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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

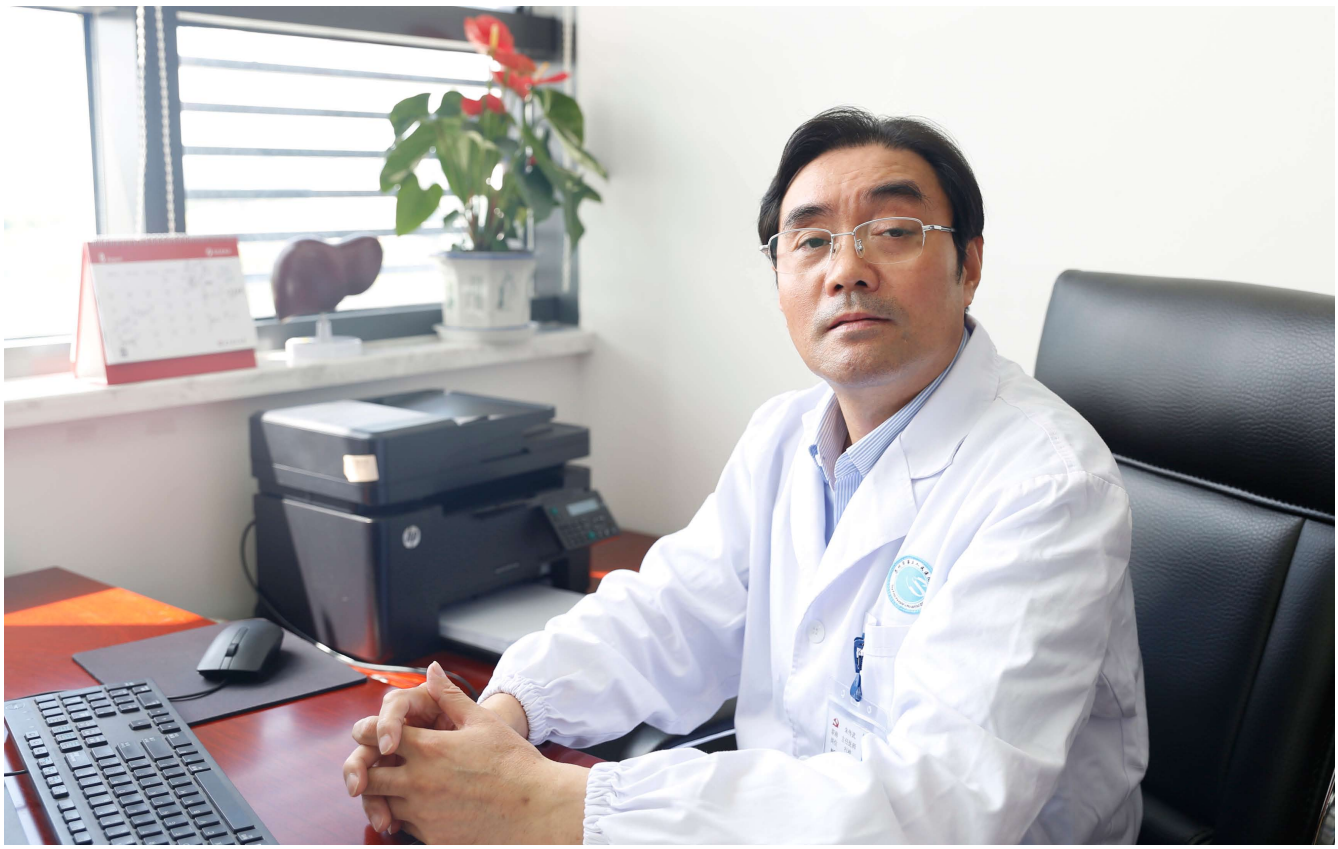
Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 18 日　　第 26 卷　　第 29 期　　(Volume 26 Number 29)

二零一八年十月十八日

第二十六卷

第二十九期



29/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2018年10月18日 第26卷 第29期 (总第613期)

述评

1677 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

基础研究

1688 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究

宣宁昕, 俞文芹

临床研究

1696 能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值

陈杰, 梅桂丽, 黄浩

1701 综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍

文献综述

1707 肝内胆管癌的分子靶向治疗进展

奚松阳, 房栋, 霍介格

临床实践

1717 双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨

方红斌, 朱焰

1723 三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析

沈军权, 徐焕军

1729 针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响

孙秋月, 周建英, 杜丽云

消　　息

1687　《世界华人消化杂志》栏目设置
1716　《世界华人消化杂志》正文要求
1722　书讯
1728　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1734　《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染科, 主要从事病毒性肝病的临床诊治和科研工作. 现任中国医师协会整合医学分会整合感染病防控与管理专业委员会常务委员, 中国脂肪性肝病治疗协作组委员, 江苏省中西医结合学会感染病专业委员会副主任委员、肝脏病学分会常务委员, 苏州市医学会、苏州市中西医结合学会肝病专业委员会主任委员. 主持各类科研基金资助课题20余项, 获得省、市级科技奖励10余项, 在国内外学术期刊发表论文90余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2018-10-18
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

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. 本刊被美国国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

EDITORIAL

1677 Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Qin JM

BASIC RESEARCH

1688 Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease

Xuan NX, Yu WQ

CLINICAL RESEARCH

1696 Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

Chen J, Mei GL, Huang H

1701 Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy

Hei WC, Jiang CJ, Ma SZ

REVIEW

1707 Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma

Xi SY, Fang D, Huo JG

CLINICAL PRACTICE

1717 Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors

Fang HB, Zhu Y

1723 Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy

Shen JQ, Xu HJ

1729 Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer

Sun QY, Zhou JY, Du LY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 29 Oct 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University,10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* 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 October 18, 2018

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
© 2018 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 2018年10月18日; 26(29): 1677-1687

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1677

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

述评 EDITORIAL

转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义

秦建民

秦建民, 海军军医大学第三附属医院普外科 上海市 201805

秦建民, 教授, 主任医师, 研究方向为肝癌复发、转移机制与纳米靶向药物治疗.

作者贡献分布: 本文由秦建民单独完成.

通讯作者: 秦建民, 教授, 主任医师, 201805, 上海市嘉定区墨玉北路700号, 海军军医大学第三附属医院普外科. jianminqin@yahoo.com
电话: 021-81887682

收稿日期: 2018-06-08
修回日期: 2018-07-13
接受日期: 2018-07-22
在线出版日期: 2018-10-18

Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer

Jian-Min Qin

Jian-Min Qin, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 201805, China

Correspondence to: Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, the Third Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, 700 North Moyu Road, Shanghai 201805, China. jianminqin@yahoo.com

Received: 2018-06-08
Revised: 2018-07-13
Accepted: 2018-07-22
Published online: 2018-10-18

Abstract

The liver is one of the most common target organs for metastasis of malignant tumors, with a metastasis rate of 11.1%. Approximately 40% of patients with malignant tumors will develop liver metastasis. Metastatic liver cancer not only exhibits individualized difference in the origin of primary tumor, tumor gene, and biological behavior, but also varies in the stage of progression, anatomic characteristics, organ function, and complications. In view of the different sources and pathways of metastatic tumors, the treatment of metastatic liver cancer involves two aspects: primary tumor and liver metastasis. How to choose surgery, local ablation, chemotherapy, molecular targeted drugs, endocrine therapy, biological and immune therapy, and radiotherapy as well as the treatment opportunity rationally is the key to the treatment of metastatic liver cancer. Advanced imaging techniques are used to determine the size, number, location, and blood supply of metastatic liver cancer, so as to provide an objective basis for making an accurate individualized treatment plan for metastatic liver cancer. At present, any single therapy for metastatic liver cancer has its own indications. If a metastatic liver tumor cannot be resected radically , the use of a single therapy is difficult to cure or control the progression of the tumor. In this case, it is necessary to combine two or more than two kinds of treatment methods to achieve the synergistic effect. According to the specific condition of patients with metastatic liver cancer, the individual characteristics of the patients should be analyzed by experienced clinicians to formulate an individualized treatment plan in accordance with the principles of evidence-based medicine, so as to make the patients benefit most from the plan, improve the quality of life, and prolong the survival time.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Metastatic liver cancer; Individualized treatment; Clinical significance

Qin JM. Selection and clinical significance of individualized treatment for metastatic liver cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1677-1687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1677

摘要

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何合理选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 利用现代先进的影像学技术明确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据. 目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证, 对于不能手术根治切除的转移性肝癌, 单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展, 需要两种或两种以上治疗方法有机地联合, 达到协同增效的治疗效果. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 转移性肝癌; 个体化治疗; 临床意义

核心提要: 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异. 依据患者的具体情况, 分析其个体特性, 结合临床医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 才能使转移性肝癌患者最大程度获益.

秦建民. 转移性肝癌个体化治疗方案的选择与临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1677-1687 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1677.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1677

0 引言

肝脏是恶性肿瘤转移最常见的靶器官之一, 由于肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供, 血流丰富, 而且门静脉引流多个脏器的血液回流, 导致胃肠肿瘤经门静脉转移入肝, 肺癌、乳腺癌等经肝动脉转移入肝, 胆囊癌经淋巴通路或直接侵犯转移入肝. 肝脏是仅次于淋巴结的恶性肿瘤最常见转移部位, 转移率为11.1%; 恶性肿瘤患者40%出现肝转移. 结直肠癌患者肝转移率高达60%-71%, 胃癌为5%-29%, 肺癌为43.5%, 结直肠癌是肝脏转移最常见的恶性肿瘤[1,2]. 转移性肝癌不仅在原发肿瘤来源、肿瘤基因和生物学行为等方面存在个体化差异, 而且在肿瘤进展阶段、解剖学特点、机体功能、并发症等方面亦存在差异, 这些差异导致转移性肝癌与原发性肝癌不同, 在肿瘤的治疗和患者预后方面存在极大差异. 因此, 针对转移肿瘤来源和途径不同, 转移性肝癌治疗涉及原发肿瘤和肝转移肿瘤两个方面, 如何选择手术、局部消融、化疗、分子靶向药物、内分泌、生物免疫、放射等治疗方法及治疗时机, 是转移性肝癌治疗的关键. 由于转移性肝癌具有自身的特殊性, 需要依据患者的具体情况入手, 分析其个体特性, 有针对性的“量身定制”, 结合医生的临床经验和最佳证据, 制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案, 建立个体化的综合治疗模式. 本文结合相关文献和作者临床实践, 对转移性肝癌个体化治疗方案的选择加以论述.

1 精准明确肝转移肿瘤数目、大小和分布是个体化治疗方法选择的前提

肝内转移肿瘤的早期发现和定性诊断是有效治疗的前提, 通过影像学(超声、螺旋CT和MRI等)检查大多数转移性肝癌通过典型的影像学表现能够确诊, 由于肝转移瘤主要以肝动脉供血为主, 门静脉血液供应主要局限于肿瘤的边缘或不参与供血, 但通过肝窦仍与肿瘤血管有血液交通. 50%以上直径达1.5 cm的肝脏转移瘤周边有明显的门静脉供血, 而直径在200 μm的转移灶, 它的主要血供来源于肝窦, 未见肝动脉的滋养血管[3-5]. 血供特点和肿瘤生物学行为的差异导致肝脏转移瘤不同的影像学表现特征: 渐进性强化型、无明显强化型、快进快出型、边缘花环样强化型、混合型[6]. 转移性肝癌的影像学多样性表现, 极易与肝囊肿、肝腺瘤、肝局灶结节性增生、炎性假瘤和肝血管瘤等肝脏良性疾病相混淆造成误诊. 王萍回顾性分析120例经病理检查确诊的转移性肝癌, 结果发现B超确诊率为86.7%, 漏诊率为13.3%, CT确诊率为90.0%, 漏诊率为10.0%[7]. 超声造影对于转移性肝癌的检出敏感性为83%-95.4%, 较常规超声检出率(40%-76.9%)和准确性显著提高[8]. 腹部增强MRI和增强CT检出肝转移肿瘤敏感性分别为81.1%和74.8%, 特异性分别为97.2%和95.6%, 增强MRI对于判断肝转移灶的敏感性明显优于增强CT, 尤其在检出<1 cm肝转移肿瘤增强MRI更具有优势[9]. 普美显(Gd-EOB-DTPA, 钆塞酸二钠)是一种新型肝细胞特异性MRI对比剂, 转移性肝癌的肿瘤细胞因为不具备正常肝细胞的功能而不能摄取Gd-EOB-DTPA, 增强后肝细胞特异期无强化表现为低信号, 而正常肝组织强化较明显, 显著提高肝脏小病灶的显示, 尤其<1 cm转移癌灶[10]. 与增强CT相比, 普美显增强MRI对于转移性肝肿瘤病灶诊断敏感

性、特异性、阳性预测值、阴性预测值、诊断正确率分别为95%、95%、95%、100%、95%, 而增强CT分别为63.2%、63.2%、63.2%、36.8%、63.2%, 普美显增强MRI对于肝脏转移肿瘤的显现能力显著优于增强CT[11]. PET-CT检测肝转移瘤阳性率高, 检出率为96.04%-97%, 尤其对检测肝内小病灶具有更高的敏感性, 可以准确发现肝转移灶大小、形态、数目, 明确病灶与周围组织关系, 判断病灶性质和肝段受累情况[12,13]. Grassetto等[14]利用PET-CT检查已诊断明确的孤立性肝转移瘤患者, 结果使28%患者改变了治疗方案. PET-MRI是PET与MRI两种技术实现同步数据采集并图像融合, 获得人体结构、功能和代谢等全方位的信息, 能够更加清楚地显示软组织病变情况, 具有高分辨率, 极大提高了分子影像图像的质量, 以及与组织分子结构、分子代谢和功能代谢相关的精细图像, 并减少辐射危害, 为临床疾病诊断提供了更加可靠和客观的信息. PET- MRI在肿瘤的鉴别诊断、分期、疗效评估和复发检测方面准确性极大提高, 同时由于融合图像能够确定病灶的精确位置及与周围组织的解剖关系, 在确定肿瘤放射治疗生物靶区和制定外科手术切除范围等方面有着明显的优势, Seemann等[15]用^{18}F-FP-Gluc-TOCA(^{18}F-fluoropropionyl-Lys-Tyr-octreotate, 一种生长抑素受体配体显像剂)比较PET-CT和PET-MRI对胃肠道肿瘤患者转移病灶的诊断能力, 结果显示肝转移灶发现率分别50.9%和100%, 淋巴结转移灶发现率分别为100%和97.3%. Donati等[16]分析比较PET-CT和PET-MRI肝转移肿瘤诊断能力, 诊断敏感性分别为76%、93%, 诊断准确性分别为85%、92%-96%. DSA检查技术是目前了解肝转移肿瘤血供情况的“金标准”, 能动态观察转移瘤血管显影的各个时相, 充分显示和反映病灶的血供, 确定其供血类型. 辛崇尚等[17]采用血管造影技术发现转移性肝癌表现为乏血管型为53.2%、富血管型为24.5%、等血管型为22.3%, 乏血供是肝转移瘤血液供应的主要特征. Vlachos等[18]研究发现DSA诊断转移性肝癌的敏感性为100%, 但特异性为33%. 因此超声造影、普美显增强MRI是目前能够精确转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位首选的影像学检查, 尤其提高直径<1 cm肿瘤检出率. 对于两种以上检查结果有差异或不能确定病变性质者, 可以选择PET-CT/MRI或DSA检查, 只有确定转移性肝癌肿瘤大小、数目、部位、血供等情况, 才能为精确制定转移性肝癌个体化治疗方案提供客观依据.

2 各种治疗方法在转移性肝癌治疗中的作用

2.1 手术切除 恶性肿瘤肝转移手术切除是首选的治疗方法, 虽然手术切除率仅为30%-40%, 但根治性切除术后5年中位生存率为38%-43.7%, 非根治性切除5年生存率小于10%[19-22]. 目前转移性肝癌手术切除适应证[23]: (1)原发肿瘤灶能或已经切除; (2)根据肝转移灶的大小、个数、位置和范围判断, 肝转移灶可完全切除(切缘阴性), 且余肝功能正常、余肝体积≥30%(达到50%较安全); (3)全身状况允许, 心、肺、肾功能良好, 没有不可切除的肝外转移灶. 结直肠癌肝转移肝切除术后5年总生存率为58%, 胃肠道神经内分泌肿瘤肝转移肝切除术后5年生存率高达76%[24]. 结直肠癌肝转移患者接受腹腔镜肝切除术后, 1年生存率与开腹肝切除术相当, 并有较好的3年生存率[25]. 机器人肝切除术患者术后3年生存率与腹腔镜肝切除术相当, 但机械臂能够使术中操作更灵活, 视野更加开阔, 定位精准, 更适用于靠近大血管及肝后段的肿瘤切除[26]. 随着腹腔镜器械的不断更新发展以及机器人肝切除技术的临床应用, 腹腔镜肝切除范围从局部切除、左肝外侧叶切除扩展到几乎任何肝段或半肝切除, 从小的单发病灶切除扩展到大病灶或多发病灶切除, 从初次转移肿瘤切除扩展到再发转移肿瘤切除, 中转开腹率为4.2%-12%, 术后1、3、5年总体存活率为97%、82%、64%[27,28]. 对于超出手术切除适应证的转移性肝癌, 目前采用门静脉栓塞(portal vein embolization, PVE)的方法将肿瘤侧门静脉分支栓塞, 来促进残肝的增生, 然后再行肝肿瘤的根治性切除, 显著提高了肿瘤切除率和降低了术后“小肝综合征”的发生率[29]. Giglio等[30]研究发现术前PVE不增加转移性肝癌肝切除术后复发率, 不影响术后3年和5年生存率. 但PVE后再行肝切除术间隔时间太长(平均等待2-4 mo), 部分患者因肿瘤增大可能失去手术机会, 而且大部分PVE后肝脏增生程度有限(1 mo<40%), 难以满足再次手术. 因此, 德国Schlitt等[31]首次应用联合肝脏离断和门静脉结扎分期肝切除术(associating liver partition and portal vein ligation forstaged hepatectomy, ALPPS)技术沿镰状韧带离断肝脏同时结扎门静脉右支治疗Ⅰ期难以切除的肝门胆管癌患者, 结果发现8 d后增强CT扫描发现肝脏Ⅱ-Ⅲ肝段显著增生, 再次行扩大右半肝根治性手术切除肿瘤. ALPPS技术残余肝增生速度优于PVE, 1 wk左右剩余肝增生可达40%-160%, 肝肿瘤切除率达70%-100%, 而PVE后2-8 wk, 剩余肝增生为10%-46%, 肝肿瘤切除率为65%[32,33]. Sandström等[34]通过比较PVE后二期肝切除和ALPPS治疗转移性肝癌, 结果发现ALPPS技术肿瘤切除率为92%, 显著高于PVE后二期肝肿瘤切除57%, 且ALPPS未显著增加术后严重并发症、死亡率和阳性肝切缘. PVE和ALPPS技术的应用扩大了转移性肝癌根治性切除适应证, 显著提高了转移性肝癌肿瘤切除率和治疗效果, 但需要对患者肝脏肿瘤和全身心、

肺、肾和肝等脏器功能进行详细评估, 因为PVE有增加肿瘤生长(PVE后3 wk增长20.8%)和转移的风险, ALPPS具有高的并发症(59%-64%)和死亡率(12%-16%), 因此PVE和ALPPS技术应用必须结合本单位条件, 严格掌握适应证[31,35]. 肝移植治疗转移性肝癌, 不受肝脏肿瘤大小、数目、部位和肝功能等因素制约, 能够完整切除肝脏转移肿瘤, 收到较好的治疗效果. Rosenau等[36]报道了19例采用肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移患者, 5、10年生存率分别是80%和50%, 生存率明显优于局部治疗. Moris等[37]系统分析了肝移植治疗神经内分泌肿瘤肝转移, 发现肝移植术后1年、3年和5年生存率分别为89%、69%和63%, 肿瘤复发率为31.3%-56.8%, 影响预后因素为肝转移肿瘤占肝脏50%以上、Ki67和神经内分泌肿瘤部位. Dueland等[38]依据血CEA、肿瘤大小、原发肿瘤术后肝转移时间和化疗期间疾病有无进展四个因素将结直肠癌肝转移患者分为高危组(血CEA>80 μg/L、最大肿瘤直径>5.5 cm、原发肿瘤术后肝转移时间<2年、化疗期间疾病进展)和低危组(0-3个危险因素), 结果发现低危组结直肠癌肝转移患者肝移植术后5年生存率为75%, 而高危组为0, 说明具有高危因素的转移性肝癌肝移植疗效差. 由于肝移植不同于肝切除术, 不仅不同来源的肝转移肿瘤肝移植治疗效果不同, 而且术后需要长期应用免疫抑制剂, 增加术后肿瘤复发风险, 因此, 无论肝切除或肝脏移植用于转移性肝癌治疗, 必须明确排除肝脏以外肿瘤存在或肝外病灶可根治性切除, 严格掌握适应证和治疗时机.

