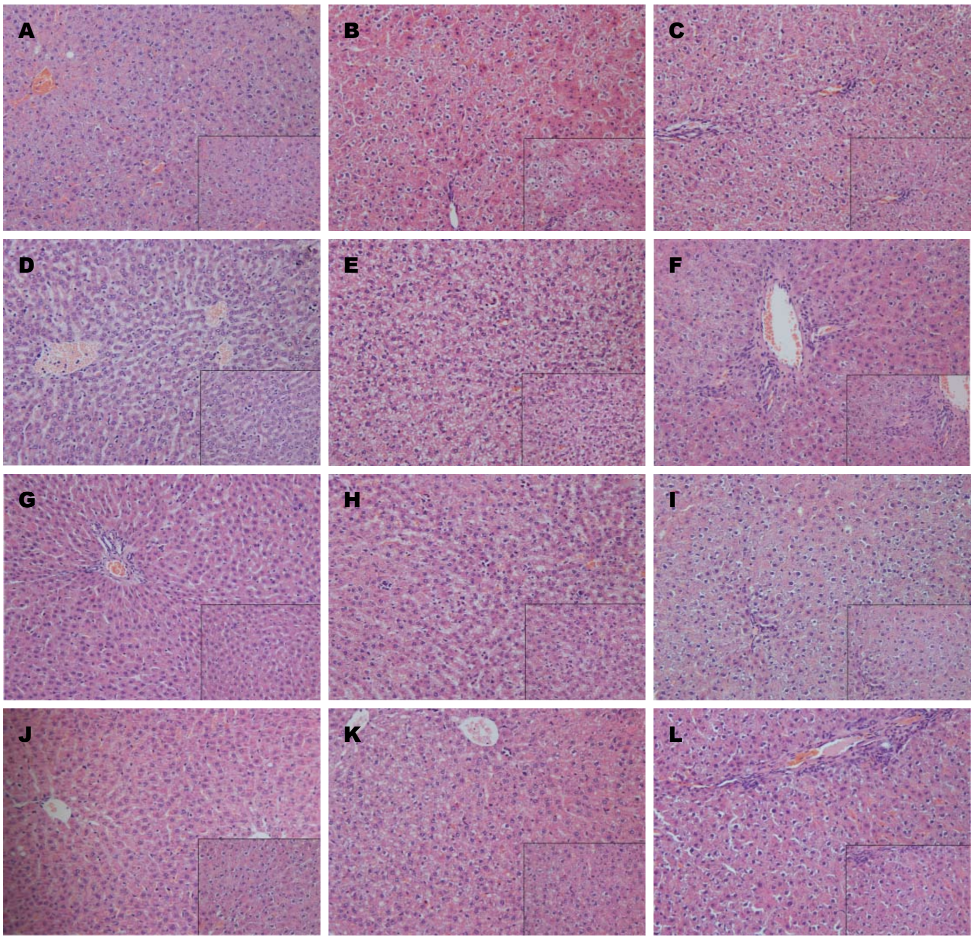

图 5 UC-MSC缓解CTX引起的肝脏组织病理学改变(HE染色, ×200). A: Control组第4天; B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

明显上升, 随着UC-MSC注射次数的增加, VEGFA表达量随之增加(P<0.05, 图4C).

2.2.5 *UC-MSC缓解CTX诱导的组织损伤*: HE染色示, CTX诱导的肝脏组织肝索紊乱, 肝细胞基质疏松淡染, 呈气球样变. 部分细胞内可见脂肪空泡, 有的空泡较大将肝细胞核挤压靠近肝细胞膜呈月牙状. 局部可见炎细胞浸润. UC-MSC预处理的大鼠肝脏病变程度轻于CTX组(图5A-C). 腹腔注射CTX后, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏恢复速度快于CTX组(图5D-L).

2.2.6 *UC-MSC减少肝脏组织中α-SMA$^+$细胞的表达*: Control组未见α-SMA$^+$细胞, CTX注射后, 肝脏组织在第4天可见散杂α-SMA$^+$细胞, 随时间推移而增加. CTX+UC-MSC组α-SMA$^+$细胞数量在各个时间点均低于CTX组(图6, P<0.05).

2.2.7 *UC-MSC增加肝脏组织中Ki-67$^+$细胞表达*: 镜下观察不同时间点Control组切片发现Ki-67$^+$细胞散在分布于血管内壁, 肝脏组织内未发现Ki-67$^+$细胞. CTX组切片在第4天血管内壁和肝脏组织内均未发现Ki-67$^+$细胞, 第7、10和13天的切片在血管附近和肝脏组织内可见散在少量Ki-67$^+$细胞. CTX+UC-MSC组在第7天开始在肝脏组织内发现Ki-67$^+$细胞, 其后逐渐增多, 第13天切片可见Ki-67$^+$细胞分布于肝脏组织和大血管周围(P>0.05, 图7).

3 讨论

本实验中我们首先使用腹腔注射CTX造成大鼠肝损伤, 血清生化指标、氧化应激水平和病理检测等结果说明造模成功. UC-MSC预处理的大鼠肝损伤的程度低于CTX组. 肝损伤后, 尾静脉多次注射UC-MSC可加速肝损伤的修复. 腹腔注射大剂量的CTX激活肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC), 表达α-SMA, 引起肝脏纤维化, UC-MSC缓解了这一改变. 另外, UC-MSC可刺激肝细胞再生, 增殖期细胞增多.

已知在体内和体外环境中, MSC具有分泌广泛的营养因子的能力, 包括VEGF、碱性成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,

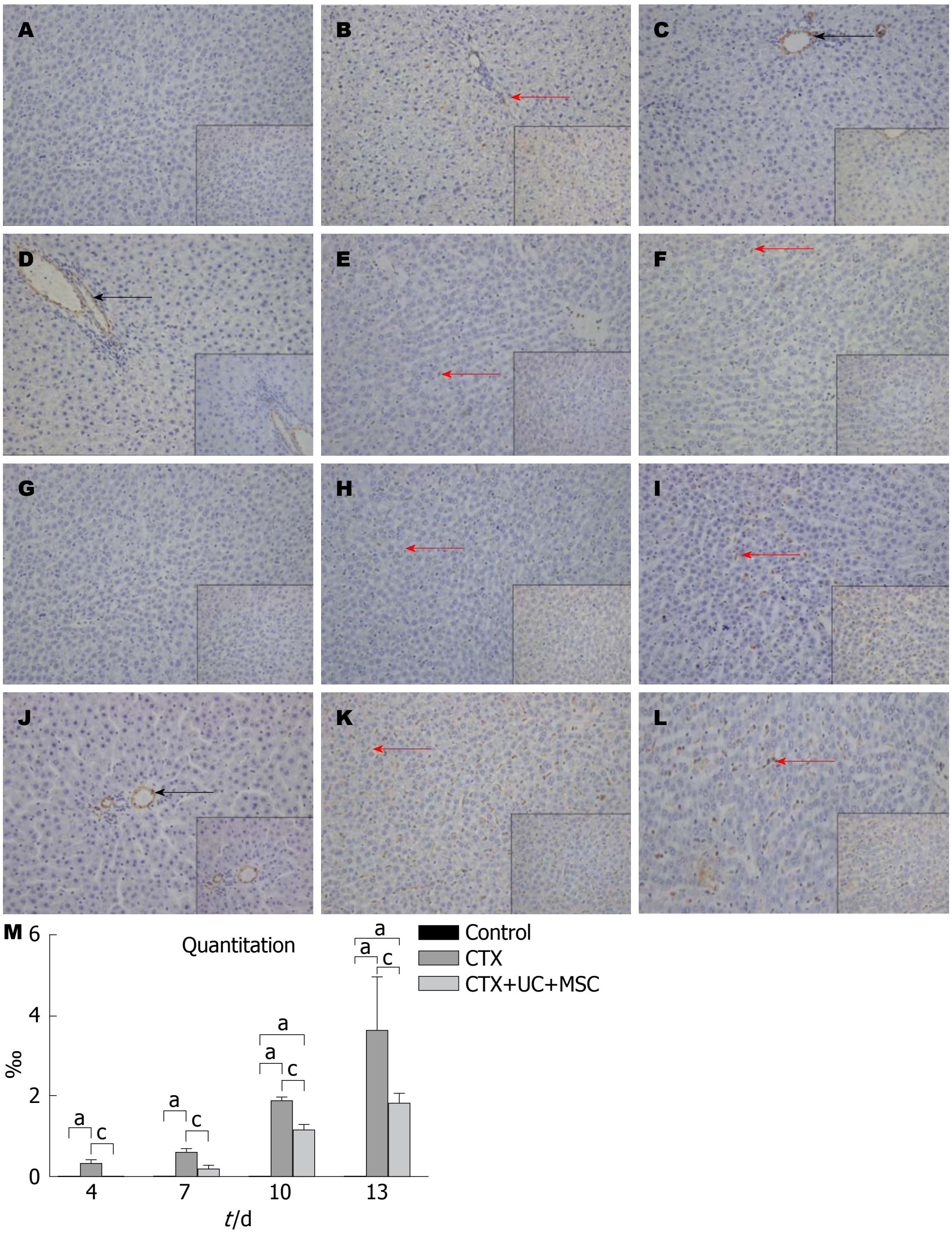

图 6 UC-MSC缓解CTX诱导的肝α-SMA+细胞的表达(×200). 黑色箭头表示正常存在于血管周围的纤维组织. 红色箭头表示α-SMA+病理性细胞, 将这部分组织进行统计分析. A: Control组第4天; B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天. M: 不同时间点各组α-SMA+细胞占该视野面积的统计图. $^aP<0.05$ *vs* Control组; $^cP<0.05$ *vs* CTX+CU-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

HGF)、血小板衍生生长因子和表皮生长因子等[10]. 另外, 当外源性UC-MSC注入动物体内, 可引起损伤部位VEGF表达的增加, 其机制可能是MSC改变肝脏微环境来诱导局部肝脏前体细胞增殖和分化, 改善损伤组织微循环和灌注, 预防实质细胞凋亡, 为损伤组织提供营养支持[11], 而改善的血供促进周围内皮细胞增殖, 导致更多的营养因子分泌, 加速损伤组织修复[12-14]. 在体内外研究中均发现, MSC可以下调促炎因子(如IL-1β、TNF和IL-6等)的表达, 分泌抑炎因子(IL-10和IL-12等), 建立免疫耐受环境, 加速淋巴细胞的凋亡[15]. 因此, MSC一旦进入损伤组织, 分泌营养因子改善微环境, 促进组织再生, 抑制炎症反应, 防止实质细胞凋亡, 促进血管形成, 避免组织纤维化[16]. 大量研究[10,11,15]证实MSC可以缓解多种诱因导致的肝损伤, 但也存在与之相反的结论, 认为MSC可能存在潜在的致病性并增加骨质疏松或者没有任何效果[17-19]. 我们的实验结果证实UC-MSC通过分泌某些营养因子刺激肝细胞增殖, 抑制其凋亡, 促凋亡因子Bax表达下降, 抑凋亡因子Bcl-2表达增加, 同时, 增殖的肝脏内皮细胞分泌VEGFA增加, 进一步改善损伤部位的血供, 保护肝脏

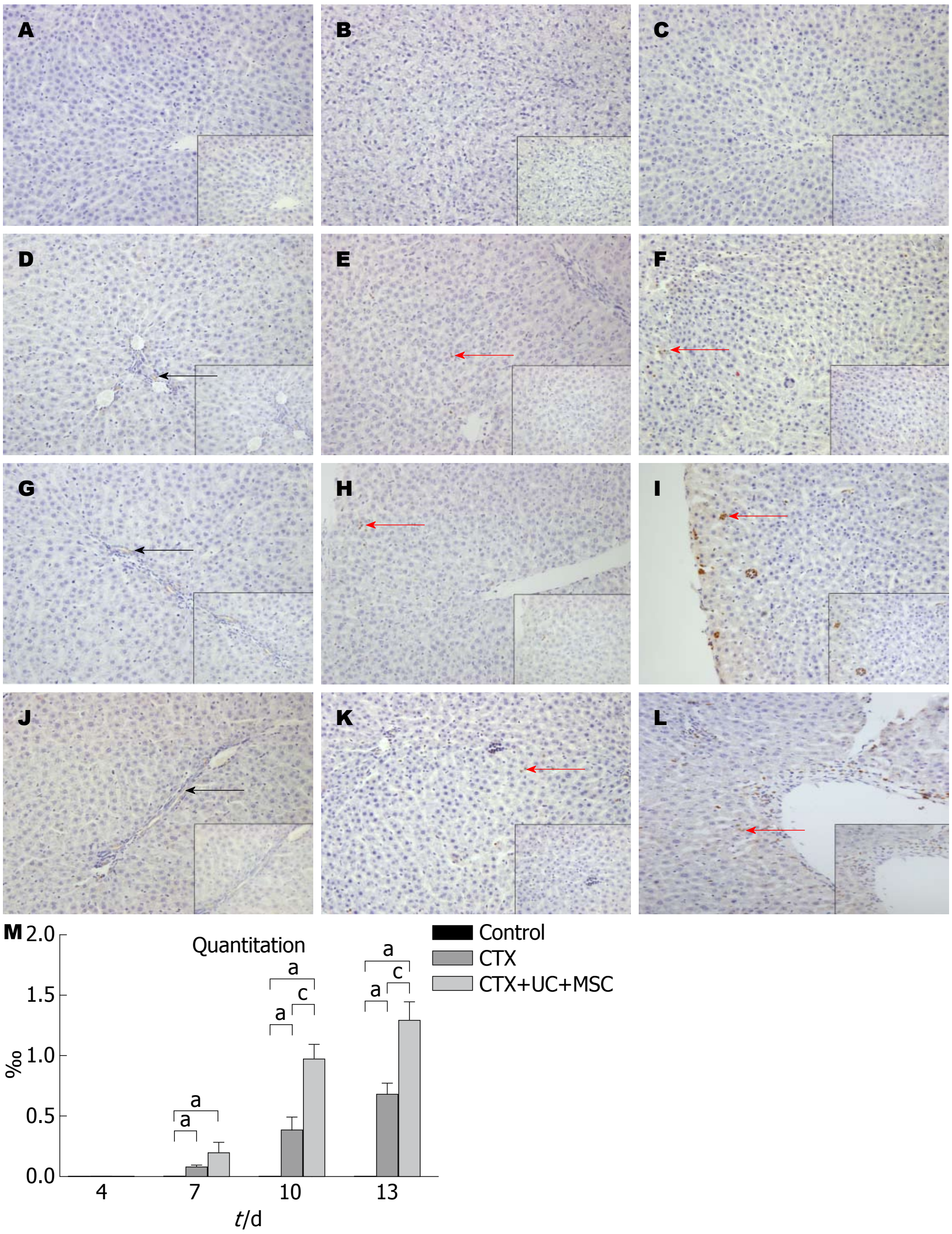

图 7 UC-MSC增加肝组织内Ki-67+细胞的表达(×200). 黑色箭头表示正常表达于血管内皮的Ki-67+细胞; 红色箭头表示肝脏实质内Ki-67+细胞, 这部分细胞用于统计分析. A: Control组第4天, B: CTX组第4天; C: CTX+UC-MSC组第4天; D: Control组第7天; E: CTX组第7天; F: CTX+UC-MSC组第7天; G: Control组第10天; H: CTX组第10天; I: CTX+UC-MSC组第10天; J: Control组第13天; K: CTX组第13天; L: CTX+UC-MSC组第13天; M: 不同时间点各组Ki-67+细胞占该视野面积的统计图. $^aP<0.05$ *vs* Control组, $^cP<0.05$ *vs* CTX+UC-MSC组. CTX: 环磷酰胺; UC-MSC: 脐带间充质干细胞.

功能, 减少氧化损伤. 这与部分报道存在差异[18,19], 分析其存在的原因可能是MSC的来源和制备不同, 动物品系差异, 以及动物模型不同. Ki-67是增殖性细胞核抗原, 被认为是细胞增殖活性的标志物, 存在于细胞周期S、G、M和G_1晚期的细胞核中, 其数量反映了细胞的增生活性[20]. 在急性肝衰竭模型中, Ki-67可作为评价肝细胞修复的指标[21,22]. 在本实验中, CTX+UC-MSC组大鼠肝脏组织中Ki-67$^+$细胞明显高于CTX组, 同样说明UC-MSC诱导局部肝脏前体细胞增殖和分化, 加速肝损伤的修复.

肝脏纤维化的关键步骤是HSC的激活, 其激活的主要标志是α-SMA的表达[23]. 当刺激因素损伤肝脏时, 静息状态的HSC转化成具有收缩性、增生性和纤维源性的肌成纤维细胞, 表达α-SMA, 其表达量的大小可衡量HSC的激活程度[24]. 有研究[25]表明UC-MSC可用于预防化疗药物引起的器官纤维化, 如博来霉素诱导的肺纤维化. MSC可通过分泌营养因子来保护HSC, 分泌的因子包括VEGFA、HGF和炎症调节因子, 在动物肝脏纤维化模型中, MSC的输注可改善肝功能, 缓解肝脏纤维化[26]. 在本实验中, 尾静脉注射UC-MSC的大鼠

肝脏组织内VEGFA的表达量增加, UC-MSC预处理的大鼠肝脏中α-SMA+细胞低于CTX组, CTX激活肝星状细胞后, 尾静脉注射UC-MSC, 受损肝组织中α-SMA+细胞表达量低于未注射组, 提示UC-MSC可抑制CTX刺激的肝星状细胞的激活, MSC对HSC有保护作用. 将各个时间点的肝脏切片进行Masson染色, 未见蓝色束状纤维(结果未列出), 分析原因可能是实验周期短, CTX虽激活HSC, 但尚未形成纤维.

综合现有文献报道, 我们可以得出MSC移植对损伤肝脏的干预措施主要包括以下几个方面: (1)诱导内源性增殖和分化, 即刺激肝细胞增殖, 抑制肝细胞凋亡, 改善内源性再生障碍[27]; (2)减少肝脏纤维化, 即抑制HSC增殖, 刺激HSC凋亡和诱导细胞外基质降解[28]; (3)炎性调节作用, 即抑制抗原提呈细胞成熟, 增殖, 活化和/或T细胞引发活性, 减少淋巴细胞增殖和刺激T调节细胞增殖[29]; (4)转化为实质细胞, 在体内外实验中均证实MSC可以转化成肝实质细胞, 并且具备肝细胞所具备的代谢、合成和储备功能[30], 这可能与MSC的高塑性相关. 以上过程是相互交叉, 相互促进的.

总之, 本实验结果表明静脉注射UC-MSC可减弱CTX导致的药物性肝损伤, 加快CTX诱导的肝损伤的修复. 初步证实了UC-MSC对CTX导致的肝损伤的治疗作用, 为临床上UC-MSC应用于CTX等引起的药物性肝损伤提供了一定的实验基础及理论依据.

文章亮点

背景资料

环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)是临床常用的化疗药物, 药物性肝损伤是其主要不良反应, 而临床治疗主要是保肝药物的应用, 不能预防和改善其预后. 已有文献证实脐带间充质干细胞(umbilical cord-mesenchyma stem cell, UC-MSC)在酒精性肝硬化、终末期肝硬化等肝损伤中有明显治疗作用, 间充质干细胞在其中发挥重要作用.

研发前沿

药物性肝损伤是目前临床较为常见的药物不良反应, 治疗多为对症治疗. 近年来间充质干细胞广泛应用于多种疾病, 包括肝硬化、急性肺损伤等, 其对药物性肝损伤是否有效果, 鲜有文献报道.

相关报道

近年来关于间充质干细胞与肝脏的重要研究为本文的研究结果提供了理论支撑, 更为药物性肝损伤的防治提供重要思路.

创新盘点

本文检测了尾静脉注射UC-MSC在CTX导致的药物性肝损伤中的作用, 为药物性肝损伤的防治提供依据.

应用要点

UC-MSC缓解了CTX导致的大鼠肝损伤及纤维化, 其作用机制可能是诱导内源性增殖和分化, 抑制炎症反应, 转化成肝实质细胞, 减少纤维化. UC-MSC将是防治药物性肝损伤的新措施.

同行评价

本课题研究了UC-MSC在CTX诱导的肝毒性的生化、氧化应激损伤、凋亡及组织病理等方面的作用, 实验设计合理, 有一定的创新性, 对临床实践有一定的指导意义.

同行评议者

孟忠吉, 教授, 湖北医药学院附属太和医院感染科; 王劲, 主任医师, 中山大学附属第三医院放射科; 张卓, 副教授, 沈阳医学院公共卫生学院营养与食品卫生学教研室

4 参考文献

1 Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, Roussel M, Fest T, Awwad A, Baab K, Semenzato G, Houot R, Loughran TP Jr, Lamy T. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 1134-1136 [PMID: 24280867 DOI: 10.1038/leu.2013.359]

2 Tsai-Turton M, Luong BT, Tan Y, Luderer U. Cyclophosphamide-induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicol Sci* 2007; 98: 216-230 [PMID: 17434952 DOI: 10.1093/toxsci/kfm087]

3 Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 439-456 [PMID: 8070218 DOI: 10.2165/00003088-199426060-00003]

4 Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 638-647 [PMID: 19786984 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146]

5 Sheweita SA, El-Hosseiny LS, Nashashibi MA. Protective Effects of Essential Oils as Natural Antioxidants against Hepatotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0165667 [PMID: 27802299 DOI: 10.1371/journal.pone.0165667]

6 Fong CY, Gauthaman K, Cheyyatraivendran S, Lin HD, Biswas A, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cells and its conditioned medium support hematopoietic stem cell expansion ex vivo. *J Cell Biochem* 2012; 113: 658-668 [PMID: 21976004 DOI: 10.1002/jcb.23395]

7 Zhang Z, Lin H, Shi M, Xu R, Fu J, Lv J, Chen L, Lv S, Li Y, Yu S, Geng H, Jin L, Lau GK, Wang FS. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 112-120 [PMID:

22320928 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x]
8 Hayes M, Curley G, Laffey JG. Mesenchymal stem cells - a promising therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *F1000 Med Rep* 2012; 4: 2 [PMID: 22238514 DOI: 10.3410/M4-2]
9 Fu J, Zhang H, Zhuang Y, Liu H, Shi Q, Li D, Ju X. The role of N-acetyltransferase 8 in mesenchymal stem cell-based therapy for liver ischemia/reperfusion injury in rats. *PLoS One* 2014; 9: e103355 [PMID: 25057902 DOI: 10.1371/journal.pone.0103355]
10 Ghaedi M, Tuleuova N, Zern MA, Wu J, Revzin A. Bottom-up signaling from HGF-containing surfaces promotes hepatic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 295-300 [PMID: 21382341 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.005]
11 Prockop DJ, Kota DJ, Bazhanov N, Reger RL. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J Cell Mol Med* 2010; 14: 2190-2199 [PMID: 20716123 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01151.x]
12 Ziebart T, Yoon CH, Trepels T, Wietelmann A, Braun T, Kiessling F, Stein S, Grez M, Ihling C, Muhly-Reinholz M, Carmona G, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Sustained persistence of transplanted proangiogenic cells contributes to neovascularization and cardiac function after ischemia. *Circ Res* 2008; 103: 1327-1334 [PMID: 18927463 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.180463]
13 赵俊暕 陈乃耀 石峻, 王沂, 孟爱国, 韩晓燕, 赵辉. 人脐带间充质干细胞移植对创伤性脑损伤大鼠VEGF分泌及血管新生的影响. 中国神经免疫学和神经病学杂志 2013; 20: 267-273
14 杨化超, 李茂, 黄文. 人脐带间充质干细胞定义小鼠皮肤创面愈合及VEGF表达的影响. 第三军医大学学报 2016; 38: 456-462
15 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105: 1815-1822 [PMID: 15494428 DOI: 10.1182/blood-2004-04-1559]
16 Lee T. Stem cell therapy independent of stemness. *World J Stem Cells* 2012; 4: 120-124 [PMID: 23516128 DOI: 10.4252/wjsc.v4.i12.120]
17 di Bonzo LV, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichell D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola M. Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut* 2008; 57: 223-231 [PMID: 17639088 DOI: 10.1136/gut.2006.111617]
18 Baertschiger RM, Serre-Beinier V, Morel P, Bosco D, Peyrou M, Clément S, Sgroi A, Kaelin A, Buhler LH, Gonelle-Gispert C. Fibrogenic potential of human multipotent mesenchymal stromal cells in injured liver. *PLoS One* 2009; 4: e6657 [PMID: 19684854 DOI: 10.1371/journal.pone.0006657]
19 Carvalho AB, Quintanilha LF, Dias JV, Paredes BD, Mannheimer EG, Carvalho FG, Asensi KD, Gutfilen B, Fonseca LM, Resende CM, Rezende GF, Takiya CM, de Carvalho AC, Goldenberg RC. Bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. *Stem Cells* 2008; 26: 1307-1314 [PMID: 18308943 DOI: 10.1634/stemcells.2007-0941]
20 Buchynska LG, Nesina IP, Yurchenko NP, Bilyk OO, Grinkevych VN, Svintitsky VS. Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors. *Exp Oncol* 2007; 29: 49-53 [PMID: 17431389]
21 梁梓宇, 姜海行, 覃山羽, 王东旭, 苏思标. 大鼠骨髓间充质干细胞体外诱导肝星状细胞系凋亡. 基础医学与临床 2010; 30: 836-842
22 胡迪美, 郭贵海. 基于肝星状细胞的骨髓间充质干细胞治疗肝纤维化的研究现状. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2558-2562 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i24.2558]
23 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells--a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7: d808-d826 [PMID: 11897564 DOI: 10.2741/reeves]
24 Fujita T, Soontrapa K, Ito Y, Iwaisako K, Moniaga CS, Asagiri M, Majima M, Narumiya S. Hepatic stellate cells relay inflammation signaling from sinusoids to parenchyma in mouse models of immune-mediated hepatitis. *Hepatology* 2016; 63: 1325-1339 [PMID: 26248612 DOI: 10.1002/hep.28112]
25 Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407-8411 [PMID: 12815096 DOI: 10.1073/pnas.1432929100]
26 Raicevic G, Najar M, Najimi M, El Taghdouini A, van Grunsven LA, Sokal E, Toungouz M. Influence of inflammation on the immunological profile of adult-derived human liver mesenchymal stromal cells and stellate cells. *Cytotherapy* 2015; 17: 174-185 [PMID: 25455740 DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.10.001]
27 Sato Y, Araki H, Kato J, Nakamura K, Kawano Y, Kobune M, Sato T, Miyanishi K, Takayama T, Takahashi M, Takimoto R, Iyama S, Matsunaga T, Ohtani S, Matsuura A, Hamada H, Niitsu Y. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 2005; 106: 756-763 [PMID: 15817682 DOI: 10.1182/blood-2005-02-0572]
28 Li T, Yan Y, Wang B, Qian H, Zhang X, Shen L, Wang M, Zhou Y, Zhu W, Li W, Xu W. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 845-854 [PMID: 23002959 DOI: 10.1089/scd.2012.0395]
29 Bala S, Petrasek J, Mundkur S, Catalano D, Levin I, Ward J, Alao H, Kodys K, Szabo G. Circulating microRNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1946-1957 [PMID: 22684891 DOI: 10.1002/hep.25873]
30 Hengstler JG, Brulport M, Schormann W, Bauer A, Hermes M, Nussler AK, Fandrich F, Ruhnke M, Ungefroren H, Griffin L, Bockamp E, Oesch F, von Mach MA. Generation of human hepatocytes by stem cell technology: definition of the hepatocyte. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 61-74 [PMID: 16922653 DOI: 10.1517/17425255.1.1.61]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2967-2972
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2967
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏

傅昭昭, 浦江第二医院有限公司放射科 浙江省金华市 322204

蔡志奇, 杭州市中医院放射科 浙江省杭州市 310006

周志明, 龚如林, 南通大学附属海安医院介入科 江苏省南通市 226600

陶敏敏, 中国人民武装警察部队浙江省总队嘉兴医院放射科 浙江省嘉兴市 314000

傅昭昭, 主治医师, 主要从事肿瘤医学影像学的研究.