2.2 局部消融治疗 利用影像技术(B超、CT或MRI)引导下对肿瘤靶向定位, 局部采取物理或化学方法直接杀灭肿瘤组织, 主要包括经皮、腹腔镜或开腹途径利用射频或微波、冷冻、无水乙醇、高功率聚焦超声等方法消融肿瘤. 准确界定肿瘤的边界及范围是提高肝癌局部消融治疗疗效的先决条件, 术前超声定位与术后肿瘤残留率密切相关, 对于清晰定位肿瘤者, 术后残留率为6%, 而定位不清者残留率为20%[39]. 近年来三维影像技术的快速发展, 为肝脏肿瘤局部消融精准治疗提供了良好的技术平台, 三维超声可以提供肝脏肿瘤的立体结构, 帮助判断肿瘤与周围组织的空间位置关系, 提供容积信息, 通过三维能量定量分析, 进行肿瘤内微血管的评估. 三维立体适形技术是在增强影像扫描的基础上, 利用数字重建方式将平面图像构建成立体图像, 显示其位置与毗邻关系, 精确计算出肿瘤的体积, 并对不规则的瘤体及其周边的解剖结构进行立体的观察及定位, 很好地显示肝肿瘤的位置、形态及与周边正常肝组织的关系, 模拟测算射频消融进针的数目、线路、角度、深度等一系列信息, 使损毁区与癌灶的立体结构区相吻合, 力求完全损毁肿瘤病灶, 最大限度地减少残留病灶[40]. 虚拟导航结合了超声实时性与CT或MRI高分辨率的优点, 可以更好地显示肿瘤的边界及范围, 其引导下实施肝脏肿瘤精准消融, 能够显著提高肝脏肿瘤疗效, 降低肿瘤残留率. 目前用于肝脏肿瘤治疗的各种微创技术由于治疗途径和杀灭肿瘤作用机制存在差异, 对患者肝功能、肿瘤大小、血供、数目、分布、血管侵犯、与邻近脏器关系等情况要求不尽相同, 选择合适的微创治疗方法不仅是提高疗效, 延长复发肝癌患者生存期的关键, 而且是减少治疗引起相关并发症发生的重要一环. 笔者结合自己的临床实践, 总结转移性肝癌局部消融治疗的适应证[41]: (1)肿瘤直径≤3 cm, 数目≤5个; (2)肿瘤能够切除, 但合并心、肝、肺、肾等重要脏器功能严重障碍, 不能耐受手术切除; (3)肿瘤能够切除, 但患者不愿再次手术; (4)肿瘤位置深, 临近大血管, 手术根治性切除困难或转化治疗失败. 但是对于肿瘤体>5 cm, 数目>5个, 肝功能Child-Pugh分级C级、顽固性腹水、出凝血机制严重障碍、恶液质、意识障碍, 机体存在严重感染, 合并肺、骨、脑等多处脏器转移而无法治疗的转移性肝癌患者不适合局部消融治疗. 转移性肝癌的肿瘤大小与局部消融效果密切相关, 肿瘤直径越大, 局部肿瘤进展的发生率越高, 肝内肿瘤<3 cm、3-5 cm、≥5 cm者射频消融后局部肿瘤进展发生率分别为4.0% 、13.0%和30.4%; 肿瘤直径>3 cm, 早期复发率较高, 且与组织类型无关, 这可能与大肿瘤消融时需要多点布针, 在各个球形的损毁区间留下无法重叠的盲区, 致使肿瘤损毁不彻底, 无法达到整个肿瘤区域的完全凝固坏死[42,43]. 刘宏云等[44]采用CT引导下经皮无水酒精消融治疗直径<3 cm乏血性肝转移瘤, 肿瘤完全坏死率为88.2%, 肿瘤残留需要多次消融治疗. 对于邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤由于缺乏安全性, 很可能导致肿瘤消融不彻底, 复发率高, 易出现并发症等, 根据肿瘤的大小、数目、位置及形态, 采用单针、双针或多针进行单点或多点消融, 消融区域完全覆盖并超出癌周范围至少0.5 cm, 对无明显包膜的肿瘤扩大消融范围达1 cm. 邻近胃肠、膈肌、胆囊和肝表面的肝脏肿瘤早期微波消融灭活率分别为90.3%、89.5% 、91.7%和93.1%, 局部复发率分别为9.1%、9.9%、8.1%和7.0%, 各组间早期灭活率及局部复发率差异均无显著性, 1、2、3年患者生存率分别为81.9%、60.8%、50.6%[45]. 纳米刀(nanoknife)是基于不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)的原理, 使穿刺到病灶的电极产生高压直流电脉冲, 在细胞膜打上纳米级的孔, 形成不可逆的孔隙, 通过改变细胞膜的通透性诱导细胞凋亡从而达到肿瘤细胞消融的目的, 由于血管和神经中含有

的结缔组织和弹性纤维, 其细胞膜缺少产生不可逆电穿孔的磷脂双分子层, 在保证消融效果的基础上最大限度地降低了对正常血管、神经等组织的损伤程度, 不可逆电穿孔不会造成血管和神经的严重伤害, 弥补了采用物理消融治疗特殊部位病变的不足, 拓宽了肝肿瘤治疗的适应证[46,47]. Cheung等[48]使用纳米刀消融治疗肝癌, 整体上肿瘤灶完全消融率为72%, 而<3 cm的肿瘤灶完全消融率为93%. 植入^{125}I放射性粒子能够持续不断地释放低能量的γ射线, 直接作用于肿瘤细胞的DNA, 使DNA单链或双链断裂, 产生自由基直接导致肿瘤细胞死亡. 局部放射粒子植入使肿瘤靶区局部放射剂量能够有效控制, 减少肿瘤靶区外的放射损伤; 最大程度地消灭肿瘤. 对肝转移瘤总有效率为81.9%, 1年肿瘤局部控制率为75%, 疗效与肿瘤性质、粒子活度、数量、空间分布、处方剂量有关[49,50]. 影响局部消融治疗转移性肝癌疗效最大的问题是肿瘤残留, 我们利用CEUS动脉期能够清晰显示多血供肿瘤病灶, 门静脉期或延迟期能够清晰显示乏血供小转移灶肿瘤病灶特点, 采用实时监控引导消融针能够精确进入病灶内, 减少或避免反复穿刺病灶所致并发症, 同时治疗后即刻进行超声造影来评估消融效果, 准确性为95.2%, 显著降低了微创治疗并发症, 提高微创治疗杀灭肿瘤效果, 而且利用CEUS可以精确地用于消融术后疗效评价和随访[51]. 因此, 依据患者肿瘤大小、部位和数量, 合理选择局部消融方法, 制定个体化的治疗方案是提高局部消融的疗效及降低术后局部肿瘤残留和进展的关键, 才能达到与手术等效的肿瘤学上完全根治, 延长转移性肝癌患者生存期.

2.3 肝动脉栓塞化疗 直径>3 mm的转移性肝癌病灶血供主要来源于肝动脉, 经肝动脉局部栓塞化疗时瘤体内的药物浓度是经门静脉给药的15倍, 是全身化疗给药的400倍, 化疗药物首次经过肝脏大部分会被吸收, 但是肝动脉栓塞化疗受肿瘤分化程度、血液供给和碘化油局部储留情况的影响[52]. 对于多、中等血供的肝转移瘤, 在肝动脉灌注化疗的同时实施肿瘤滋养动脉栓塞, 阻断肿瘤的血供, 而对少血供肝转移瘤, 则以肿瘤区域灌注化疗为主, 可以采用肝动脉药盒导管系统连续灌注化疗提高疗效. 依据原发病灶的细胞类型选择3-4种敏感的化疗药物, 常用化疗药物有氟尿嘧啶类(5-FU, 氟尿苷或替加氟)、铂类(顺铂、卡铂或奥沙利铂)以及蒽环类(阿霉素或表阿霉素)、丝裂霉素、吉西他滨等. 刘德华等[53]经肝动脉灌注化疗治疗肝转移瘤, 灌注化疗治疗的有效率比全身化疗高出2-3倍, 肝动脉灌注化疗疗效明显优于全身化疗灌注化疗, 1年生存率由44% 提高到61%, 2年生存率由10%提高到22%, 肝动脉栓塞化疗有效率为84.2%, 显著优于肝动脉化疗灌注37.5%. 陆若飞等[54]研究发现经肝动脉栓塞化疗治疗胃癌肝转移, 有效率和肿瘤控制率分别为76%和92%, 1年、2年生存率分别为56%、16%, 显著高于肝动脉灌注(有效率和肿瘤控制率分别为28%和68%, 1年、2年生存率分别为40%、8%). TACE治疗肝转移瘤的疗效受血供影响较大, 肝转移瘤血供越丰富, 携带化疗药物的碘化油沉积越多, 阻断肿瘤血管越完全、时间越长, 导致肿瘤缺氧、凋亡、坏死越多, 疗效越好, 生存率越高. 淡绪国等[55]研究显示肝转移瘤富血供者介入治疗有效率为83.3%, 少血供者仅为50%. 孟泽武等[56]研究发现胰腺癌术后肝转移经肝动脉栓塞化疗1年、3年和5年生存率分别为33.3%、11.1%和0, 显著优于全身化疗. 肝动脉栓塞的碘油乳剂作为化疗药物载体能较长时间地滞留于转移瘤的瘤灶内, 堵塞住肿瘤的血管, 使肿瘤组织血供减少, 阻断其营养, 肿瘤缺血、缺氧发生坏死, 同时能缓慢释放出所携带的化疗药物, 延长其肿瘤内停留时间而发挥疗效, 在肝动脉栓塞化疗治疗转移性肝癌中发挥重要作用.

2.4 化疗 转移性肝癌是由其它恶性肿瘤转移到肝脏形成的肿瘤, 其性质不同于原发性肝癌, 针对原发肿瘤的来源和生物学特性选择敏感的化疗药物进行转移性肝癌的治疗, 治疗效果显著高于原发性肝癌. 对结直肠癌仅伴肝转移患者给予联合使用卡培他滨、奥沙利铂和贝伐珠单抗新辅助化疗治疗的疗效明显, 40%患者的肝转移灶转为了可手术切除[57]. 无法手术切除的结直肠癌肝转移患者, 分别给予FOLFIRI方案(由伊立替康、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)联合贝伐珠单抗治疗, 结果显示FOLFOXIRI方案联合贝伐珠单抗治疗能更好地改善患者的预后[58]. Ye等[59]针对KRAS野生型结直肠癌伴肝转移瘤患者, 分别给予改良的FOLFOX6方案(由奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸钙组成)、FOLFIRI方案联合或不联合西妥昔单抗治疗, 结果显示化疗联合西妥昔单抗治疗能提高患者肝转移灶的可切除率, 提高患者术后生存率. 李红梅等[60]采用Xelox方案治疗胃癌肝转移, 有效率为46.43%, 1年、2年生存率分别为53.57%、28.57%. 岳健等[61]采用卡培他滨联合多西他赛治疗乳腺癌肝转移, 客观有效率为54.1%, 临床获益率为77.1%, 术后1年、2年和3年生存率分别为70.6%、52.6%、33.8%, 显著延长患者生存期. 对不可切除或手术风险大的转移性肝癌, 针对不同来源的肿瘤, 采用不同的敏感化疗方案, 不仅能够缩小病灶, 提高Ⅱ期手术切除率, 而且提高患者无疾病生存率, 延长生存期.

2.5 分子靶向药物治疗 通过特异性作用于肿瘤发生、发展过程中的某一个或某一些关键分子位点来杀伤或抑制肿瘤细胞, 与传统化学疗法不同, 分子靶向药物治

疗具有作用位点明确、不良反应小等特点. 在转移性肝癌的发生、发展过程中存在许多细胞信号转导通路的异常调节, 针对这些通路中的关键分子, 已研发了许多分子靶向药物用于转移性肝癌的治疗. 阿帕替尼是一种新型VEGFR-2抑制剂, 早期应用于胃肠晚期肿瘤二线及以上药物化疗失败患者, 近期阿帕替尼对转移性肝癌具有潜在较好的治疗效果, 阿帕替尼能够抑制肿瘤新生血管生成, 从而抑制肿瘤生长、转移, 在一定程度控制肿瘤的进程, 延长患者生存期[62]. Ye等[59]观察不可手术切除K-RAS野生型结直肠癌伴肝转移患者, 与单纯化疗相比, 化疗联合西妥昔单抗靶向药物治疗显著提高转移性肝癌的缓解率(57.1% *vs* 29.4%), 而且显著提高了肝转移肿瘤的R0 切除率(25.7% *vs* 7.4%), 延长中位生存时间(30.9 mo *vs* 21.0 mo)和3 年生存率(41% *vs* 18%). Bang等[63]采用卡培他滨、环磷酰胺、顺铂联合曲妥珠单抗治疗胃癌肝转移, 疗效优于单纯化疗, 客观反应率(ORR)分别是47.3%和34.5%, 中位总生存期分别为13.8 mo和11.1 mo. 张华锋等[64]应用舒尼替尼治疗肾癌肝转移, 总有效率为60%, 中位总生存期为28.9 mo, 显示出靶向药物治疗肾癌肝转移的价值. 目前对于结直肠癌肝转移经化疗联合靶向药物治疗转化, 增加了 II 期肝肿瘤切除率, 延长了患者生存期; 而对于胃癌、肾癌、肺癌、乳腺癌等出现肝转移, 分子靶向药物联合化疗、栓塞化疗和/或局部消融治疗能够增强肿瘤ORR, 提高疗效, 不同程度地延长患者生存期.

2.6 *放疗* 体部立体定向放疗(stereotactic body radimion therapy, SBRT)是一种外放疗技术, 对体部肿瘤进行精准定位的高剂量放疗治疗不同于传统常规放疗的低分割剂量(1.5-3.0 Gy)的多次分隔放疗, SBRT在保证治疗精度的前提下给予靶区较大的分割剂量(12-18 Gy)和较少分割次数的照射(1-6次). SBRT治疗能够很好地控制局部肿瘤且对周围正常组织的损伤小, 已用于转移性肝癌的治疗. SBRT用于转移性肝癌治疗适应证: (1)一般状况良好、ECOG评分0-1分, 肝功能良好; (2)血浆肝酶水平<3倍正常值, 凝血功能正常; Child-Pugh分级A或B; (3)肿瘤可控制且无肝外转移灶, 肝内转移灶≤5个, 直径<6 cm; (4)未受照射肝体积≥700 mL的患者[65,66]. Yin等[67]采用全肝低剂量超分割放射加局部加量治疗结直肠癌弥漫性肝转移患者, 全肝放疗总剂量为30.6 Gy, 局部加量分割方式1.5 Gy/次、2次/d, 中位生存期为19 mo, 1年、2年生存率分别为78.3%、14.3%, 明显地改善局部症状. Rusthoven等[68]对肝转移灶最大直径<3 cm的患者, 采用SBRT治疗对恶性肿瘤患者肝转移灶的2年控制率达100%, 患者中位总生存期为20.5 mo. 目前临床实践已证明SBRT在肝转移癌治疗中的地位和优势, 不仅要严格掌握适应证, 而且在计划和施行局部高剂量照射时, 要密切留意靶区邻近敏感器官的保护, 准确定位肿瘤及跟踪其运动, 从而最大限度保护周围正常组织, 减少正常组织不良反应, 更好提高转移性肝癌治疗疗效.

2.7 *免疫治疗* 恶性肿瘤通过影响抗原呈递过程、破坏控制T细胞抑制及激活的通路、募集免疫抑制类细胞, 及释放抑制免疫的活性因子等机制, 破坏免疫系统, 并将免疫调控转变成对肿瘤细胞有利的模式, 导致肿瘤的发生、发展[69,70]. 肿瘤免疫治疗通过研发特异性抗体、多肽、蛋白质、小分子、细胞因子、溶瘤细胞病毒, 以及双特异性分子和各种免疫细胞等形式, 纠正机体异常免疫功能, 提高机体免疫能力产生对肿瘤免疫应答效果, 具有特异性强、作用持久、副作用小等特点. 肿瘤疫苗Sipuleucel-T、CTLA-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4)抑制剂Ipilimuma、双特异性抗体药物Blinatumoma、PD-1(programmed cell death-1)抑制剂(Pembrolizumab 、Nivolumab 、Atezolizuma)、溶瘤病毒疗法T-ve等相继免疫治疗分别用于白血病、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤治疗, 收到了良好的治疗效果[71-76]. 生理状况下, 正常组织细胞表面的PD-L1与淋巴细胞表面的PD-1结合, 抑制淋巴细胞功能, 诱导活化的淋巴细胞凋亡, 从而防止自身免疫损伤保护正常组织器官. 恶性肿瘤的微环境诱导浸润T细胞高表达PD-1分子, 肿瘤细胞高表达PD-1的配体PD-L1和PD-L2, 导致肿瘤微环境中PD-1通路持续激活, PD-L1与PD-1联接后, T细胞功能被抑制, 削弱或者阻断其向免疫系统发出攻击肿瘤信号的能力[77,78]. PD-1作为一个免疫检查点, 通过抑制PD-1/PD-L1, 促进异常T淋巴细胞凋亡, 减少调节性T细胞凋亡, 从而增强免疫系统抗肿瘤效果[79]. Tumeh等[80]用PD-1抑制剂pembrolizumab治疗黑色素瘤和非小细胞肺癌肝转移患者, 与未发生肝转移的患者相比, 肝转移与治疗低反应相关, 而且缩短无进展生存期(PFS), 侵袭性肿瘤边缘$CD8^+$ T细胞减少与肝转移密切相关, 表明纠正机体免疫功能紊乱是转移性肝癌治疗与预防的关键措施之一. 近年来过继性T细胞免疫治疗通过对患者或供体T细胞体外改造, 再注入患者体内诱导细胞增殖, 靶向抗原特异性的肿瘤细胞, 改善其对肿瘤的免疫应答, 如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、嵌合抗原受体NK细胞(CAR-NK)对特定肿瘤细胞产生强大持久的杀伤力, 在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、胶质瘤等恶性肿瘤的治疗疗效显著[81-83]. 瞿霏霏等[84]采用树突状细胞疫苗联合射频消融治疗结直肠癌肝转移, 外周血$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$百分比明显升高, 显著改善患者机体免疫功能, 治疗有效率为92.31%,

提高患者1、2年生存率(69.23%、38.46%). Katz等[85]采用肝动脉灌注anti-CEA CAR-T免疫治疗CEA阳性的肺癌或结直肠癌肝转移患者, 显著降低外周血CEA水平(基线水平下降37%), 肝转移肿瘤出现坏死或纤维化, 与IL-2联合应用, 显著增加患者外周血IFN-γ水平, 延长患者生存时间. 虽然肿瘤免疫治疗在血液肿瘤方面取得了显著的疗效, 但在实体肿瘤方面肿瘤靶抗原仅为肿瘤相关抗原(如CD19、CD20、CEA、HER2、GPC3等), 不是肿瘤特异性抗原, 缺乏肿瘤特异性靶点, 而且特异分子和免疫细胞难以进入肿瘤组织以及肿瘤微环境等因素而影响治疗效果, 导致出现细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、脱靶效应等严重并发症, 因此通过寻找特异肿瘤细胞靶点, 改变肿瘤组织微环境, 增加特异抗体分子和免疫细胞进入肿瘤组织, 才能降低并发症, 提高肿瘤免疫治疗疗效.

3 个体化联合治疗是转移性肝癌治疗的内在要求

转移性肝癌的病因、发病机制、肿瘤细胞的生物学行为、治疗和预后与原发性肝癌存在本质的差异, 治疗方案的制定不仅依据肿瘤的大小、数目、部位、血供以及原发肿瘤的生物学特性, 而且要考虑患者意愿、剩余肝脏体积、医疗技术和各种治疗方法的指证. 因此在制定转移性肝癌治疗方案时必须掌握患者最新的循证医学证据, 在循证医学原则指导下进行治疗, 结合医疗单位医疗技术、社会经济状况和患者意愿, 临床医师通过仔细观察分析不同个体的差异, 结合本人的临床经验和最佳证据, 为患者制定出符合循证医学原则的个体化治疗方案. 目前任何一种治疗转移性肝癌的方法均有其各自的适应证, 对于不能手术根治切除的转移性肝癌, 单一治疗方法难以达到治愈或控制肿瘤进展, 需要两种或两种以上治疗方法有机地联合, 达到协同增效的治疗效果. 即使手术根治性切除的转移性肝癌患者, 术后3年复发率高达67%, 经过新辅助化疗治疗后再切除术后3年复发率为58%, 而经过转化治疗后再切除术后3年复发率80%以上, 因此术后仍需要化疗和/或分子靶向药物等综合治疗预防肿瘤再复发或转移[86,87]. 肝转移肿瘤通过门静脉供血仅占10%左右, 单纯静脉化疗缓解率仅28.6%[88]. TACE治疗转移性肝癌使肝脏局部的化疗药物浓度高于静脉化疗, 注入肿瘤滋养动脉的栓塞剂不仅能栓塞肿瘤血管, 而且缓慢释放化疗药物, 提高局部治疗效果, 减少化疗药物毒副反应, 尤其适合于多血供的肝转移肿瘤, 但单纯TACE不能完全阻断肿瘤的血供, 仅使20%-30%肿瘤组织完全坏死, 肿瘤组织局部的缺血、缺氧可刺激血管内皮生长因子的分泌增加, 促进新生血管的形成, 主要与门静脉参与肿瘤周边血管、肿瘤内动静脉瘘/吻合支和肿瘤组织脱落阻塞肝血窦使门静脉血流反流营养肿瘤细胞有关降低栓塞化疗的效果, 导致单纯TACE难以有效根治转移性肝癌的重要原因[89-91]. 单纯PMCT治疗肿瘤直径>2 cm, 肿瘤数目超过3个, 肿瘤位于大血管、邻近胃肠胆囊和膈顶的复发或转移性肝癌, 易出现消融不完全致周边残留癌细胞再次复发[92]. 因此当肿瘤缩小到一定程度时, 有必要联合消融技术、放疗、全身化疗、靶向药物等其他局部或全身治疗协同作用, 以求达到肿瘤组织的完全灭活, 延长生存时间. TACE治疗可使肿瘤部分坏死缩小后再行射频消融治疗, 使得消融范围尽可能完全覆盖肿瘤组织, 达到完全损毁肿瘤的目的, 而且有利于对PRFA术前未能发现子灶和CT/MRI漏诊的病灶进行治疗, 从而减少术后的复发和转移[93]. 郭晓光等[94]用替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗胃癌术后转移性肝癌, 肿瘤完全消融率为89.74%、肿瘤局部复发率11.54%, 显著高于TACE单纯治疗(67.78%、24.44%). 李金鹏等[95]应用格列卫联合TACE治疗胃肠间质瘤肝转移, 结果发现TACE联合靶向药物格列卫治疗后, 患者中位生存期2.10年, 1、2、3年的生存率分别为84.2%、73.7%、47.4%, 明显优于单纯TACE治疗患者, 中位生存期1.72年, 1、2、3年生存率分别为69.2%、53.8%和19.2%, 显示出TACE联合靶向药物治疗的协同增效作用. 张崇高等[96]应用TACE联合微波消融(PMCT)治疗转移性肝癌, 肿瘤完全坏死率为83.33%, 1、3年生存率分别为88.89%、50%, 显著优于手术切除(74.60%、44.90%)和单纯TACE(71.80% 、20.40%)以及单纯局部消融(54%、14%)、静脉化疗(33.33%、0). 周春泽等[97]选择性PVE联合TACE治疗转移性肝癌, 利用TACE和PVE完全阻断肿瘤血供和杀灭微小癌栓的作用, 能够有效的控制和缩小肝转移肿瘤, 与单纯TACE相比, 显著改善转移性肝癌患者累积生存率, 不增加并发症, 是治疗无法手术切除转移性肝转癌安全有效的选择. TACE联合体部伽玛刀放疗转移性肝癌的疗效明显优于单纯TACE或单纯放疗, 3年总生存率为86.7%, 优于手术切除(50%), 表明TACE联合体部伽玛刀放疗具有协同增效作用[98]. 由于目前单一治疗方法很难治愈转移性肝癌, 依据肿瘤和患者具体情况选择化疗联合局部消融、放疗、分子靶向药物等治疗, 是减少肿瘤残留和再复发, 提高转移性肝癌治疗效果的关键.

4 结论

转移性肝癌的治疗主要包括手术切除、局部微创消融治疗、化疗、放疗、分子靶向药物、免疫等方法, 如何合理选择这些治疗方法更好地用于转移性肝癌的治

疗, 必须遵循个体化的治疗原则, 联合肿瘤外科、肿瘤内科、影像诊断科、放射治疗科以及介入治疗科医师成立多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT), 使不同科室的医师在同一时间了解患者的全部资料, 在会诊和讨论中促进不同学科之间的交流, 通过MDT制定出合理的个体化综合治疗方案, 使患者最大程度获益, 改善患者生存质量, 延长生存期. 近年来随着三维影像成像技术在肝胆外科领域的应用, 为转移性肝癌手术风险评估和肿瘤切除方案的制定, 提供了精准的客观证据, 而且各种先进的能量平台和介入技术的不断研发和应用, 拓宽了肝脏肿瘤手术切除的适应证, 提高了手术切除率, 降低术后并发症. 目前各种微创消融技术在转移性肝癌治疗中以创伤小、疗效好的优势被广泛应用于转移性肝癌治疗, 占据重要的临床地位, 我们在临床治疗转移性肝癌时发现, 严格掌握各种治疗指证, 每一种治疗有效率可达到50%以上, 尤其肿瘤热消融治疗有效率达到80%以上, 3年生存期达到50%左右, 对于肿瘤直径5 cm以上, 单一微创治疗方法难以达到完全灭活时, 多种方法联合治疗是提降低肿瘤残留, 高肿瘤治疗效果的重要选择[41]. 分子靶向药物治疗开启了转移性肝癌的转化治疗, 通过精准有效的药物转化治疗, 提高了转移性肝癌II期切除率和疗效, 但是肿瘤的异质性和患者个体差异, 严重影响靶向药物干预靶点精准度, 如血管内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、巨噬细胞或者其他靶细胞, 因此, 需要针对转移性肝癌发生、发展分子机制的深入研究, 明确关键的信号通路和分子靶点, 研发更多高效、特异的分子靶向药物, 造福于更多的转移性肝癌患者.

5 参考文献

1 Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 931-939 [PMID: 18517275 DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[931:MPOCRF]2.0.CO]

2 申丽君, 章真. 放疗在结直肠癌肝转移治疗中的价值. 中国实用外科杂志 2016; 36: 417-419

3 Lin G, Hägerstrand I, Lunderquist A. Portal blood supply of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 53-55 [PMID: 6610332]

4 Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, Choti MA, Hruban RH, Sitzmann JV, Fishman EK. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 91-95 [PMID: 8571914 DOI: 10.2214/ajr.166.1.8571914]

5 李智岗, 黄景香, 李顺宗, 时高峰, 梁国庆, 王红光, 韩捧银, 王琦, 谷铁树. 肝转移瘤的血供. 北京大学学报: 医学版 2008; 40: 146-150

6 徐凡, 郭媛, 吴梅, 吴红珍, 江新青, 孔庆聪. 320层螺旋CT动态增强扫描对影像学表现不典型转移性肝癌的诊断价值. 中华肝脏外科手术学电子杂志 2015; 4: 35-38

7 王萍. B超在诊断转移性肝癌的临床价值. 中国医药指南杂志 2011; 9: 60-61

8 Della Vigna P, Cernigliaro F, Monfardini L, Gandini S, Bellomi M. Contrast-enhanced ultrasonography in the follow-up of patients with hepatic metastases from breast carcinoma. *Radiol Med* 2007; 112: 47-55 [PMID: 17310292]

9 Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010; 257: 674-684 [PMID: 20829538 DOI: 10.1148/radiol.10100729]

10 Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, Ekman M, Niebecker R, Gschwend S, Breuer J, Jönsson L, Kienbaum S. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol* 2009; 19 Suppl 3: S753-S763 [PMID: 19484243 DOI: 10.1007/s00330-009-1432-4]

11 丁莺, 曾蒙苏, 饶圣祥, 陈财忠. 肝细胞特异性对比剂普美显对结直肠癌肝转移的显示能力研究. 影像诊断与介入放射学杂志 2014; 23: 455-460

12 D'souza MM, Sharma R, Mondal A, Jaimini A, Tripathi M, Saw SK, Singh D, Mishra A, Tripathi RP. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 117-125 [PMID: 19057427 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32831ec57b]

13 王洋洋, 王振光 , 李大成, 武凤玉, 刘思敏, 薛伟. 18F-FDG PET/CT诊断原发性肝癌和肝转移瘤的价值. 中国医学影像技术杂志 2015; 31: 77-81

14 Grassetto G, Fornasiero A, Bonciarelli G, Banti E, Rampin L, Marzola MC, Massaro A, Galeotti F, Del Favero G, Pasini F, Minicozzi AM, Al-Nahhas A, Cordiano C, Rubello D. Additional value of FDG-PET/CT in management of "solitary" liver metastases: preliminary results of a prospective multicenter study. *Mol Imaging Biol* 2010; 12: 139-144 [PMID: 19626378 DOI: 10.1007/s11307-009-0249-5]

15 Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006; 11: 58-65 [PMID: 16504962]

16 Donati OF, Hany TF, Reiner CS, von Schulthess GK, Marincek B, Seifert B, Weishaupt D. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2010; 51: 692-699 [PMID: 20395324 DOI: 10.2967/jnumed.109.068510]

17 辛崇尚, 相成, 潘兆随, 杨国才. 肝转移瘤血管造影影像分析及介入治疗. 泰山医学院学报 2011; 32: 750-752

18 Vlachos L, Trakadas S, Gouliamos A, Lazarou S, Mourikis D, Ioannou R, Kalovidouris A, Papavasiliou C. Comparative study between ultrasound, computed tomography, intra-arterial digital subtraction angiography, and magnetic resonance imaging in the differentiation of tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 102-106 [PMID: 2180771]

19 王凤山, 刘永锋. 转移性肝癌的治疗. 世界华人消化杂志 2008; 16: 116-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.02.001]

20 Miyoshi N, Ohue M, Shingai T, Noura S, Sugimura K, Akita H, Gotoh K, Motoori M, Takahashi H, Kishi K, Okami J, Marubashi S, Fujiwara Y, Higashiyama M, Yano M. Clinicopathological characteristics and prognosis of stage IV colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 1093-1098 [PMID: 26623057 DOI: 10.3892/mco.2015.598]

21 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review

and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 283-301 [PMID: 23152705 DOI: 10.2147/CLEP.S34285]
22 Treska V, Skalicky T, Liska V, V Ferda J. Repeated procedures for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1775-1778 [PMID: 18019716]
23 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会, 中国医疗保健国际交流促进会结直肠癌肝转移治疗专业委员会. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2016版). 中华消化外科杂志 2016; 15: 755-767
24 Kassahun WT. Controversies in defining prognostic relevant selection criteria that determine long-term effectiveness of liver resection for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastasis. *Int J Surg* 2015; 24: 85-90 [PMID: 26584959 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.11.002]
25 Parks KR, Kuo YH, Davis JM, O' Brien B, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: a meta-analysis of long-term outcome. *HPB* (Oxford) 2014; 16: 109-118 [PMID: 23672270 DOI: 10.1111/hpb.12117]
26 Felli E, Santoro R, Colasanti M, Vennarecci G, Lepiane P, Ettorre GM. Robotic liver surgery: preliminary experience in a tertiary hepato-biliary unit. *Updates Surg* 2015; 67: 27-32 [PMID: 25750057 DOI: 10.1007/s13304-015-0285-4]
27 Cai XJ, Yang J, Yu H, Liang X, Wang YF, Zhu ZY, Peng SY. Clinical study of laparoscopic versus open hepatectomy for malignant liver tumors. *Surg Endosc* 2008; 22: 2350-2356 [PMID: 18297354 DOI: 10.1007/s00464-008-9789-z]
28 Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009; 250: 849-855 [PMID: 19801934 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bcaf63]
29 Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]
30 Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A, Jawad ZAR, Pai M, Habib NA, Tait P, Frampton AE, Jiao LR. Oncological Outcomes of Major Liver Resection Following Portal Vein Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 3709-3717 [PMID: 27272106 DOI: 10.1245/s10434-016-5264-6]
31 Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-414 [PMID: 22330038 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5]
32 Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 814-821 [PMID: 23188224 DOI: 10.1007/s11605-012-2092-2]
33 Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E, Clavien PA; ALPPS Registry Group. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2014; 260: 829-836; discussion 836-838 [PMID: 25379854 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000947]
34 Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsson AL, Lindell G, Schultz NA, Bjørnbeth BA, Isaksson B, Rizell M, Björnsson B. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018; 267: 833-840 [PMID: 28902669 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002511]
35 Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, Ohta K, Yamaguchi T, Matsubara T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T, Ikari T, Yanagisawa A, Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267-272 [PMID: 11481611 DOI: 10.1053/jhep.2001.26513]
36 Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, Lang H, Klempnauer J, Manns MP, Boeker KH. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-394 [PMID: 11884935]
37 Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 2017; 162: 525-536 [PMID: 28624178 DOI: 10.1016/j.surg.2017.05.006]
38 Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 736-742 [PMID: 29532908 DOI: 10.1002/bjs.10769]
39 翟博, 陈夷, 刘晟, 李晓燕, 盛月红, 吴孟超. 原发性肝癌射频消融后肿瘤残留分析. 中华肝胆外科杂志 2009; 15: 254-261
40 熊奎, 况建荣, 李超. 三维适形技术在射频消融治疗原发性肝癌中的应用. 肿瘤防治研究 2005; 32: 513-515
41 秦建民, 顾新刚, 王之, 吴旸, 倪雷, 赵威, 盖吉钦, 陈腾. 原发性肝癌术后复发或转移性肝癌微创治疗的指征与临床处理. 肝胆外科杂志 2016; 24: 365-369
42 韩浩, 陈敏华, 杨薇, 付颖, 严昆. 肝细胞癌射频消融后局部肿瘤进展多因素分析. 中华超声影像学杂志 2012; 21: 128-132
43 Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, Simo KA, Swan RZ, Sindram D, Martinie JB, Iannitti DA, Bloomston M, Schmidt C, Khabiri H, Shirley LA, Martin RC, Tsai S, Turaga KK, Christians KK, Rilling WS, Gamblin TC.. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 1195-1200 [PMID: 24096760 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000234]
44 刘宏云, 臧歆, 吴建华, 吴炳耀, 张龙新, 田世磊. CT导向下经皮无水酒精消融治疗乏血性肝转移瘤. 中华现代影像学杂志 2005; 2: 845-846
45 王红治, 赵子粼, 罗敏, 萧翊. 超声引导经皮微波消融治疗肝癌的个体化方案及疗效. 现代肿瘤医学杂志 2012; 20: 23380-2340
46 肖越勇, 张欣. 纳米刀消融技术在肝癌中的应用. 肝癌电子杂志 2015; 2: 23-24
47 Lu DS, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation: ready for prime time? *Tech Vasc Interv Radiol* 2013; 16: 277-286 [PMID: 24238383 DOI: 10.1053/j.tvir.2013.08.010]
48 Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013; 12: 233-241 [PMID: 23369152 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500317]
49 冉琳, 陈鹏, 彭勤中. 经皮超声引导下125I粒子植入治疗肝脏肿瘤. 中国超声医学杂志 2010; 26: 520-523
50 Sharma DN, Thulkar S, Sharma S, Gandhi AK, Haresh KP, Gupta S, Rath GK, Julka PK. High-dose-rate interstitial brachytherapy for liver metastases: first study from India. *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5: 70-75 [PMID: 23878550 DOI: 10.5114/jcb.2013.36175]

51 秦建民, 顾新刚, 张敏, 吴旸, 夏寅娟, 王康, 殷佩浩, 李琦, 陈腾. 肝脏实时超声造影在肝癌微波消融治疗中的应用. 肝胆胰外科杂志 2013; 25: 27-30

52 崔红凯, 李奋保, 张铭秋, 王红波, 张海涛, 秦海霞, 杨瑞民. CT引导下冷循环微波刀治疗转移性肝癌的疗效分析. 当代医学杂志 2010; 16: 545-547

53 刘德华, 华阳, 王少雷, 李森, 罗娅红. 肝动脉栓塞化疗与灌注化疗介入治疗结肠癌肝转移瘤的临床研究. 中国全科医学杂志 2006; 9: 211-212

54 陆若飞, 施海辉, 黄桃辉. 经肝动脉灌注化疗栓塞术与单纯肝动脉灌注术对胃癌肝转移瘤的疗效对比. 实用癌症杂志 2015; 3: 63-65

55 淡绪国, 孔玉莲, 王玉, 杨丽, 王让哉, 申明阳. 胃癌肝转移介入治疗效果分析. 中国社区医师杂志 2013; 15: 55

56 孟泽武, 陈燕凌, 朱金海, 韩圣华, 周良艺. 胰腺癌术后肝转移的治疗策略及预后分析. 中华胰腺病杂志 2015; 15: 34-38

57 Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, Mudan S, Brown G, Khan A, Wotherspoon A, Strimpakos AS, Thomas J, Compton S, Chua YJ, Chau I. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011; 22: 2042-2048 [PMID: 21285134 DOI: 10.1093/annonc/mdq714]

58 Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618 [PMID: 25337750 DOI: 10.1056/NEJMoa1403108]

59 Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938 [PMID: 23569301 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308]

60 李红梅, 代晓强. XELOX方案化疗联合微波消融治疗胃癌术后肝转移疗效分析. 临床医学研究与实践杂志 2017; 1: 6-8

61 岳健, 马飞, 张灵小, 李俏, 樊英, 王佳玉, 李青, 张频, 徐兵河. 卡培他滨联合多西他赛或长春瑞滨治疗乳腺癌肝转移的临床观察及疗效分析. 中国肿瘤临床杂志 2013; 40: 1304-1308

62 伍松, 杨志明, 张君莉, 马明坤, 罗道蕴, 莫程陈. 超声引导PMCT联合阿帕替尼治疗转移性肝癌的临床评价. 西南国防医药杂志 2017; 27: 921-924

63 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]

64 张华锋, 赵佳, 刘新颖. 转移性肾细胞癌靶向药物治疗长期疗效观察. 医学研究生报 2015; 28: 737-740

65 Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591 [PMID: 19255313 DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0600]

66 Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 190-197 [PMID: 24982767 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.039]

67 Yin H, Lu K, Qiao WB, Zhang HY, Sun D, You QS. Whole-liver radiotherapy concurrent with chemotherapy as a palliative treatment for colorectal patients with massive and multiple liver metastases: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 1597-1602 [PMID: 24641374]

68 Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1572-1578 [PMID: 19255321 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6329]

69 Antonia SJ, Larkin J, Ascierto PA. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6258-6268 [PMID: 25341541 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1457]

70 Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 8: viii6-viii9 [PMID: 22918931 DOI: 10.1093/annonc/mds256]

71 Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3520-3526 [PMID: 21471425 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3126]

72 Fellner C. Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use. *P T* 2012; 37: 503-530 [PMID: 23066344]

73 Poole RM. Pembrolizumab: first global approval. *Drugs* 2014; 74: 1973-1981 [PMID: 25331768 DOI: 10.1007/s40265-014-0314-5]

74 Raedler LA. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 180-183 [PMID: 26629287]

75 Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, Chiu HJ, Gehrke BJ, Gomez-Broughton C, Kane RC, Kirshner S, Mehrotra N, Ricks TK, Schmiel D, Song P, Zhao P, Zhou Q, Farrell AT, Pazdur R. FDA Approval: Blinatumomab. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4035-4039 [PMID: 26374073 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0612]

76 Coffin R. Interview with Robert Coffin, inventor of T-VEC: the first oncolytic immunotherapy approved for the treatment of cancer. *Immunotherapy* 2016; 8: 103-106 [PMID: 26799112 DOI: 10.2217/imt.15.116]

77 Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013; 342: 1432-1433 [PMID: 24357284 DOI: 10.1126/science.342.6165.1432]

78 Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 227-242 [PMID: 23470321 DOI: 10.1038/nri3405]

79 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010; 236: 219-242 [PMID: 20636820 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x]

80 Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, Rosenblum M, Harview CL, Taube JM, Handley N, Khurana N, Nosrati A, Krummel MF, Tucker A, Sosa EV, Sanchez PJ, Banayan N, Osorio JC, Nguyen-Kim DL, Chang J, Shintaku IP, Boasberg PD, Taylor EJ, Munster PN, Algazi AP, Chmielowski B, Dummer R, Grogan TR, Elashoff D, Hwang J, Goldinger SM, Garon EB, Pierce RH, Daud A. Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2017; 5: 417-424 [PMID: 28411193 DOI: 10.1158/2326-6066]

81 Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13: 25-40 [PMID: 26525683 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.187]

82 Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 2561-2569 [PMID: 28029927 DOI: 10.1056/NEJMoa1610497]

83 Beatty GL, Haas AR, Maus MV, Torigian DA, Soulen MC, Plesa G, Chew A, Zhao Y, Levine BL, Albelda SM, Kalos M, June CH. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 112-120 [PMID: 24579088 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0170]

84 瞿霏霏, 黄伟谦, 张闯, 贾绍昌, 张斌, 徐敏. 树突状细胞疫苗联合射频消融术治疗结直肠癌肝转移临床疗效. 中国肿瘤生物治疗杂志 2016; 23: 73-78

85 Katz SC, Burga RA, McCormack E, Wang LJ, Mooring W, Point GR, Khare PD, Thorn M, Ma Q, Stainken BF, Assanah EO, Davies R, Espat NJ, Junghans RP. Phase I Hepatic Immunotherapy for Metastases Study of Intra-Arterial Chimeric Antigen Receptor-Modified T-cell Therapy for CEA+ Liver Metastases. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3149-3159 [PMID: 25850950 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1421]

86 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9]

87 Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292-1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]

88 何雪琦, 孙力军, 王军业. 动脉化疗栓塞术联合微波消融及静脉化疗治疗消化道肿瘤肝转移临床观察. 济宁医学院学报 2014; 37: 413-415

89 Seki A, Hori S. Transcatheter arterial chemoembolization with docetaxel-loaded microspheres controls heavily pretreated unresectable liver metastases from colorectal cancer: a case study. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 613-616 [PMID: 21249412 DOI: 10.1007/s10147-010-0181-3]

90 Shirai Y, Wakai T, Ohtani T, Sakai Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma metastases to the liver. Does primary tumor location affect its lobar distribution? *Cancer* 1996; 77: 2213-2216 [PMID: 8635086 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77]

91 Liu H, Li D, Yang S, Wu Y, Luo J. Changes of blood supply from portal system after transcatheter arterial chemoembolization in huge hepatocellular carcinoma. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 23: 295-298 [PMID: 10681764]

92 唐裕福, 张怡冰, 罗斌, 王学范, 林琳, 姜晓峰, 梁健. 肿瘤残余在肝癌微波消融治疗后出现的原因及防治. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1075-1080 [DOI: 10.11569/wcjd.v19.i10.1075]

93 Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy with combined angiography and computed tomography assistance for patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1342-1348 [PMID: 11283935]

94 郭晓光, 王虎明. 替吉奥联合TACE序贯肝动脉灌注奥沙利铂治疗转移性肝癌的临床研究. 中国临床研究杂志 2015; 28: 559-562

95 李金鹏, 宋金龙. 甲磺酸伊马替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗胃肠间质瘤肝转移的疗效观察. 疑难病杂志 2012; 11: 430-432

96 张崇高, 王国林, 穆四清. 微波消融联合TACE治疗结肠癌肝转移. 中国介入影像与治疗学杂志 2012; 9: 415-418

97 周春泽, 吕维富, 张行明, 肖景坤, 张正峰, 鲁东. 选择性门静脉栓塞术联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝转移癌的对照研究. 介入放射学杂志 2012; 21: 384-390

98 冯字清, 苏加利, 蔡薇薇, 朱道奇, 杨好. TACE联合体部伽玛刀放疗与手术治疗大肠癌肝转移的疗效比较. 医学临床研究杂志 2017; 34: 166-168

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 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 2018年10月18日; 26(29): 1688-1695

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1688

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

基础研究 BASIC RESEARCH

利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究

宣宁昕, 俞文芹

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

宣宁昕, 药师, 主要从事药学方面基础与临床研究.