作者贡献分布: 傅昭昭与蔡志奇对此文所作贡献两均等; 课题设计、研究所用试剂与分析工具、数据分析及论文写作由傅昭昭与蔡志奇完成; 研究过程由傅昭昭、蔡志奇、周志明、龚如林及陶敏敏操作完成.

通讯作者: 傅昭昭, 主治医师, 322204, 浙江省金华市浦江县黄宅镇黄治路39号, 浦江第二医院有限公司放射科. zhouzhiming2019@163.com
电话: 0579-84254847

收稿日期: 2017-08-27
修回日期: 2017-10-20
接受日期: 2017-11-04
在线出版日期: 2017-11-28

Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation: Parameter characteristics and diagnostic efficacy

Zhao-Zhao Fu, Zhi-Qi Cai, Zhi-Ming Zhou, Ru-Lin Gong, Min-Min Tao

Zhao-Zhao Fu, Department of Radiology, Pujiang Second Hospital Co., Ltd., Jinhua 322204, Zhejiang Province, China

Zhi-Qi Cai, Department of Radiology, Hangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Zhi-Ming Zhou, Ru-Lin Gong, Department of Interventional Radiology, Haian Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226600, Jiangsu Province, China

Min-Min Tao, Department of Radiology, Jiaxing Hospital of Zhejiang People's Armed Police Corps, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhao-Zhao Fu, Attending Physician, Department of Radiology, Pujiang Second Hospital Co. Ltd., 39 Huangzhi Road, Huangzhai Town, Pujiang County, Jinhua 322204, Zhejiang Province, China. zhouzhiming2019@163.com

Received: 2017-08-27
Revised: 2017-10-20
Accepted: 2017-11-04
Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM
To analyze the parameter characteristics of energy spectral computed tomography (CT) imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation, and to assess its clinical value.

METHODS
The clinical data of 71 patients with esophageal squamous cell carcinoma diagnosed pathologically from June 2015 to May 2017 were retrospectively analyzed. According to tumor differentiation, the patients were divided into a poorly differentiated group (32 cases) and a moderately/well differentiated group (39 cases). All patients were examined by energy spectral CT before treatment. The 40 keV single energy CT value, slope of spectral curve, iodine concentration, water concentration, and standardized iodine concentration were recorded. The diagnostic efficiency of the parameters with significant difference was assessed by ROC curve analysis.

RESULTS
The iodine concentration, standardized iodine concentration, and slope of spectral curve of poorly differentiated esophageal squamous cell carcinoma were significantly higher than those of moderately/

well differentiated esophageal squamous cell carcinoma (P < 0.05). The 40 keV single energy CT value of poorly differentiated esophageal squamous cell carcinoma was also significantly higher than that of moderately/well differentiated esophageal squamous cell carcinoma (P < 0.05). The diagnostic efficiency of standardized iodine concentration in esophageal squamous cell carcinoma was the highest; the area under the ROC curve was 0.835, with a sensitivity of 73.7% and a specificity of 93.9% at a cut-off value of 0.365.

CONCLUSION
Energy spectral CT allows for preoperative evaluation of differentiation of esophageal squamous cell carcinoma, and it can quantitatively analyze the spectral parameters of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation.

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

Key Words: Esophageal cancer; Squamous cell carcinoma; Computed tomography; Energy spectral computed tomography; Cell differentiation

Fu ZZ, Cai ZQ, Zhou ZM, Gong RL, Tao MM. Energy spectral CT imaging of esophageal squamous cell carcinoma with different levels of differentiation: Parameter characteristics and diagnostic efficacy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2967-2972 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2967.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2967

摘要

目的
运用能谱计算机断层扫描(computed tomography, CT)分析不同分化程度食管鳞癌的参数特征, 并探讨其临床应用价值.

方法
收集2015-06/2017-05期间, 经病理证实的71例食管鳞癌患者的临床资料进行回顾性分析, 并根据分化程度的不同, 分为低分化食管鳞癌(32例)和中高分化食管鳞癌(39例). 所有患者均于治疗前行能谱CT检查, 测量并记录各病灶的40 keV单能量CT值、能谱曲线斜率、碘浓度、水浓度及标准化碘浓度. 运用ROC曲线对差异显著的参数进行诊断效能分析.

结果
低分化食管鳞癌的碘浓度、标准化碘浓度及能谱曲线斜率明显高于中高分化食管鳞癌, 差异均有统计学意义(均P<0.05); 低分化食管鳞癌的40 keV单能量CT值明显高于中高分化食管鳞癌, 差异均有统计学意义(均P<0.05); 以标准化碘浓度判断食管鳞癌分化程度的诊断效能最高, 曲线下面积 = 0.835, 临界值 = 0.365时, 敏感度 = 73.7%, 特异度 = 93.9%.

结论
能谱CT为食管鳞癌分化程度的术前判定提供一种全新方法, 能定量分析食管鳞癌在不同分化程度下的能谱参数特征, 具有一定临床应用价值.

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

关键词: 食管肿瘤; 鳞癌; 体层摄影术; 能谱CT; 细胞分化

核心提要: 食管癌以鳞状细胞癌常见, 准确判定其分化程度对术式选择及生存率意义重大. 能谱计算机断层扫描(computed tomography, CT)是一种全新多参数成像方法,能定量分析肿瘤的物质成分. 本研究运用能谱CT对不同分化程度食管鳞癌的参数特征及价值进行初步探讨.

傅昭昭, 蔡志奇, 周志明, 龚如林, 陶敏敏. 不同分化程度食管鳞癌的能谱CT参数特征及其诊断效能. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2967-2972 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2967.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2967

0 引言

食管癌以鳞状细胞癌较为常见, 其在食管癌病理分型中占比约90%. 食管鳞癌分化程度的差异关系着术式选择、生存质量及生存率[1]. 传统计算机断层扫描(computed tomography, CT)是一种单参数成像方法, 其CT值实质为混合能量CT值, 易受射束硬化伪影及X线能量干扰而影响其准确性[2]. 能谱CT作为一种全新的多参数成像方法, 可同时获得单能量图像、基物质图像及能谱衰减曲线, 能更精确地定量分析肿瘤组织的物质成分[3,4]. 目前, 关于食管鳞癌的CT研究多集中在定位及分期方面, 而分化程度方面的研究鲜有报道[5]. 本研究运用能谱CT对不同分化程度的食管鳞癌进行多参数成像, 探讨其参数特征及临床应用价值, 以期为食管鳞癌的临床评估提供有价值的参考.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般材料: 收集2015-06/2017-05期间, 在浦江第二医院接受胸部能谱CT检查且经病理证实的71例食管鳞癌患者作为研究对象. 所有患者的影像学及病理学资料均完整. 纳入标准: (1)能谱CT检查前均未接受任何形式的药物、手术及放射化学治疗; (2)食管鳞癌为单发病灶; (3)无碘过敏史; (4)能谱CT检查完成后1 wk内

表 1 能谱CT参数比较

病理类型	水浓度(mg/mL)	碘浓度(mg/mL)	标准化碘浓度	斜率	40 keV单能量CT值(HU)
低分化(32例)	1068.97 ± 25.96	15.07 ± 3.80	0.43 ± 0.15	1.51 ± 0.26	221.30 ± 28.43
中高分化(39例)	1063.38 ± 26.89	12.57 ± 3.66	0.32 ± 0.16	1.14 ± 0.28	199.55 ± 25.58
t值	0.884	2.815	2.986	5.811	3.390
P值	0.380	0.006	0.004	0.000	0.001

表 2 诊断效能分析

参数	曲线下面积	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	95%置信区间
标准化碘浓度	0.835	0.365	73.7	93.9	0.737-0.932
碘浓度(mg/mL)	0.794	15.1900	74.2	82.5	0.683-0.905
能谱曲线斜率	0.775	1.3150	65.9	90.0	0.666-0.885
40 keV单能量CT值(HU)	0.767	204.0300	65.0	87.1	0.656-0.877

行肿瘤手术切除. 排除标准: (1)食管充盈不理想者; (2)伪影干扰明显, 图像不清晰者; (3)钡剂残留在食管内者. 年龄48-80岁, 平均年龄为62.25岁±6.22岁, 包括男性59例, 女性12例.

1.1.2 仪器: GE Discovery CT 750HD扫描仪, 扫描模式: CT能谱扫描模式, 探测器宽度: 0.625 mm×64 mm, 管电流: 550 mA, 管电压: 80、140 kVp瞬时切换, 速度: 0.8 s/r, 螺距: 螺距1.375. 经肘前静脉使用高压注射器以2.5 mL/s速度进行100 mL碘海醇(碘含量: 300 mg/mL)注射. 以主动脉弓CT值监测触发扫描技术进行动脉期扫描, 达到监测阈值(120 HU)后, 延迟8 s进行扫描.

1.2 方法

1.2.1 能谱CT检查: 检查前准备: 禁食8-12 h, 嘱患者于检查前15 min饮水800-1000 mL.

1.2.2 图像后处理: 启动ADW4.5工作站并将重建图像传入, 使用GSI Viewer软件作图像数据的分析处理. 选取图像质量较高且肿瘤径线最大的扫面层面进行感兴趣区(ROI)勾画, ROI面积为肿瘤面积的2/3, 避开肿瘤出血坏死、钙化、伪影及食管内容物等, 各期ROI在选定位置、范围大小方面均应保持一致, 同时进行主动脉ROI的选定(与肿瘤处于同一扫面层面). 系统将自动获得基物质图像及40-140 keV单能量图像. 测量并记录肿瘤的40 keV单能量CT值、水浓度、碘浓度及主动脉的碘浓度, 计算标准化碘浓度(肿瘤的碘浓度/主动脉的碘浓度)及能谱曲线斜率[(40 keV单能量CT值-100 keV单能量CT值)/60].

统计学处理 采用SPSS19.0统计学分析软件处理数据. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用独立样本t检验. 运用ROC分析差异显著参数的诊断效能. $P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 *病理学分化程度* 71例食管鳞癌患者, 根据术后病理结果分化程度不同[6], 分为低分化食管鳞癌及中高分化食管鳞癌. 32例低分化食管鳞癌, 年龄48-77岁, 平均年龄为61.63岁±6.34岁, 其中27例男性, 5例女性; 39例中高分化食管鳞癌(5例高分化食管鳞癌), 年龄50-80岁, 平均年龄为62.77岁±6.16岁, 其中32例男性, 7例女性.

2.2 *能谱CT参数比较* 低分化食管鳞癌的水浓度与中高分化食管鳞癌比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 低分化食管鳞癌的碘浓度、标准化碘浓度及能谱曲线斜率明显高于中高分化食管鳞癌, 差异均有统计学意义(均$P<0.05$); 低分化食管鳞癌的40 keV单能量CT值明显高于中高分化食管鳞癌, 差异均有统计学意义(均$P<0.05$)(图1, 表1).

2.3 *诊断效能分析* 标准化碘浓度判断食管鳞癌分化程度的诊断效能最高, 曲线下面积为0.835, 临界值(灵敏度+特异度-1最大时所对应的参数值) = 0.365时, 敏感度为73.7%, 特异度为93.9%(表2).

3 讨论

食管癌是较为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其在我国具有较高的发病率和死亡率, 而且近年来有着年轻化的趋势, 对人们健康构成严重威胁[7,8]. 目前, 钡餐及胃镜仍然是食管癌的主要筛查诊断方法, 然而CT检查在食管癌筛查诊断中的应用越来越受到临床重视. 传统CT作为一种单参数成像方法, 其诊断模式局限于食管癌的形态、大小、结构、密度及增强特征等形态学及生物学表现, 并由此判定其对邻周围器官组织的侵犯情况和是否发生淋巴结转移[9]. 随着CT技术的发展, 能谱CT作为一种全新影像学方法应用于肿瘤研究, 其

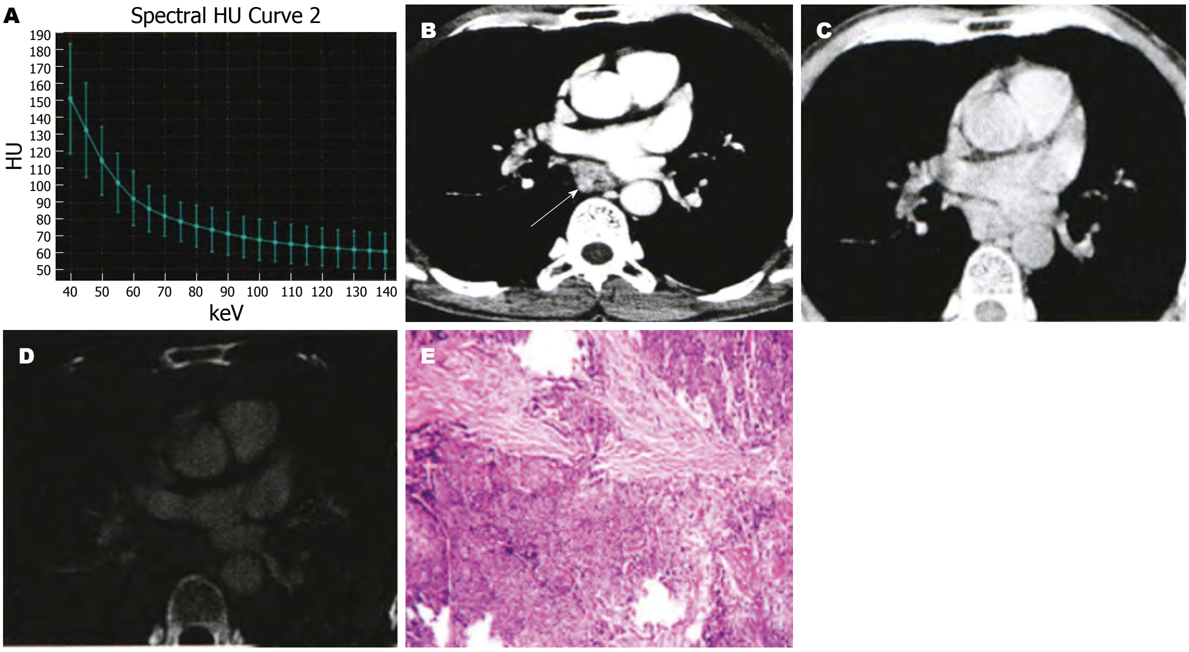

图 1 某食管鳞癌患者, 男, 63岁. A: 能谱衰减曲线呈下降趋势, 随千电子伏值逐渐升高, 所对应CT值不断下降; B: 单能量图像示病变处食管壁呈不规整增厚(白箭头), 管腔局部变窄; C: 水基图像测得水浓度值为1067.44 mg/mL; D: 碘基图像测得碘浓度值为15.02 mg/mL; E: 术后病理结果为低分化食管鳞癌, 侵犯食管壁全层.

具有多参数成像技术特点, 可同时拥有时间、空间、能量以及理化性质分辨率, 获得多种能谱CT参数: 基物质图像、基物质浓度值、单能量CT值(40-140 keV下)、能谱衰减曲线以及能谱曲线斜率等[10,11], 极大地丰富了CT检查信息.

单能量CT值是特定能量水平的X线入射器官组织后获得衰减图像, 并在该图像上测定的CT值, 较传统CT的混合能量CT值更精确客观[12]. 大量研究显示低千电子伏水平所获得的单能量图像较高千电子伏水平所获得的单能量图像具有更高的组织对比分辨能力[13]. 因此, 本研究采用40 keV水平的单能量CT值对食管鳞癌进行分析研究. 结果显示, 低分化食管鳞癌40 keV单能量CT值高于中高分化食管鳞癌, 差异有明显统计学意义, 提示40 keV单能量CT值能反映不同分化程度食管鳞癌对X线的吸收特征, 有助于鉴别诊断食管鳞癌的分化程度. 原因可能是40 keV属于低能量水平, 该能量水平的X线能有效避免因能量过高、穿透力过大而掩盖不同分化程度食管鳞癌间的物质成分细微差异, 能改善图像的信噪比和对比噪声比, 从而提高图像质量及组织对比度[10,13].

能谱衰减曲线其实质为器官组织的CT值衰减曲线, 反映了X线入射器官组织后所发生的衰减状况, 是由器官组织的化学分子结构特性所决定, 因此器官组织的化学分子结构差异, 将产生不同的能谱衰减曲线, 并通过能谱曲线斜率进行定量分析[14]. 本研究结果中, 低分化食管鳞癌的曲线斜率明显高于中高分化食管鳞癌, 且均为负值, 提示低分化食管鳞癌的能谱衰减曲线与中高分化食管鳞癌之间存在着明显差异, 两者的能谱曲线走势均呈递减型, 但是低分化食管鳞癌走势较为陡直, 中高分化食管鳞癌走势即较为平缓. 运用能谱衰减曲线差异有助于鉴别两者的不同组织成分. 原因可能是食管鳞癌分化程度不同, 导致其内部血供和分子化学构成不同[15].

在能谱CT检查中碘和水是常用组合, 并以碘、水作为基物质进行物质分离, 通过获得碘基图, 测定碘含量, 客观反映器官组织对碘的摄取状态, 从而准确分析其血流灌注状态[16]. 本研究中, 低分化食管鳞癌水浓度与中高分化食管鳞癌比较, 差异不明显, 而碘浓度以及标准化碘浓度即存在明显差异, 提示不同病理分化程度的食管鳞癌存在着血流灌注状态差异. 运用碘浓度及标准化碘浓度有助于食管鳞癌不同分化程度的区分. 本研究结果显示, 与中高分化食管鳞癌比较, 低分化食管鳞癌具有更高的碘浓度及标准化碘浓度, 说明低分化食管鳞癌血供较中高分化食管鳞癌丰富. 原因可能是食管鳞癌在不同的分化状态下, 其病灶组织微血管密度存在着差异导致不同血供特征. 微血管密度的大小定量反映了病灶组织内部新生微小血管的生成情况, 而食管鳞癌的病理分化程度级别越低, 其微小血管生长越旺盛, 微血管密度越大, 血供越丰富, 对应的碘浓度及标准化碘浓度越高[17].

本研究ROC结果显示, 以标准化碘浓度判断食管鳞癌分化程度的诊断效能最高, 曲线下面积为0.835, 明显高于碘浓度的0.794. 原因可能是碘浓度水平不仅与食管鳞癌组织的病理分化程度有密切关系, 而且受组织血液灌注和扫描条件差异等多方面因素的制约影响, 而标准化碘浓度是一个比值, 通过与肿瘤处于同一扫面层面的主动脉进行对照计算获得, 有效减少上述因素对碘浓度测值的干扰影响[18,19]. 标准化碘浓度的截断值为0.3650时, 敏感度为73.7%, 特异度为93.9%, 提示标准化碘浓度具有一定的临床应用价值

总之, 食管鳞癌在不同分化状态下具有不同的能谱CT参数特征, 其中以标准化碘浓度判断食管鳞癌分化程度的诊断效能最高, 具有较优的临床应用价值. 能谱CT作为一种多参数成像方法, 能定量评估食管鳞癌的组织分化程度, 为食管鳞癌的临床治疗和预后判定提供一定的参考.

文章亮点

背景资料

食管癌在我国具有较高的发病率和死亡率, 近年来具有年轻化趋势. 传统计算机断层扫描(computed tomography, CT)是一种单参数成像方法, 其诊断模式局限于食管癌的形态、大小、结构、密度及增强特征等形态学及生物学表现. 而能谱CT即具有多参数成像技术特点, 可获得多种能谱CT参数并定量分析肿瘤的物质成分. 运用能谱CT定量分析不同分化程度食管鳞癌的参数特征可为临床治疗及预后判定提供有价值的参考.

研发前沿

运用影像学方法在术前无创性早期准确判断食管癌的组织病理类型、分化程度、TNM分期仍然是目前研究的热点和重点,这与食管癌的治疗方案、预后评估、生存质量及生存率等密切相关. 传统CT检查对食管癌术前TNM分期准确性较高, 但对判定食管癌的组织病理类型和分化程度存在局限性. 目前关于食管癌的CT研究多集中在定位及分期方面, 而组织病理类型和分化程度方面的研究鲜有报道.

相关报道

食管鳞癌的定位及分期方面的CT研究报道较多,大量研究结果显示CT检查对食管癌术前TNM分期准确性较高.

创新盘点

目前, 关于食管鳞癌分化程度方面的能谱CT研究鲜有报道. 本研究运用能谱CT对不同分化程度的食管鳞癌进行多参数成像, 探讨其参数特征, 并运用ROC曲线分析差异显著参数的诊断效能, 明确其临界值, 为临床提供参考.

应用要点

食管鳞癌在不同分化状态下具有不同的能谱CT参数特征, 其中以标准化碘浓度判断食管鳞癌分化程度的诊断效能最高, 具有较优的临床应用价值. 能谱CT作为一种多参数成像方法, 能定量评估食管鳞癌的组织分化程度, 为食管鳞癌的临床治疗和预后判定提供参考依据.