作者贡献分布: 此课题由宣宁昕与俞文芹设计; 研究过程由宣宁昕与俞文芹操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宣宁昕提供; 数据分析由宣宁昕与俞文芹完成; 本论文写作由宣宁昕完成.

通讯作者: 宣宁昕, 药师, 310005, 浙江省杭州市莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院西药药剂科. 3154131811@qq.com
电话: 0571-88393564

收稿日期: 2018-08-27
修回日期: 2018-09-12
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-10-18

Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease

Ning-Xin Xuan, Wen-Qin Yu

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

Correspondence to: Ning-Xin Xuan, Pharmacist, Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, 219 Moganshan Road, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. 3154131811@qq.com

Received: 2018-08-27
Revised: 2018-09-12
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To investigate whether liraglutide combined with vitamin E protects against liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and explore the underlying mechanisms.

METHODS

C57BL/6 mice were divided into a control group, an NAFLD model group, a liraglutide treated group, and a liraglutide combined with vitamin E treated group. Peripheral blood samples and liver tissues of mice in each group were collected for biochemical and pathological estimations, respectively. Western blot was applied to detect the phosphorylation level of IRS-1 in liver tissues of mice in each group.

RESULTS

Liraglutide attenuated high fat diet (HFD)-induced weight gain, obesity, hepatocellular ballooning, liver lipid accumulation, and collagen fibril deposition and reduced plasma free fatty acid (FFA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, and insulin levels and homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) value in mice with NAFLD. Western blot analysis showed that liraglutide increased the sensitivity to insulin by activating the IRS-1 signaling pathway in NAFLD mice. Further, vitamin E and liraglutide had a synergistic anti-NAFLD effect.

CONCLUSION

This study reveals that liraglutide combined with vitamin E is an attractive therapeutic strategy for the treatment of NAFLD.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liraglutide; Vitamin E; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance

Xuan NX, Yu WQ. Liraglutide combined with vitamin E alleviates liver injury and insulin resistance in mice with nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1688-1695 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1688.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1688

摘要

目的

探讨利拉鲁肽联合维生素E对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的改善作用和潜在的机制.

方法

C57BL/6小鼠分为对照组, NAFLD小鼠模型组, 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组. 收集各组小鼠血液和肝组织并进行生化和病理检测; 并应用Western blotting检测各组小鼠肝组织IRS-1磷酸化水平.

结果

利拉鲁肽抑制高脂饮食诱导的小鼠体重增加、肥胖、肝细胞肿胀、肝脂质蓄积和胶原纤维沉积、血浆游离脂肪酸、甘油三酯、胆固醇、血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、葡萄糖和胰岛素水平以及胰岛素抵抗稳态模型值. Western blotting结果表明, 利拉鲁肽通过激活IRS-1信号通路增加NAFLD小鼠对胰岛素的敏感性. 此外, 维生素E与利拉鲁肽在抗NAFLD具有协同作用.

结论

本研究揭示利拉鲁肽联合维生素E是治疗NAFLD有吸引力的治疗策略.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 利拉鲁肽; 维生素E; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗

核心提要: 利拉鲁肽联合维生素E在改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤和抑制高脂饮食诱导的肝胰岛素抵抗方面具有协同作用.

宣宁昕, 俞文芹. 利拉鲁肽联合维生素E改善抗非酒精性脂肪肝小鼠肝损伤和胰岛素抵抗的作用及机制研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1688-1695 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1688.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1688

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)指排除饮酒、肝炎病毒等因素, 因代谢异常所致的以肝细胞脂肪变性和脂质蓄积为主要特征的慢性肝疾病. 从全球范围看, NAFLD影响约30%成年人口[1]; 其中, 在欧美等发达国家NAFLD的患病率约25%-30%[2], 虽然我国NAFLD患病率相较西方发达国家低, 但由于近年来人们生活方式和饮食结构的改变, 造成NAFLD的患病率已至15%-20%[3], 尤其以腹型肥胖为特征的人群NAFLD的患病率更是高达75%-100%[4]; 并且, 目前NAFLD已呈现低龄化趋势[5]; 因此, NAFLD已经成为一个世界性公共卫生问题. 目前临床上尚无特效治疗NAFLD的药物, 报道称利拉鲁肽联合维生素E能用于NAFLD的治疗[6], 而关于利拉鲁肽联合维生素E抗NAFLD机制尚未完全清楚, 因此本研究以利拉鲁肽联合维生素E治疗抗NAFLD小鼠, 以寻求其潜在的机制.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 40只6 wk龄SPF级C57BL/6小鼠, 饲养于模拟昼夜交替的22-25 ℃环境中, 标准饮水、饮食.

1.1.2 实验试剂: 利拉鲁肽注射液(诺和力)购自丹麦诺和诺德公司;维生素E购自浙江医药股份有限公司; 小鼠胰岛素ELISA试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司; 小鼠丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、 游离脂肪酸、甘油、乳酸、血糖、总胆固醇和甘油三脂试剂盒均购自南京建成生物工程研究所有限公司; p-IRS-1(Tyr608)、p-IRS-1(Ser307)、 IRS-1抗体购自美国Cell Signaling Technology公司; β-actin抗体购自江苏碧云天生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 NAFLD小鼠模型建立与分组: 40只C57BL/6小鼠, 随机分为对照组, 模型组, 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组, 每组10只小鼠. 对照组采用普通饲料喂养连续喂养12 wk; 模型组采用高脂饲料(60%普通饲料、35%猪油、5%胆固醇)连续喂养12 wk; 利拉鲁肽治疗组、利拉鲁肽联合维生素E治疗组采用高脂饲料连续喂养12, 但在第8周末利拉鲁肽治疗组每只分别灌胃250 mg/kg·d维生素E, 利拉鲁肽联合维生素E治疗组每只灌胃250 mg/kg·d维生素E和腹腔注射0.6 mg/kg·d利拉鲁肽.

1.2.2 体成分测定: 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100g)麻醉小鼠, 在麻醉状态下, 通过微电脑断层扫描(micro-CT, INVEON, Siemens, TN, 美国), 用自带软件计算对体成分和体重进行分析.

1.2.3 代谢测定: 单独安置小鼠于代谢笼24 h, 测量食物

和水的摄入量. 并测量呼吸交换率(RER), 用(VCO_2/VO_2)表示.

1.2.4 肝功能血液生化检测: 喂养结束后, 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉小鼠, 收集小鼠下腔静脉血. 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、甘油(glycerol) 、乳酸(lactate)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三脂(total triglycerides, TG)通过全自动生化分析仪测定; 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)通过ELISA法测定, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = FBG×FINS/22.5. 葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test, GTT) 在喂养高脂饮食12 wk后禁食10 h后, 小鼠体内注射1.5 g葡萄糖/kg后测定; 胰岛素耐受测试(insulin tolerance test, ITT)在非禁食小鼠注射0.5 IU/kg胰岛素后测定.

1.2.5 肝组织TC、TG检测: 喂养结束后, 3%戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)麻醉小鼠, 分离肝组织. 称取100 mg肝组织, 置于1 mL无水乙醇的匀浆介质中, 制备成10%的肝组织匀浆. 4 ℃条件下以12000×g/min离心10 min, 收集上清液. 上清液中TG和TC含量通过全自动生化分析仪测定.

1.2.6 组织切片制备: 取小鼠白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和肝组织, 脱水, 10%的福尔马林固定, 包埋于新鲜的石蜡中.

1.2.7 油红O染色: 取5 μm厚度的小鼠肝组织切片, 经脱蜡水化后, 10%多聚甲醛固定30min, 双蒸水洗涤30 s, 0.05%Triton-100透膜10 min, 60%异丙醇浸泡30 s, 油红O染色30 min, 60%异丙醇漂洗1 min, 显微镜下拍照.

1.2.8 HE染色: 取5 μm厚度肝组织切片, 经脱蜡水化后, 苏木素染色液浸泡 5 min, 双蒸水洗涤1 min后, 1%盐酸酒精分化30 s, 1%$Na_2HPO_4·12H_2O$溶液返蓝1 s, 双蒸水洗涤1 min, 1%伊红染色液浸泡3 min, 酒精梯度脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜下观察并拍片.

1.2.9 Masson染色: 取5 μm厚度肝组织切片, 经脱蜡水化后, Weigert苏木精液染核5 min, Masson丽春红复染5 min, 2%冰醋酸浸洗5 s, 1%磷钼酸水溶液分化2 min, 苯胺蓝染色5 min, 0.2%冰醋酸浸洗10 s, 酒精梯度脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 显微镜下观察并拍片.

1.2.10 Western blot检测: 肝组织匀浆后, 4℃条件下加入裂解液裂解30 min并12000×g/min离心10 min萃取总蛋白质. 蛋白质经BCA蛋白定量后进行SDS-PAGE电泳, 蛋白电转至PVDF膜. PVDF膜加入5%脱脂牛奶室温放置1 h, 加入相应的一抗, 4 ℃孵育过夜, 随后室温加入对应二抗1 h, 化学发光法显色, 曝光于胶片上, 用Image J进行灰度分析.

统计学处理 实验结果录入SPSS17.0统计软件处理, 实验结果采用mean±SD表示, 多组间数据的两两比较采用方差分析后post hoc Tukey's test检验, 以$P<0.05$认定为差异有显著性差异.

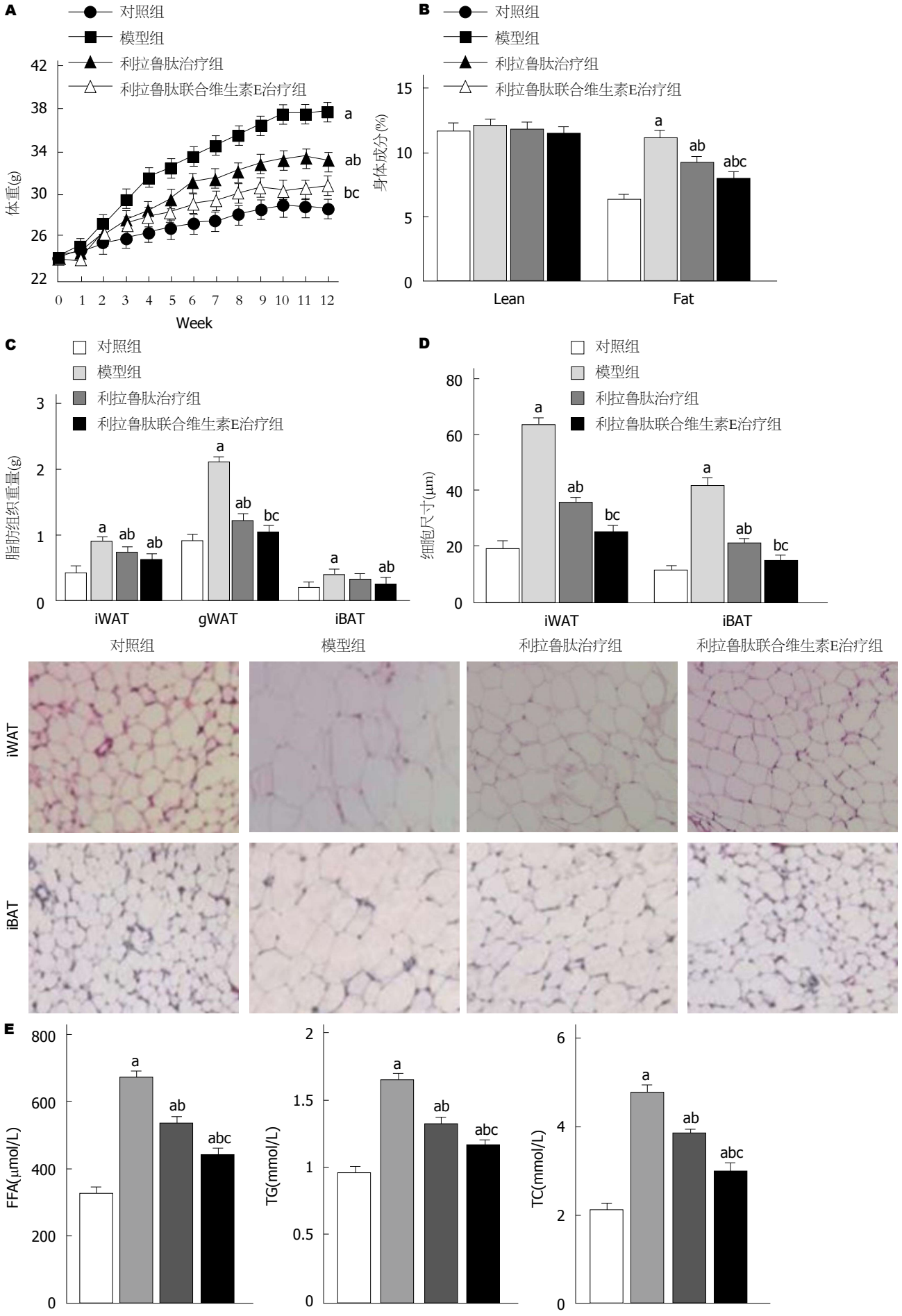
2 结果

2.1 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数变化的影响 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E均能显著抑制NAFLD小鼠体重质量(图1A)和脂肪质量(均$P<0.05$)(图1B); 改善NAFLD小鼠脂肪组织形态和组织学形态(均$P<0.05$), 减少鼠蹊部和肩胛部的脂肪细胞直径(均$P<0.05$)(图1D); 抑制NAFLD小鼠血浆FFA、TG、TC、甘油和乳酸水平(均$P<0.05$)(图1E), 且维生素E与利拉鲁肽具有协同作用(均$P<0.05$). 此外, 利拉鲁肽联合维生素E能抑制鼠蹊部脂肪、性腺部脂肪和肩胛部脂肪质量(均$P<0.05$).

2.2 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠代谢参数变化的影响 对照组相比, 高脂饮食组小鼠食物摄入量的显著降低($P<0.05$); 水摄入量无显著差异(均$P>0.05$); 与对照组相比, 模型组小鼠的RER显著降低($P<0.05$), 与模型组相比, 利拉鲁肽组、利拉鲁肽联合维生素E组小鼠RER显著升高(均$P<0.05$)(图2).

2.3 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤的影响 与对照组相比, 模型组小鼠的肝细胞膨胀、炎性细胞浸润、肝细胞脂滴沉积和胶原纤维的沉积, 与模型组相比, 利拉鲁肽或者利拉鲁肽联合维生素E均能抑制这一现象(图3A). 与对照组相比, 模型组小鼠血浆ALT和AST水平、肝TC和TG水平、小鼠肝指数(肝脏重量与体重之比)均显著升高(均$P<0.05$), 与模型组相比, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E组以上指标均明显降低(均$P<0.05$)(图3B), 且维生素E与利拉鲁肽对高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤起的保护作用具有协同作用($P<0.05$)(图3).

2.4 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的肝胰岛素抵抗的影响 与对照组相比, 模型组小鼠空腹血糖、胰岛素和HOMA-IR值明显升高(均$P<0.05$); 与模型组相比, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E治疗后以上指标均明显降低(均$P<0.05$)(图4A). GTT和ITT结果暗示, 利拉鲁肽组或利拉鲁肽联合维生素E组小鼠能清除葡萄糖或者胰岛素造成的血浆葡萄糖后葡萄糖(图4B和C). 另外, 本实验发现维生素E与利拉鲁肽在改善血清清除和提高胰岛素敏感性方面具有协同作用.


A
对照组
模型组
利拉鲁肽治疗组
利拉鲁肽联合维生素E治疗组
体重(g)
Week
a
ab
bc
B
身体成分(%)
Lean
Fat
abc
C
脂肪组织重量(g)
iWAT
gWAT
iBAT
D
细胞尺寸(μm)
对照组
模型组
利拉鲁肽治疗组
利拉鲁肽联合维生素E治疗组
E
FFA(μmol/L)
TG(mmol/L)
TC(mmol/L)

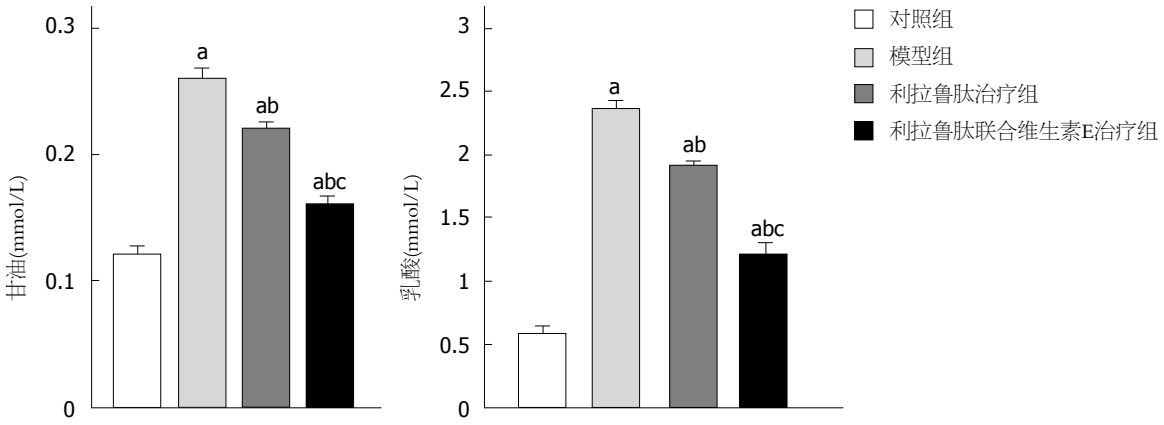


图 1　利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数的影响. 各组小鼠分别喂养12 wk, A: 体重变化; B: 身体成分组成变化; C: 脂肪成分变化; D: 蹊部白色脂肪和肩胛部褐色脂肪HE染色, 并计算脂肪细胞平均直径; E: 生化检测血清FFA、TG、TC、甘油和乳酸水平(n = 10, [a]P<0.05, 与对照组比较; [b]P<0.05,与模型组比较; [c]P<0.05,与利拉鲁肽组比较). iWAT:蹊部白色脂肪; gWAT: 性腺部白色脂肪; iBAT: 肩胛部褐色脂肪; FFA: 游离脂肪酸; TC: 胆固醇; TG: 甘油三脂.

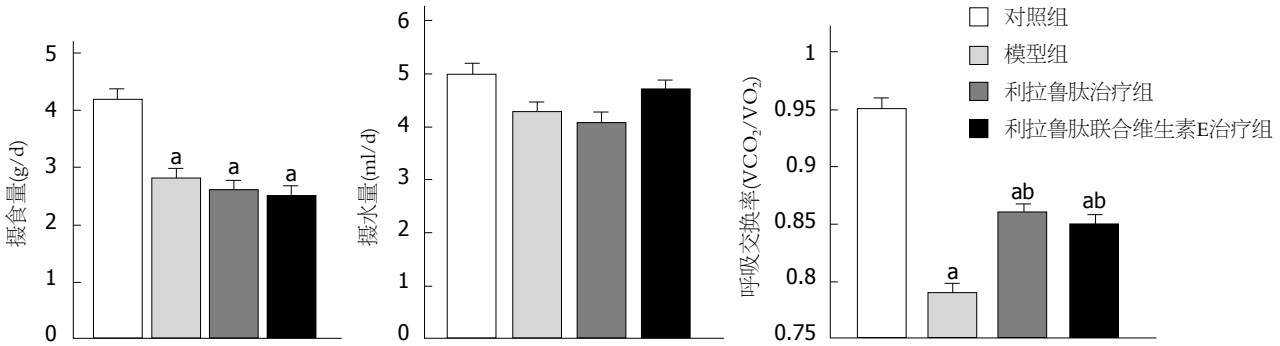
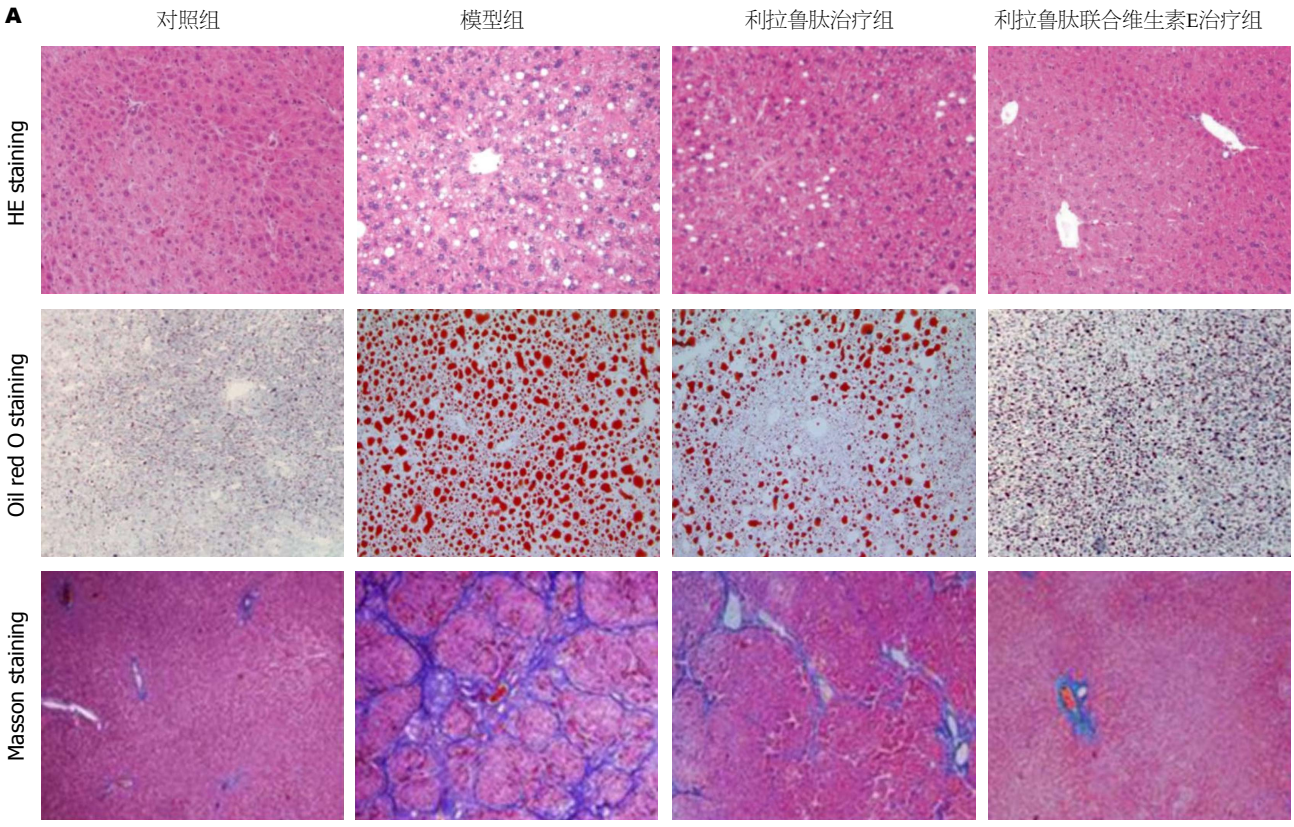


图 2　利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的小鼠代谢参数(摄食量、摄水量、呼吸交换率)变化的影响. n = 10, [a]P<0.05, 与对照组比较; [b]P<0.05, 与模型组比较.



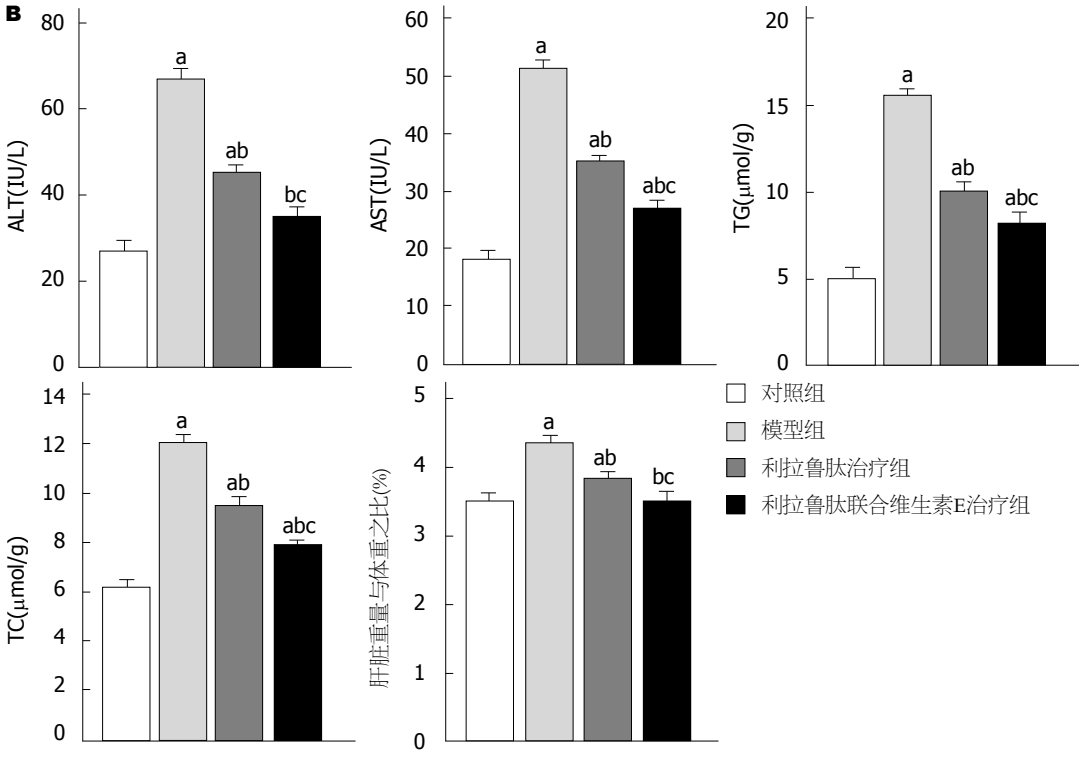


图 3　利拉鲁肽联合维生素E改善高脂饮食诱导的小鼠的肝损伤. A: 小鼠肝组织切片HE染色、油红O染色和Masson染色; B: 血清血清丙氨酸氨基转移酶、血清天门冬氨酸氨基转移酶、肝组织甘油三脂、肝组织甘油三脂和肝指数(肝脏重量与体重之比)检测(n = 5, ^{a}P<0.05, 与对照组比较; ^{b}P<0.05, 与模型组比较; ^{c}P<0.05, 与利拉鲁肽组比较).

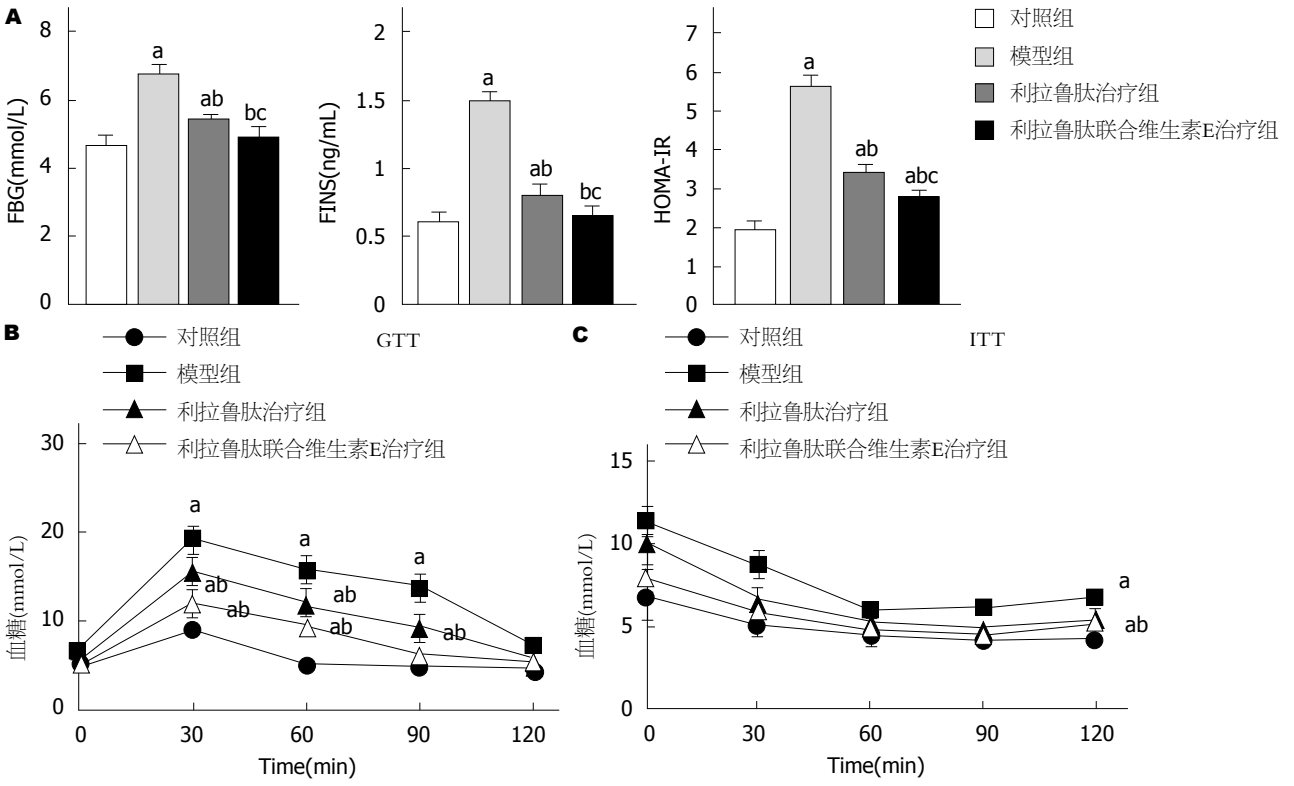


图 4　利拉鲁肽联合维生素E抑制高脂饮食诱导的胰岛素抵抗. A: 空腹血糖、胰岛素和稳态模型评估小鼠的IR值; B: 糖耐量试验; C: 胰岛素耐量试验(n = 5, ^{a}P<0.05, 与对照组比较; ^{b}P<0.05, 与模型组比较; ^{c}P<0.05, 与利拉鲁肽组比较).

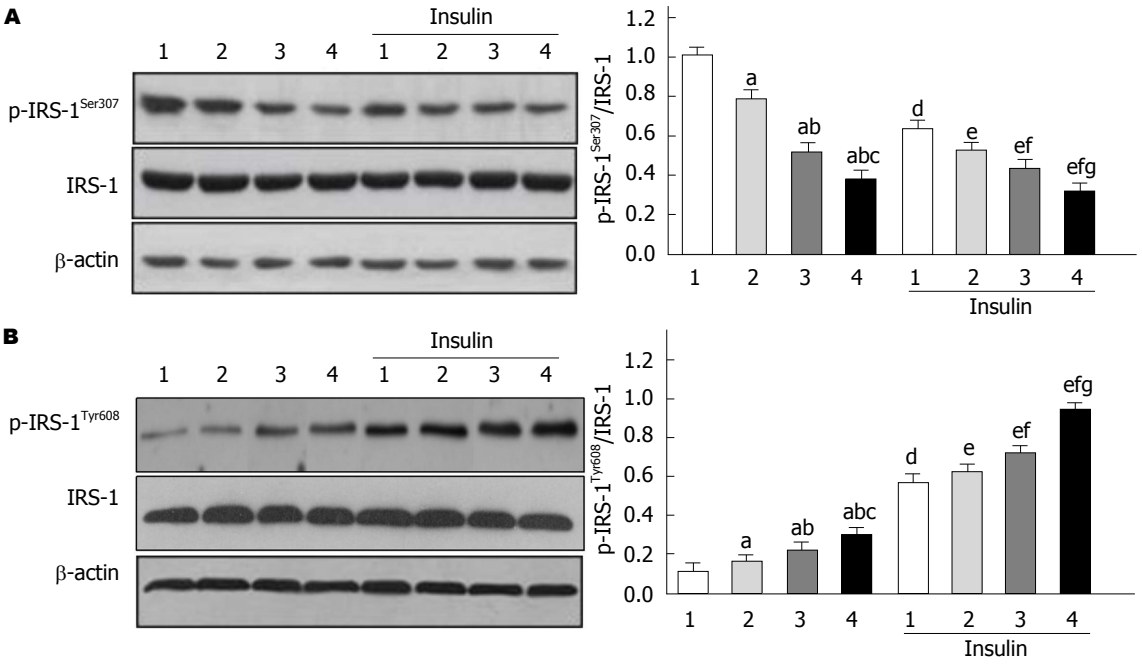


图 5　利拉鲁肽联合维生素E激活肝胰岛素信号通路. A: 在基础条件下, 对小鼠肝内注射胰岛素(1.0 U/kg 15 min)后的IRS-1(Ser307)表达; B: 在基础条件下, 对小鼠肝内注射胰岛素(1.0 U/kg 15 min)后的IRS-1(Tyr608)表达(n = 5, ^{a}P<0.05, 与对照组比较; ^{b}P<0.05, 与模型组比较; ^{c}P<0.05,与利拉鲁肽组比较; ^{d}P<0.05, 与对照组比较; ^{e}P<0.05, 与对照+胰岛素组比较; ^{f}P<0.05, 与模型+胰岛素组比较; ^{g}P<0.05, 与利拉鲁肽+胰岛素组比较)(1: 对照组; 2: 模型组; 3: 利拉鲁肽组; 4: 利拉鲁肽联合维生素E组).

2.5 利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的肝胰岛素信号通路的影响 Western blotting显示(图5), 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E治疗的高脂饮食小鼠激活了胰岛素信号, 表现为IRS-1(Tyr608)磷酸化激活(P<0.05)以及IRS-1(Ser307)磷酸化减少(P<0.05); 且, 腹腔注射胰岛素显著诱导胰岛素信号激活(P<0.05), 利拉鲁肽或者利拉鲁肽联合维生素E治疗后进一步增强(P<0.05). 另外, 维生素E与利拉鲁肽在胰岛素信号激活方面具有协同效应.

3 讨论

NAFLD主要由胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)诱发的以肝脏脂质蓄积为特征的肝细胞炎症和应激性肝损伤[4,7], 且通常伴发腹型肥胖、高血脂等[4,8]. 本研究发现, 利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E能抑制高脂饮食小鼠肥胖, 原因可能是利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E抑制高脂饮食诱导脂肪生成与加快脂肪燃烧相关.

目前较为成熟NAFLD的发病机制是“二次打击”学说. 第一次打击主要由胰岛素抵抗造成肝脂质沉积[9], 第二次打击主要由氧化应激和脂质过氧化引起的肝细胞的脂质炎症反应、细胞损伤、坏死和纤维化[10]. 众多文献表明[11,12], TC与TG的异常升高有助于NAFLD的进展. 高脂饮食促进血液中游离FFA增多, 过量循环FFA使得 TG、TC和脂肪酸合成增多[13], 且FFA高水平可引起胰岛素抵抗, 使肝脏脂质代谢紊乱, 最终导致肝脂质沉积[14]. 另外, FFA水平过高, 会造成过量氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成, 随之引起的脂质过氧化反应和内质网应激反应, 造成肝脏损伤[15]. 在本研究中, 模型组小鼠FFA、TG、TC、脂肪酸、血糖、胰岛素和HOMA-IR值升高, 而利拉鲁肽或利拉鲁肽联合维生素E能抑制以上指标. 利拉鲁肽为胰高血糖素样肽-1类似物, 可通过抑制TG、TC和氧化低密度脂蛋白的合成从而改善肝脏的脂质代谢[16]. 而维生素E与利拉鲁肽之所以具有协同作用, 原因可能为维生素E作为抗氧化剂在联合抗NAFLD的过程中抑制ROS生成和减轻脂质过氧化反应和内质网应激反应, 缓解的脂质过氧化反应和内质网应激反应会减轻肝损伤促使功能恢复, 最终反馈调控肝细胞脂质代谢, 造成更低水平的FFA、TG、TC、脂肪酸、血糖、胰岛素和HOMA-IR值, 最终抑制NAFLD.

总之, 拉鲁肽联合维生素E在治疗NAFLD具有协同作用, 其机制可能与抑制脂质过氧化反应和内质网应激反应, 减轻肝损伤和抑制胰岛素抵抗相关.

文章亮点

实验背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个世界性公共卫生问题, 严重威胁着人类生命健康. 近些年其发病率呈现逐年上升趋势, 且发病年龄也呈低龄化趋势.

实验动机

目前尚有治疗NAFLD的特效药物. 目前, 临床上有使用利拉鲁肽联合维生素E治疗NAFLD. 但关于利拉鲁肽联合维生素E治疗NAFLD的机制尚未清楚.

实验目标

研究利拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠的肥胖、肝损伤和胰岛素抵抗的治疗作用和分析其机制.

实验方法

采用高脂饮食建立NAFLD小鼠模型, 应用体成分测定、代谢测定、血液和肝组织生化和病理检测观察利拉鲁肽联合维生素E对NAFLD小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤参数、肝胰岛素抵抗参数的改善作用以及应用Western blot检测肝组织胰岛素信号通路评估其相关机制.

实验结果

利拉鲁肽联合维生素E在改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖参数、代谢参数、肝损伤和肝胰岛素抵抗方面具有协同作用.

实验结论

利拉鲁肽联合维生素E在改善NAFLD小鼠肝损伤和胰岛素抵抗具有协同作用, 本研究结果为利拉鲁肽联合维生素E用于治疗NAFLD提供实验依据.

展望前景

本研究发现拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠减轻肝损伤和抑制胰岛素抵抗具有协同作用. 未来将进一步研究拉鲁肽联合维生素E对高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝脂代谢和内质网应激反应的影响, 为利拉鲁肽联合维生素E用于治疗NAFLD提供更多的实验依据.

4 参考文献

1 Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 627-636 [PMID: 23958599 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.149]

2 Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein CO, Brunt EM, Kleiner DE, McCullough AJ, Sanyal AJ, Diehl AM, Lavine JE, Chalasani N, Kowdley KV; NASH Clinical Research Network. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 913-924 [PMID: 20648476 DOI: 10.1002/hep.23784]

3 Ofosu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 288-295 [PMID: 29720854 DOI: 10.20524/aog.2018.0240]

4 Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical Predictors of Early Onset Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Young Children with Obesity. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e122 [PMID: 29651819 DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e122]

5 Hartmann P, Schnabl B. Risk factors for progression of and treatment options for NAFLD in children. *Clin Liver Dis* (Hoboken) 2018; 11: 11-15 [PMID: 29629177 DOI: 10.1002/cld.685]

6 Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Clin Med Insights Ther* 2016; 8: 75-84 [PMID: 28670148]

7 Yan H, Gao YQ, Zhang Y, Wang H, Liu GS, Lei JY. Chlorogenic acid alleviates autophagy and insulin resistance by suppressing JNK pathway in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Biosci* 2018; 43: 287-294 [PMID: 29872017 DOI: 10.1007/s12038-018-9746-5]

8 Zhao ZY, Liu D, Cao WJ, Sun M, Song MS, Wang W, Wang YX. Association between IgG N-glycans and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Han Chinese. *Biomed Environ Sci* 2018; 31: 454-458 [PMID: 30025558 DOI: 10.3967/bes2018.059]

9 Guo CH, Chen WL, Liao CH, Huang K, Chen PY, Yang CP. Effects of Chinese Medicinal Formula BNG-1 on Phosphodiesterase 3B Expression, Hepatic Steatosis, and Insulin Resistance in High Fat Diet-induced NAFLD Mice. *Int J Med Sci* 2018; 15: 1194-1202 [PMID: 30123057 DOI: 10.7150/ijms.26941]

10 Tilg H, Moschen AR, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016; 64: 955-965 [PMID: 26773297 DOI: 10.1002/hep.28456]

11 Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med* 2017; 23: 804-814 [PMID: 28697184 DOI: 10.1038/nm.4350]

12 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]

13 Staehr P, Hother-Nielsen O, Landau BR, Chandramouli V, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Effects of free fatty acids per se on glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *Diabetes* 2003; 52: 260-267 [PMID: 12540595 DOI: 10.2337/diabetes.52.2.260]

14 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]

15 Wu W, Hu X, Zhou X, Klenotic PA, Zhou Q, Lin Z. Myeloid deficiency of CCN3 exacerbates liver injury in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease. *J Cell Commun Signal* 2018; 12: 389-399 [PMID: 29214510 DOI: 10.1007/s12079-017-0432-4]

16 Zhao XY, Zhang LL, Suolang QZ, Yang GY, Li L, Li SB, Chen WW. Liraglutide protects against nonalcoholic fatty liver disease in ApoE knockout mice with high-fat diet and silenced Acrp30 by increasing AMPK. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2014; 22: 849-853 [PMID: 25531383 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.11.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

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 2018年10月18日; 26(29): 1696-1700

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1696

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值

陈 杰, 梅桂丽, 黄 浩

陈杰, 梅桂丽, 浙江萧山医院放射科 浙江省杭州市 311200

黄浩, 浙江省肿瘤医院放射科 浙江省杭州市 310015

陈杰, 技师, 主要从事医学影像学研究工作.