名词解释

能谱CT成像: 利用物质在不同X射线能量下产生的不同的吸收来提供比常规CT更多的影像信息;

单能量图像: 模拟了物体在单色X射线源的情况下可能获得的图像;

能谱曲线: 物质或结构的衰减(即CT值)随X射线能量变化的曲线;

ROC曲线(受试者工作特征曲线): 反映敏感性和特异性连续变量的综合指标, 以敏感性为纵坐标、(1-特异性)为横坐标绘制而成, 曲线下面积越大, 诊断准确性越高.

同行评价

本研究探讨能谱CT对不同分化程度食管鳞癌的诊断价值, 立意新颖, 具有一定先进性. 设计合理, 方法科学, 结果可靠, 讨论深入, 逻辑性强, 为食管鳞癌分化程度的术前诊断分析提供了依据, 具有一定的临床应用和参考价值.

同行评议者

白彬, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院介入科; 管樑, 主任医师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科; 李健丁, 主任医师, 山西医科大学第一医院放射科; 吕维富, 教授, 主任医师, 安徽省立医院影像科; 龙学颖, 副主任医师, 中南大学湘雅医院放射科; 翟博, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第四医院普通外科

4 参考文献

1 Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, Posner MC, Bentrem DJ. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii dju133 [PMID: 25031273 DOI: 10.1093/jnci/dju133]

2 王琦, 靳激扬. CT扫描技术在食管癌诊疗过程中的临床应用及研究进展. 现代医学 2016; 44: 569-575

3 黄仁军, 李勇刚. 能谱CT的临床应用与研究进展. 放射学实践

2015; 30: 81-83
4 McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology* 2015; 276: 637-653 [PMID: 26302388 DOI: 10.1148/radiol.2015142631]
5 黄一凡, 方昕, 董江宁, 钱立庭, 韦超, 韦树华, 张萍. 3.0T MRI和能谱CT对食管癌术前分期的比较. 中国医学影像技术 2015; 31: 52-56
6 王青, 赵淑红, 尉永宽, 侯晓玲. 肿瘤分化程度对食管癌的预后影响. 陕西医学杂志 2000; 29: 728-729
7 李鹏, 陈光勇, 王拥军. 中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年·北京). 中国医刊 2016; 55: 20-33
8 Gertler R, Stein HJ, Loos M, Langer R, Friess H, Feith M. How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1512-1522 [PMID: 21934477 DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182294764]
9 Shikhaliev PM, Fritz SG. Photon counting spectral CT versus conventional CT: comparative evaluation for breast imaging application. *Phys Med Biol* 2011; 56: 1905-1930 [PMID: 21364268 DOI: 10.1088/0031-9155/56/7/001]
10 钱利明. 宝石能谱CT成像的临床应用. 实用医学影像杂志 2015; 16: 82-83
11 Lv P, Lin X, Gao J, Chen K. Spectral CT: preliminary studies in the liver cirrhosis. *Korean J Radiol* 2012; 13: 434-442 [PMID: 22778565 DOI: 10.3348/kjr.2012.13.4.434]
12 Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani DV. Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. *Radiographics* 2014; 34: 589-612 [PMID: 24819783 DOI: 10.1148/rg.343135041]
13 李阳, 高源统, 彭文献, 王晓阳, 罗敏, 贾庆. 脊柱同源动态能谱CT与MSCT辐射剂量和图像质量的对比. 中国医学影像技术 2015; 31: 613-616
14 李琦, 罗天友, 吕发金, 李咏梅, 李信友, 胡志华. 能谱CT定量分析在确定非小细胞肺癌病理类型中的价值. 中华放射学杂志 2017; 51: 257-261 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005?1201.2017.04.005]
15 王凯来, 凌志强, 刘翔, 毛伟敏. 浙江省肿瘤医院2012-2016年食管癌手术病例临床病理特征分析. 中国肿瘤 2017; 26: 231-235 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.03.A013]
16 韦炜, 余永强, 李小虎, 程涛, 罗英姿, 赵英明. 双能量能谱CT碘含量测定对急性胰腺炎的诊断. 中国医学影像学杂志 2015; 23: 742-745
17 张怀瑢, 黎庶, 初金刚, 张丽娜, 李艳辉, 赵宇, 赵丽. 能谱CT成像在恶性肺结节大小与血含量相关性研究中的应用价值. CT理论与应用研究 2015; 24: 777-784
18 张武. 宝石能谱CT成像在不同组织来源、病理类型肿瘤及其转移淋巴结中的诊断价值. 临床和实验医学杂志 2016; 15: 813-815
19 杨创勃, 王军, 段海峰, 贾永军, 田骞, 田欣, 杨祺, 贺太平. 宝石能谱CT定量评估小肝癌微血管侵犯的临床研究. 实用放射学杂志 2016; 32: 879-883 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.06.014]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2973-2980

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2973

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

比较药物性肝损伤的不同临床分型方法

邢敏丹, 李 嘉, 李 谦, 高 敏, 文 君

邢敏丹, 天津医科大学研究生院 天津市 300070

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君, 天津市第二人民医院 天津市肝病医学研究所 天津市 300192

邢敏丹, 在读研究生, 主要从事各种原因引起的肝病的诊断和治疗.

基金项目: 天津市卫生计生委科技基金资助项目, No. 2015KZ011.

作者贡献分布: 课题设计、论文写作与修改由李嘉与邢敏丹完成; 数据收集由邢敏丹、高敏及文君完成; 数据分析由李谦与邢敏丹完成.

通讯作者: 李嘉, 主任医师, 300192, 天津市南开区苏堤南路7号, 天津市第二人民医院; 天津市肝病医学研究所. 18622663700@163.com
电话: 022-27468230

收稿日期: 2017-09-11
修回日期: 2017-10-19
接受日期: 2017-10-28
在线出版日期: 2017-11-28

Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury

Min-Dan Xing, Jia Li, Qian Li, Min Gao, Jun Wen

Min-Dan Xing, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Min-Dan Xing, Jia Li, Qian Li, Min Gao, Jun Wen, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, Tianjin 300192, China

Supported by: Science and Technology Fund of Tianjin Health and Family Planning Commission, No. 2015KZ011.

Correspondence to: Jia Li, Chief Physician, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin Institute of Hepatology, 7 Sudi South Road, Nankai District, Tianjin 300192, China. 18622663700@163.com

Received: 2017-09-11
Revised: 2017-10-19
Accepted: 2017-10-28
Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM
To compare the clinical classification of drug-induced liver injury (DILI) by different methods and analyze their relationship with the pathological features of the liver.

METHODS
In this study, 133 patients who were clinically diagnosed with DILI and underwent liver pathological examination were enrolled. We adopted the criteria established and updated by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS classification standard) and the guidelines developed by the European Association for the Study of the Liver in 2009 (EASL diagnostic criteria) for DILI clinical classification. The classification results were compared with liver pathological damage types to analyze the relationship between different classification standards and liver pathology.

RESULTS
The results of classification using "R value" were consistent to those using "R' value". The differences among the results of classification using the CIOMS classification standard, EASL diagnostic criteria, and liver pathology were statistically significant ($P < 0.01$). The percentage of cases with hepatocellular type and the overall percentage of cases with cholestatic type and mixed type diagnosed by the three methods were as follows: (CIOMS: 79.70% *vs* 20.30%; EASL: 54.89% *vs* 45.11%; liver pathology: 37.59% *vs* 62.41%). Based on liver pathology, the diagnostic accordance rates of "R value", "R' value", and EASL diagnostic criteria were 41.35%, 41.35%, and 51.13%, respectively. During the one-year follow-up period, 24 (18.05%) cases developed chronic DILI, including 15 (62.50%) cases with cholestasis in liver pathology.

CONCLUSION
The biochemical method based on the CIOMS classification standard and the EASL diagnostic criteria cannot objectively reflect the pathological manifestations in the liver.

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

Key Words: Drug-induced liver injury; Cholestasis; Clinical injury classification; Pathology; Histology

Xing MD, Li J, Li Q, Gao M, Wen J. Comparative analysis of different clinical typing methods for drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2973-2980 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2973.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2973

摘要

目的
分析不同方法对药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)进行临床分型的区别、关系.

方法
对133例DILI患者采用医学科学国际组委会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)提出、修改更新的DILI标准(入院R值、峰值R'值)、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病指南、肝脏病理进行分型, 分析其区别、关系.

结果
R和R'分型结果一致, 其余两者差异均有统计学意义(P<0.01). 肝细胞损伤型与胆汁淤积和混合型在不同分型标准中所占比例分别为: R和R'(79.70% *vs* 20.30%), EASL(54.89% *vs* 45.11%), 肝脏病理(37.59% *vs* 62.41%). 以病理为准, R、R'、EASL标准符合率为41.35%、41.35%、51.13%. 以肝脏病理表现为标准, R值、R'值、EASL标准的分型结果与肝脏病理的诊断符合率分别为41.35%、41.35%、51.13%. 随访1年, 有24例(18.05%)患者发展为慢性DILI, 其中15例(62.50%)肝脏病理有胆汁淤积的表现.

结论
以生化指标为分型依据的CIOMS、EASL标准不能客观反映肝脏病理, 需进一步研究.

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

关键词: 药物性肝损伤; 胆汁淤积; 临床损伤分型; 病理学; 组织学

核心提要: 本研究采用CIOMS分型标准、EASL胆汁淤积性肝病实践指南和肝脏病理对133例药物性肝损伤患者进行临床分型, 结果显示采用以生化指标为基础的CIOMS分型标准和EASL胆汁淤积性肝病实践指南相对于肝脏病理, 低估了胆汁淤积的发生.

邢敏丹, 李嘉, 李谦, 高敏, 文君. 比较药物性肝损伤的不同临床分型方法. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2973-2980 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2973.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2973

0 引言

药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)是指在应用药物过程中由药物或其代谢产物引起的肝脏疾病[1], 是导致近年来肝脏疾病死亡率和发病率升高的一个重要原因[2,3]. DILI的诊断主要依赖排除法, 临床最常用的是Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)[4,5]量表. DILI病理损伤的靶细胞包括肝细胞、胆管上皮细胞及肝窦和肝内静脉系统的血管内皮细胞, 其中以肝细胞和胆管损伤最为多见. 但临床中对DILI损伤类型的判断并非依据肝脏病理表现, 而是采用国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)提出并修改更新的DILI分型标准[6-9], 通过血清中肝脏的生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotrasferase, ALT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)进行计算R值并推断, 该标准是否能客观反应肝脏真实的病理损伤情况尚有争议[10,11], 需要进一步的研究. 另外, 大多数研究中所用的CIOMS分型纳入的是入院后首次获得的肝脏生化指标[2], 但相关指标会随疾病变化和进展发生变化, 仅依靠入院时指标是否能准确判断临床损伤类型尚不清楚. 最后, 各种原因导致的肝损伤多可出现胆汁淤积, 对于是否存在胆汁淤积可以根据"2009年欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)的胆汁淤积性肝病的处理临床实践指南(EASL诊断标准)[12,13]"进行判断, 也可以根据肝脏病理是否存在胆汁淤积的表现判断, 那么对于DILI患者根据EASL指南判断胆汁淤积情况是否与肝脏病理表现相符尚不清楚. 综上原因, 本研究分别采用CIOMS分型(包括入院首次计算的R值、病程中ALT和ALP峰值计算的R'值)、EASL诊断标准对DILI患者的临床肝损伤类型进行分类, 并与肝脏病理表现进行相关性分析, 探讨更准确的临床肝损伤类型诊断标准.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2015-01/2017-01于天津市第二人民医院住院的DILI患者205例. DILI的诊断标准采纳CIOMS推出的RUCAM量表[5], 评估标准为: >8分为非常可能(或确定), 6-8分为很可能, 3-5分为可能, 1-2分为不可能, ≤0分为可除外. 将RUCAM评分≥6分并同时进行肝脏病理检查的患者纳入本研究. 排除标准包括: 合并巨细胞病毒、EB(Epstein-barr)病毒、柯萨奇病毒感染者, 各型病毒性肝炎, 自身免疫性肝病, 酒精性肝病, 遗传性肝病及胆道梗阻性等疾病. 最终共133例纳入本研究. 所有研究对象皆签署知情同意书, 本研究获医院伦理委员会审核批准.

1.2 方法

1.2.1 生化指标: 入院后24 h内及入院后每周空腹抽血2 mL, 检测ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、ALP、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、总胆红素(serumtotal bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、总胆汁酸(total bile acid, TBA), 均有全自动生化分析仪(日立-7180)测定, 试剂购自日本和光与中生北控. 取入院24 h内以及住院期间ALT和ALP的峰值进行计算及相关统计学分析.

1.2.2 肝脏病理检查: 入院1 wk内完成肝脏病理检查. 在B超引导下进行肝穿刺检查, 用Bard肝穿刺枪(16G)肝穿针穿刺, 获取长约1.5-2.5 cm的肝组织. 包含至少4个汇管区. 肝组织经10%甲醛液固定, 石蜡包埋, 连续5 μm切片后, 常规进行HE、Masson染色, 显微镜下观察炎症, 纤维化程度及病变特点; 普鲁士蓝染色观察肝细胞铁沉积情况. 链霉亲和素-生物素复合物(streptavidin-biotin complex, SABC)法检测肝组织原位乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg)表达情况; 免疫组织化学染色(streptavidin-perosidase, SP法)检测cytokeratin 19(CKl9)表达用于观察胆管增生情况.

1.2.3 DILI临床损伤分型参考标准: 根据不同的诊断标准对DILI患者肝损伤类型进行分型, 采纳的诊断标准包括: (1)参考CIOMS建立,修改并更新的以R值[R = (ALT实测值/ALT正常值上限(upper limit of normal, ULN))/(ALP实测值/ALP ULN)]为标准的DILI临床分型[6](其中ALT、ALP均为入院24 h内首次获得的肝功能): (a)肝细胞损伤型: ALT≥3 ULN, 且R≥5; (b)胆汁淤积型: ALP≥2 ULN, 且R≤2; (c)混合型: ALT≥3 ULN, ALP≥2 ULN, 且2<R<5. (2)以住院期间ALT和ALP峰值计算R'值[R' = (ALT峰值/ALT ULN)/(ALP峰值/ALP ULN)]. 肝细胞损伤型为: ALT≥3 ULN, 且R'≥5; 胆汁淤积型: ALP≥2 ULN, 且R'≤2; 混合型: ALT≥3 ULN, ALP≥2 ULN, 且2<R'<5. (3)根据2009年EASL诊断标准[12]当ALP>1.5 ULN且GGT>3 ULN, 即考虑存在胆汁淤积(包括单纯胆汁淤积以及混合型). (4)肝脏病理分型: 胆汁淤积型的病理表现包括: 肝细胞内胆汁淤积, 肝细胞呈羽毛状变性, 伴毛细胆管扩张, 胆栓形成, 胆汁淤积严重时以扩张含胆栓的毛细胆管为中心, 肝细胞呈腺泡样排列, 形成胆汁花环, 肝窦内增生肥大的Kupffer细胞吞噬胆汁, 门管区小叶间胆管胆汁淤积伴胆栓形成[13-15]. 肝细胞损伤型主要表现为: 点灶状坏死、融合坏死、桥接坏死或多小叶坏死, 小叶内及汇管区的炎症主要为混合性炎细胞浸润, 其中包括单核细胞及嗜酸性粒细胞, 还可见肝细胞再生修复现象[11,16]. 同时具有胆汁淤积和肝细胞损伤特点的患者为混合型. 所有肝穿标本除由天津市第二人民医院病理专家阅片外, 均送北京王泰龄或上海胡锡琪教授进行病理会诊.

1.2.4 随访: 患者出院后每1-3 mo随访1次. 随访达1年者共133例.

1.2.5 预后评价: 按照DILI诊治指南[6]慢性DILI定义为在DILI发生6 mo后, 血清ALT、AST、ALP、TBIL仍持续异常, 或者存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据. 部分学者[17]提出以1年为界定义慢性DILI.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件包处理数据, 计量资料应用mean±SD表示, 采用t检验、单因素方差分析, 计数资料应用χ^2检验, $P<0.05$为差异有显著统计学意义. 同时计算每种分型及肝脏病理分型的诊断符合率: (a+d)/(a+b+c+d)×100%.

2 结果

2.1 一般资料情况 133例DILI患者中, 男性51例(38.35%), 女性82例(61.65%), 年龄为9-74岁, 平均年龄46.42岁±12.45岁. 经计算发现, 无论采用哪种临床损伤分型标准, 所得单纯胆汁淤积型例数均较少, 故本研究将其与同样存在胆汁淤积的混合型组合并一起进行统计[10,18]. 按不同分型标准进行分型, 相同损伤类型中性别比例和平均年龄相近, 差异无统计学意义(表1, 2).

2.2 DILI患者肝脏病理表现 133例DILI患者的肝脏病理表现包括肝细胞损伤和胆汁淤积等. 肝细胞损伤的表现中以肝细胞肿胀最为常见; 胆汁淤积的表现以肝细胞淤胆最为常见. 结果显示, 所有患者都存在不同程度的肝细胞损伤, 不存在单纯的胆汁淤积, 其中单纯肝细胞损伤有50例(37.59%), 既有肝细胞损伤又有胆汁淤积的有83例(62.41%). 不同病理损伤的发生情况如表3.

表 1 不同标准相同损伤类型的性别构成比较 n (%)

分型标准	肝细胞损伤型			胆汁淤积型和混合型		
	例数	男	女	例数	男	女
R值	106 (79.70)	41 (38.68)	65 (61.32)	27 (20.30)	10 (37.04)	17 (62.96)
R'值	106 (79.70)	41 (38.68)	65 (61.32)	27 (20.30)	10 (37.04)	17 (62.96)
EASL标准	73 (54.89)	32 (43.84)	41 (56.16)	60 (45.11)	19 (31.67)	41 (68.33)
病理	50 (37.59)	20 (40.00)	30 (60.00)	83 (62.41)	31 (37.35)	52 (62.65)
χ^2值		0.602			0.564	
P值		0.896			0.905	

表 2 不同标准相同损伤类型年龄比较 (mean ± SD)

分型标准	肝细胞损伤型	胆汁淤积型和混合型
R值	46.42 ± 12.45	48.70 ± 11.86
R'值	46.03 ± 12.25	50.30 ± 12.28
EASL诊断标准	45.23 ± 11.60	48.90 ± 12.96
病理	47.98 ± 12.11	46.23 ± 12.47
F值	0.527	0.987
P值	0.664	0.400

2.3 采用不同标准判断DILI患者临床损伤类型 对133例DILI患者分别采用CIOMS分型[6](包括R值和R'值)、EASL诊断标准[7]、肝脏病理表现进行临床分型. 其中以R值和R'值为依据进行分型的结果一致, 均为肝细胞损伤型106例(79.70%), 胆汁淤积型和混合型27例(20.30%); 以EASL标准分型结果为肝细胞损伤型73例(54.89%), 混合型和胆汁淤积型60例(45.11%); 肝脏病理损伤分型结果为肝细胞损伤型50例(37.59%), 混合型和胆汁淤积型83例(62.41%). 两两比较结果显示: R值与R'值分型结果完全一致(0.00、1.000); 与R值和R'值相比, 按EASL分型所得肝细胞损伤型比例下降(54.89% *vs* 79.70%), 而胆汁淤积型和混合型明显升高(45.11% *vs* 20.30%), 差异有统计学意义(χ^2 = 18.6, P<0.001); 同样与R值和R'值比较, 以肝脏病理分型所得肝细胞损伤型比例进一步下降(37.59% *vs* 79.70%), 而胆汁淤积型和混合型所占比例明显升高(62.41% *vs* 20.30%), 差异有统计学意义(χ^2 = 48.61, P<0.001); 与EASL分型结果比较, 肝脏病理分型所得胆汁淤积型和混合型比例升高(62.41% *vs* 45.11%), 差异有统计学意义(χ^2 = 8.00, P = 0.005)(表4). 此外, 以肝脏病理分型情况为标准, 计算不同分型标准与之诊断符合率, 结果显示R值和R'值的诊断符合率均为41.35%, EASL标准诊断符合率为51.13%(表5).

2.4 预后分析 133例DILI患者随访均达到1年, 按照DILI诊治指南[6](以6 mo为界)发展为慢性DILI的24例(18.05%). 24例DILI患者的肝脏病理损伤类型以胆汁淤积型和混合型为主(15/24, 62.50%). 若按照部分学者意见以1年为界定义慢性DILI[17], 则9例(6.77%)发展为慢性, 其中7例(7/6, 77.78%)肝脏病理有胆汁淤积的表现.

表 3 133例DILI患者肝脏病理表现

病理改变	n (%)
肝细胞损伤	
嗜酸性变	129 (96.99)
肝细胞肿胀	133 (100.00)
脂肪变	73 (54.89)
点灶状坏死	130 (97.74)
桥接坏死	11 (8.27)
凋亡小体	66 (49.62)
混合炎细胞浸润	85 (63.91)
界面炎	89 (66.92)
中央静脉炎	29 (21.80)
胆汁淤积	
肝细胞淤胆	82 (61.65)
胆栓	51 (38.35)
胆管反应	70 (52.63)
胆管增生	71 (53.38)
纤维化	100 (75.19)
蜡质样沉积	51 (38.35)
褐色素沉积	18 (13.53)

DILI: 药物性肝损伤.

3 讨论

近年来, 随着药物、草药及膳食补充剂的种类和应用人群不断扩大, DILI的发生不断增加[10,19-21]. 但迄今为止, DILI的诊断、临床分型及治疗仍面临很多挑战. 现阶段DILI的诊断标准国内外多采用设计相对合理、要素相对全面、操作方便, 诊断准确率相对较高的RUCAM量表[22]. 而药物造成的肝脏损伤类型临床多采用CIOMS分型标准, 即根据血清ALT和ALP两个指

表 4 不同诊断标准判断DILI患者的临床损伤类型 *n* (%)

分型标准	肝细胞损伤型	胆汁淤积和混合型
R值	106 (79.70)	27 (20.30)
R'值	106 (79.70)	27 (20.30)
EASL诊断标准	73 (54.89)	60 (45.11)
肝脏病理	50 (37.59)	83 (62.41)
χ^2/*P*值	χ^2 = 72.38, *P*<0.001	

以上分型标准4组之间比较的检验水准α = 0.05. DILI: 药物性肝损伤.

表 5 不同分型标准判断的临床损伤类型与肝脏病理的符合率

分型标准	临床损伤类型	肝脏病理		
		肝细胞损伤型	胆汁淤积和混合型	符合率
R值	肝细胞损伤型	39	67	41.35%
	胆汁淤积和混合型	11	16	
R'值	肝细胞损伤型	39	67	41.35%
	胆汁淤积和混合型	11	16	
EASL标准	肝细胞损伤型	29	44	51.13%
	胆汁淤积和混合型	21	39	

标计算R值, 并将DILI的肝脏损伤类型分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型以及混合型. 理论上讲, 肝脏病理观察对于判断是否存在肝细胞损伤、胆汁淤积或混合型损伤更为准确、全面, 应看作相对的“金标准”. 但CIOMS的DILI临床损伤分型标准并非依据病理表现, 大多数情况是采用入院后首次血清生化指标进行评判, 故难免会存在一定缺陷和局限性, 可能造成临床分型的误判. 而正确判断临床损伤类型意义重要, 不仅有助于了解不同药物造成肝损伤的机制, 还可以预测预后并指导治疗.

本研究选取根据RUCAM评分确定为DILI的患者共133例, 然后分别根据CIOMS分型标准(包括入院首次的R值以及入院后峰值的R'值)、EASL胆汁淤积诊断标准以及肝脏病理表现对其肝脏损伤类型进行分型. 结果显示依据不同标准所判断的肝脏损伤分型结果存在一定差异. 首先, CIOMS分型标准中R值在整个疾病过程中的计算时间点是一个重要的问题, 尽管标准中没有明确规定, 但多数研究[2]多是以入院时首次获得的ALT和ALP为依据计算R值, 并没有纳入同样与肝细胞损伤有关的AST水平以及与胆汁淤积有关的GGT水平, 另外也没有考虑在肝病进展过程中相关指标的变化情况, 这些因素均有可能造成临床损伤类型的误判. 因此我们的研究中, 同时以病程中ALT和ALP的峰值计算了R'值, 并依此进行临床分型, 结果显示二者的分型结果一致, 均以肝细胞损伤型(79.70%)为主. 虽然采用了ALT和ALP的峰值进行计算, 但在肝损伤中ALT升高的幅度通常要远远高于ALP, 不足以引起R'值的明显变化, 这可能是通过R值或R'值计算出的临床分型结果一致的原因.