作者贡献分布: 课题由陈杰设计; 研究过程由陈杰、梅桂丽及黄浩共同完成; 试剂由陈杰与梅桂丽提供; 数据分析及论文写作由陈杰完成.

通讯作者: 陈杰, 技师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院放射科. redtree1312@163.com
电话: 0571-83865858

收稿日期: 2018-08-17
修回日期: 2018-09-10
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-10-18

Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma

Jie Chen, Gui-Li Mei, Hao Huang

Jie Chen, Gui-Li Mei, Department of Radiology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Hao Huang, Department of Radiology, Zhejiang Tumor Hospital, Hangzhou 310015, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Jie Chen, Technician, Department of Radiology, Zhejiang Xiaoshan Hospital, 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. redtree1312@163.com

Received: 2018-08-17
Revised: 2018-09-10
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To evaluate the value of spectral computed tomography (CT) quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS

Sixty patients with HCC confirmed by postoperative pathology at Zhejiang Xiaoshan Hospital were selected for this study. According to postoperative pathologic findings, they were divided into a microvascular invasion group (38 cases) and a non-microvascular invasion group (27 cases). All cases underwent upper abdominal contrast enhanced spectral CT scan before operation. The iodine-based images were obtained in the arterial phase and venous phase. The iodine content (IC) of tumors and the IC of the abdominal aorta in each phase were measured and recorded. The normalized iodine concentration ratios (NIC) in each phase were calculated. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic performance.

RESULTS

The IC and NIC of the microvascular invasion group in the arterial phase were significantly higher than those of the non-microvascular invasion group ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that diagnostic performance of NIC in the arterial phase was highest (AUC = 0.889, cut-off value = 0.2225, sensitivity = 83.80%, and specificity = 82.10%).

CONCLUSION

Spectral CT can quantitatively analyze the characteristics of quantitative iodine parameters of HCC, which reflect the state of microcirculation perfusion of HCC to a certain degree, thus providing a new imaging method for noninvasive preoperative evaluation of microvascular invasion of HCC.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Computed tomography; Spectral computed tomography; Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion

Chen J, Mei GL, Huang H. Value of spectral CT quantitative iodine parameters in judging microvascular invasion of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1696-1700 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1696.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1696

摘要

目的

探讨能谱计算机体层成像(computed tomography, CT)碘定量参数判定肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)微血管侵犯的应用价值.

方法

选取浙江萧山医院收治并经术后病理证实的65例HCC患者进行研究, 根据术后病理结果分为: 微血管侵犯组(38例)和无微血管侵犯组(27例). 所有研究对象均于术前接受上腹部能谱CT增强扫描, 获得动脉期及静脉期碘基图, 测量并记录各期病灶碘浓度和腹主动脉碘浓度, 计算各期病灶标准化碘浓度, 并运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析其诊断效能.

结果

微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均$P<0.05$); ROC曲线显示, 以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯的诊断效能最大, AUC = 0.889, 取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%.

结论

能谱CT可定量分析HCC碘定量参数特征, 从一定角度反映其微循环灌注情况, 可为术前无创评估HCC微血管侵犯提供一种全新的影像学方法.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 计算机体层成像; 能谱计算机体层成像; 肝细胞癌; 微血管侵犯

核心提要: 运用能谱计算机体层成像定量分析肝细胞癌碘定量参数特征, 以期为术前无创性评估肝细胞癌微血管侵犯提供一种全新的影像学方法.

陈杰, 梅桂丽, 黄浩. 能谱CT碘定量参数判定肝细胞癌微血管侵犯的应用价值. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1696-1700 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1696.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1696

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种较为常见的肝脏恶性肿瘤, 在我国具有较高发病率, 其死亡率仅次于肺癌[1]. 目前, 对于HCC临床上常采用根治性切除术进行治疗, 但其远期治疗效果并不理想, 易发生复发, 不利于预后, 而HCC微血管侵犯是影响患者预后的重要危险因素, 已成为评估患者预后的一项独立指标[2]. 因此, 术前准确评估HCC是否发生微血管侵犯对于指导治疗及评估预后有着重要临床意义. 近年来, 能谱计算机体层成像(computed tomography, CT)作为一项全新的多参数功能成像技术, 能为肿瘤的临床综合诊断提供更丰富更全面的功能学信息[3]. 本研究旨在运用能谱CT定量分析HCC碘定量参数特征, 进而判定其微血管侵犯情况, 以期为临床治疗及预后评估提供有价值的参考.

1 材料和方法

1.1 *材料* 回顾性收集2016-07/2018-06期间, 浙江萧山医院收治并经术后病理证实的65例HCC患者进行研究, 其中男46例, 女19例, 年龄28-71岁, 平均年龄51.63岁±9.07岁. 纳入标准: (1)均为单发病灶; (2)术前未曾接受过任何治疗; (3)能谱CT增强扫描后一周内进行手术治疗; (4)影像学检查未见明显静脉癌栓及转移现象; (5)术后病理标本未见肉眼血管内癌栓; (6)患者均知情同意, 并签署知情同意书. 排除标准: (1)肝硬化或同时合并门静脉高压者; (2)图像不清晰者.

1.2 *方法* 使用GE Discovery 750 HD CT进行上腹部增强扫描检查. 嘱患者禁食8 h, 并于检查前10 min口服1000 mL温开水. 扫描参数设置: 扫描范围为膈顶-双肾下极, 扫描层厚为5 mm, 旋转速率为0.5 s/r, 管电流为600 mAs, 螺距为0.984, 重建层厚为0.625 mm. 首先行上腹部CT平扫, 然后行增强扫描. 使用高压注射器, 以4.0-5.0 mL/s速率, 经肘部静脉注射300 mg/mL碘佛醇(剂量1.0 mL/kg), 继而用40 mL盐水冲管. 动脉期扫描设定为监测阈值达100 Hu时进行自动触发扫描, 静脉期扫描设定为动脉期扫描后30 s.

由两名高年资且经验丰富的放射科医师进行图像分析, 存在意见分歧时两医师共同商讨以达成一致结果(放射科医师被屏蔽手术和病理结果, 进行盲法研究). 启动ADW4.5工作站并导入原始数据进行分析评估, 获得动脉期和静脉期碘基图. 选取感兴趣区应大于1/2病灶面积, 不同时相所选取感兴趣区位置、形状、大小应保持一致. 分别测定并记录各期病灶碘浓度和腹主动脉碘浓度(与病灶处于同一层面, 置感兴趣区于腹主动脉断面, 至少覆盖80%的断面面积), 计算获得相应各期的标准化碘浓度(标准化碘浓度 = 病灶碘浓度/腹主动脉

表 1　一般资料比较

分组	病灶数目(个)	性别(男/女)	年龄(岁)	病灶最大径(cm)	腹水(例)
微血管侵犯组	38	26/12	51.11 ± 9.00	2.46 ± 0.89	6/32
无微血管侵犯组	27	20/7	52.37 ± 9.29	2.61 ± 0.98	3/24
χ^2值或t值		0.244	−0.551	−0.633	0.290
P值		0.621	0.583	0.529	0.590

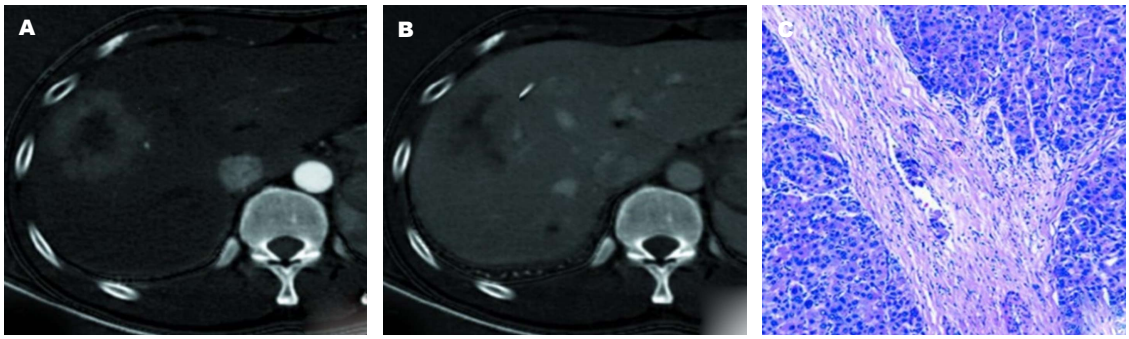


图 1　肝细胞癌能谱计算机体层成像及病理. A: 动脉期碘基图显示肝细胞癌病灶碘浓度较周围正常组织明显增加; B: 静脉期碘基图显示肝细胞癌病灶碘浓度减低; C: 术后病理标本HE染色(×200)显示癌栓成团聚集于微小静脉内.

碘浓度). 数据均重复测量3次, 以平均值为最终取值.

微血管侵犯病理学标准: 术后病理标本采用HE染色法, 按照Hyung标准[4]进行微血管侵犯判定. 阳性定义为; 以镜下肿瘤周围肝组织中微小静脉(包膜小静脉、门静脉分支以及中央静脉等)内可见成团癌栓, 平滑肌层或血管内皮层中可见癌细胞, 而肉眼未见肿瘤侵犯血管; 反之定义为阴性.

统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析. 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用t检验, 计数资料以(%)表示, 组间比较采用χ^2检验. 以术后病理结果作为金标准, 对差异显著的碘定量参数采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行诊断效能分析. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 术后病理结果 术后病理结果显示65例患者均为HCC患者, 且均为单发病灶, 其中有微血管侵犯病灶共计38个, 无微血管侵犯病灶共计27个. 两组间性别、年龄、病灶最大径、腹水等一般资料比较, 差异均无明显统计学意义(均P>0.05). 见表1.

2.2 组间各时相碘定量参数比较 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均P<0.05); 微血管侵犯组病灶静脉期碘浓度、标准化碘浓度与无微血管侵犯组比较, 差异均无统计学意义(均P>0.05). 见图1和表2.

2.3 ROC曲线分析碘定量参数的诊断效能 ROC曲线显示, 以动脉期碘浓度和标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时, ROC曲线下面积(area under curve, AUC)均>0.5, 其中以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时的AUC最大(AUC = 0.889), 其诊断效能较优, 取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%. 见图2和表3.

3 讨论

HCC微血管侵犯是导致其发生肝内转移、术后复发以及预后不良的重要危险因素之一[5]. 早期准确判定其是否存在微血管侵犯, 并制定相应治疗方案, 及时给予干预, 对于提高临床疗效以及改善患者预后有着重要指导意义. 目前, 临床仍主要依赖于术后病理学检查进行HCC微血管侵犯评估. 由于病理学检查难以为HCC微血管侵犯提供术前无创性评估. 因此, 寻找一种能于术前准确预测HCC微血管侵犯的无创性方法有着重要意义. 近几年, 随着影像技术的不断发展, 能谱CT可根据不同物质所具有的吸收特性进行物质分离, 而借助其特有的物质分离技术, 能为肿瘤的综合诊断提供一种多参数的功能成像手段, 可为临床诊断提供多种定量参数信息, 从而进一步提高诊断准确性[6]. 在能谱CT的物质分离中碘和水是主要基物质对, 而能谱CT对肿瘤组织中的碘浓度尤为敏感, 测量其碘浓度变化可间接反映其内部微循环灌注情况[7]. 本研究结果中, 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组, 差异均有统计学意义(均P<0.05), 而微血管侵犯组病灶静脉期碘浓度、标准化碘浓度与无微血管侵犯组比较,

表 2　碘定量参数比较

分组	动脉期碘浓度(mg/mL)	静脉期碘浓度(mg/mL)	动脉期标准化碘浓度	静脉期标准化碘浓度
微血管侵犯组	2.54 ± 0.73	1.80 ± 0.52	0.26 ± 0.066	0.51 ± 0.09
无微血管侵犯组	1.76 ± 0.49	1.69 ± 0.38	0.19 ± 0.04	0.48 ± 0.08
*t*值	4.818	0.934	5.414	1.280
*P*值	0.000	0.354	0.000	0.205

表 3　碘定量参数诊断效能

碘定量参数	AUC	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
动脉期碘浓度(mg/mL)	0.863	2.2750	73.70	85.20	0.777–0.949
动脉期标准化碘浓度	0.889	0.2225	83.80	82.10	0.812–0.966

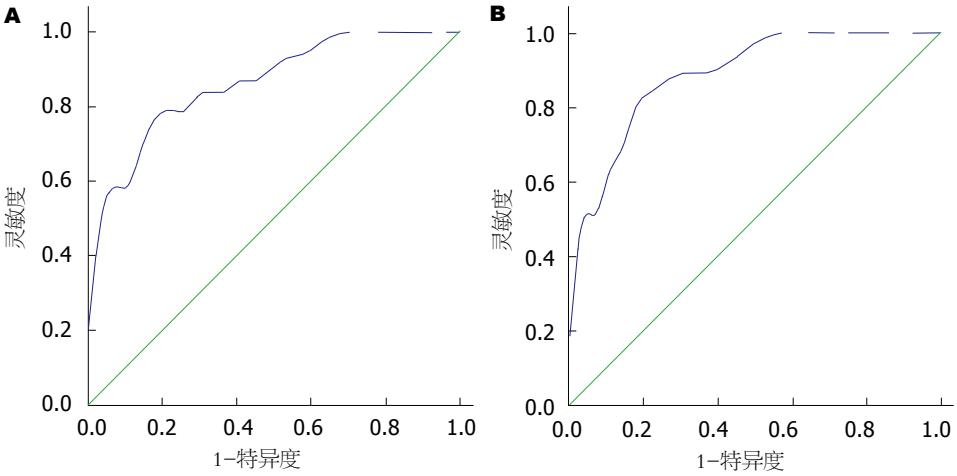


图 2　碘定量参数ROC曲线. A: 动脉期碘浓度的ROC曲线, AUC = 0.863; B: 标准化碘浓度的ROC曲线, AUC = 0.889.

差异均无统计学意义(均*P*>0.05), 提示HCC微循环灌注与其微血管侵犯情况密切相关, 而运用能谱CT对HCC微血管侵犯进行评估具有可行性. 其中能谱CT的碘定量参数中动脉期碘浓度、标准化碘浓度有助于HCC微血管侵犯情况的术前无创性评估. HCC发生发展过程中, 其血供特点不断发生变化, 主要表现为门脉供血比例不断下降, 而动脉供血比例不断增加; 同时由于血管内皮生长因子异常表达, 大量幼稚非配对微血管异常增生, 致使病灶微血管密度明显增加; 微小血管内皮细胞异常增殖、内皮细胞结构不完整以及窦上皮毛细血管化, 致使大量新生微小血管的通透性明显增加[8]. 上述变化是HCC发生浸润转移的病理学基础. 微血管侵犯是HCC汲取营养物质的重要途径之一[9], 是HCC进展恶化的生物学行为表现. 当HCC发生微血管侵犯时, 其微血管密度及微血管通透性将进一步增加, 导致增强后病灶碘浓度明显增加. 因此, 运用能谱CT定量分析HCC的碘浓度变化, 一方面反映了病灶微循环灌注情况; 另一方面反映了病灶汲取营养物质情况[10]. 另外, 由于单纯碘浓度可能会受到心脏循环个体差异、对比剂浓度以及剂量等因素影响, 故以腹主动脉碘浓度作为参照, 获得同一时相的标准化碘浓度, 以减少上述因素可能造成的干扰及误差, 以使研究结果更客观可靠[11].

ROC曲线结果显示, 以动脉期碘浓度和标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯时, AUC均>0.5, 且动脉期标准化碘浓度的AUC(0.889)＞动脉期碘浓度的AUC(0.863), 提示该两项能谱CT的碘定量参数在评估HCC微血管侵犯方面均具有良好的诊断效能, 而动脉期标准化碘浓度的诊断效能优于动脉期碘浓度. 动脉期标准化碘浓度取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%, 进一步提示以标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯具有较高的临床应用价值.

总之, 能谱CT可定量分析HCC碘定量参数特征, 能从一定角度反映其微循环灌注情况, 可为术前无创性评估HCC微血管侵犯提供一种全新有效的影像学方法, 具

有一定的临床应用价值.

文章亮点

实验背景

在我国肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种较为常见的恶性肿瘤, 目前临床主要依赖术后病理检查评估HCC微血管侵犯, 而本研究运用能谱计算机体层成像(computed tomography, CT)评估HCC微血管侵犯情况, 为临床术前早期诊治提供参考.

实验动机

本篇论文研究运用能谱CT定量分析HCC碘定量参数特征, 以期为术前无创性评估HCC微血管侵犯提供影像学依据, 这有助于指导治疗及评估预后.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨能谱CT碘定量参数判定HCC微血管侵犯的应用价值. 研究发现; HCC发生微血管侵犯时动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显增高. 这可为临床早期无创性评估HCC微血管侵犯提供参考依据.

实验方法

本篇论文为达到目标采用能谱CT. 该影像学技术能借助其特有的物质分离技术进行物质分离, 为肿瘤的综合诊断提供一种多参数的功能成像手段.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标. 研究结果显示, 微血管侵犯组病灶动脉期碘浓度、标准化碘浓度明显高于无微血管侵犯组(P<0.05). 以动脉期标准化碘浓度判定HCC微血管侵犯的诊断效能最大, AUC = 0.889, 取临界值 = 0.2225, 灵敏度 = 83.80%, 特异度 = 82.10%. 该研究结果说明能谱CT有助于术前无创性评估HCC微血管侵犯情况.

实验结论

运用能谱CT碘定量参数有助于无创性评估HCC微血管侵犯状态. HCC微血管侵犯状态与能谱CT碘定量参数具有密切关系. HCC发生微血管侵犯时, 其动脉期碘浓度、标准化碘浓度可增高. 动脉期标准化碘浓度具有较优的诊断效能. 能谱CT有助于术前无创性评估HCC微血管侵犯情况, 能反映其微循环灌注情况并为临床诊疗提供有价值的参考.

展望前景

对碘定量参数进行测定时应选取清晰图像进行, 以减少误差. 能谱CT其它定量参数评估HCC微血管侵犯的应用价值. 能谱CT结合其它影像学方法对HCC微血管侵犯进行综合评估.

4 参考文献

1 邱栾, 张欣悦, 李建雄. 肝细胞癌治疗现状及展望. 解放军医学院学报 2017; 38: 886-889 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.09.022]

2 唐涛, 廖锐, 李静, 杜成友. 肝细胞癌患者根治性切除术后的预后因素分析. 中华外科杂志 2016; 54: 439-443 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.010]

3 Estrera AL. The artery of Adamkiewicz: More interesting than practical? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 129-130 [PMID: 26364061 DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.028]

4 Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 562-567 [PMID: 12095972 DOI: 10.1007/BF02573893]

5 曹国良, 蔡庆, 李幼安, 张起帆, 周杰. 肝细胞癌微血管侵犯的危险因素分析及预后. 中华消化外科杂志 2017; 16: 1048-1052 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.013]

6 Goodsitt MM, Shenoy A, Shen J, Howard D, Schipper MJ, Wilderman S, Christodoulou E, Chun SY, Dewaraja YK. Evaluation of dual energy quantitative CT for determining the spatial distributions of red marrow and bone for dosimetry in internal emitter radiation therapy. *Med Phys* 2014; 41: 051901 [PMID: 24784380 DOI: 10.1118/1.4870378]

7 贾永军, 贺太平. 宝石能谱CT临床应用及研究进展. 实用放射学杂志 2016; 32: 799-801 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2016.05.036]

8 Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-260 [PMID: 14987573 DOI: 10.1016/S0168-8278(13)60643-1]

9 Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1002-1009 [PMID: 24254204 DOI: 10.1245/s10434-013-3376-9]

10 王宝玲, 周连新. 螺旋CT、能谱CT和MRI诊断原发性肝癌的临床价值比较. 实用肝脏病杂志 2016; 19: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.04.020]

11 方天琦, 陈奕宇, 宾果, 朱姝华, 陈汉威, 陈诗慧, 黄炳升. 能谱CT在肝癌中的研究进展. 国际医学放射学杂志 2017; 40: 165-169 [DOI: 10.19300/j.2017.Z4260]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

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 2018年10月18日; 26(29): 1701-1706

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1701

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

临床研究 CLINICAL RESEARCH

综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍, 天津市人民医院肿瘤科 天津市 300121

黑维琛, 主管护师, 主要从事肿瘤临床护理研究.