CIOMS分型标准中将ALP≥2 ULN, 且R≤2判断为胆汁淤积型DILI, 而EASL对胆汁淤积性肝病也有相应的诊断标准. 因此本研究对133例DILI患者又按照EASL标准进行了临床分型, 判断存在胆汁淤积的情况. 结果显示存在胆汁淤积患者的比例高于CIOMS标准(45.11% *vs* 20.30%), 但仍以肝细胞损伤(54.89%)为主, 与CIOMS分型结果差异有统计学意义. EASL标准中是通过ALP的水平来评判胆汁淤积的发生情况, CIOMS分型标准是以ALT和ALP比值进行判断, 而ALT水平的变化幅度通常远远大于ALP, 因此按CIOMS标准进行判断有可能降低了ALP对胆汁淤积判断的效能, 从而低估DILI患者胆汁淤积的发生.

DILI的病理损伤特点为损伤靶点多、无明显特异性, 但以肝细胞及胆管上皮变性、坏死、炎细胞浸润、肝细胞淤胆、胆栓等表现为主. 其中所有患者均存在不同程度的肝细胞损伤, 没有任何患者只表现为单独的胆汁淤积, 根据病理表现单纯只有肝细胞损伤的比例仅37.59%, 而既有肝细胞损伤又有胆汁淤积的混合型患者比例高达62.41%, 远远高于按照CIOMS标准诊断的胆汁淤积型. 肝脏病理检查通常被认为是相对“金标准”, 尽管是有创检查, 也存在一些缺陷, 但

在显微镜直视下观察到的病理损伤情况更直接、准确[23]. 本研究病理检查发现无论是肝细胞损伤还是胆汁淤积的发生情况都高于CIOMS标准的判断, 尤其是超过一半的患者都存在胆汁淤积, 而如果按照CIOMS标准则会导致大大低估胆汁淤积的发生情况, 也因此CIOMS分型标准与肝脏病理的诊断符合率较低. CIOMS分型标准纳入了ALT和ALP两个指标并进行比值计算, 而临床中ALT变化幅度通常较大, 因而有可能降低了ALP对胆汁淤积的诊断效能, 掩盖了胆汁淤积的发生情况. EASL标准只根据ALP的水平进行判断, 不受ALT水平的影响, 与肝脏病理的诊断符合率更高一些, 但也仅达到51.13%. 上述情况提示仅仅依赖ALT和/或ALP指标进行临床分型存在缺陷, 有必要探索更准确的无创指标及模式来判断DILI的临床损伤分型.

重视DILI临床分型的意义一方面在于可以了解不同药物造成肝损伤的机制, 另外还可以预测预后. 既往研究[24-26]显示, 在以CIOMS为分型标准时胆汁淤积型DILI更容易慢性化, 尤其是药物相关的胆管消失综合征预后较差[27]. 本研究的随访结果显示, 如果按照DILI诊治指南[6]以6 mo为界有18.05%患者发展为慢性, 这与既往研究结果一致[6,28-30]. 其中62.50%(15/24)进展为慢性DILI的患者, 其肝脏病理表现为胆汁淤积型和混合型. 也有部分学者[17]提出以1年为界定义慢性DILI, 如果以1年为界, 有9例(6.77%)患者发展为慢性DILI, 其中7例(7/9, 77.78%)存在胆汁淤积的表现. 同样证明伴有胆汁淤积的DILI预后较差. 而本研究又发现CIOMS分型标准会低估胆汁淤积的存在, 这就会影响对DILI预后的正确判断, 并可能贻误治疗时机.

总之, CIOMS分型标准不仅低估了DILI患者胆汁淤积的存在, 也无法准确反映肝细胞损伤的情况, 而伴有胆汁淤积的DILI更容易慢性化[24]. 肝脏病理检查可以更准确判断DILI的损伤类型, 并有助于了解DILI的机制及鉴别诊断, 在现阶段应该重视DILI患者的病理检查. 此外, 有研究[31]显示TBIL、TBA、ALP可以独立的预测DILI预后, 在未来我们将进一步探讨这些指标跟肝脏病理的关系, 同时探讨更加准确的判断DILI损伤靶点的无创诊断指标及模型也是今后的研究方向.

文章亮点

背景资料

随着药物滥用的发生, 药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发生逐渐增加. 而DILI的诊断最常采用的Roussel Uclaf因果关系评估法评分标准, 临床损伤类型也仅以生化指标为依据, 均并未将肝脏病理纳入评分标准. 近期许多肝病专家逐渐发现某些肝组织学改变的组合可能具有一定的DILI特异性. 所以无论对于诊断DILI还是DILI的临床损伤分型, 肝脏病理都非常重要.

研发前沿

DILI的诊断、治疗、临床损伤分型、预后都是此领域的研究热点和重点, 亟待研究的问题是除了采用排除法外, 可以诊断DILI的特异性方法, 以及DILI肝脏病理的损伤特点.

相关报道

Andrade团队、Verma团队、叶丽红等的研究证明了存在胆汁淤积的DILI更加容易慢性化. 刘丽娜等的研究采用Logistic回归分析了影响DILI预后的因素, 为DILI的进一步研究提供了理论基础. 这些研究均为进一步探索准确判断DILI临床损伤类型的方法提供了依据.

创新盘点

本研究除采用医学科学国际组委会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)临床分型方法外, 还采用EASL胆汁淤积性肝病实践指南对DILI进行临床分型, 同时与肝脏病理进行比较. 此外还采用入院时R值和谷丙转氨酶(alanine aminotrasferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)达峰值时的R'值进行临床分型, 探讨在疾病变化过程中R值对临床分型的影响.

应用要点

本文为探讨DILI临床损伤分型更准确的判断方法提供了理论依据, 同时提示了肝脏病理在DILI诊断中的重大意义, 有助于DILI诊断方法的改进.

名词解释

R值: 采用入院首次获得的ALT、ALP计算所得;
R'值: 采用住院期间ALT峰值、ALP峰值计算所得;
EASL诊断标准: 2009年欧洲肝病学会的胆汁淤积性肝病的处理临床实践指南;
CIOMS分型标准: 国际医学科学组织委员会提出并修改更新的DILI分型标准.

同行评价

本文通过对比DILI指南推荐的R值、EASL指南推荐的胆汁淤积诊断标准、临床实例的肝脏病理组织学改变特点, 指出了单纯依靠ALT、ALP和R值判断DILI临床类型的不足, 为今后DILI临床分型的改进提供了很好的参数, 对肝病医生的临床实践具有现实的指导意义.

同行评议者

于乐成, 教授, 主任医师, 南京中医药大学附属八一医院; 张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

志谢

感谢天津市第二人民医院病理科对该研究的支持与帮助, 感谢周莉与马莹主任对本研究数据收集的帮助.

4 参考文献

1 任美欣, 孟庆华. 药物性肝损伤. 临床荟萃 2016; 31: 713-716 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2016.07.005]

2 Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730-742 [PMID: 20564754 DOI: 10.1002/hep.23696]

3 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954 [PMID: 12484709 DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007]

4 于乐成, 范晔. RUCAM诊断药物性肝损伤的进展及其与结构化专家观点评估法的比较. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 1706-1713 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.014]

5 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]

6 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1752-1769 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002]

7 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]

8 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]

9 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118. e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]

10 何卫平, 许彪, 王慧芬, 胡瑾华. 药物性肝病临床分型和病理相关性分析. 肝脏 2010; 15: 241-243 [DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2010.04.030]

11 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH, Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59: 661-670 [PMID: 24037963 DOI: 10.1002/hep.26709]

12 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

13 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015). 临床肝胆病杂志 2015; 31: 1989-1999 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.01.009]

14 Burt A, Portmann B, Ferrell L. MacSween' s pathology of the live. 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2012: 503-562

15 Geller S, Petovic LM. Evaluation of cholestasis. In: Bopsy interpretation of the liver. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2009: 404-416

16 Eugene R, Willis C, Michel F. SCHIFF'S diseases of the Liver. 11th ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2014: 148-170

17 Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, González-Jimenez A, Sanabria-Cabrera JA, Moreno I, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Navarro JM, Barriocanal AM, Montane E, Hallal H, Blanco S, Soriano G, Roman EM, Gómez-Dominguez E, Castiella A, Zapata EM, Jimenez-Perez M, Moreno JM, Aldea-Perona A, Hernández-Guerra M, Prieto M, Zoubek ME, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish DILI registry. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016; 65: 532-542 [PMID: 27184533 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003]

18 江智龙, 李萍, 王俊岭, 杨秋辉, 刘勇刚, 石瑞芳, 宓余强. 药物性肝损伤与自身免疫性肝炎患者的血清学和病理学特征分析. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 810-816 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.11.004]

19 Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455 [PMID: 12143055 DOI: 10.1053/jhep.2002.34857]

20 Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borras A, Soler A, Salmerón J, Martin-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521 [PMID: 16083708 DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006]

21 Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144: 1419-1425, 1425.e1-e3; quiz e19-e20 [PMID: 23419359 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006]

22 陈成伟. 认真回顾研究史重视RICAM量表在药物性肝损伤诊断中的应用. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 801-803 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.11.001]

23 徐曾丽, 高敏, 郭春霞, 邢敏丹, 李嘉. 药物性肝损伤临床分型特点及肝组织学改变的关系. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 924-927 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.05.027]

24 Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muņoz B, Borraz Y, Pachkoria K, García-Cortés M, Fernández MC, Pelaez G, Rodrigo L, Durán JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guarner C, Romero-Gomez M, Muņoz-Yagüe T, Salmerón J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006; 44: 1581-1588 [PMID: 17133470 DOI: 10.1002/hep.21424]

25 Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009; 58: 1555-1564 [PMID: 19834119 DOI: 10.1136/gut.2008.163675]

26 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]

27 叶立红, 王翀奎, 张海丛, 刘志权, 郑欢伟. 药物相关性胆管消失综合征的临床病理特征. 中华肝脏病杂志 2017; 25: 317-320 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.019]

28 Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, Serrano J, Lee WM, Chalasani N, Stolz A, Davern T, Talwakar JA; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; 147: 96-108.e4 [PMID: 24681128 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045]

29 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]

30 Hou FQ, Zeng Z, Wang GQ. Hospital admissions for drug-induced liver injury: clinical features, therapy, and outcomes. *Cell Biochem Biophys* 2012; 64: 77-83 [PMID: 22806342 DOI: 10.1007/s12013-012-9373-y]

31 刘丽娜, 赵建学, 陆玮婷, 陈广梅, 陈婉. 138例药物性肝损伤患者影响预后的因素分析. 实用肝脏病杂志 2015; 18: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.02.013]

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: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$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、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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 cm×4.5 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2981-2986

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2981

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

文献综述 REVIEW

乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航

邵爽, 刘春燕, 董洪静, 李艳清, 高沿航, 吉林大学第一医院肝胆胰内科 吉林省长春市 130021

孙晶, 长治医学院附属和平医院消化内科 山西省长治市 046000

邵爽, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病诊断与治疗的相关研究.

基金项目: 国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项, No. SQ2017YFSF090159; 吉林省自然科学基金, No. 20160101097JC.

作者贡献分布: 邵爽完成整体稿件的文字整理工作; 刘春燕、孙晶、董洪静及李艳清完成文献检索及相应部分归纳总结工作; 高沿航完成对选题及对整体稿件的审校工作.

通讯作者: 高沿航, 副教授, 130021, 吉林省长春市新民大街71号, 吉林大学第一医院肝胆胰内科. gaoyh@jlu.edu.cn
电话: 0431-81875121

收稿日期: 2017-10-12
修回日期: 2017-11-06
接受日期: 2017-11-10
在线出版日期: 2017-11-28

Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases

Shuang Shao, Jing Sun, Chun-Yan Liu, Hong-Jing Dong, Yan-Qing Li, Yan-Hang Gao

Shuang Shao, Chun-Yan Liu, Hong-Jing Dong, Yan-Qing Li, Yan-Hang Gao, Department of Hepatology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Jing Sun, Department of Gastroenterology, Affiliated Peace Hospital, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

Supported by: National Key Research and Development Plan “Precision Medical Research” Key Special Projects, No. SQ2017YFSF090159; Jilin Province Natural Science Foundation, No. 20160101097JC.

Correspondence to: Yan-Hang Gao, Professor, the First Hospital of Jilin University, 71 Xinmin Avenue, Changchun 130021, Jilin Province, China. gaoyh@jlu.edu.cn

Received: 2017-10-12
Revised: 2017-11-06
Accepted: 2017-11-10
Published online: 2017-11-28

Abstract

Liver diseases are one of major causes of disease burden in China. The composition of chronic liver diseases has changed significantly in China over the past years. The incidence of alcoholic liver disease has increased gradually. Acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is the principle enzyme responsible for hepatic metabolism of ethanol. Approximately 8% of individuals have the inactive ALDH2 genotype around the world, especially in the East Asian population. Presence of the mutant or inactive *ALDH2**2 gene may lead to accumulation of acetaldehyde as the ethanol metabolite. Acetaldehyde is a toxic material which can cause multiple organs to be injured in the individuals with acetaldehyde accumulation. The relationship between the mutant *ALDH2**2 gene and a variety of liver disorders including alcoholic liver disease needs to be explored. In the present article, we review the recent advances in understanding the relationship between *ALDH2* gene polymorphisms and liver diseases, in order to provide a better understanding of the difference in the characteristics of liver disease between the Eastern and Western populations, which can help develop new strategies to prevent and treat liver diseases.

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

Key Words: Aldehyde dehydrogenase 2; Gene polymorphism; Liver diseases

Shao S, Liu CY, Sun J, Dong HJ, Li YQ, Gao YH. Aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphisms and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2981-2986 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2981.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2981

摘要
肝脏疾病是我国主要疾病负担之一, 随着多重因素的影响, 我国慢性肝脏疾病构成比发生了显著变化, 酒精性肝病的发病率呈现逐年上升趋势. 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是酒精代谢的关键酶, 全球约8%的人口存在ALDH2的基因变异, 主要集中在东亚地区. *ALDH2*基因变异会影响其对乙醛的催化活性, 使高毒性代谢产物乙醛在体内蓄积, 对机体产生多方影响. *ALDH2*基因变异与包括酒精性肝病在内的多种肝脏疾病相关性有待深入探讨与明确. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期为未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

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

关键词: 乙醛脱氢酶2; 基因多态性; 肝脏疾病

核心提要: 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)为酒精代谢途径中的关键酶, 且其基因变异主要集中在东亚地区. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期对未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

邵爽, 刘春燕, 孙晶, 董洪静, 李艳清, 高沿航. 乙醛脱氢酶2基因多态性与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2981-2986 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2981.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2981

0 引言

肝脏疾病是我国的主要疾病负担之一, 我国有大约3亿人患有肝脏疾病, 主要包括病毒性肝病、非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病等[1]. 近年来, 酗酒已成为威胁公众健康的重要因素. 在欧洲, 过量饮酒是肝硬化最常见的原因; 在中国, 酒精与50%的肝脏疾病相关. 近几年, 酒精消耗在中国年增长率超过400%. 在中年人群中, 酒精相关性肝脏疾病是导致死亡的重要原因[2]. 乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是酒精代谢路径中的关键酶, 可催化乙醛最终分解为水与CO_2. 编码ALDH2的基因变异为目前全球涉及人口最多的酶基因缺陷, 约存在于全球8%的人口, 主要存在于东亚地区. 在亚洲, 约40%的人群拥有该缺陷基因; 而在欧洲及非洲, 拥有该缺陷基因的人口不超过5%[3,4]. *ALDH2*基因突变将会导致乙醛在体内聚集. 乙醛作为高反应性物质, 可与DNA及蛋白质等结合而影响肝脏、心血管系统、神经系统等多个系统及器官, 对机体产生多方影响. 本文对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病新近研究进展进行回顾与总结, 以期为未来更好阐明东西方肝脏疾病特点以及改进防治策略提供帮助.

1 ALDH2与乙醛对机体的影响

1.1 ALDH2对机体的影响 ALDH2是酒精代谢路径中的关键酶, 可催化乙醛成为乙酸, 最终分解为水与CO_2. ALDH2家族存在于所有生物体内, 从古细菌到真菌, 再到真核生物[5]. 人类基因组与基因表达相关研究表明, 19种功能性*ALDH*基因具有广泛的组织表达和底物特异性, 其中编码的ALDH2活性最高. ALDH2主要位于肝脏中, 也可在心脏、肾脏、肌肉、脑组织中表达. 它是一个具有517个氨基酸的多肽, 其编码基因主要位于第12条染色体上(12q24.2), 而编码的蛋白质被输送到线粒体基质中, 具有脱氢酶、酯酶、还原酶活性[6-8].

在ALDH家族中, 只有ALDH2表现出遗传多态性. 目前, 人类*ALDH2*基因发现84个SNP位点, 国际以及我们前期的研究主要集中于rs671SNP位点. 当*ALDH2*基因发生突变时, 核苷酸碱基A替换碱基G, 氨基酸487位点上谷氨酸取代赖氨酸(E487K), 或在一些个体中表现为氨基酸504位点谷氨酸取代赖氨酸(E504K)从而引起ALDH2的活性缺乏, 导致乙醛在体内聚集而引起脸红、心悸、恶心等不适. 有研究证实ALDH2*2突变基因杂合体或纯合体可引起体内乙醛浓度增加分别为6或19倍. 拥有杂合突变基因的个体, ALDH2的活性为野生型的50%, 而拥有纯合突变基因个体, 该酶活性不及野生型的1%-4%[9,10].

ALDH2在机体内可以减轻酒精代谢过程中缺氧所致的线粒体损伤, 当其基因发生突变时, 导致4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonene, 4-HNE)的大幅度减少. 4-HNE是ALDH2底物之一, 可以减少体内通过损害细胞膜而引起肝脏损害的细胞因子的释放[11]. 当4-HNE在体内减少时, 引起相关细胞因子释放增加而加重肝脏损伤. ALDH2还有一些鲜为人知的功能, 即能够代谢大量短链脂肪醛以及一些芳族和多环醛等物质, 并对氧化应激所发生的脂质过氧化反应所产生的内源性醛(4-HNE、丙二醛)以及环境性醛类如由烟草烟雾和汽车尾气所产生的丙烯醛等起着关键的氧化作用[12]. *ALDH2*基因变异可导致乙醛以及其他相关醛类在体内积聚.

1.2 乙醛对机体的影响 乙醛在体内可以形成一种高度反应性的混合物, 很容易通过细胞膜弥散而直接损伤肝细胞: (1)与DNA/RNA结合, 导致基因点突变、姐妹染色单体交换、抑制DNA信号传导, 或形成稳定的DNA加合物产生致畸作用[13]等; (2)与蛋白质上的赖氨

酸残基反应, 包括酶、微粒体蛋白、微管, 并影响其功能, 蛋白加合物的形成导致蛋白分泌减少, 从而导致肝肿大; (3)乙醛和丙二醛(脂质过氧化的副产物)与蛋白质的赖氨酸残基结合, 形成稳定的丙二醛-乙醛蛋白质加合物, 后者具有免疫原性通过介导免疫应答而导致肝损伤[14].

有些动物实验[15]证明, 乙醛是一种致癌性物质. 在人体内, 乙醛与蛋白质、DNA结合形成致癌性DNA加合物, 阻止DNA的修复以及甲基化, 如4-羟基与DNA结合成为高度致癌性的外环DNA加合物, 导致体内自由基增加, 进而引起细胞死亡、DNA损伤, 甚至产生其他致癌性物质[16].

2 *ALDH2*基因多态性与肝脏疾病

由于*ALDH2*基因变异涉及人口众多, 且主要集中在东亚, 而东亚又为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的全球高流行区, 其活性降低以及代谢产物对肝脏炎症、肝脏纤维化、肝脏肿瘤等疾病发生发展的影响值得关注. *ALDH2*基因变异的存在是否可以成为影响东西方肝病具有不同特征的因素之一, 值得深入探究.

2.1 *ALDH2*基因多态性与肝脏炎症

2.1.1 *ALDH2*基因多态性与酒精性肝病: 酗酒已成为严重威胁公众健康的社会问题, 据估计全球偶尔饮酒、习惯性饮酒、酗酒的人数大约2.6亿, 每年大约250万人死于酒精相关性疾病[17].

在酒精性肝病的发生发展中, 野生型的ALDH2可以降低血清胆固醇水平, 减弱长期饮酒所致的肝脏氧化应激, 修复长期饮酒所致的肝脏自溶的抑制, 降低肝脏脂肪的代谢紊乱以及减轻长期饮酒所致的肝脏炎症反应. 当*ALDH2*基因突变时, ALDH2活性降低, 导致乙醛在体内积聚, 后者不仅可以形成DNA加合物、蛋白加合物直接诱导免疫应答, 也可增强脂多糖所介导的库普弗细胞、巨噬细胞内促炎因子的产生与释放. 同时在线粒体中, 乙醛可参与三羧酸循环过程, 从而增加NADH/NAD+的比例, 导致线粒体电子传导链生成活性氧物质(reactive oxygen species, ROS), ROS可以活化炎症应激通过活化核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)以及其下游的炎性部分而加重肝细胞的损害[18,19]. 而乙醛在体内代谢减少会引起脸红、恶心等不适而引起饮酒量减少, 从而减少乙醛水平的进一步增加. 因此, 在亚洲酗酒人口中, *ALDH2*基因突变是一种保护性因素; 而在欧洲和非洲人口中, 因为此种基因突变少见, 所以这种保护性作用降低[20].

2.1.2 *ALDH2*基因多态性与病毒性肝炎: HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是中国慢性肝脏疾病的主要原因. 在东亚地区, HBV流行区域与*ALDH2*基因缺陷区域分布有一定的相关性, 携带突变基因型的ALDH2患者几乎全部位于HBV流行的区域内[21]. 我们之前的研究证实, 在慢性乙型肝炎患者中, ALDH2*2突变基因纯合体携带者发展为肝硬化风险较野生型相比显著增加, 前者可能是发展为肝硬化的危险因素; ALDH2*2突变基因携带者发展为肝癌的风险较野生型显著增加, 故突变基因可能是发展为肝癌的危险因素.

在丙型肝炎患者中, 现未有研究证实ALDH2活性降低与丙型肝炎病毒之间关系, 但代谢产物乙醛可上调miR-122、miR-34a的表达(miR-122与丙型肝炎病毒复制相关, miR-34a与细胞凋亡信号传导相关), 一方面活化HCV复制, 另一方面促进感染细胞的凋亡[22].

内源性干扰素-α结合膜受体, 可活化Janus激酶、引起STAT-1与STAT-2磷酸化, 磷酸化的STAT-1与DNA特定的区域结合从而活化IFN敏感基因(interferon sensitive genes, ISGs)从而编码抗病毒蛋白的合成进而控制丙型肝炎的复制. 有研究[23]证实, 乙醛可通过增加PP2A的活性(阻止PP2Ac磷酸化与无活性的酶结合)从而加强HCV所致的STAT-1的损害, 进而增加细胞凋亡.

2.1.3 *ALDH2*基因多态性与非酒精性脂肪性肝炎: 非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的病理过程包括双重打击假设: 首先为肝细胞脂肪变性(以肝细胞甘油三酯积聚为主), 其次为一系列细胞应激应答、细胞凋亡、内质网应激. 其病理改变以肝细胞脂肪变性和脂质沉积为主. 氧化应激、线粒体功能失调在非酒精性脂肪性肝病的进展过程中作用重大[24-26]. ALDH2在肝脏中可以代谢有毒的乙醛、四羟壬烯醛、丙二醛(乙醇代谢生成或脂质过氧化形成)形成相应的羧酸类物质, 在预防氧化应激损伤中发挥重要作用.

Stachowicz等[25]研究表明在载脂蛋白E敲除的老鼠中, ALDH2的活化可以减轻NASH的发展, 并且通过Alda-1(ALDH2激活剂)活化ALDH2从而增加其氧化乙醛的活性, 可以减轻非酒精性脂肪性肝病、酒精引起的肝细胞坏死.

2.2 *ALDH2*基因多态性与肝脏纤维化 当慢性肝损害发生时, 受损的肝细胞可活化窦内皮细胞、血小板并且聚集炎症细胞, 释放多种促纤维化细胞因子包括转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、活性氧物质从而刺激肝星形细胞活化导致细胞外基质的沉积而促进肝脏纤维化进程[27].

有研究证实, ALDH2可减轻长期饮酒引起的肝细胞损害, 但是此种酶本身对机体没有相关保护性作用. ALDH2在酒精代谢中可减轻炎症反应、氧化应激、

自溶过程, 还可减弱酒精引起的肝脏组织结构的改变, 如减少肝脏假小叶的形成[28]. 酒精代谢所产生的乙醛以及ROS通过旁分泌机制激活HSCs; 通过转录机制诱发HSCs中I型胶原蛋白的表达(通过活化AP-1转录因子); 上调TGF-β1的表达, TGF-β为参与肝纤维化过程的转录因子, 可以引起黏附细胞的紊乱引起迁移、侵袭, 调节机体的免疫抑制、调节血管再生, 并可通过调节抑癌基因, 如*PTEN*, 成为肿瘤的刺激因子; 引发Smad 3的磷酸化以及Smad 3-4复合物的形成与活化; 通过活化细胞色素P4502E1与骨桥蛋白在内的依赖与非依赖转化长因子的纤维化过程刺激肝星形细胞中α平滑肌肌动蛋白的产生[29-33]. 此外, 乙醛可以活化细胞内信号传导途径, 包括蛋白激酶C、Jun-N末端激酶以及细胞外信号传导激酶等促进纤维化过程.

在东亚, *ALDH2*基因发生变异的频率在酒精性肝硬化患者中偏低(15.7%), 这是因为许多携带变异基因的患者因为乙醛在体内聚集所致的恶心、呕吐、心悸等不适而停止饮酒, 以至于未发展成为肝硬化状态[34]. 而Takeuchi等[35]认为*ALDH2*基因型正常患者开始习惯饮酒的时间、过量饮酒的时间、大量酗酒的时间、酒精依赖的时间均比基因突变型患者提前, 故*ALDH2*基因正常的患者酒精性肝硬化的患病率增加. 正如一项东亚的病例对照的Meta分析[36]显示, 在饮酒者中, *ALDH2*基因正常会加快酒精相关疾病的进展.

HBV感染可引起一系列炎症反应, 包括释放细胞因子与趋化因子, 例如IL-6、IL-8、TNF-α引起炎症的氧化应激, 刺激库普弗细胞从而增加星形细胞的活化(通过NF-κB与激活蛋白1), 这些基因的持续活化会促进肝纤维化以及肝癌的发展[37]. 我们的前期研究证实, 在乙肝患者中, ALDH2*2突变基因纯合体携带者发展为肝硬化风险较野生型相比显著增加, 故突变基因可能是发展为肝硬化的危险因素.

2.3 *ALDH2*基因多态性与肝脏肿瘤 在全世界, 原发性肝细胞癌是肿瘤导致的死亡中第三常见的原因. 90%以上的原发性肝癌与持续的病毒感染相关, 尤其与慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎的感染相关. 在欧洲与南美, 50%-70%的肝癌与HCV相关, 20%的肝癌与酒精性脂肪性肝炎相关. 在我国, HBV感染为原发性肝癌的主要原因.

Ding等[38]研究发现若饮酒者乙肝表面抗原阳性, 并且携带*ALDH2*缺陷基因, 其发生肝细胞癌风险与野生型及表面抗原阴饮酒者相比高50倍. 有研究[39]指出, ALDH2参与ERK1/2、P38、MAPK等通路以及一些与凋亡相关的信号因子的调节, 并且通过磷酸化AMPK(AMPK为细胞、机体能量平衡的感受器, 与代谢及肿瘤进展相关)信号转导从而抑制肝癌细胞的转移, 同时可以降低肝脏癌细胞的代谢. 在肝癌细胞中, ALDH2的mRNA及蛋白质水平均比正常组织中低, 其水平降低预示着肝细胞癌患者的无癌的生存期的缩短[40].

3 结论

ALDH2为酒精代谢途径的关键酶, 其基因变异主要集中在东亚地区, 其基因变异会引起ALDH2酶活性降低、乙醛在体内聚集从而加重肝细胞的破坏. T细胞应答在肝脏疾病的发病中占有重要地位, *ALDH2*基因突变以及乙醛对T细胞应答的潜在影响可能会成为影响肝脏疾病进展以及东西方肝病呈现不同临床特征和转归的因素之一, 也是未来有待深入探究的方向. *ALDH2*基因突变对于不同原因所致肝脏疾病的发病以及疾病进展的影响可能对未来肝脏疾病防治策略的改进有所帮助.

文章亮点

背景资料

乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)是酒精代谢路径中将乙醛代谢为乙酸的关键酶. 在饮酒的人群中, 其基因变异可导致乙醛在体内的蓄积, 从而对机体产生多方影响.

研发前沿

T细胞应答在肝脏疾病的发病中占有重要地位, *ALDH2*基因突变以及乙醛对T细胞应答的潜在影响可能会成为影响肝脏疾病进展以及东西方肝病呈现不同临床特征和转归的因素之一.

相关报道

Stachowicz等证实在载脂蛋白E敲除的老鼠中, ALDH2的活化可以减轻非酒精性脂肪性肝炎的发展, 并且可以减轻非酒精性脂肪性肝病、酒精引起的肝细胞坏死. Ding等研究发现若饮酒者乙型肝炎表面抗原阳性, 且携带*ALDH2*突变基因, 其发生肝细胞癌风险与野生型及表面抗原阴饮酒者相比高50倍. Guo等证实ALDH2参与与凋亡相关的信号因子的调节, 并且通过信号转导从而抑制肝癌细胞的转移, 同时可以降低肝脏癌细胞的代谢.

创新盘点

目前少有关于乙醛脱氢酶2与肝脏疾病相关性的系统性文献回顾.

应用要点

通过对*ALDH2*基因多态性与肝脏疾病相关性进行文献回顾, 可使读者较为清晰的了解*ALDH2*基因变异对

相关主要肝脏疾病发病及疾病进展的影响, 从而有助于对肝脏疾病可能的东方特征有进一步的认识.

名词解释

ALDH2: 酒精代谢路径中的关键酶, 可催化乙醛最终分解为水与CO_2;

单核苷酸多态性(SNP): 指在基因组上单个核苷酸的变异, 包括转换、颠换、缺失和插入, 形成的遗传标记, 多态性丰富.

同行评价

本文有一定创新性, 作者查阅了ALDH2与肝脏疾病的相关文献, 汇总了该基因多态性与肝病的研究进展, 对进一步深入研究该基因与肝病奠定了理论基础.

同行评议者

郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科; 季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心; 向晓星, 主任医师, 苏北人民医院消化科, 扬州大学临床医学院消化内科

4 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 Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 228-233 [PMID: 26356547 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00030]

3 Li H, Borinskaya S, Yoshimura K, Kal'ina N, Marusin A, Stepanov VA, Qin Z, Khaliq S, Lee MY, Yang Y, Mohyuddin A, Gurwitz D, Mehdi SQ, Rogaev E, Jin L, Yankovsky NK, Kidd JR, Kidd KK. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Ann Hum Genet* 2009; 73: 335-345 [PMID: 19456322 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2009.00517.x]

4 Luo HR, Wu GS, Pakstis AJ, Tong L, Oota H, Kidd KK, Zhang YP. Origin and dispersal of atypical aldehyde dehydrogenase ALDH2487Lys. *Gene* 2009; 435: 96-103 [PMID: 19393179 DOI: 10.1016/j.gene.2008.12.021]

5 Jackson B, Brocker C, Thompson DC, Black W, Vasiliou K, Nebert DW, Vasiliou V. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily. *Hum Genomics* 2011; 5: 283-303 [PMID: 21712190 DOI: 10.1186/1479-7364-5-4-283]

6 Tsou PS, Page NA, Lee SG, Fung SM, Keung WM, Fung HL. Differential metabolism of organic nitrates by aldehyde dehydrogenase 1a1 and 2: substrate selectivity, enzyme inactivation, and active cysteine sites. *AAPS J* 2011; 13: 548-555 [PMID: 21818694 DOI: 10.1208/s12248-011-9295-4]

7 Wenzel P, Hink U, Oelze M, Schuppan S, Schaeuble K, Schildknecht S, Ho KK, Weiner H, Bachschmid M, Münzel T, Daiber A. Role of reduced lipoic acid in the redox regulation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH-2) activity. Implications for mitochondrial oxidative stress and nitrate tolerance. *J Biol Chem* 2007; 282: 792-799 [PMID: 17102135 DOI: 10.1074/jbc.M606477200]

8 Chen CH, Ferreira JC, Gross ER, Mochly-Rosen D. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev* 2014; 94: 1-34 [PMID: 24382882 DOI: 10.1152/physrev.00017.2013]

9 Zhao Y, Wang C. Glu504Lys Single Nucleotide Polymorphism of Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene and the Risk of Human Diseases. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 174050 [PMID: 26491656 DOI: 10.1155/2015/174050]

10 Mizoi Y, Yamamoto K, Ueno Y, Fukunaga T, Harada S. Involvement of genetic polymorphism of alcohol and aldehyde dehydrogenases in individual variation of alcohol metabolism. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 707-710 [PMID: 7695788]

11 Li R, Zhao Z, Sun M, Luo J, Xiao Y. ALDH2 gene polymorphism in different types of cancers and its clinical significance. *Life Sci* 2016; 147: 59-66 [PMID: 26804999 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.028]

12 Chen CH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase and cardiac diseases. *Cardiovasc Res* 2010; 88: 51-57 [PMID: 20558439 DOI: 10.1093/cvr/cvq192]

13 Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612 [PMID: 17646865 DOI: 10.1038/nrc2191]

14 Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 18-25 [PMID: 23855291 DOI: 10.1111/jgh.12207]

15 Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, Tajima K. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 913-916 [PMID: 11375898 DOI: 10.1093/carcin/22.6.913]

16 Park B, Lee HR, Lee YJ. Alcoholic liver disease: focus on prodromal gut health. *J Dig Dis* 2016; 17: 493-500 [PMID: 27356233 DOI: 10.1111/1751-2980.12375]

17 Méndez C, Rey M. Characterization of polymorphisms of genes ADH2, ADH3, ALDH2 and CYP2E1 and relationship to the alcoholism in a Colombian population. *Colomb Med (Cali)* 2015; 46: 176-182 [PMID: 26848198]

18 Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Le L, Murr MM, Peng Y, You M. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G1047-G1053 [PMID: 19299582 DOI: 10.1152/ajpgi.00016.2009]

19 Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138]

20 Clarke TK, Adams MJ, Davies G, Howard DM, Hall LS, Padmanabhan S, Murray AD, Smith BH, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Deary IJ, McIntosh AM. Genome-wide association study of alcohol consumption and genetic overlap with other health-related traits in UK Biobank (N=112117). *Mol Psychiatry* 2017; 22: 1376-1384 [PMID: 28937693 DOI: 10.1038/mp.2017.153]

21 Narai R, Oyama T, Ogawa M, Yamaguchi T, Kinaga T, Murakami T, Isse T, Ozaki S, Yashima Y, Okabayashi K, Ochiai H, Yarita K, Fujino A, Kawamoto T. HBV- and HCV-infected workers in the Japanese workplace. *J Occup Health* 2007; 49: 9-16 [PMID: 17314461 DOI: 10.1539/joh.49.9]

22 Ganesan M, Natarajan SK, Zhang J, Mott JL, Poluektova LI, McVicker BL, Kharbanda KK, Tuma DJ, Osna NA. Role of apoptotic hepatocytes in HCV dissemination: regulation by acetaldehyde. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G930-G940 [PMID: 27056722 DOI: 10.1152/ajpgi.00021.2016]

23 Ganesan M, Zhang J, Bronich T, Poluektova LI, Donohue TM Jr, Tuma DJ, Kharbanda KK, Osna NA. Acetaldehyde accelerates HCV-induced impairment of innate immunity by suppressing methylation reactions in liver cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 309: G566-G577 [PMID: 26251470 DOI: 10.1152/ajpgi.00183.2015]

24 Tariq Z, Green CJ, Hodson L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Liver Int* 2014; 34: e180-e190 [PMID: 24621397 DOI: 10.1111/liv.12523]

25 Stachowicz A, Olszanecki R, Suski M, Wiśniewska A, Totoń-Żurańska J, Madej J, Jawień J, Białas M, Okoń K, Gajda M, Głombik K, Basta-Kaim A, Korbut R. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase activation by Alda-1 inhibits atherosclerosis and attenuates hepatic steatosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001329 [PMID: 25392542 DOI: 10.1161/JAHA.114.001329]

26 Carazo A, León J, Casado J, Gila A, Delgado S, Martín A, Sanjuan L, Caballero T, Muñoz JA, Quiles R, Ruiz-Extremera A, Alcázar LM, Salmerón J. Hepatic expression of adiponectin receptors increases with non-alcoholic fatty liver disease progression in morbid obesity in correlation with glutathione peroxidase 1. *Obes Surg* 2011; 21: 492-500 [PMID: 21240660 DOI: 10.1007/s11695-010-0353-2]

27 Saile B, Ramadori G. Inflammation, damage repair and liver fibrosis--role of cytokines and different cell types. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 77-86 [PMID: 17236124 DOI: 10.1055/s-2006-927395]

28 Guo R, Xu X, Babcock SA, Zhang Y, Ren J. Aldehyde dedydrogenase-2 plays a beneficial role in ameliorating chronic alcohol-induced hepatic steatosis and inflammation through regulation of autophagy. *J Hepatol* 2015; 62: 647-656 [PMID: 25457208 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.009]

29 Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology* 2006; 43: 872-878 [PMID: 16502397 DOI: 10.1002/hep.21107]

30 Boye A, Zou YH, Yang Y. Metabolic derivatives of alcohol and the molecular culprits of fibro-hepatocarcinogenesis: Allies or enemies? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 50-71 [PMID: 26755860 DOI: 10.3748/wjg.v22.i1.50]

31 Liu Y, Brymora J, Zhang H, Smith B, Ramezani-Moghadam M, George J, Wang J. Leptin and acetaldehyde synergistically promotes αSMA expression in hepatic stellate cells by an interleukin 6-dependent mechanism. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 921-928 [PMID: 21294755 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01422.x]

32 Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, Hernández-Nazara Z, Rincón-Sánchez AR, Inagaki Y, Rojkind M, Lakshman MR. Mechanisms of action of acetaldehyde in the up-regulation of the human α2(I) collagen gene in hepatic stellate cells: key roles of Ski, SMAD3, SMAD4, and SMAD7. *Am J Pathol* 2014; 184: 1458-1467 [PMID: 24641900 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.01.020]

33 Setshedi M, Wands JR, Monte SM. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3: 178-185 [PMID: 20716942 DOI: 10.4161/oxim.3.3.12288]

34 Abe H, Aida Y, Seki N, Sugita T, Tomita Y, Nagano T, Itagaki M, Sutoh S, Nagatsuma K, Itoh K, Matsuura T, Aizawa Y. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism for development to hepatocellular carcinoma in East Asian alcoholic liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1376-1383 [PMID: 25778454 DOI: 10.1111/jgh.12948]

35 Takeuchi F, Isono M, Nabika T, Katsuya T, Sugiyama T, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ogihara T, Yamori Y, Fujioka A, Kato N. Confirmation of ALDH2 as a Major locus of drinking behavior and of its variants regulating multiple metabolic phenotypes in a Japanese population. *Circ J* 2011; 75: 911-918 [PMID: 21372407 DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0774]

36 Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet* 2012; 131: 725-737 [PMID: 22102315 DOI: 10.1007/s00439-011-1116-4]

37 Sukowati CH, El-Khobar KE, Ie SI, Anfuso B, Muljono DH, Tiribelli C. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1497-1512 [PMID: 26819517 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1497]

38 Ding J, Li S, Wu J, Gao C, Zhou J, Cao H, Su PS, Liu Y, Zhou X, Chang J. Alcohol dehydrogenase-2 and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes, alcohol drinking and the risk of primary hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 31-35 [PMID: 18439068]

39 Guo R, Ren J. Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. *PLoS One* 2010; 5: e8757 [PMID: 20090911 DOI: 10.1371/journal.pone.0008757]

40 Hou G, Chen L, Liu G, Li L, Yang Y, Yan HX, Zhang HL, Tang J, Yang YC, Lin X, Chen X, Luo GJ, Zhu Y, Tang S, Zhang J, Liu H, Gu Q, Zhao LH, Li Y, Liu L, Zhou W, Wang H. Aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) opposes hepatocellular carcinoma progression by regulating AMP-activated protein kinase signaling in mice. *Hepatology* 2017; 65: 1628-1644 [PMID: 28027570 DOI: 10.1002/hep.29006]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2987-2991

DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2987
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察

姜午娟

姜午娟, 浙江省江山市人民医院护理部 浙江省江山市 324100

姜午娟, 副主任护师, 主要从事外科护理方面的研究.

基金项目: 吴阶平医学基金会资助, No. 330.6750.15708.

作者贡献分布: 姜午娟独立完成此篇稿件.

通讯作者: 姜午娟, 副主任护师, 324100, 浙江省衢州市江山航埠山9号, 浙江省江山市人民医院护理部. 85291753@qq.com
电话: 0570-4033006

收稿日期: 2017-08-03
修回日期: 2017-09-19
接受日期: 2017-10-08
在线出版日期: 2017-11-28

Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer

Wu-Juan Jiang

Wu-Juan Jiang, Department of Nursing, Jiangshan Municipal People's Hospital of Zhejiang Province, Quzhou 324100, Zhejiang Province, China

Supported by: Wu Jieping Medical Foundation, No. 330.6750.15708.

Correspondence to: Wu-Juan Jiang, Associate Chief Nurse, Department of Nursing, Jiangshan Municipal People's Hospital of Zhejiang Province, 9 Jiangshan Hangbushan, Quzhou 324100, Zhejiang Province, China. 85291753@qq.com

Received: 2017-08-03
Revised: 2017-09-19
Accepted: 2017-10-08
Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM
To evaluate the effect of comprehensive nursing intervention on the hypercoagulative state in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer.

METHODS
Sixty-six patients who underwent laparoscopic surgery for gastric cancer at our hospital between January 2015 and March 2017 were randomly divided into an observation group and a control group (n = 33 each). Both groups were given conventional care, and the observation group was additionally given comprehensive nursing intervention. The rate of complications and nursing effects were compared between the two groups.

RESULTS
The level of postoperative coagulation was significantly improved in both groups. Five patients in the observation group and 15 patients in the control group developed complications, and the incidence of complications was significantly lower in the observation group than in the control group (15.15% *vs* 45.45%, χ^2 = 8.025, $P < 0.05$).

CONCLUSION
Comprehensive nursing intervention can significantly reduce the incidence of complications in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer.

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

Key Words: Laparoscopy; Gastric cancer surgery; Nursing intervention; Hypercoagulative state; Significance

Jiang WJ. Effect of comprehensive nursing intervention on postoperative hypercoagulation in patients after laparoscopic surgery for gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2987-2991 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2987.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2987

摘要

目的

探讨腹腔镜下胃癌患者手术后高凝血状态的护理干预效果.

方法

选取2015-01/2017-03期间浙江省江山市人民医院收治的66例腹腔镜下胃癌手术的患者, 根据护理方式的不同, 随机分为观察组和对照组, 每组各33例, 观察组采用常规护理的基础上采用高凝血进行干预护理, 对照组采用常规的护理方式, 比较分析两组患者对腹腔镜下胃癌手术后并发症发生情况和护理效果.

结果

两组患者在术后凝血指标水平明显有所改善, 观察组并发症发生率明显低于对照组, 两组相比差异具有统计学意义(P<0.05). 观察组患者术后护理期间并发症患者为5例, 占总数的15.15%, 对照组患者术后护理期间并发症患者为15例, 占总数的45.45%, 观察组并发症发生率明显低于对照组, 两组患者在术后护理期间并发症发生率方面相比, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.025$, P<0.05).

结论

对腹腔镜下胃癌患者在手术后进行高凝血状态的护理干预能够降低患者术后血液高凝血状态和血栓的发生率, 减少血栓并发症的出现.

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

关键词: 腹腔镜; 胃癌手术; 护理干预; 高凝血状态; 意义

核心提要: 通过对患者行腹腔镜下胃癌手术的疾病者术后高凝血状态发生情况出发, 来研究对发生该情况需要采用的相对应的护理措施. 并得出综合护理干预是护士在对患者进行整体护理的过程中实施的积极的各项护理措施, 以达到治疗疾病的一种方法的结论.

姜午娟. 综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的效果观察. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2987–2991 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2987.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2987

0 引言

胃癌是我国恶性肿瘤中较为多见的疾病之一, 严重的患者预后情况不乐观, 死亡率高. 放化疗与根治术作为救治胃癌的最有效办法, 之前多数选用开腹手术进行治疗, 但是从1987年Mouret等选择了腹腔镜对胆囊切除之后, 腹腔镜在消化外科的治疗过程中表现出了手术创伤小、所需恢复的时间短和可以尽快出院等众多优势. 不过与传统开腹手术进行对比, 手术之后患者易出现血液的高凝血状态或凝血功能障碍程度加重的现象[1]. 所以对于腹腔镜胃癌术后患者出现的高凝血状态的护理措施不容忽视, 选用浙江省江山市人民医院66例行腹腔镜下胃癌手术的疾病者来作为我们探讨的目标, 更深入的了解腹腔镜下胃癌手术后高凝血状态发生情况以及采取相对应的护理措施.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2015-01/2017-03期间浙江省江山市人民医院收治的66例腹腔镜下胃癌手术的患者, 根据护理方式的不同分为观察组和对照组, 每组33例. 其中对照组男24例、女9例, 年龄40-86岁, 平均年龄65.2岁±1.37岁; 观察组男26例, 女7例, 年龄47-87岁, 平均年龄64.7岁±1.25岁. 两组患者性别、年龄等方面比较, 无较大差异, 无统计学意义(P>0.05), 具有可比性.

1.2 *方法*

1.2.1 *手术*: 两组疾病者统一进行气管插管全身麻醉, 快速形成CO_2人工气腹, 所需要的压力为14 mmHg, 头高脚低位, 倾斜30°, 采用腹腔镜下胃癌手术, 手术医师不能进行换组.

1.2.2 *护理干预*: 对照组的一般护理: (1)饮食护理, 依靠患者的主观意愿和胃肠耐受性程度, 在术后1 d摄入少量水分, 第2天进行流质饮食, 第3天可口服溶液和流质, 慢慢取消静脉营养; (2)疼痛护理, 帮助患者采取卧位来缓解术后腰背痛问题, 指导患者应用控镇痛泵; (3)纠正恶心、呕吐和肠麻痹, 选择5-羟色胺受体拮抗剂、达哌啶醇或地塞米松等进行适当的处理[2]; (4)防感染, 正确选择抗生素等.

观察组在对照组的基础对血液高凝状态问题所实施个体化预防护理措施的过程: (1)进行个体化相关危险因素的宣传教育, 引起患者和家属的高度重视; (2)术后鼓励患者早期活动, 合理运用医用弹力袜等避免下肢静脉血栓的出现. 穿戴弹力袜时告知患者床上活动的方法, 每2 h协助翻身1次, 指导家属手工按摩患者双下肢及活动各关节, 弹力袜每隔5 h放松1 h, 根据凝血指标调整治疗时间; (3)注意处理伤口, 避免伤口

表 1 两组患者手术前后凝血指标变化情况比较

指标	分组	术前	术后3 d	术后7 d	术后14 d
PT(s)	观察组	12.74±1.13	11.72±1.21	13.72±1.22	15.07±1.22
	对照组	12.83±1.27	12.62±1.26	12.96±1.21	13.21±1.26
aPTT(s)	观察组	31.18±4.83	30.12±3.82	33.87±2.71	37.25±3.48
	对照组	31.27±3.98	30.11±3.81	31.83±2.76	35.91±2.53
INR	观察组	1.15±0.25	1.13±0.23	1.42±0.38	2.16±0.27
	对照组	1.16±0.23	1.12±0.25	1.25±0.22	1.96±0.32

PT: 凝血酶原时间; aPTT: 活化部分凝血活酶时间; INR: 凝血酶原国际标准化值.