作者贡献分布: 本课题由马淑珍与黑维琛设计; 研究过程由黑维琛与姜翠杰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由马淑珍提供; 数据分析由黑维琛与姜翠杰完成; 本论文写作由黑维琛完成.

通讯作者: 黑维琛, 主管护师, 300121, 天津市红桥区芥园道190号, 天津市人民医院肿瘤科. 2797238626@qq.com
电话: 022-87729595

收稿日期: 2018-08-11
修回日期: 2018-09-12
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-10-18

Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy

Wei-Chen Hei, Cui-Jie Jiang, Shu-Zhen Ma

Wei-Chen Hei, Cui-Jie Jiang, Shu-Zhen Ma, Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121,China

Correspondence to: Wei-Chen Hei, Nurse-in-Charge, Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, 190 Jieyuan Road, Hongqiao District, Tianjin 300121, China. 2797238626@qq.com

Received: 2018-08-11
Revised: 2018-09-12
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To evaluate the effect of clinical comprehensive nursing intervention on the quality of life and adverse reactions in patients with colorectal cancer (CRC) undergoing intraperitoneal chemotherapy, in order to provide new ideas for the establishment of new clinical care models.

METHODS

One hundred and thirteen postoperative CRC patients with ascites were selected from January 2016 to January 2017 and randomly divided into either a control group (56 cases) or an experimental group (57 cases). Both groups were given routine nursing intervention measures, and the experimental group was additionally given comprehensive nursing intervention. Pain was assessed using the visual analog scale (VAS). Anxiety was evaluated using the anxiety self-rating scale before and after intervention, and the quality of life was assessed using the SF-36 scale. A questionnaire was administered to compare the satisfaction with nursing care in the two groups.

RESULTS

Before nursing intervention, there was no significant difference in the distribution of patient age, gender, educational level, or ascites between the two groups ($P > 0.05$). After the implementation of comprehensive nursing intervention, the anxiety scores were significantly lower in the experimental group than in the control group in different postoperative periods ($P < 0.05$), VAS pain score of patients in the experimental group was also significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$), and the scores of all dimensions of the SF-36 scale were significantly higher in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). In terms of satisfaction with nursing care, the experimental group was significantly superior to the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Comprehensive nursing intervention can reduce the occurrence of adverse reactions and improve the quality of life in patients undergoing intraperitoneal

chemotherapy for CRC.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; Intraperitoneal chemotherapy; Adverse reactions; Comprehensive nursing strategy; Quality of life

Hei WC, Jiang CJ, Ma SZ. Effect of comprehensive nursing strategy on adverse reactions in patients with colorectal cancer on peritoneal infusion chemotherapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1701-1706 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1701.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1701

摘要

目的

探讨临床综合护理策略干预对结直肠癌(colorectal cancer, CRC)术后行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的影响, 为临床新型护理模式的建立提供新思路.

方法

选取2016-01/2017-01就诊于天津市人民医院的113例CRC术后患者, 充分考虑对照组和实验组组间可比性, 本研究除综合护理策略外, 尽量保持所有患者临床治疗手段和肿瘤科常规护理基本一致, 根据患者入院编号进行随机分组, 将113例病例分成对照组(56例)和实验组(57例). 其中给予对照组肿瘤科常规护理干预措施, 在肿瘤科常规护理基础上实验组给予综合护理策略干预, 住院期间追踪观察并做好详细记录. 采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)对患者疼痛情况进行评定; 焦虑自评量表评估患者干预前后焦虑情况; 生命质量量表SF-36用于评估两组患者实施干预前后生活质量的差异; 给予护理满意度调查表, 就两组患者对护理工作的满意程度进行评定比较.

结果

综合护理策略干预前, 两组患者年龄, 性别, 文化程度和腹水性质组间分布无明显差别, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 术后不同时间段两组焦虑评分比较, 实验组均显著低于对照组($P<0.05$); 实施综合护理策略干预后, 与对照组相比, 实验组患者VAS疼痛评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$). SF-36评估表结果显示, 相比于对照组, 实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 两组患者在护理满意度方面比较, 实验组显著优于对照组($P<0.05$).

结论

综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴癌性腹水行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生, 对于提升术后患者生活质量具有重要意义.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; 腹腔灌注化疗; 不良反应; 综合护理策略; 生活质量

核心提要: 基于肿瘤科常规护理基础上实验组给予患者综合护理干预(如饮食干预等), 充分保证患者依从性和实验可比性, 追踪观察并做好详细记录. 为结直肠癌术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者探索新型护理模式提供新思路.

黑维琛, 姜翠杰, 马淑珍. 综合护理策略对结直肠癌腹腔灌注化疗患者不良反应的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1701-1706 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1701.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1701

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见的恶性肿瘤之一, 发病率居肿瘤顺位第三, 也是全球癌症相关的第四大死亡原因, 五年生存率不足40%[1]. 根据流行病学调查结果显示, CRC的发生存在明显的东西方地域差异[2,3]. 近年来, 随着经济水平推动下膳食结构的变化, 我国CRC发生率呈逐年递增[4]. 治疗手段首选手术治疗, 化疗和放疗为辅. 基于术后不良反应, 越来越多的研究发现临床护理干预对于提高患者的生活质量具有重要作用[5,6]. 因此, 给予CRC术后腹腔灌注化疗不良反应患者积极的临床药物辅助治疗同时, 加强综合护理策略干预, 有助于患者取得较好疗效, 为临床新型护理模式建立, 促进患者生命质量提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 取天津市人民医院2016-01/2017-01收治的113例CRC手术治疗的患者, 根据《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》辅助化疗标准, 本研究选择CRC术后癌性腹水患者作为研究对象纳入研究[7]. 纳入标准: 研究调查目的和意义通过宣讲方式告知患者, 本院进行手术切除术患者; 明确知晓化疗副反应并自愿接受治疗者; 均为术后合并癌性腹水者; 自愿签署知情同意书者. 排除标准: 合并重要脏器器质性病变者; 化疗出现严重排斥现象者; 1-4 ℃骨髓抑制者. 按照患者入院时间依次编号, 再根据随机数字表法将113例CRC手术治疗的患者按是否给予综合护理策略随机分成对照组和实验组, 两组病例数分别为对照组(56例)和实验组(57例), 给予实验组综合护理策略干预外, 其他临床治疗手段和肿瘤科

常规护理方案均与对照组保持一致, 保证组间具有可比性, 对研究对象总体具有代表性.

1.2 方法

1.2.1 对照组: 临床医护人员对于常规护理方式进行规范化培训, 给予常规护理, 给予基础支持护理、疼痛护理, 定期测量生命体征, 定期给药换药, 必要时给予生命体征监护, 化疗过程中须做好液体外渗护理.

1.2.2 实验组: 给予综合护理干预: (1)临床医护人员规范化培训: 临床医护人员对于常规护理方式与对照组进行相同规范化培训后, 成立综合护理干预小组, 所有护理人员均接受综合护理培训, 熟悉掌握心理、饮食、运动、并发症等各方面的护理及预见性护理方式[8]. (2)心理干预策略: 挑选具有心理学知识储备的护理人员, 悉心观察患者心理、情绪波动状况, 及时与患者本人或家属进行沟通对话, 通过焦虑自评量表了解患者心理障碍来源, 通过讲解CRC腹腔灌注化疗的相关知识, 增进患者与医护人员互信, 将患者具体病情进行详细告知, 防止患者因未知及怀疑导致的恐惧心理. 责任护士应多关心患者, 耐心解答, 告诉患者化疗药物的毒副作用及针对性处理措施, 提高患者的心理准备及接受能力, 使患者树立与疾病斗争的信心, 积极配合治疗. (3)饮食干预策略: CRC术后患者由专业营养师及临床医师根据患者个体状况结合《结直肠患者营养治疗指南》给予个体化膳食方案, 护理人员对饮食方案进行详细一对一解释并指导, 确保患者日常饮食中纤维素、蛋白质及微量营养元素的合理足量摄取. 食欲减退者须联合患者家属, 通过语言鼓励、腹部顺时针按摩等方式促进患者进食. (4)运动干预策略: 护理人员应考虑患者实际情况, 根据患者身体状况制定个体化标准运动方案, 鼓励并陪伴患者室外散步、爬楼梯、太极等活动, 护理人员须根据患者耐受情况进行活动时间及强度的调整, 达到促进肠蠕动、预防肠黏连、下肢静脉血栓等不良并发症的目的. (5)胃肠道反应护理策略: 胃肠道反应是腹腔灌注化疗患者常见的不良反应之一, 护理人员应该在给予饮食指导基础上, 根据患者血常规生化检测结果, 严格遵医嘱给予静脉营养等对症支持治疗, 及时有效的补充患者电解质, 做好预见性口腔护理干预, 如漱口液含漱保持口腔清洁, 防止产生口腔黏膜溃疡. 另外, 护理指导患者采用中药辅助防制胃肠道不良反应, 指导患者家属进行中药方剂的煎煮, 并督促患者温服, 保证药效. (6)腹痛护理策略: 腹痛是化疗常见副反应, 因化疗药物的刺激性较强导致, 同时还与灌注速度相关, 护理人员须密切观察患者腹腔灌注化疗过程中病情变化情况, 每小时监测生命体征, 充分根据疼痛量表评估患者耐受能力灵活调整灌注速度, 在上级医师指导下规范性开展[9]. 腹痛严重者可给予局部热敷、腹部按摩等方式缓解疼痛. (7)骨髓抑制反应护理策略: 骨髓抑制是常见不良反应, 会影响患者机体免疫功能, 增加院内感染的风险. 遵医嘱应用促进血细胞生成药物, 如粒细胞集落刺激因子等, 并观察疗效. 必要时输入新鲜血、成分血, 如输入全血、白细胞、红细胞或血小板等; 白细胞特别是粒细胞下降时, 感染的概率将增加, 病室内严格限制访视人员及时间, 要采取保护性隔离措施, 避免交叉感染, 病人在层流病房或单间接受治疗; 减少探视, 尤其感冒者禁止探视. 注意保持口腔、肛周及会阴部清洁, 预防感染. 严密监测体温, 预防性给予抗生素, 必要时做血培养. 血小板低时应注意预防出血, 协助其做好生活护理. 嘱病人少运动、缓慢活动, 避免磕碰. 密切观察出血症状, 包括消化道出血, 如病人主诉头痛、恶心, 出现意识模糊等症状应考虑颅内出血可能, 如有腹痛、黑便等应考虑消化道出血的危险, 及时汇报给医生并给予相应的处理. 避免服用阿司匹林等含乙酰水杨酸类药物, 注意监测出血、凝血时间. 如出血, 病人会自觉疲乏, 嘱其多休息, 避免增加腹压的动作, 注意通便和镇咳; 减少黏膜损伤的机会: 进软食, 禁止掏鼻挖耳等行为, 禁止刷牙, 用口腔护理代替. 女性患者在月经期间应注意出血的量和持续时间. 基于常规的病房紫外线灯进行消毒外, 实验组患者接触家属应该接受负责实验组护士的严格培训, 如: 护理人员讲解手卫生的意义; 正确示范手卫生操作方法; 讲解手卫生指征; 督查依从性; 床旁悬挂速干型手消毒剂, 避免交叉感染等.

1.2.3 评价指标: 采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)对患者疼痛情况进行评定. 焦虑自评量表评估患者干预前后焦虑情况. CRC术后患者生命质量评估体系采用生命质量量表SF-36作为标准. 给予护理满意度调查, 就两组患者对护理工作的满意程度进行评定比较.

统计学处理 全文均采用SPSS 22.0统计软件进行数据统计与分析. 根据收集资料性质分类, 计量资料表示为mean±SD, 两组间综合护理策略干预前后比较采用成组t检验, 采用χ^2检验进行率的比较, 判定$P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 研究对象综合护理策略干预前基本资料比较 采用随机分组的方法将113例CRC手术治疗的患者, 根据给予综合护理策略干预与否分成对照组(56例)和实验组(57例). 根据入院登记表格, 结果显示, 两组患者实施综合护理策略干预前, 年龄, 性别和文化程度组间分布无明显差别, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表1).

2.2 综合护理策略干预后患者焦虑情况比较 研究结果

表 1　两组患者干预前基本资料比较 *n* (%)

类别	对照组	实验组	χ^2值	*P*值
性别				
男	26 (46.43)	28 (49.12)	0.082	0.774
女	30 (53.57)	29 (50.88)		
年龄				
25–45	16 (28.57)	17 (29.82)	0.0722	0.965
46–65	22 (39.29)	23 (40.36)		
≥66	18 (32.14)	17 (29.82)		
文化程度				
小学	13 (23.21)	13 (22.81)	0.095	0.954
中学	15 (26.79)	14 (24.56)		
大学以上	28 (50.00)	30 (52.63)		
腹水性质				
漏出液	31 (55.36)	30 (52.63)	0.195	0.841
渗出液	25 (44.64)	27 (47.37)		

表 2　两组病人护理干预后焦虑自评量表评分(mean ± SD)

分组	*n*	术后第1天	术后第5天	出院日
对照组	56	57.69 ± 3.21	53.41 ± 6.73	52.97 ± 5.34
实验组	57	54.76 ± 4.13	49.95 ± 3.26	47.82 ± 3.69
*t*值		2.143	2.537	2.196
*P*值		0.031	0.017	0.026

表 3　两组患者综合护理策略干预前后疼痛情况(mean ± SD)

分组	治疗前	治疗后	*t*值	*P*值
对照组	6.29 ± 1.51	5.13 ± 1.08	2.063	0.036
实验组	6.35 ± 1.44	3.27 ± 0.69	2.537	0.017
*t*值	2.026	2.187		
*P*值	0.472	0.024		

显示, 在给予CRC腹腔灌注患者采用心理干预策略后, 实验组患者焦虑自评量表评分均显著低于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表2).

2.3 综合护理策略干预后患者疼痛情况比较　研究结果显示, 在给予CRC腹腔灌注患者综合护理策略干预后, 实验组患者VAS评分降低, 显著低于对照组(*P*<0.05)(表3).

2.4 综合护理策略干预后生命质量评分比较　CRC腹腔灌注患者生命质量通过采用生命质量量表SF-36进行评估. 研究结果显示, 相比于对照组, 实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表4).

2.5 两组患者对护理工作的满意度比较: 实验组患者护理满意度为56例(98.25%), 对照组为49例(87.5%), 组间比较χ^2 = 2.475, *P*<0.05, 实验组满意度显著优于对照组(表5).

3 讨论

肿瘤是严重危害人类生命健康、制约社会经济快速发展的一类重大疾病, 其中, CRC是全球常见的恶性肿瘤之一, 发病率居肿瘤发病率的第三, 仅次于肺癌及乳腺癌, 也是全球癌症相关的第四大死亡原因, 给全人类经济和家庭带来沉重负担. 手术是目前CRC首要治疗手段, 但术后结合辅助化疗对于改善病人预后具有重要作用[10,11]. 腹腔灌注化疗已被广泛运用于胃癌, 肝癌和腹膜癌等肿瘤的联合化疗方案中, 其在CRC病人治疗方案中的作用也日益凸显[12,13]. 但是, 腹腔灌注化疗引起的不良反应仍然是肿瘤治疗领域的一大难题, 包括: 胃肠

表 4　两组患者综合护理策略干预后生命质量评分(mean ± SD)

分组	生命力	一般健康状况	肌体疼痛	躯体角色	躯体功能	情感角色	心理健康	社会功能
对照组	57.43 ± 1.45	29.43 ± 0.97	72.86 ± 1.86	50.35 ± 2.03	78.15 ± 1.95	47.62 ± 1.98	68.71 ± 2.42	78.28 ± 1.58
实验组	65.34 ± 0.77	39.12 ± 1.83	63.61 ± 1.46	55.49 ± 1.13	83.22 ± 1.47	57.78 ± 1.66	75.69 ± 2.02	84.16 ± 1.39
*P*值	0.034	0.048	0.035	0.028	0.036	0.042	0.048	0.038

表 5　两组患者护理满意度比较 *n* (%)

分组	满意	基本满意	不满意	总满意度
实验组(n = 57)	44	12	1	56 (98.25)
对照组(n = 56)	21	28	7	49 (87.5)
χ^2				2.475
P				< 0.05

道反应, 腹部疼痛, 骨髓抑制反应等. 这急需医生, 护士, 病人等共同控制化疗过程中患者不良反应的发生. 其中, 护理作为医疗环境中重要组成部分, 研究综合护理策略干预对CRC患者生活质量的影响具有重要的临床意义.

在当今生物-心理-社会新型医学模式背景下, 针对肿瘤患者的护理, 对护理人员提出更高的要求, 除肿瘤科常规护理外, 以心理护理、家庭及社会支持为主的综合护理策略干预显得尤其重要[14]. 并在众多疾病研究中均发现综合护理策略干预有助于提升患者生命质量[15,16]. 本研究与王佩[17]研究相一致, 结果发现,相比于对照组, 两组患者术后不同阶段的焦虑评分比较, 实验组患者均显著低于对照组(P<0.05); 护理干预前两组患者VAS评分比较无显著差异(P>0.05), 护理干预后两组患者VAS评分均显著降低(P<0.05), 实验组评分均显著低于对照组(P<0.05), 主要是因为护理人员通过心理疏导, 健康宣教等措施, 提高了患者对预后的认知, 缓解了负性心理. 本研究也发现, 实验组实施综合护理策略干预后生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组(P<0.05). 分析其原因可能包括如下: 综合护理策略干预不仅给予患者的心理情感上的支撑, 而且通过引导患者培养良好的饮食生活习惯, 增强了患者面对腹腔灌注化疗可能带来的不良反应的认识. 带领以患者为中心的抗击病魔, 促进疾病康复为目的的所有人员共同为患者提供更优的医疗服务. 提高患者与医护人员的配合能力, 最终促进患者的生活质量得到显著提升. 两组患者在护理满意度方面比较, 实验组显著优于对照组(P<0.05). 综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴癌性腹水行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生, 对于提升术后患者生活质量具有重要意义.

目前, 我国护理人员众多, 专业背景参差不齐, 具备扎实专业基础并掌握一定心理学知识背景的综合性护士人才还供不应求. 因此, 针对肿瘤术后化疗所引起的不良反应, 医疗相关部门应该建立和完善相关管理机制的同时, 予优质的综合护理策略干预, 对于提升肿瘤治疗康复效果具有重要价值. 总之, 综合护理策略干预对于发展新型护理模式提供科学依据.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为全球常见的恶性肿瘤之一, 手术仍是目前首要治疗手段, 但是, 术后不良反应的出现依旧是临床亟待改善的问题, 由于肿瘤异质性及其个体差异性存在, 术后结合个体化辅助化疗对于改善病人预后具有重要作用.

实验动机

通过探究临床综合护理策略干预对CRC术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的影响, 为临床新型护理模式的建立和实行提供新的科学依据.

实验目标

采用临床综合护理策略干预(如心理, 运动和饮食干预等), 观察对比CRC术后伴腹水行腹腔灌注化疗不良反应患者生活质量的改善情况.

实验方法

选取本院2016-01/2017-01收治的113例CRC手术治疗的患者, 根据CRC诊疗规范, 将患者随机分组, 计量资料表示为mean±SD, 两组间综合护理策略干预前后比较采

用成组t检验, 采用χ^2检验进行率的比.

实验结果

综合护理策略干预后, 与对照组相比, 实验组患者视觉模拟评分法疼痛评分均显著低于对照组, 生命质量评分的各项指标分值评分均显著高于对照组, 护理满意度方面比较, 实验组显著优于对照组.

实验结论

胃肠道反应护理, 腹痛护理和骨髓抑制反应护理等综合护理策略干预有助于控制CRC术后伴癌性腹水行腹腔灌注化疗患者不良反应的发生.

展望前景

通过针对CRC患者术后化疗不良反应采用综合护理干预策略成功案例为基础, 为医疗相关部门今后建立和完善相关医疗管理机制的同时, 加强倡导医疗单位提供优质的综合护理干预, 为医疗单位发展新型护理模式提供理论支撑.