表 2 两组患者并发症发生率 [n = 33, n (%)]

分组	感染	静脉血栓	水电解质紊乱	发生率
观察组	3 (9.09)	0 (0.0)	2 (6.06)	5 (15.15)
对照组	8 (17.78)	2 (6.06)	5 (15.15)	15 (45.45)
χ^2值				8.025
P值				<0.05

外漏, 做好引流护理, 彻底清洗, 烤灯照射有利于伤口恢复. 根据患者情况, 调节好灯距后进行照射, 灯距一般为30-50 cm, 亦可使手试温来调节灯距, 烤灯照射时, 不正确的监测体温可比正常高2 ℃-3 ℃, 尤其靠近腋窝处, 最好是测体温前30 min撤离烤灯, 这样才能提供真实的科学依据; (4)深静脉置管护理, 选择浓度为0.9%的NaCl溶液及时有效的冲洗导管, 穿刺部位需要进行消毒[3]. 每次静脉输液前, 以生理盐水冲管, 输液完毕后, 用肝素盐水稀释液(1∶100)5 mL作正压封管(研究表明, 肝素盐水能显著降低细菌群落聚 集. 在输液过程中, 为保持管道通畅, 应先输乳剂, 后输非乳剂, 输入酸性或碱性药物之间, 以及输入刺激性强的药物和黏附性强的药物前后, 应用生理盐水冲洗导管. 一旦发生堵塞可抽取少量生理盐水冲管, 同时尽可能往外吸, 以免将血凝块冲入血管内形成血管内血栓; (5)白细胞、血小板缺乏的护理, 皮下注射瑞百升白细胞及尽早补充血小板; (6)凝血功能护理, 通过观察患者的凝血指标适当使用血塞通注射液等[4]; (7)静脉血栓和相应并发症的预防处理, 及时反应患者肤色变化、血运情况、皮肤温度是否正常、肿胀、疼痛等, 发现异常及时通知医生; (8)饮食的护理全静脉营养, 待肛门排气后, 流质或半流质饮食, 少量多餐, 逐渐到普食, 以低渣、温和、易消化为原则.

1.3 观察指标 观察分析两组患者在凝血指标, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)、凝血酶原国际标准化比值(international sensitivity index, INR)和术后护理期间并发症发生情况.

统计学处理 采用统计学SPSS20.0软件分析数据, 计数资料以百分率表示, 采用χ^2检验; 计量资料采用t检验. P<0.05表示差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组术前术后凝血指标水平比较 结果显示, 两组患者在手术前凝血指标变化相比, 无明显差异(P>0.05), 术后3 d两组患者凝血指标有所降低, 但在术后7 d与14 d后均有所升高. 与术前相比, 差异具有统计学意义(P<0.05), 观察组患者术后7 d与14 d凝血指标明显高于对照组, 两组相比差异具有统计学意义(P<0.05, 表1).

2.2两组术后护理期间并发症发生情况比较 结果显示, 观察组患者术后护理期间并发症患者为5例, 占总数的15.15%, 对照组患者术后护理期间并发症患者为15例, 占总数的45.45%, 观察组并发症发生率明显低于对照组, 两组患者在术后护理期间并发症发生率方面相比, 差异具有统计学意义(P<0.05, 表2).

3 讨论

气腹在腹腔镜手术和传统开腹手术之间存在明显的不同, 由于CO_2难燃烧、在血液和组织中有较高的溶解度等特点因此作为治疗中最为普遍的充气介质. 下腔静脉压的正常值为12-16 mmHg, 但治疗中一般建立的CO_2气腹可以增高腹内压力, 使得腔静脉受压, 静脉回

流遭到阻碍[5]. 早在2003年就有相关学者对31例进行腹腔镜胆囊切除的疾病者使用了脉冲多普勒技术检测实验者的股静脉直径以及血流速度, 得出了腹腔镜气腹时气腹压可以促使股静脉的内径变大同时也降低了血流的速度[6]; CO_2气腹影响了下肢深静脉的管径后, 明显加大了血管微撕裂的发生率, 胶原纤维出现裸露, 从而影响凝血过程. 另外, 因为术中需要建立气腹, 但CO_2气腹的建立又会导致一些血管的受压, 产生一些不良影响, 比如发生术后肺栓塞和下肢深静脉血栓等问题[7].

静脉血栓作为外科手术后较为多见的并发症, 腹部手术出现血栓的概率大约为40%, 尤其是对于腔镜下胃癌手术者最为多见. 有学者在腹腔镜胃癌手术和开腹手术对疾病者凝血功能改变探讨就说明了该手术之后患者可频繁出现血液的高凝状态甚至出现功能障碍, 此项试验表明, 腹腔镜下解离组织和清除淋巴结比开腹手术的难度要大得多, 手术进行时间也比较久, 再加上腹腔镜卧位是头高脚低位, 可出现静脉淤滞的情况, 内皮细胞受到创伤, 可以出现下肢深静脉凝血功能的异常, 极大的引发了血栓的形成[8].

治疗之前66例患者的PT、aPTT、INR结果显示其值都低于正常, 这就说明了腹腔镜下胃癌根治术后发生血液高凝血状态的高频率性, 所以出现血栓问题的风险也就高了[9]. 不过有一些报道称积极有效的护理措施可以纠正腹腔镜胃癌根治术后的凝血问题, 可以适当控制有关并发症的发生[10].

此试验对照组只在术后进行了一般护理, 对患者处于高凝血状态的护理问题不够明确. 但是观察组术后的护理涉及尽早锻炼、物理预防以及对症护理等干预, 目标性比较强. 所以结果表明观察组术后血液高凝状态得到了缓解, 而且出现并发症的几率只有15.15%很明显低于对照组的45.45%. 研究表明观察组所采取的护理措施对降低患者术后血液高凝血状态的发生率以及减少血栓等并发症出现的作用非常明显.

文章亮点

背景资料

胃癌是我国恶性肿瘤中较为多见的疾病之一, 严重的患者预后情况不乐观, 死亡率高. 腹腔镜在消化外科的治疗过程中表现出了手术创伤小、所需恢复的时间短和可以尽快出院等众多优势. 与传统开腹手术进行对比, 手术之后患者易出现血液的高凝血状态或凝血功能障碍程度加重的现象. 所以对于腹腔镜胃癌术后患者出现的高凝血状态的护理措施不容忽视.

研发前沿

此次研究的是腹腔镜下胃癌患者手术后高凝血状态的护理干预效果, 重点是对护理干预的方法进行详细的介绍, 包括饮食护理, 疼痛护理, 防感染, 宣传教育, 术后鼓励, 处理伤口, 凝血功能护理, 相应并发症的预防处理等护理内容. 亟待研究的问题主要是术后护理患者的并发症, 主要并发症是感染和水电解质紊乱, 希望在以后的研究中可以进一步解决.

相关报道

一些研究指出, 干预后两组凝血酶原时间(prothrombin time, PT)均表现为下降, 但干预组PT显著低于对照组(P = 0.000); 干预后两组纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)均表现为上升, 但干预组FIB显著高于对照组(P = 0.013), 提示上述干预措施能够有效改善腹腔镜患者的高凝状态. 与本文论述的结果和结论一致.

创新盘点

关于综合性护理干预的文献比较多, 但是关于综合护理干预对腹腔镜胃癌手术患者术后高凝状态影响的文献较少, 本次研究对患者的护理干预从术前、术中、术后、出院贯穿整个治疗过程.

应用要点

现代医学表明, 采用综合护理干预模式, 对患者康复期生活质量的提高具有积极的影响, 综合护理过程中需要及时了解患者的康复需求, 并且将其康复内容贯彻在整个住院过程中, 这样不但有助于确保护理内容不会出现遗漏, 同时还能够有效保障患者得到连续性康复护理, 提高患者的生活质量改善效果.

名词解释

高凝血症: 一种遗传性或获得性的促使异常或过量的血栓(血块)风险增高的血液疾病, 主要是凝血因子增加而抗凝血因子并不降低所引起;

护理干预: 基于一定科学理论, 在护理诊断的指导下, 按事先预订的干预方法从事的一系列护理活动;

凝血酶原时间(PT): 指在缺乏血小板的血浆中加入过量的组织因子(兔脑渗出液)后, 凝血酶原转化为凝血酶, 导致血浆凝固所需的时间;

活化部分凝血活酶时间(APTT): 测定是临床上最常用的反映内源性凝血系统凝血活性的敏感筛选试验, 对于内源性凝血因子缺陷及相关抑制物的检测和活化蛋白C抵抗现象的筛检、肝素治疗的监测、弥散性血管内凝血的早期诊断、术前检查等方面有着广泛的用途;

凝血酶原国际标准化值: 是从凝血酶原时间和测定试剂的国际敏感指数推算出来的. INR中文称为国际标准化比值. 采用INR使不同实验室和不同试剂测定的PT具有可比性, 便于统一用药标准.

同行评价

本文研究了腹腔镜下胃癌患者手术后高凝血状态的护理干预效果, 对于护理工作者有一定的指导意义.

同行评议者

郭巧珍, 主管护师, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内镜中心; 乔晓斐, 副主任护师, 安徽省立医院护理

4 参考文献

1 沈裕厚, 谢振斌, 岳爱民, 魏齐栋, 杨庆峰, 尹宏达. 血栓弹力图在胃癌患者围手术期监测中的意义. 中国肿瘤临床 2016; 43: 199-203

2 孟硕. 结直肠腹腔镜与开腹手术术后静脉血栓形成的临床调查及护理配合分析. 血栓与止血学 2016; 22: 212-214

3 陈忆. 腹腔镜结直肠手术术后静脉血栓事件发生的危险因素及护理干预. 血栓与止血学 2016; 22: 209-211

4 张少伟, 刘建洛, 白明辉. 腹腔镜胃癌手术与开腹手术对患者凝血功能的影响. 中国老年学杂志 2012; 32: 4036-4037

5 郭宏志. 腹腔镜胃癌手术与开腹手术对患者凝血功能影响的对比研究. 中国卫生标准管理 2015; 13: 73-74

6 向军. 重度颅脑损伤病人血糖变化与病情及预后的关系. 湖南医学 2000; 17: 202-204

7 漆建. 重型颅脑损伤后高血糖与预后的关系. 中华神经医学杂志 2003; 2: 25-26

8 管蔚, 梁辉, 陈国玉. 腹腔镜辅助下胃癌根治术治疗进展期胃癌疗效分析. 江苏医药 2012; 38: 2834-2836

9 冯敏, 陈文生, 章玉梅, 符永青. 姑息心理护理对骨科恶性肿瘤患者心理和生活质量的影响. 江苏医药 2012; 38: 1210-1212

10 周永辉, 彭翔, 朱佳成, 邓建中, 廖珊. 腹腔镜胃癌切除术后并发症的影响因素研究. 中国内镜杂志 2012; 18: 1038-1041

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 2992-2999
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2992
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述

沈 艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘 芬

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 刘芬, 首都医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 北京市临床流行病学重点实验室 北京市 100069

魏文强, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京市 100021

沈艺, 在读硕士, 主要从事肿瘤流行病学方向的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81473056, 81573224; 北京市自然科学基金资助项目, Nos. 7172025, 7132023; 北京市教委科研计划一般资助项目, No. KM201710025006.

作者贡献分布: 沈艺与郭旭东完成综述手稿; 沈艺与丁元杰完成文献资料提取; 刘芬与魏文强负责审校.

通讯作者: 刘芬, 教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 首都医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京市临床流行病学重点实验室. liufen05@ccmu.edu.cn
电话: 010-83911497

收稿日期: 2017-07-26
修回日期: 2017-09-04
接受日期: 2017-09-25
在线出版日期: 2017-11-28

Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection

Yi Shen, Xu-Dong Guo, Yuan-Jie Ding, Wen-Qiang Wei, Fen Liu

Yi Shen, Xu-Dong Guo, Yuan-Jie Ding, Fen Liu, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Wen-Qiang Wei, Department of Cancer Epidemiology, National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473056 and No. 81573224; Beijing Natural Science Foundation, No. 7172025 and No. 7132023; and Scientific Research Program of Beijing Municipal Commission of Education, No. KM201710025006.

Correspondence to: Fen Liu, Professor, Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Beijing Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, Capital Medical University, 10 You'anmenwai Xitoutiao, Fengtai District, Beijing 100069, China. liufen05@ccmu.edu.cn

Received: 2017-07-26
Revised: 2017-09-04
Accepted: 2017-09-25
Published online: 2017-11-28

Abstract

AIM
To assess the diagnostic value of circRNAs in detection of tumors through a systematic review.

METHODS
Articles were searched in CNKI, WanFang database, PubMed and Web of Science databases up to May 5, 2017 with the Title/Abstract words ("circular RNA" or "circRNA" and "cancer" or "tumor" or "carcinoma"). Two investigators extracted the data and assessed the quality of included articles using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) independently.

RESULTS
Thirty-two studies were finally included, which covered hepatocellular carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, and other cancers. The NOS scores of all included studies were 7. Among them, few studies clearly indicated that circRNAs can serve as potential biomarkers and provided the ROC curve, AUC (area under the curve), sensitivity, and specificity.

CONCLUSION
CircRNAs have significant potential to serve as biomarkers for the diagnosis of tumors. Further studies with larger number of patients will be needed to validate these findings.

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

Key Words: circRNAs; Tumor; Biomarker

Shen Y, Guo XD, Ding YJ, Wei WQ, Liu F. Systematic review of circular RNAs as tumor biomarkers for tumor detection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 2992-2999 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2992.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2992

摘要

目的

探讨环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)在恶性肿瘤组织中的潜在诊断价值, 本研究就circRNAs作为恶性肿瘤生物标志物的相关研究进行系统综述.

方法

通过计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science 4个数据库, 查找国内外circRNAs在恶性肿瘤组织中表达水平的相关研究, 检索时限从建库至2017-05-05, 由两名研究者独立进行文献筛选、资料提取, 并使用NOS量表独立进行文献质量评价.

结果

最终共纳入文献32篇, 文献质量评价结果显示所有文章NOS评分均为7分. 研究较多的为circRNAs在肝癌、结直肠癌及胃癌的癌组织中的差异性表达. 其中有研究明确指出circRNAs可作为肿瘤标志物, 并且具有较高的灵敏度和特异度.

结论

circRNAs在肿瘤组织中存在表达差异, 可以作为恶性肿瘤的诊断标志物, 具有潜在的诊断价值.

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

关键词: circRNAs; **肿瘤**; **生物标志物**

核心提要: 环状RNAs(circular RNAs, circRNAs)是一类较为特殊的内源性非编码RNA, 与肿瘤的发生发展关系密切. 本研究就circRNAs作为恶性肿瘤生物标志物的相关研究进行系统综述, 探讨环状RNAs在恶性肿瘤组织中的差异表达及其潜在的诊断价值.

沈艺, 郭旭东, 丁元杰, 魏文强, 刘芬. 环状RNAs作为肿瘤标志物的系统综述. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 2992-2999 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/2992.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.2992

0 引言

恶性肿瘤是威胁人类生命和社会经济发展的重大疾病之一, 根据GLOBOCAN估计2012年全球约有1410万新发肿瘤病例, 820万人死于恶性肿瘤[1]. 恶性肿瘤的高发病率、高死亡率及其所造成的社会负担成为人们所关注的焦点. 环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一类较为特殊的内源性非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs), 他不具有5'帽结构和3'多聚腺苷酸尾, 从而比传统的线性RNA更加稳定[2]. 早在20世纪70年代, circRNAs就已经被发现存在于某些高等植物体内, 但是由于当时技术手段所限, circRNAs的研究进展十分缓慢, 人们对他的了解仅仅停留在RNA异常剪接的副产物阶段. 近年来随着分子纯化及高通量测序技术的发展, 人们对于circRNAs有了更深的认识, 截止2015-10, deepBase v2.0数据库[3]已经收集了近14万种circRNAs. 作为ncRNAs的家族成员之一, circRNAs在各种慢性病尤其是恶性肿瘤的发生发展过程中的作用也备受关注. 已有研究[4-13]证实circRNAs能够调控原癌基因或者抑癌基因的表达, 有可能成为恶性肿瘤的诊断标志物. 本研究将对现已公开发表的有关circRNAs在恶性肿瘤中的异常表达情况及其潜在的诊断价值的研究进行系统综述.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究主要查找国内外公开发表的有关恶性肿瘤中circRNAs表达水平的文献, 文献筛选时严格按照纳入及排除标准. 纳入标准: (1)文献中所研究的疾病为人类恶性肿瘤; (2)生物样本取自恶性肿瘤患者(癌及癌旁组织)或者健康对照者(正常组织). 排除标准: (1)综述、会议记录等非原始研究类的报道; (2)仅通过circRNAs芯片或高通量测序得到表达量异常的circRNAs而未扩大样本量进行验证.

1.2 *方法*

1.2.1 资料来源: 利用计算机检索中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science共4个数据库, 收集国内外公开发表的所有关于恶性肿瘤中的circRNAs表达情况的研究.

1.2.2 检索策略: 检索词的选择: 英文检索词为“circular RNA or circRNA” and “cancer or tumor or carcinoma”, 中文检索词为“环状RNA或circRNA”和“癌症或肿瘤”, 检索时限从建库至2017-05-05, 不限制语言及研究类型, 此外手动检索文献中的参考文献及新近发表的综述性文章.

1.3 文献筛选和数据提取 两名研究人员分别根据检

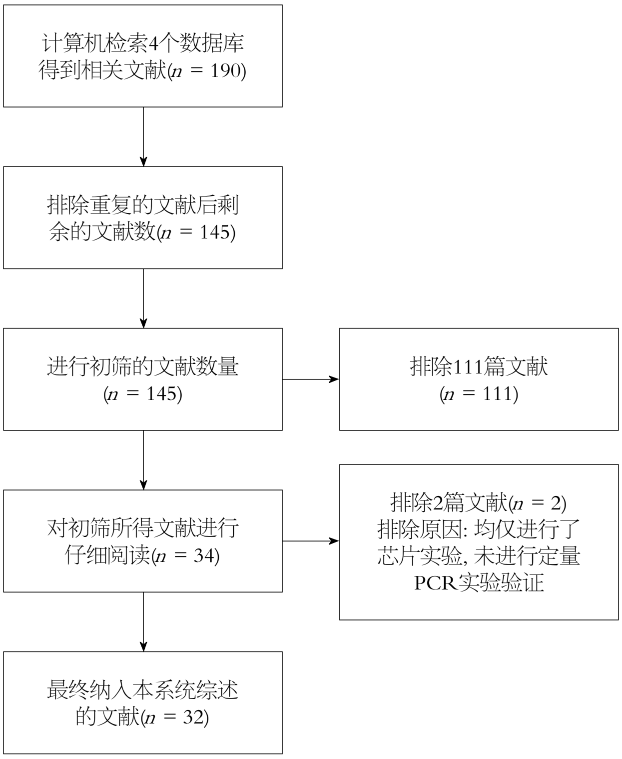

图 1 系统综述文献筛选流程图.

索策略在4个数据库中进行独立检索. 随后按照纳入及排除标准对文献进行筛选, 筛选过程中如出现意见不一致的情况, 由第3名研究人员加入讨论, 并以最后讨论的结果为准. 随后对所有符合纳入标准的研究进行数据提取, 主要包括: (1)第一作者; (2)发表年限; (3)研究类型; (4)存在差异表达的circRNAs; (5)癌症类型; (6)circRNA在肿瘤组织中的表达情况; (7)样本来源及数量; (8)相关分子或通路; (9)主要结论.

1.4 文献质量评价 两名研究者采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表中病例对照研究的评价标准, 分别对所纳入的研究进行质量评价. 该评价标准包括"选择"、"可比性"和"暴露"三大部分, 总共8个条目, "选择"和"暴露"中每个条目最多可得1分, 最低不得分, "可比性"的条目最多可得2分, 最低不得分, 总分为9分. 若产生分歧则讨论解决, 必要时根据第三方意见进行商议, 最后达成一致性意见. NOS评分越高代表该研究的质量越好.

2 结果

按照制定的检索策略进行检索, 共得到190篇与circRNAs相关的文献, 去掉45篇重复文献后, 通过阅读文献标题及摘要排除111篇文献. 余下34篇文献经全文仔细阅读排除2篇, 最终有32篇原始研究符合纳入标准, 文献筛选流程如图1. 文献质量评价结果显示, 所有纳入文献的NOS得分均为7分, 文献质量较高.

所纳入的32篇研究中, 共报道了42种在肿瘤组织中表达异常的circRNAs, 涉及18种不同类型的恶性肿瘤, 以消化系恶性肿瘤为主(共计19项研究), 其中关于肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的研究最多(7篇), 而后依次为胃癌(gastric cancer, GC)(5篇), 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)(4篇)和食管癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)(2篇). 纳入的研究中所用样本均来自于医院的恶性肿瘤患者的冰冻或者石蜡包埋的组织切片, 均进行了circRNAs芯片初筛并经实时荧光定量PCR验证, 部分研究还通过体外实验对circRNAs的分子通路及作用机制进行探索或者通过生物信息学分析对circRNAs可能的靶基因进行预测. 在研究所涉及的42种circRNAs中, 大多数circRNAs都是首次发现在癌组织中存在高表达或者低表达, 而cir-ITCH、ciRS-7(Cdr1as)和Hsa_circ_001988这3种circRNAs在不同类型的癌组织中发现均存在差异性表达. 研究中涉及的circRNAs在肿瘤组织中的表达情况及相关的分子和通路如表1[14-36].

circRNAs的差异表达在恶性肿瘤中几乎普遍存在, 不同类型的恶性肿瘤具有不同的circRNAs表达谱. ciRS-7(Cdr1as)、Hsa_circ_0001649、Hsa_circ_0005075、circZKSCAN1、Hsa_circ_0004018及Hsa_circ_0005986等circRNAs在肝癌组织中均存在差异性表达. 根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, Hsa_circ_0005075作为肝癌诊断标志物的灵敏度为83.3%, 特异度为90.0%, ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.94, 具有较高的诊断价值[8]. Hsa_circ_002059、Hsa_circ_0000096及Hsa_circ_0000190在胃癌组织中均处于低表达的状态: Hsa_circ_0000190作为胃癌的诊断标志物时灵敏度与特异度分别为72.1%和68.3%, AUC = 0.75. Hsa_circ_002059与Hsa_circ_0000096联合诊断胃癌的AUC为0.91, 高于Hsa_circ_002059与Hsa_circ_0000096单独的诊断效能[5,6]. 此外, 同种circRNA在不同类型肿瘤组织中的表达情况也并不完全一致, cir-ITCH在食管癌和肺癌组织中低表达, 但在结直肠癌组织中高表达[14-16]; ciRS-7(Cdr1as)在宫颈癌和肝癌组织中均为高表达状态[17,18], 在恶性胶质瘤组织中却为低表达[20], hsa_circ_001988在肺癌和结直肠癌组织中均为低表达[9,25], 这提示我们同一种circRNA在不同恶性肿瘤的发生发展过程中可能发挥着不同的生物功能.

3 讨论

circRNAs具有特殊的闭合环状结构, 不易受RNA外切酶的影响, 因此具有更好的稳定性, 同时circRNAs具有

表 1 circRNAs在癌症表达情况和相关分子、通路及功能

circRNAs	癌症类型(*n*)	circRNAs的表达(高或低)	相关分子、通路及功能
cir-ITCH	食管癌¹(684)[14]	癌旁组织高表达	miR-7, miR-17, miR-214, Wnt/β-catenin
	结直肠癌¹(45)[15]	高表达	miR-7, miR-214, miR-20a, Wnt/β-catenin
	肺癌¹(78)[16]	低表达	oncogenicmiR-7, miR-214, Wnt/β-catenin
ciRS-7(Cdr1as)	宫颈癌(47)[17]	高表达	miR-7, FAK
	正常(35)		
	肝癌¹(35)[18]	高表达	ciR-7-miR-7-CCNE1/ PIK3CD
	肝癌¹²(108)[19]	-	miR-7
			PIK3CD/p70S6K/mTOR pathway
	恶性胶质瘤¹(20)[20]	低表达	p53
Hsa_circ_0001649	肝癌¹(89)[7]	低表达	Hsa-miR-1283, Hsa-miR-4310, Hsa-miR-182-3p, Hsa-miR-888-3p, Hsa-miR-4502, Hsa-miR-6811-5p, Hsa-miR-6511b-5p Hsa-miR-1972
Hsa_circ_0005075	肝癌¹(30)[8]	高表达	Hsa-miR-23b-5p, Hsa-miR-93-3p, Hsa-miR-581, Hsa-miR-23a-5p, 细胞黏附因子
circZKSCAN1	肝癌¹(102)[13]	低表达	肝癌细胞的增殖浸润和迁移相关
Hsa_circ_0004018	肝癌¹(102)[11]	低表达	Hsa-miR-30e-5p, Hsa-miR-626
Hsa_circ_0005986	肝癌¹(81)[21]	低表达	miR-129-5p, NotcH1mRNA
Hsa_circ_002059	胃癌¹(101)[6]	低表达	-
Hsa_circ_0000096	胃癌¹(101)[5]	低表达	miR-224, miR-200a
circPVT1	胃癌¹(187)[22]	高表达	miR-125家族
Hsa_circ_0000190	胃癌¹(104)[4]	低表达	-
Hsa_circ_0001895	胃癌及癌旁¹(96)[12]	低表达	细胞分化
	癌前病变(30)		
	正常胃黏膜(35)		
circ_001569	结直肠癌¹(30)[23]	高表达	miR-143, miR-145-E2F5, BAG4, FMNL2
Hsa_circ_0000069	结直肠癌¹(30)[24]	高表达	促进CRC细胞的增殖、浸润和转移
Hsa_circ_001988	结直肠癌¹(31)[9]	低表达	-
	肺癌¹(20)[25]	低表达	Hsa-miR-382-5p, Hsa-miR-583, CCDC6
Hsa_circ_0008732	基底细胞癌¹(6)[26]	高表达	OncomiR-1, miR-19-92 family
Hsa_circ_0075829		高表达	
Hsa_circ_0005912		高表达	
circ-Amotl1	乳腺癌¹(16)[27]	高表达	circ-Amotl1m RNA, c-myc
Hsa_circ_0041103	膀胱癌¹(40)[28]	高表达	circTCF25-miR-103a-3p/miR-107-CDK6
Hsa_circ_0072088		高表达	
Hsa_circ_0005273		高表达	
Hsa_circ_0061265		高表达	
Hsa_circ_0007158		低表达	
Hsa_circ_0082582		低表达	
Hsa_circ_0067934	食管癌¹(51)[29]	高表达	促进ESCC 细胞的增殖、浸润和转移
Hsa_circ_0001946	胰腺导管癌¹(20)[30]	高表达	Hsa_circ_0005785-miR181a/miR181b-VEGF
Hsa_circ_0005397		高表达	
Hsa_circ_0005785		低表达	
Hsa_circ_0006913		低表达	
Hsa_circ_0000257		低表达	
Hsa_circ_0041150		低表达	
Hsa_circ_0008719		低表达	
Hsa_circ_103736	皮肤鳞癌¹(6)[31]	高表达	Hsa-miR-876-5p, Hsa-miR-192-3p, Hsa-mi-34b-3pR-34b-3p, Hsa-miR-34c-3p, Hsa-miR-181b-3p

Hsa_circ_103737		高表达	Hsa-miR-877-3p, Hsa-miR-876-5p, Hsa-miR-181b-2-3p, Hsa-miR-181b-3p, Hsa-miR-627-3p
Hsa_circ_101555		高表达	Hsa-miR-644a, Hsa-miR-485-5p, Hsa-miR-889-5p, Hsa-miR-329-5p, Hsa-miR-148a-5p
Hsa_circ_100855	喉鳞癌[1](52)[32]	高表达	-
Hsa_circ_104912		低表达	-
circRNA_100290	口腔鳞癌[1](5)[33]	高表达	miR-29家族
Has_circ_0016347	骨肉瘤[1](6)[34]	高表达	miR-214
Hsa_circ_0004277	急性髓系白血病患者骨髓(107)[35]	低表达	Hsa-miR-138-5p, Hsa-miR-30c-1-3p Hsa-miR-892b, Hsa-miR-571
	健康对照骨髓(8)		Hsa-miR-328-3p
circHIAT1	肾透明细胞癌[1](40)[36]	高表达	miR-195-5p/29a-3p/29c-3p

[1]样本取自癌组织和癌旁组织; [2]ciRS-7在108对肝癌及癌旁组织中表达无差异(P = 0.13).

组织及发育阶段特异性, 在疾病的发生发展过程中发挥着很重要的调节作用. circRNAs芯片以及qRT-PCR等技术已经广泛应用于circRNAs与恶性肿瘤的相关研究. 到目前为止, 已经发现许多circRNAs与恶性肿瘤关系密切. 不同类型的癌组织具有不同的circRNAs表达谱, 同一circRNA在不同类型的癌组织中的表达情况也不尽相同, 目前研究较多的是ciRS-7(CDR1as), 据报道ciRS-7在肝癌、宫颈癌和恶性胶质瘤的癌组织中都存在差异性表达. cir-ITCH与食管癌、结直肠癌和肺癌也有着密切关系. 少部分研究不仅检测了circRNAs在肿瘤组织中的表达水平, 还绘制出ROC曲线, 计算circRNAs作为肿瘤标志物的灵敏度、特异度和AUC, 并且有研究表明circRNAs的联合诊断胃癌时的AUC值达到0.9以上, 诊断效能明显优于单一circRNA分子[5,6]. Hsa_circ_002059不仅在胃癌组织中表达下调, 其低表达状态还与胃癌的TNM分期及转移有着密切关联[6]. 提示circRNAs对于恶性肿瘤的调节作用具有特异性, 很可能作为恶性肿瘤的生物标志物, 发挥潜在的诊断价值. 然而本研究并未对纳入研究的样本量进行限制, 个别研究的样本量太少, 结果的可靠性低, 仍需进一步扩大样本量研究.

近来有研究[37]指出, circRNAs作为一种内源性非编码RNA分子, 在外泌体中含量丰富且稳定, 可能作为检测恶性肿瘤的潜在标志物. 缺氧状态下, 机体所产生的外泌体中的RNA和蛋白质会发生变化, 影响恶性肿瘤的发生发展过程[38]. 体外研究[39]结果表明, 结肠癌细胞所产生的外泌体中, circRNAs的表达下调, 且外泌体中的circRNAs的变化水平较细胞内更为显著, 提示外泌体中circRNAs有可能作为检测肿瘤发生发展的重要标志物. Chen等[4]发现circRNAs除了在癌组织中表达异常, 在肿瘤患者的血浆中也存在差异性表达, 这也为circRNAs作为肿瘤早期筛查或诊断的生物标志物提供了可能. 目前普遍认为circRNAs能够作为微小RNA(microRNA, miRNA)的分子海绵, 竞争性结合miRNA, 降低miRNA活性. Hansen等[40]在人及鼠脑中发现了一种circRNA, 并将其命名为ciRS-7(circular RNA sponge for miR-7), 该circRNA包含了超过70个miRNA选择性结合位点, 能够强烈抑制miR-7的活性, 进而激活miR-7的下游基因, 并通过实验证实在小鼠脑中cirRS-7与miR-7具有重叠共表达性. 同时还发现了性别决定区域(sex-determining region Y)circRNA可作为miR-138的分子海绵. 郝臻凤[17]通过实验发现在宫颈癌Hela细胞中ciRS-7的过表达造成miR-7的表达量降低, 这提示ciRS-7能够作为miR-7的分子海绵竞争性抑制miR-7的活性. 此外Liu等[41]发现在软骨退化过程中, 软骨细胞外基质相关circRNA(circRNA-CER)通过作为miR-136的分子海绵调节*MMP13*基因的表达. Peng等[42]发现在先天性巨结肠病中cir-ZNF609通过作为miR-150-5P的分子海绵调节*AKT3*基因的表达. Chen等[33]发现在口腔鳞癌中circRNA_100290可作为miR-29家族的分子海绵而发挥作用. 以上提示circRNAs作为miRNA分子海绵可能是普遍现象. 然而有些研究所报道的circRNAs的靶基因通过靶基因预测软件获得, 极少进行了实验验证, 加之不同靶基因预测软件的算法不尽相同, 降低了结果的可靠性. 尽管研究存在不足但已有许多研究证实circRNAs确实有潜力作为肿瘤的诊断或预后标志物[4-9,11-13,19,22].

circRNAs在肿瘤组织中存在特异性表达, 可作为肿瘤潜在标志物, 且circRNAs作为miRNA的分子海绵竞争性结合miRNA, 降低miRNA活性的机制已被多项研究反复验证, 其中涉及的相关分子通路, 可以为研究相关治疗靶点提供新的思路. 虽然相较于传统的线性RNA, circRNAs的研究仍处于起步状态, 还有很多

的问题尚待解决, 然而随着研究的深入将会有更多的circRNAs被发现, 其功能及机制也会更加明确, 将会为复杂疾病的精确诊断、靶向治疗提供重要的分子基础.

文章亮点

背景资料

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)是一类较为特殊的内源性非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs), 比传统的线性RNA更加稳定. circRNAs在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着作用, 近来研究发现circRNAs在恶性肿瘤中的表达水平发生特异性改变, 对于恶性肿瘤的诊断具有重要意义.

研发前沿

近年来随着分子纯化及高通量测序技术的发展, 人们对于circRNAs有了更深的认识, circRNAs在恶性肿瘤的发生发展过程中的作用备受关注. 已有研究表明circRNAs能够调控原癌基因或者抑癌基因的表达, 有可能成为恶性肿瘤的诊断标志物.

相关报道

现有研究指出, circRNAs在肿瘤患者的癌组织与癌旁组织中的表达量存在显著差异, cir-ITCH、ciRS-7(Cdr1as)等在不同类型的肿瘤组织中均存在差异性表达, circRNAs能够作用于相关的分子通路, 影响恶性肿瘤的发生与发展.

创新盘点

本研究就近年来circRNAs作为恶性肿瘤标志物的相关研究作出系统综述, 对所有研究进行文献筛选及质量评价, 对符合纳入标准的研究进行总结, 概括circRNAs作为恶性肿瘤生物标志物的研究进展.

应用要点

circRNAs逐渐渗透到恶性肿瘤的研究中, circRNAs在肿瘤组织中的差异性表达, 对于临床上恶性肿瘤的诊断具有一定的参考价值, circRNAs调控的相关分子通路, 可以为恶性肿瘤的靶向治疗提供新的思路.

名词解释

微小RNA(miRNA): 一类来自于内源性染色体上的长度为21-23个核苷酸的非编码单链小分子核酸, 它能够作用于生物体内的相关信号通路, 参与细胞的增殖、分化、衰老和凋亡过程, 调控细胞周期, 与恶性肿瘤的发生发展密切相关;

外泌体(exosome): 由多种活细胞分泌的30-120 nm的囊泡小体, 内含有蛋白质和RNA等多种组分, 能够参与细胞间的物质交换和信息交流, 与机体内的多种生理及病理过程密切相关.

同行评价

本文对circRNAs在不同恶性肿瘤中的表达情况及其与相关分子和信号通路的关联进行了文献综述和梳理, 提出circRNAs可作为恶性肿瘤的生物标志物, 在临床肿瘤诊断和预后判断中具有潜在的应用价值, 对相关临床和基础研究均具有一定的指导意义.

同行评议者

冯继红, 副教授, 遵义医学院附属医院肿瘤医院腹部肿瘤科; 陆斌, 副教授, 第二军医大学肿瘤学专业; 田华, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Chen LL, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis. *RNA Biol* 2015; 12: 381-388 [PMID: 25746834 DOI: 10.1080/15476286.2015.1020271]

3 Zheng LL, Li JH, Wu J, Sun WJ, Liu S, Wang ZL, Zhou H, Yang JH, Qu LH. deepBase v2.0: identification, expression, evolution and function of small RNAs, LncRNAs and circular RNAs from deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: D196-D202 [PMID: 26590255 DOI: 10.1093/nar/gkv1273]

4 Chen S, Li T, Zhao Q, Xiao B, Guo J. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2017; 466: 167-171 [PMID: 28130019 DOI: 10.1016/j.cca.2017.01.025]

5 Li P, Chen H, Chen S, Mo X, Li T, Xiao B, Yu R, Guo J. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 626-633 [PMID: 28081541 DOI: 10.1038/bjc.2016.451]

6 Li P, Chen S, Chen H, Mo X, Li T, Shao Y, Xiao B, Guo J. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 132-136 [PMID: 25689795 DOI: 10.1016/J.CCA.2015.02.018]

7 Qin M, Liu G, Huo X, Tao X, Sun X, Ge Z, Yang J, Fan J, Liu L, Qin W. Hsa_circ_0001649: A circular RNA and potential novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 161-169 [PMID: 26600397 DOI: 10.3233/cbm-150552]

8 Shang X, Li G, Liu H, Li T, Liu J, Zhao Q, Wang C. Comprehensive Circular RNA Profiling Reveals That hsa_circ_0005075, a New Circular RNA Biomarker, Is Involved in Hepatocellular Crcinoma Development. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e3811 [PMID: 27258521 DOI: 10.1097/md.0000000000003811]

9 Wang X, Zhang Y, Huang L, Zhang J, Pan F, Li B, Yan Y, Jia B, Liu H, Li S, Zheng W. Decreased expression of hsa_circ_001988 in colorectal cancer and its clinical significances. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 16020-16025

[PMID: 26884878]
10 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 205-211 [PMID: 26908011 DOI: 10.1038/nrm.2015.32]
11 Fu L, Yao T, Chen Q, Mo X, Hu Y, Guo J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals hsa_circ_0004018 is associated with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 58405-58416 [PMID: 28938566 DOI: 10.18632/oncotarget.16881]
12 Shao Y, Chen L, Lu R, Zhang X, Xiao B, Ye G, Guo J. Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317699125 [PMID: 28443463 DOI: 10.1177/1010428317699125]
13 Yao Z, Luo J, Hu K, Lin J, Huang H, Wang Q, Zhang P, Xiong Z, He C, Huang Z, Liu B, Yang Y. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol* 2017; 11: 422-437 [PMID: 28211215 DOI: 10.1002/1878-0261.12045]
14 Li F, Zhang L, Li W, Deng J, Zheng J, An M, Lu J, Zhou Y. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/β-catenin pathway. *Oncotarget* 2015; 6: 6001-6013 [PMID: 25749389 DOI: 10.18632/oncotarget.3469]
15 Huang G, Zhu H, Shi Y, Wu W, Cai H, Chen X. cir-ITCH plays an inhibitory role in colorectal cancer by regulating the Wnt/β-catenin pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0131225 [PMID: 26110611 DOI: 10.1371/journal.pone.0131225]
16 Wan L, Zhang L, Fan K, Cheng ZX, Sun QC, Wang JJ. Circular RNA-ITCH Suppresses Lung Cancer Proliferation via Inhibiting the Wnt/β-Catenin Pathway. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 1579490 [PMID: 27642589 DOI: 10.1155/2016/1579490]
17 郝臻凤. ciRS-7/miR-7/FAK调节轴对宫颈癌侵袭迁移的影响及紫草素干预机制的研究. 扬州: 扬州大学, 2015
18 Yu L, Gong X, Sun L, Zhou Q, Lu B, Zhu L. The Circular RNA Cdr1as Act as an Oncogene in Hepatocellular Carcinoma through Targeting miR-7 Expression. *PLoS One* 2016; 11: e0158347 [PMID: 27391479 DOI: 10.1371/journal.pone.0158347]
19 Xu L, Zhang M, Zheng X, Yi P, Lan C, Xu M. The circular RNA ciRS-7 (Cdr1as) acts as a risk factor of hepatic microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 17-27 [PMID: 27614453 DOI: 10.1080/15476286.2016.1220473]
20 娄佳成. 环状RNA CDR1as调控胶质瘤恶性生长的分子机制. 大连: 大连医科大学, 2015
21 Fu L, Chen Q, Yao T, Li T, Ying S, Hu Y, Guo J. Hsa_circ_0005986 inhibits carcinogenesis by acting as a miR-129-5p sponge and is used as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8: 43878-43888 [PMID: 28410211 DOI: 10.18632/oncotarget.16709]
22 Chen J, Li Y, Zheng Q, Bao C, He J, Chen B, Lyu D, Zheng B, Xu Y, Long Z, Zhou Y, Zhu H, Wang Y, He X, Shi Y, Huang S. Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 388: 208-219 [PMID: 27986464 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.006]
23 Xie H, Ren X, Xin S, Lan X, Lu G, Lin Y, Yang S, Zeng Z, Liao W, Ding YQ, Liang L. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 26680-26691 [PMID: 27058418 DOI: 10.18632/oncotarget.8589]
24 Guo JN, Li J, Zhu CL, Feng WT, Shao JX, Wan L, Huang MD, He JD. Comprehensive profile of differentially expressed circular RNAs reveals that hsa_circ_0000069 is upregulated and promotes cell proliferation, migration, and invasion in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2016; 9: 7451-7458 [PMID: 28003761 DOI: 10.2147/ott.s123220]
25 陈丽剑, 南阿若, 张楠, 蒋义国. 苯并_a_芘致肺癌中circRN_001988及其靶基因的表达改变. 环境与健康杂志 2016; 33: 565-568
26 Sand M, Bechara FG, Sand D, Gambichler T, Hahn SA, Bromba M, Stockfleth E, Hessam S. Circular RNA expression in basal cell carcinoma. *Epigenomics* 2016; 8: 619-632 [PMID: 27097056 DOI: 10.2217/epi-2015-0019]
27 杨琪. 环状RNA AMOTL-1上调增强人乳腺癌细胞体内外恶性行为及其机制的研究. 长春: 吉林大学, 2016
28 Zhong Z, Lv M, Chen J. Screening differential circular RNA expression profiles reveals the regulatory role of circTCF25-miR-103a-3p/miR-107-CDK6 pathway in bladder carcinoma. *Sci Rep* 2016; 6: 30919 [PMID: 27484176 DOI: 10.1038/srep30919]
29 Xia W, Qiu M, Chen R, Wang S, Leng X, Wang J, Xu Y, Hu J, Dong G, Xu PL, Yin R. Circular RNA has_circ_0067934 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and promoted proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 35576 [PMID: 27752108 DOI: 10.1038/srep35576]
30 Li H, Hao X, Wang H, Liu Z, He Y, Pu M, Zhang H, Yu H, Duan J, Qu S. Circular RNA Expression Profile of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Revealed by Microarray. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 1334-1344 [PMID: 27997903 DOI: 10.1159/000453186]
31 Sand M, Bechara FG, Gambichler T, Sand D, Bromba M, Hahn SA, Stockfleth E, Hessam S. Circular RNA expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 2016; 83: 210-218 [PMID: 27298156 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.05.012]
32 Xuan L, Qu L, Zhou H, Wang P, Yu H, Wu T, Wang X, Li Q, Tian L, Liu M, Sun Y. Circular RNA: a novel biomarker for progressive laryngeal cancer. *Am J Transl Res* 2016; 8: 932-939 [PMID: 27158380]
33 Chen L, Zhang S, Wu J, Cui J, Zhong L, Zeng L, Ge S. circRNA_100290 plays a role in oral cancer by functioning as a sponge of the miR-29 family. *Oncogene* 2017; 36: 4551-4561 [PMID: 28368401 DOI: 10.1038/onc.2017.89]
34 Jin H, Jin X, Zhang H, Wang W. Circular RNA hsa-circ-0016347 promotes proliferation, invasion and metastasis of osteosarcoma cells. *Oncotarget* 2017; 8: 25571-25581 [PMID: 28424426 DOI: 10.18632/oncotarget.16104]
35 Li W, Zhong C, Jiao J, Li P, Cui B, Ji C, Ma D. Characterization of hsa_circ_0004277 as a New Biomarker for Acute Myeloid Leukemia via Circular RNA Profile and Bioinformatics Analysis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii E597 [PMID: 28282919 DOI: 10.3390/ijms18030597]
36 Wang K, Sun Y, Tao W, Fei X, Chang C. Androgen receptor (AR) promotes clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) migration and invasion via altering the circHIAT1/miR-195-5p/29a-3p/29c-3p/CDC42 signals. *Cancer Lett* 2017; 394: 1-12 [PMID: 28089832 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.036]
37 Li Y, Zheng Q, Bao C, Li S, Guo W, Zhao J, Chen D, Gu J, He X, Huang S. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis. *Cell Res* 2015; 25: 981-984 [PMID: 26138677 DOI: 10.1038/cr.2015.82]
38 Qiu GZ, Jin MZ, Dai JX, Sun W, Feng JH, Jin WL. Reprogramming of the Tumor in the Hypoxic Niche: The Emerging Concept and Associated Therapeutic Strategies. *J Fish Biology* 2017; 38: 669-686 [DOI: 10.1016/j.tips.2017.05.002]
39 Dou Y, Cha DJ, Franklin JL, Higginbotham JN, Jeppesen

DK, Weaver AM, Prasad N, Levy S, Coffey RJ, Patton JG, Zhang B. Circular RNAs are down-regulated in KRAS mutant colon cancer cells and can be transferred to exosomes. *Sci Rep* 2016; 6: 37982 [PMID: 27892494 DOI: 10.1038/srep37982]
40 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, Kjems J. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495: 384-388 [PMID: 23446346 DOI: 10.1038/nature11993]
41 Liu Q, Zhang X, Hu X, Dai L, Fu X, Zhang J, Ao Y. Circular RNA Related to the Chondrocyte ECM Regulates MMP13 Expression by Functioning as a MiR-136 'Sponge' in Human Cartilage Degradation. *Sci Rep* 2016; 6: 22572 [PMID: 26931159 DOI: 10.1038/srep22572]
42 Peng L, Chen G, Zhu Z, Shen Z, Du C, Zang R, Su Y, Xie H, Li H, Xu X, Xia Y, Tang W. Circular RNA ZNF609 functions as a competitive endogenous RNA to regulate AKT3 expression by sponging miR-150-5p in Hirschsprung's disease. *Oncotarget* 2017; 8: 808-818 [PMID: 27903978 DOI: 10.18632/oncotarget.13656]

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T , *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, Vd, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): 3000-3004
DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.3000
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

病例报告 CASE REPORT

升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习

武 军, 田字彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳

武军, 田字彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266003

武军, 副教授, 主要从事消化系统疾病的诊断与治疗.

作者贡献分布: 武军负责论文的总体设计与书写; 田字彬负责写作指导与审阅; 武军、徐永红、丁雪丽、王小玮及任琳琳参与该患者住院期间的临床治疗、观察与讨论.

通讯作者: 武军, 副教授, 266003, 山东省青岛市市南区江苏路16号, 青岛大学附属医院消化内科. wujun_qy@sina.com
电话: 0532-82911304

收稿日期: 2017-10-12
修回日期: 2017-11-09
接受日期: 2017-11-10
在线出版日期: 2017-11-28

Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Yong-Hong Xu, Xue-Li Ding, Xiao-Wei Wang, Lin-Lin Ren

Jun Wu, Zi-Bin Tian, Yong-Hong Xu, Xue-Li Ding, Xiao-Wei Wang, Lin-Lin Ren, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Wu, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Shinan District, Qingdao 266003, Shandong Province, China. wujun_qy@sina.com

Received: 2017-10-12
Revised: 2017-11-09
Accepted: 2017-11-10
Published online: 2017-11-28

Abstract

Ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules is rare in clinical practice. Here we report such a case in a 52-year-old woman. We also reviewed the relevant literature and summarize the clinical characteristics of this rare condition to raise the awareness among clinicians.

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

Key Words: Sheng Xuexiaoban Capsules; Ischemic colitis; Colonic ischemia

Wu J, Tian ZB, Xu YH, Ding XL, Wang XW, Ren LL. Severe ischemic colitis induced by Sheng Xuexiaoban Capsules: A case report and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(33): 3000-3004 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/3000.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.3000

摘要

升血小板胶囊导致的缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)在临床上比较少见. 我们报道了1例升血小板胶囊导致的重型IC患者的临床诊治经过, 并结合相关文献复习, 总结此类患者的临床特点, 临床医生应警惕升血小板胶囊导致的IC患者的发生, 及时进行诊治.

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

关键词: 升血小板胶囊; 缺血性结肠炎; 结肠缺血

核心提要: 升血小板胶囊导致的重型缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)在临床上非常少见, 通过对本例患者的临床诊治经过进行总结, 并结合相关文献, 提醒临床医生警惕升血小板胶囊导致的IC的发生.

武军, 田字彬, 徐永红, 丁雪丽, 王小玮, 任琳琳. 升血小板胶囊致重型缺血性结肠炎1例并文献复习. 世界华人消化杂志 2017; 25(33): 3000-3004 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i33/3000.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i33.3000

0 引言

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的一种. 近年来IC发病率明显增加, IC患者伴随疾病或基础疾病主要是心血管疾病、糖尿病及高脂血症, 其中与高血压关系最密切, 动脉硬化可能是导致结肠缺血的关键原因[1]. 然而, 药物是导致IC的一个重要的但可能被忽视的原因[2], 我们将在青岛大学附属医院就诊的1例口服升血小板胶囊导致的重型IC报道如下.

1 病例报告

患者, 女, 52岁, 因腹痛、腹泻10 d, 便血4 d于2014-08-04入院. 既往特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)病史, 平时间断口服强的松. 患者10 d前服用"升血小板胶囊"后出现腹痛, 为右腹部阵发性痛, 伴腹泻, 大便最多6次/d, 为墨绿色糊状便, 便后腹痛可减轻, 4 d前腹痛加重, 出现便血, 10余次/d, 为黑红色, 每次量约100 mL, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 伴发热, 体温最高38.3 ℃, 无畏寒、寒战, 于青岛大学附属医院急诊室就诊. 查血常规: 白细胞24.7×10^9/L, 中性粒细胞86.2%, 血红蛋白165 g/L, 血小板196×10^9/L; 血凝常规、肾功无异常, 血钾3.3 mmol/L, 二氧化碳18 mmol/L, D-二聚体779 ng/mL(2014-08-01). 2014-08-01腹部CT: 全结肠管壁水肿增厚, 考虑炎症可能性大, 腹腔积液(图1A, B). 腹部动脉CT血管造影未见明显异常. 给予禁饮食、抗感染(美洛西林钠舒巴坦钠、奥硝唑)、补液、抑酸等治疗3 d, 患者腹痛、便血减轻, 复查血常规: 白细胞19.07×10^9/L, 中性粒细胞86.2%, 血红蛋白101 g/L, 血小板118×10^9/L, 血钾2.7 mmol/L, 肌酸激酶494 U/L(2014-08-04). 为进一步诊治收入院. 入院查体: T 38.3 ℃ P 89次/min, R 20次/min, BP 150/75 mmHg. 神志清, 精神可, 巩膜无黄染, 睑结膜稍苍白, 心肺未见明显异常, 腹肌紧张, 右侧腹部压痛及反跳痛, 肝脾未触及, 肠鸣音4次/min. 皮肤无紫癜及瘀斑. 入院后查血常规: 白细胞19.27×10^9/L, 中性粒细胞86.2%, 血红蛋白102 g/L, 血小板178×10^9/L, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)197.00 mg/L, 降钙素原(plasma calcitonin, PCT)0.242 ng/mL, 血钾2.98 mmol/L, 肌酸激酶546 U/L(2014-08-05). 入院后继续给以抗感染(舒普深、奥硝唑)、抑酸、补液及静脉营养支持等治疗, 3 d后患者体温恢复正常, 腹痛逐渐好转, 大便逐渐转黄, 于2014-08-11和2014-08-23复查腹部CT示结肠管壁水肿增厚较前好转(图1C-F), 于2014-08-20行结肠镜检查示距肛门60-70 cm及30-40 cm处见环周溃疡形成, 致肠腔狭窄(图2A, B), 病理示慢性溃疡, 住院22 d于2014-08-26出院. 出院前查血常规: 白细胞4.59×10^9/L, 中性粒细胞49.8%, 血红蛋白129 g/L, 血小板455×10^9/L, 血钾和肌酸激酶均正常, CRP 4.69 mg/L, PCT 0.032 ng/mL. 患者出院后口服艾迪莎、复方谷氨酰胺胶囊等药物. 于2014-10-29复查结肠镜示距肛门35-40 cm处见环周瘢痕及1/2周溃疡, 致肠腔狭窄, 肠镜不能通过(图2C, D), 于2015-03-21腹部CT示结肠管壁无明显增厚(图1G, H), 于2015-04-09复查结肠镜示降结肠乙状结肠交界处及升结肠远段环周瘢痕, 致肠腔狭窄, 肠镜尚能通过(图2E, F). 患者无腹痛, 无发热, 大便1次/d, 黄色成形便, 有时较细, 无脓血, 无大便困难.

2 讨论

本患者急性起病, 先出现腹痛、腹泻, 后出现便血、发热, 腹部CT示结肠壁广泛性增厚, 结肠镜示结肠多发溃疡, 临床症状恢复较快, 随访8 mo余未再复发, 复查结肠镜示结肠狭窄, 考虑IC的诊断成立.

IC又称结肠缺血(colon ischemia, CI), 指由于各种原因引起的结肠血供减少不足以维持细胞代谢功能从而引起肠壁缺血的疾病状态[3]. IC易发于60岁以上的老年人, 女性多见, 临床表现为腹痛、腹泻、便血, 严重者可致肠坏疽、腹膜炎及肠管狭窄等. 病变可累及结肠任何节段, 乙状结肠、降结肠和脾区等左半结肠是病变的好发部位, 这是因为脾区至乙状结肠是结肠血供的"分水岭流域", 血管发育不良, 易缺血; 另外, 左半结肠是肠系膜下动脉供血, 其与腹主动脉呈锐角, 也影响血液灌注. 直肠由肠系膜下动脉和直肠动脉双重供血, 缺血少见. 所以IC病变以左半结肠为主, 大多数呈一过型, 病情较轻, 经内科保守治疗后痊愈, 故预后良好[1,4,5].

诊断方面, 实验室检查可出现外周血白细胞升高, 血红蛋白不同程度下降、血淀粉酶升高、D-二聚体升高、乳酸脱氢酶升高、血清HCO_3^-水平下降. 腹部CT可提示病变肠段的部位及受累范围, 对诊断IC有很大帮助, 同时可发现伴随疾病及并发症, 如穿孔等, IC的腹部CT主要表现为肠壁增厚、肠周脂肪间隙模糊、偶尔有肠壁积气. 建议在肠镜检查前进行. CT血管成像对诊断IC意义不大, 因IC为小血管非闭塞性、一过性缺血性损害, 且CT血管成像不能显示三级血管, 故临床意义不大. 肠镜检查是IC诊断、判断病情轻重和预后的重要手段, 认为是诊断IC的金标准, 建议在起病48 h内进行. 镜下表现为肠黏膜充血、水肿、淤斑, 黏膜下出血, 黏膜呈暗红色, 血管网消失, 可有部分黏膜坏死, 继之黏膜脱落、溃疡形成. 病变部与正

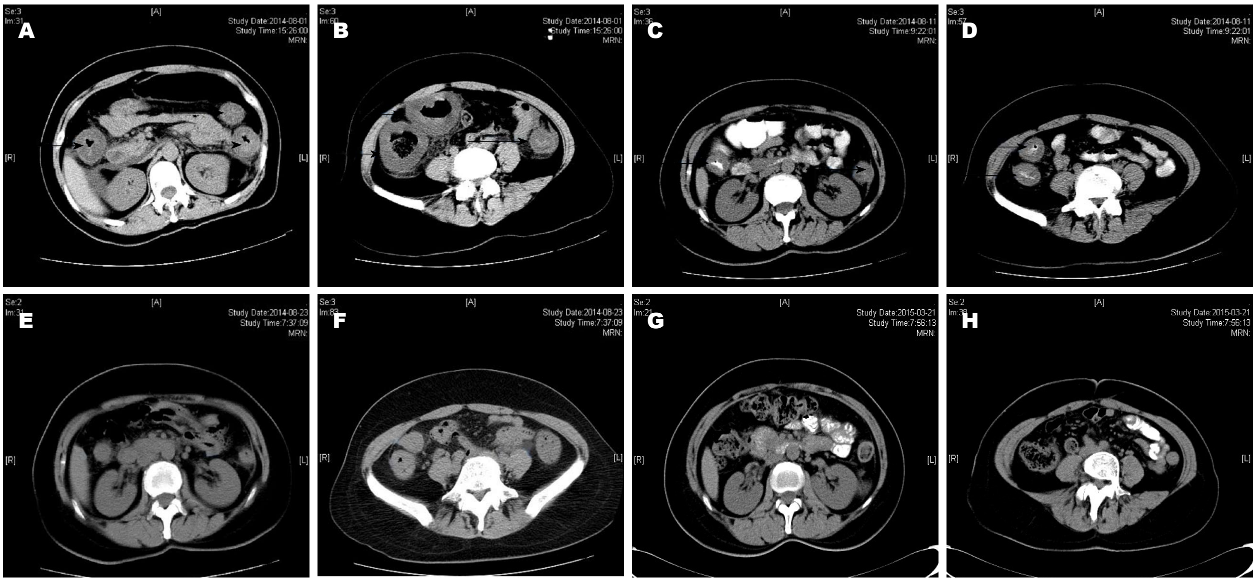

图 1 腹部CT前后变化. A, B: 全结肠管壁水肿增厚(箭头所示), 腹腔积液(2014-08-01); C-E: 结肠管壁水肿增厚较前减轻(2014-08-11和2014-08-23); G, H: 结肠管壁无明显增厚(2015-03-21).

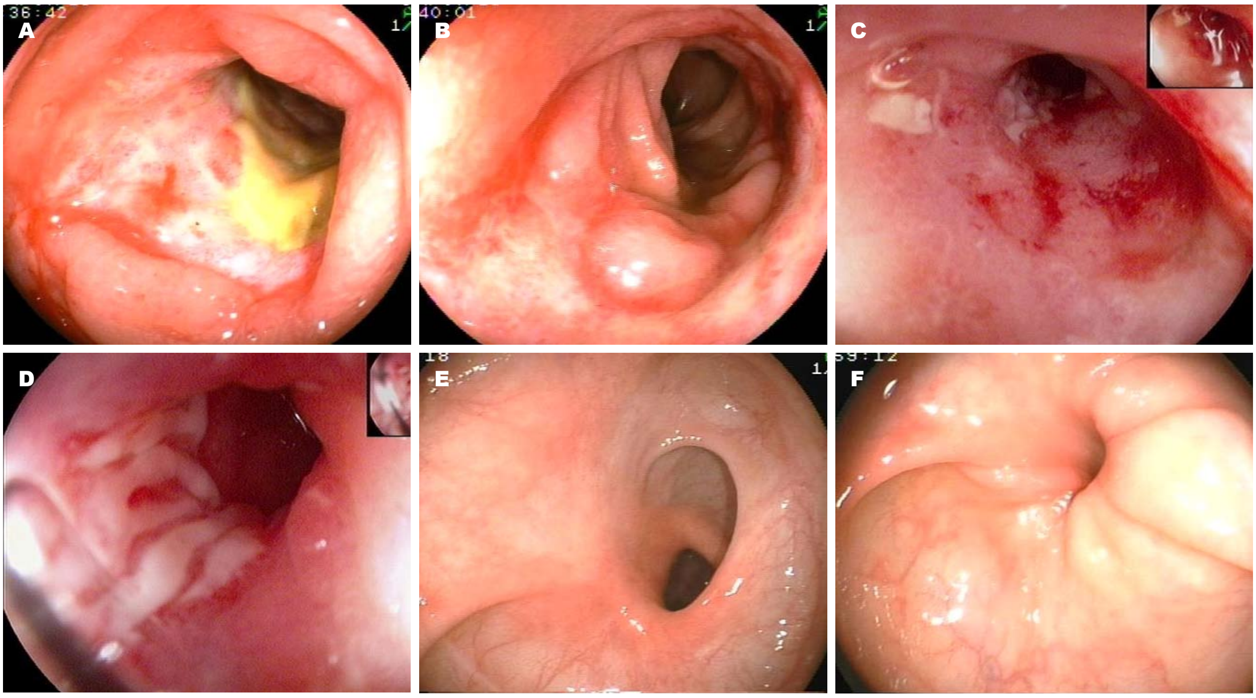

图 2 肠镜前后变化. A: 升结肠远段溃疡并狭窄(2014-08-20); B: 降乙交界处溃疡并狭窄(2014-08-20); C, D: 降乙交界处溃疡并狭窄(2014-10-29); E: 升结肠远段狭窄(2015-04-09); F: 降乙交界处狭窄(2015-04-09).

常肠段之间界限清晰. 镜下所见出血结节是IC的特征性表现, 由黏膜下出血或水肿形成所致. 病理组织学可见黏膜下层有大量纤维素血栓和含铁血黄素细胞, 为此病特征. 但泻剂及肠镜检查本身可加重缺血甚至可诱发IC的发生, 故在拟诊1C而行结肠检查时, 切忌过度充气、牵拉等, 诊断明确即退镜以免加重缺血及诱发穿孔, 考虑坏疽型禁行肠镜检查. 一旦缺血改善, 其症状消失快, 病变恢复快, 是与其他肠炎相鉴别的关键之一[1,4,5]. 鉴别诊断方面包括感染性结肠炎、炎症性肠病、伪膜性肠炎、憩室炎、结肠癌、急性肠系膜缺血等.

Marston等[6]按病变程度将IC分为3型: 一过型、狭窄型和坏疽型. 各型根据缺血损伤程度不同, 其病理改变不同. 一过型即轻度缺血损伤, 病变仅累及黏膜和黏膜下层; 狭窄型即中度缺血损伤, 病变累及肌层, 常形成狭窄; 此两型为非坏疽型, 坏疽型即重度缺

血损伤, 病变为透壁性坏疽, 并迅速进展为腹膜炎.

近来, 根据病情严重程度将IC分为轻型、中型和重型. 轻型患者具有典型的IC症状, 病变为非孤立性右半结肠的节段性肠炎, 没有中型患者的危险因素; 中型患者是指具备3个危险因素的IC患者, 危险因素指: 男性、低血压(收缩压<90 mmHg)、心动过速(心率>100次/min)、腹痛但不伴有便血、血尿素氮>20 mg/dL、血红蛋白<120 g/L、乳酸脱氢酶>350 U/L、血清钠<136 mmol/L、白细胞>15×10^9/L、结肠镜发现黏膜溃疡; 重型患者有3个以上中型患者的危险因素, 或者具有以下情况之一: 体格检查发现腹膜刺激征、影像学检查发现肠壁积气或门静脉积气、结肠镜检查发现结肠坏疽和结肠镜或CT检查发现全结肠病变或孤立性右半结肠的节段性肠炎[3].

IC的危险因素有: (1)合并心血管疾病和糖尿病; (2)肠易激综合征和便秘病史; (3)心源性栓塞者; (4)慢性肾病及慢性阻塞性肺疾病会增加IC死亡率; (5)对于年轻IC患者和所有复发性IC患者, 均应评估血栓形成风险; (6)损伤肠系膜下动脉的腹部手术, 如腹主动脉瘤修复等; (7)在可疑IC患者中, 明确药物应用史具有重要意义, 注意药源性IC的可能, 特别是可导致便秘的药物(如阿片类药物)、免疫调节剂(如抗肿瘤坏死因子、干扰素)和毒品(如安非他命、可卡因)[3].

药物是导致IC的一个重要的但可能被忽视的原因[2]. 升血小板胶囊成分包括青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草, 具有清热解毒、凉血止血、散肿消斑的功效, 用于治疗ITP患者. 升血小板胶囊的主药是青黛, 青黛为马蓝、蓼蓝和菘蓝等植物的茎叶加工出的色素, 主要成分为靛蓝, 还含有靛玉红和异靛等. 研究[7,8]表明, 含青黛成分的中药(如复方青黛丸、升血小板胶囊)可导致IC. 张莉等[9]报道了6例青黛相关的便血的病例, 其中3例患者因银屑病服用复方青黛丸, 3例患者因ITP服用升血小板胶囊或增血安胶囊(含青黛), 患者男女比例是1∶5, 均于下腹部绞痛后出现腹泻、便血, 肠镜表现为较典型的IC表现, 但病变范围较广, 常累及直肠, 2例ITP患者在出院后仍间断使用该药出现症状复发. 全部患者在停药后未再复发. 索宝军等[10]报道了13例青黛相关的缺血性肠黏膜损伤的病例, 其中8例患者因银屑病服用复方青黛丸(胶囊), 5例患者因ITP服用升血小板胶囊. 患者男女比例是1∶1.6, 13例患者便血前均有剧烈腹痛, 其中8例腹痛后先出现水样泻, 继续服药后出现鲜血便, 结肠镜下病变形态、病理活检符合缺血性损伤的表现, 均预后良好, 随访3 mo均无复发. 同时研究发现, 青黛可能是导致缺血性结肠黏膜损伤的独立危险因素.

青黛诱发IC发病机制可能与以下因素有关: (1)青黛对结肠黏膜的刺激作用使结肠黏膜受到损伤; (2)青黛可引起腹泻, 剧烈腹泻可导致血容量减少、肠内压增高、血管痉挛等, 致结肠壁血供不足; (3)青黛有凉血止血之功效, 有明显的促凝血作用, 可导致血管内纤维素性血栓形成, 从而引起结肠黏膜的缺血坏死[7-10].

本患者在出现便血时血小板在正常范围, 且不伴有皮肤紫癜及瘀斑, 而ITP通常在血小板低于20×10^9/L时才有自发出血倾向, 故ITP本身导致出血的可能不大. 我们在临床工作中遇到多例升血小板胶囊导致的IC患者, 大多数属于轻型患者, 本患者在口服升血小板胶囊后出现腹痛、腹泻、便血、发热, 体格检查发现腹膜刺激征, 血白细胞明显升高, 腹部CT示结肠壁广泛性增厚, 肠镜示结肠多发溃疡, 并遗留结肠狭窄, 属于重型IC, 比较少见. 患者在服用升血小板胶囊后出现IC, 而停药后随访无复发, 均提示患者的IC发生与升血小板胶囊密切相关.

升血小板胶囊可导致IC, 临床医师在应用该药治疗各种原因引起的血小板减少时要有充分认识, 权衡利弊, 密切观察, 一旦出现腹痛、腹泻、便血时要及时停药, 积极治疗, 并且不要再次应用.

文章亮点

背景资料

缺血性结肠炎(ischemic colitis, IC)是缺血性肠病中最常见的一种. 近年来IC发病率明显增加, IC患者伴随疾病或基础疾病主要是心血管疾病、糖尿病及高脂血症. 然而, 药物是导致IC的一个重要的但可能被忽视的原因.

研发前沿

药物是导致IC的一个重要的但可能被忽视的原因. 含青黛成分的中药(如复方青黛丸、升血小板胶囊)可导致IC, 青黛可能是导致缺血性结肠黏膜损伤的独立危险因素.

相关报道

索宝军等报道了13例青黛相关的缺血性肠黏膜损伤的病例, 其中8例患者因银屑病服用复方青黛丸(胶囊), 5例患者因ITP服用升血小板胶囊. 研究发现, 青黛可能是导致缺血性结肠黏膜损伤的独立危险因素.

创新盘点

IC病变以左半结肠为主, 大多数呈一过型, 病情较轻,

我们报道了1例少见的升血小板胶囊导致的重型IC患者的临床诊治经过, 随访时间较长, 资料比较完整.

应用要点

升血小板胶囊可导致IC, 临床医师在应用该药治疗各种原因引起的血小板减少时要有充分认识, 权衡利弊, 密切观察, 一旦出现腹痛、腹泻、便血时要及时停药, 积极治疗, 并且不要再次应用.

名词解释

缺血性结肠炎(IC): 又称结肠缺血, 指由于各种原因引起的结肠血供减少不足以维持细胞代谢功能从而引起肠壁缺血的疾病状态.

同行评价

本文报道了升血小板胶囊致重型IC的病例, 资料齐全, 尤其是影像学和肠镜资料, 提示临床应用升血小板胶囊时应注意监测的情况, 对临床有较好的指导意义.

同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院消化内科; 高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 阴赪宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

3 参考文献

1 阮水良, 顾小江, 官俏兵. 缺血性结肠炎流行病学和临床特征国内文献分析. 中华老年医学杂志 2015; 34: 565-569

2 Hass DJ, Kozuch P, Brandt LJ. Pharmacologically mediated colon ischemia. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1765-1780 [PMID: 17488249 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01260.x]

3 Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 18-44; quiz 45 [PMID: 25559486 DOI: 10.1038/ajg.2014.395]

4 缺血性肠病诊治中国专家建议(2011)写作组, 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人缺血性肠病诊治中国专家建议(2011). 中华老年医学杂志 2011; 30: 1-6

5 张李霞, 陈凤媛. 关注缺血性结肠炎的诊断与治疗. 世界华人消化杂志 2016; 24: 3647-3656 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i25.3647]

6 Marston A, Pheils MT, Thomas ML, Morson BC. Ischaemic colitis. *Gut* 1966; 7: 1-15 [PMID: 5906128 DOI: 10.1136/gut.7.1.1]

7 宋钟娟, 曹克陛, 朱永奋, 杨毓瑛. 复方青黛丸引起缺血性结肠炎1例. 中国新药与临床杂志 1991; 10: 126

8 王彩花, 金丹, 张晗, 蔡建庭, 杜勤. 升血小板胶囊致缺血性肠炎一例. 中华消化杂志 2014; 34: 704-705

9 张莉, 段丽萍, 杨卫红, 吕愈敏, 林三仁. 含青黛成分中药导致便血的临床特点及可能致病机制. 胃肠病学和肝脏病学杂志 2004; 13: 161-164

10 索宝军, 周丽雅, 丁士刚, 吕愈敏, 顾芳, 林三仁, 郑亚安. 青黛相关缺血性结肠黏膜损伤的内镜及临床特点分析. 中华内科杂志 2011; 50: 646-649

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

《世界华人消化杂志》投稿指南

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由1035位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区和美国.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和知网《中国期刊全文数据库》收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

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: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《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: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要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, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 *总体标准* 手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以及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), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 *名词术语* 手稿应标准化, 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, 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, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 *外文字符* 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为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PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括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, 概率*P*和相关系数*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*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *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, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 *计量单位* 手稿应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 30000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 ℃±1.2 ℃, 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1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{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硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为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_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 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. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%,

升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用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* 统计学符号包括: (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写n; (7)概率用英文斜体大写P. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$等.

2.6 *数字用法* 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于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±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mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括"0")且5之后全为0则舍. 抹尾时只可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→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤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1486 800.47565. 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 手稿全文中文格式

3.1 *题名* 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 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* 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (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和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, 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 *基金资助项目* 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 *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

3.8 *中文摘要* 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 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, 例如双盲、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, 应阐明其临床表现和诊断标准, 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、准确和具体, 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). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 *正文标题层次* 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 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$^aP<0.05$或$^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则用$^cP<0.05$和$^dP<0.01$; 第3套为$^eP<0.05$和$^fP<0.01$. 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、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃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码号, 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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; 书籍引用格式为: 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.

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 *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”.

4.3 *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

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 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

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

2017年国内国际会议预告

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®
在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com
世界华人消化杂志 2017年11月28日; 25(33): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

志谢

白雪 副主任医师
解放军北京军区总医院普通外科

蔡建春 教授
厦门大学附属中山医院胃肠外科

陈光 教授
吉林大学第一医院外科学

成杰 副主任护师
华北理工大学附属医院神经外科

程书权 教授
桂林医学院第三附属医院肝病科

崔梅花 主任医师
航天中心医院消化科

丁震 教授
武汉协和医院消化内科

杜奕奇 教授
第二军医大学长海医院消化内科

范辉 主任医师
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 教授
浙江省中医院消化科

冯全生 教授
成都中医药大学温病教研室中医温病学

耿智敏 主任医师
西安交通大学第一附属医院肝胆外科

顾生旺 主任医师
解放军第八二医院感染内科

管樑 主任医师
上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科

郭顺林 教授
兰州大学第一医院放射科

郝英霞 主任医师
保定市第一中心医院消化内二科

胡兵 教授
上海中医药大学附属龙华医院肿瘤研究所

贾永森 副教授
华北理工大学中医学院基础教学部

江学良 教授
济南军区总医院消化科

靖大道 教授
上海交通大学附属第一人民医院消化科

卞世全 副主任医师
第一人民医院消化科

李卫强 副教授
宁夏医科大学中医临床基础

李瑜元 教授
广州市第一人民医院消化内科

李正荣 主任医师
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘德良 教授
中南大学湘雅二医院消化内科

刘绍能 主任医师
中国中医科学院广安门医院消化科

马赟 副教授
首都医科大学中医学

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

潘爱红 主任护师
合肥市第一人民医院护理部

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院普外科

沈美龙 主任医师
泰州市人民医院肝病科

沈薇 教授
重庆医科大学附属第二医院消化内科

孙文兵 教授
首都医科大学附属北京朝阳医院普通外科(肝胆)

涂相林 主任医师
南昌市第九医院感染一科

王道荣 教授
江苏省苏北人民医院普通外科

王庆华 副教授
滨州医学院护理学人文教研室

王蓉 副主任医师
上海市浦东新区光明中医医院消化内科

王长森 教授
大连医科大学附属第一医院普外科

文彬 研究员
中医药大学脾胃研究所

吴焕淦 教授
上海市针灸经络研究所中医针灸

吴巧凤 研究员
成都中医药大学针灸推拿学院

夏金荣 主任医师
东南大学附属中大医院消化内科

肖恩华 教授
中南大学湘雅二医院放射教研室

肖江卫 主任医师
川北医学院附属医院胃肠外科

肖秀英 副主任医师
上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤学

徐泱 副主任医师
上海复旦大学附属中山医院肝癌研究所

张海蓉 教授
昆明医科大学第一附属医院消化内科

张宗明 教授
首都医科大学北京电力医院普外科

郑建勇 副教授
第四军医大学西京消化病医院消化外科

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079
33>
9 771009 307056

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.