4 参考文献

1 杨艳, 付益民, 何春梅. 综合护理干预对进展期胃癌或结直肠癌腹腔化疗不良反应的影响. 中国药业 2017; 26: 73-75 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2014.05.015]
2 马海燕, 董春景, 耿小英, 马艳美. 结直肠癌患者围手术期饮食干预对术后康复的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2016; 11: 15-16
3 李展绒, 张永梅. 情志护理对结直肠癌手术患者围手术期应对方式及心境状态的影响. 河北医药 2016; 38: 1105-1107 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2016.07.050]
4 李静, 喻小青. 胃癌术后腹腔热灌注化疗病人的护理. 全科护理 2015; 13: 319-320 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4748.2015.04.016]
5 陈琳, 王冠男. 针对性手术室护理在腹腔镜结直肠癌根治术中的应用效果观察.中国医药指南 2016; 14: 226-227
6 吴雪莲, 邹湘才, 尹雪霞. 舒适护理在恒温腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌并恶性腹水患者中的应用. 护理实践与研究 2017; 14: 69-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2017.03.029]
7 隋慧艳. 舒适护理在腹腔镜直肠癌根治术患者中的应用效果. 国际护理学杂志 2015; 34: 1039-1041 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2015.08.015]
8 石梅梅. 差异化阶段护理模式对结直肠癌手术患者的影响. 齐鲁护理杂志 2016; 22: 82-84 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2016.12.040]
9 章耀鸿, 陈冰, 蔡奕, 陈敬彬, 陈家栋, 刘万珍. 多西他赛与顺铂同步放化疗治疗中晚期食管癌及近期疗效比较. 中国药业 2015; 24: 103-104
10 曾小梅, 赵怡, 邓洪渠. 针对性护理干预在胃癌化疗患者中的应用效果及其对患者短期生活质量的影响评价. 实用临床医药杂志 2015; 19: 32-35 [DOI: 10.7619/jcmp.201504011]
11 熊莉, 赵兴泉. 急诊护理流程优化对急诊患者抢救效率的影响. 现代医药卫生 2016; 32: 3709-3711 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.23.054]
12 张子腾, 孟艳红, 孟纯阳, 马鸣, 胡荣杭. 高聚金葡素联合顺铂治疗肺癌所致胸腔积液45例. 中国药业 2015; 24: 69-70
13 郭宏. 优质护理在胃癌手术患者中的应用价值分析. 现代消化及介入诊疗 2015; 20: 301-302 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.03.048]
14 莫燕霞, 黄妙玲, 莫肖玲, 黎燕芬, 苏妙贞. 腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌患者围手术期的护理研究. 中国实用医药 2018; 13: 157-158 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.06.098]
15 崔霞. 多元化康复护理在结直肠癌手术患者围术期护理中对胰岛素抵抗的影响. 中国医药导报 2016; 13: 171-174
16 曾洋帆. 腹腔镜结直肠癌根治术手术室优质护理配合效果. 当代医学 2016; 22: 119-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.11.080]
17 王佩, 孔德擎, 任静. 综合护理干预对胃癌或结直肠癌腹腔化学治疗患者不良反应及满意度的影响. 实用医技杂志 2018; 25: 454-456 [DOI: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2018.04.062]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

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 2018年10月18日; 26(29): 1707-1716

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1707

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

文献综述 REVIEW

肝内胆管癌的分子靶向治疗进展

奚松阳, 房 栋, 霍介格

奚松阳, 房栋, 镇江市中西医结合医院肿瘤内科 江苏省镇江市 212000

霍介格, 江苏省中西医结合医院肿瘤内科 江苏省南京市 210028

霍介格, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤相关疾病的研究.

基金项目: 江苏省中医药局科技项目, No. YB201843; 江苏大学医学临床科技发展基金项目, No. JLY20160103; 第二批江苏省中医药领军人才项目, No. SLJ0211.

作者贡献分布: 本文由奚松阳与房栋撰写; 霍介格审校与修改.

通讯作者: 霍介格, 教授, 主任医师, 210028, 江苏省南京市红山路十字街100号, 江苏省中西医结合医院肿瘤内科. hjg16688@163.com
电话: 025-85637121

收稿日期: 2018-07-30
修回日期: 2018-08-24
接受日期: 2018-09-06
在线出版日期: 2018-10-18

Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma

Song-Yang Xi, Dong Fang, Jie-Ge Huo

Song-Yang Xi, Dong Fang, Department of Oncology, Zhenjiang Hospital of Chinese Traditional and Western Medicine, Zhenjiang 212000, Jiangsu Province, China

Jie-Ge Huo, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. YB201843; Clinical Medical Science and Technology Development Fund of Jiangsu University, No. JLY20160103; the Leading Talent Project of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province, No. SLJ0211.

Correspondence to: Jie-Ge Huo, Professor, Chief Physician, Department of Oncology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, 100 Shizi Street, Hongshan Road, Nanjing 210028, Jiangsu Province, China. hjg16688@163.com

Received: 2018-07-30
Revised: 2018-08-24
Accepted: 2018-09-06
Published online: 2018-10-18

Abstract

Intrahepatic cholangiocarcinoma is an uncommon malignant tumor with a poor prognosis due to an incomplete understanding of its molecular pathogenesis and a lack of effective treatment. Precision medical planning and cancer genomics can help to understand the molecular pathogenesis of cancer and identify potential therapeutic targets. With the deepening of basic and clinical research, accurate targeted therapy will be able to improve the prognosis and overall survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Molecular targeted therapy; Molecular mechanism research; Clinical research; Precision medicine

Xi SY, Fang D, Huo JG. Progress in molecular targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1707-1716 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1707.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1707

摘要

肝内胆管癌是一类相对少见的恶性肿瘤. 极其不良的预后源于对其分子发病机制认识不足和有效治疗方法的匮乏, 精准医疗计划的提出和癌症基因组学的研究, 有助于对肿瘤分子发病机制深入了解以及发现潜在治疗靶点. 随着基础和临床研究的深入, 精准靶向治疗将能够更好地改善患者预后, 提高总生存率.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝内胆管癌; 分子靶向治疗; 分子机制研究; 临床研究; 精准医学

核心提要: 肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)是一类相对少见的恶性肿瘤. 由于对于其分子发病机制认识不足并且缺乏有效的治疗方法, 肝内iCCA的预后欠佳. 但随着基础和临床研究的深入, 精准靶向治疗将能够更好地改善患者预后, 提高总生存率.

奚松阳, 房栋, 霍介格. 肝内胆管癌的分子靶向治疗进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1707-1716 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1707.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1707

0 引言

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种具有不同胆管细胞分化特征的上皮细胞恶性肿瘤. CCA根据解剖位置可分为肝内CCA(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA), 肝门部CCA(perihilar cholangiocarcinoma, pCCA)和远端CCA(distal cholangiocarcinoma, dCCA). 每种亚型都有独特的流行病学, 生物学, 预后和临床治疗策略. 过去几十年来, 全球CCA尤其是iCCA的发病率有所增加[1]. iCCA在东亚更为常见, 在中国每10万人中有10人发病. iCCA约占所有CCA的10%, 它来自肝实质内的周围胆管, 靠近次级胆管根部. 组织学上, 大多数iCCA属于腺癌. 目前研究发现临床上只有15%患者存在手术切除的可能性, 并且中位生存期往往小于3年[2]. 对于晚期或不可切除的患者, 局部和全身化疗是主要的治疗选择, 但是疗效欠佳. 随着精准医疗计划的提出和大量癌症基因组学的研究, 对肿瘤分子发病机制的了解也不断深入, 发现了大量潜在治疗靶点, 目前国内外正在进行大量关于iCCA分子靶向治疗的临床试验, 这些研究也取得了较为可喜的成果. 本文就iCCA的分子靶向治疗进展作一阐述, 为进一步深入研究提供参考.

1 肝内胆管细胞癌的分子机制研究进展

近年来, 随着二代测序等分子检测技术的日趋完善, 一些研究采用多组学方法对iCCA的基因谱及表达谱进行了分析, 如图1所示, 发现了大量相关的基因改变[3].

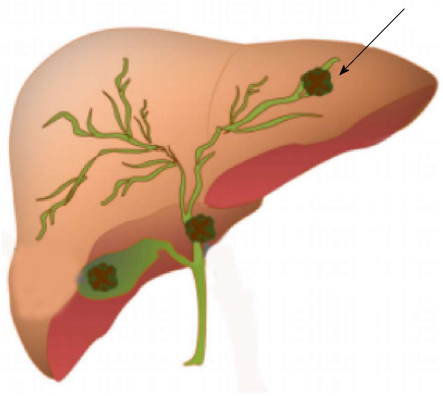
1.1 异柠檬酸脱氢酶基因突变 异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate dehydrogenase, IDH)是参与细胞能量代谢的三羧酸循环中的限速酶, 催化异柠檬酸氧化脱羧转变为α-酮戊二酸(α-Ketoglutarate, α-KG). 针对中国103例ICC患者的肿瘤和对照样本的测序结果显示IDH1/2蛋白的基因热点突变率约占所有iCCA患者的10%-23%, 且相对肝外CCA具有高度特异性[4-6]. 目前研究发现IDH突变导致2-HG水平上调, 促使HIF1α活性增强, DNA及组蛋白处于高甲基化状态, 引起基因组高甲基化修饰的表观遗传改变和细胞的异常分化, 可能是导致iCCA发生发展的原因[7,8].

1.2 成纤维细胞生长因子受体通路 近年来, 越来越多的证据表明成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)是某些癌症的驱动基因, 并且以“细胞自治”的方式维持肿瘤细胞的恶性特征, 通过诱导促有丝分裂和生存信号、促进肿瘤细胞侵袭转移、促进上皮间质转化、促进血管生成及参与肿瘤复发耐药作用作为癌基因参与肿瘤发生发展进程的多重步骤, 但也有研究证实FGFR信号通路在某些肿瘤类型中具有抑制肿瘤的功能[9,10]. Wu等[11]人在2013年率先报道FGFR在iCCA中的表达, 并发现2例FGFR2-BICC1蛋白的异常表达. Nakamura等[12]人对260个胆管癌 (biliary tract cancers, BTCs)患者进行了全面的基因组分析, 发现40%的病例具有靶向基因的改变, 其中FGFR2在iCCA呈现高表达.

1.3 人类表皮生长因子受体 表皮生长因子受体广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面, 对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥重要的作用. 其在肿瘤细胞中呈现过度表达或过度活化, 可促进肿瘤细胞不断增殖, 逃避细胞凋亡, 促使肿瘤的血管生成. 表皮生长因子受体家族中与iCCA关系最为密切的是上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 其在iCCA患者中的大多呈现过表达, 但突变一般较为罕见[13]. EGFR的活化可降低iCCA患者的总体生存, 并可提示其存在淋巴结转移的风险[14].

1.4 RAS/RAF/MEK/MAPK通路 和许多其他癌症一样, RAS/RAF/MEK/MAPK通路在CCA中常常表达异常[15]. 该通路可通过与细胞周期调节蛋白(如p53, p16 INK4A, p21 CDKN2A)相互作用调控细胞周期[16], 干预 BCL-2信号传导来逃避细胞凋亡. KRAS不仅在RAS-RAF-MEK-MAPK通路中起着重要作用, 还能影响PI3K/AKT通路, 因此具有特别重要的意义. KRAS基因在iCCA中的突变率为8.6%-24.2%[3], 且其突变与神经浸润、分期晚、预后不良有关[17]. BRAF是KRAS的下游靶点, 也易在iCCA中呈现突变[3]. BRAF突变的频率显示出相当大的地理变异性, 在德国和希腊约有20%的胆管肿瘤患者携带这种突变[18,19], 而在台湾仅有不到1%[20], 甚至在智利为0%[21].

1.5 PI3K/AKT/mTOR通路 PI3K/AKT/mTOR通路几



FGFR1-3 fusions, mutations & amplifications (11%-45%)
TPS3 mutation (2.5%-44.4%)
IDH1/2 mutation (4.9%-36%)
ARID1A mutations (6.9%-36%)
CDKN2A/B loss (5.6%-25.9%)
KRAS mutation (8.6%-24.2%)
MCL1 Amplifications (21%)
SMAD4 mutation (3.9%-16.7%)
MLL3 mutation (14.8%)
BAP1 mutation (13.0%)
PTEN mutation (0.6%-11%)
ARAF mutation (11%)
RNF43 mutation (9.3%)
ROBO2 mutation (9.3%)
GNAS mutation (9.3%)
PIK3CA mutations (3%-9%)
BRAF mutations (3%-7.1%)
ERBB3 amplification (7%)
MET amplification (2%-7%)
NRAS mutation (1.5%-7%)
CDK6 mutation (7%)
ERBB3 mutation (7%)
PEG3 mutation (5.6%)
XIRP mutation (5.6%)
RB1 mutation (5.0%)
MET mutation (4.7%)
BRCA1/2 mutation (4%)
NF1 mutation (4%)
TSC1 mutation (4%)
RADIL mutation (3.7%)
NDC80 mutation (3.7%)
PCDHA13 mutation (3.7%)
LAMA2 mutation (3.7%)
EGFR mutation (1.5%-2%)
CTNNB1 mutation (0.6%)

图 1　肝内胆管癌的基因改变.

乎在一半的恶性肿瘤中表现出过度活性, 其中就包括iCCA[14]. 和RAS-RAF-MEK通路一样, 该通路受EGF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肝细胞生长因子及受体的影响. 该通路可通过激活BCL-2并阻断caspase-9活性, 保护肿瘤细胞免于凋亡. 该途径还能促进细胞周期的进展和血管生成[22], 还有研究发现PI3K/AKT/mTOR通路参与调节基质金属蛋白酶的产生, 这在局部侵袭中起着重要作用[14]. 对101例iCCA的研究显示p-AKT1和p-mTOR的异常表达均与良性预后相关[23].

1.6 Wnt/β-catenin通路 Wnt/β-catenin通路参与了细胞侵袭和迁移的调控. 在15%iCCA的患者中, β-catenin呈现细胞核高表达细胞膜低表达[24]. Wnt通路激活与CCA异种移植肿瘤模型中的化疗耐药和转移扩散相关[25], 并且Wnt通路抑制剂可逆转细胞系中的化疗耐药[26]. 在泰国血吸虫相关CCA的突变全基因组测序研究中发现Wnt通路中RNF43基因存在9.3%的突变[27,28].

1.7 HGF/c-MET通路 c-MET被认为是侵袭性生长的关键调节基因, HGF与其受体c-MET的相互作用激活其他通路的表达, 如MAPK, PI3K/AKT和STAT等[29]. MET在iCCA中呈4-7%过表达[3], 在一些研究中已经将MET的过度表达与EGFR家族成员的过表达联系在一起[30], 并且发现HGF在iCCA迁移和侵袭中起着重要作用[31].

1.8 Hedgehog通路 研究发现在iCCA中存在Hedgehog通路相关基因的表达[32], 并且发现通过抑制Hedgehog通路在小鼠CCA异体移植瘤中的表达可抑制上皮间质转化和减少肿瘤体积[33], 表明这一通路可作为一个潜在的治疗新靶点.

1.9 炎症相关通路 炎症是iCCA发病机制中的关键因素之一. 炎性细胞因子IL-6由肿瘤细胞以自分泌或旁分泌方式响应炎症刺激而分泌, 并可影响相关癌基因的表达[13]. JAK/STAT信号的激活在iCCA占50%, 并可影响超过70%的iCCA炎症亚型[34]. IL-6与gp130受体的结合可触发受体二聚化, 导致gp130相关的JAK激酶(JAK1, JAK2和TYK2)的激活和随后的STAT3激活, 从而影响肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)介导的细胞凋亡, 诱导细胞生长, 分化和增殖. 此外, IL-6还可增加端粒酶活性, 促进肿瘤逃避衰老, 并参与相关生长因子受体(包括EGFR)的甲基化模式, 以及参与let-7家族miRNA的表达[13].

1.10 血管生成 VEGF作为一种强有力的血管生成刺激因子, 在肿瘤相关性新血管生成中具有重要作用, 它可促进血管内皮的产生, 并引导它们向发育中的血管迁移, 为肿瘤提供氧气和营养物质, 从而促进肿瘤生长和侵袭转移[14]. 研究发现VEGF在iCCA中呈现53%的过表达, 且其表达水平与预后不良相关[13,14].

2　肝内胆管细胞癌的靶向治疗研究进展

近年来, 随着对iCCA分子病理机制认识的深入, 肿瘤生物靶向治疗发展迅速, 临床应用潜力巨大. 生物靶向治疗是针对iCCA的关键致癌靶点(抗原、受体或者基因片段), 在细胞分子水平上设计相应的治疗干预策略. 药物通过体液循环到达瘤区, 特异性结合致癌位点, 诱导肿瘤细胞坏死、凋亡或被免疫细胞吞噬, 同时不会波及肿瘤周围的正常组织细胞. 目前iCCA的分子靶向治疗

的临床研究的开展大部分包含在BTCs中, 较少进行单独的开展, 所以在部分靶向药物临床研究的介绍中以BTCs为整体进行展开(表1).

2.1 IDH基因突变 在Ⅰ期试验中, AG120(IDH1抑制剂, Agios)在具有IDH1突变的晚期实体瘤患者中表现出良好的耐受性(NCT02073994), 未呈现剂量限制性毒性. 贫血是使用AG120最常见的3级不良事件(5%). 在20例晚期iCCA患者中, 1例(5%)获得部分缓解, 11例(55%)患者疾病稳定. 在所有对AG120有反应的患者中观察到循环2-HG水平从99%降至73%, Ki67染色从96%降低至22%[3]. 其他IDH1和IDH2抑制剂最近已进入临床试验(NCT02273739, NCT02381886, NCT02481154), 并正在招募患有iCCA的患者. 最近通过包括17种BTCs在内的一大组癌细胞系的高通量药物筛选的研究发现达沙替尼对于IDH突变的iCCA具有惊人疗效[35]. 此外, 达沙替尼对IDH突变异体种植瘤的治疗中表现出明显的细胞凋亡和肿瘤消退[3]. 达沙替尼在IDH突变型晚期iCCA患者中的试验正在进行中(NCT02428855).

2.2 FGFR通路 最早报道在CCA中使用的FGFR抑制剂是BGJ-398(Infigratinib, Novartis), 其对FGFR2的半数最大抑制浓度(IC50)为1.4 mmol/L. 有34名一线化疗后FGFR异常的晚期CCA患者接受了BGJ-398Ⅱ期临床试验, 其中包括FGFR2融合28例, FGFR2突变2例, FGFR2扩增3例或FGFR3扩增1例(NCT02150967). 研究发现治疗的中位时间为188天, 客观缓解率为22%(全部8例部分缓解的患者均有FGFR2融合)[36]. 与用酪氨酸激酶抑制剂治疗的其他致癌基因引发的肿瘤一样, 获得性耐药限制了一些患者的反应耐受性. Goyal 等首次报道了3例接受BGJ398治疗的FGFR2融合阳性iCCA患者产生临床获得性FGFR抑制剂耐药[37]. 进一步研究发现FGFR2激酶结构域中的多克隆次级突变, 这其中就包括3例患者中都存在的FGFR2 V564F基因突变.

INCC54828(Incyte, NCT02924376)、BAY1163877(Bayer, NCT01976741)以及不可逆FGFR抑制剂TAS-120(Taiho, NCT02052778)等其他选择性FGFR抑制剂目前正处在包括iCCA在内的晚期实体瘤患者的早期阶段试验中[3]. 非选择性多TKIs也可针对FGFR靶点, 其中ponatinib和pazopanib已证明在对化疗产生耐药性的iCCA个别患者中表现出活性[38]. 第三种非选择性TKI ARQ-087(ARQULE, NCT0175920)目前正处在FGFR异常肿瘤包括FGFR2融合阳性的已治疗晚期iCCA患者的Ⅱ期试验中, 其可抑制RET、PDGFR、KIT、Src和FGFR1-3(FGFR2的IC50为0.68 mmol/L). 第一阶段/第二阶段初步试验数据表明用ARQ-087治疗的12例FGFR2融合阳性晚期iCCA患者中有3例有部分反应(疾病控制率为75%)[39]. 目前体外研究正在尝试研发可以克服耐药性的FGFR抑制剂为临床提供新的治疗策略.

2.3 人类表皮生长因子受体 目前几个化疗(化疗药物大部分为吉西他滨和奥沙利铂)联合靶向EGFR的单克隆抗体西妥昔单抗治疗BTCs的试验都处在Ⅱ期临床中[3]. 在一项30例的小规模研究中发现有高肿瘤缓解率(63%)[40], 虽然这个可喜的发现并未在随机Ⅱ期BINGO研究中得到证实, 但其与其他西妥昔单抗联合化疗的Ⅱ期临床研究结果一致[41].

在KRAS野生型晚期BTC患者接受帕尼单抗联合吉西他滨、卡培他滨和奥沙利铂(46例)[42], 吉西他滨和奥沙利铂(31例)[43]治疗的两项独立的Ⅱ期临床试验中, 均达到74%的6 mo PFS和45%的有效率. 但是在使用帕尼单抗联合吉西他滨和依立替康随机治疗BTC患者的Ⅱ期研究发现OS无差异(31名患者中有7名患有KRAS突变)[44]. 目前帕尼单抗联合吉西他滨和奥沙利铂的最大随机Ⅱ期研究(Vecti-BIL研究)显示85名随机患者的生存率无差异[45].

埃罗替尼在不同的研究中显示出不同的结果[3]. 在一项Ⅲ期临床研究中133名患者被随机分配接受吉西他滨和奥沙利铂化疗联合或不联合厄洛替尼, 当所有BTC患者一起分析时, PFS或OS没有差异. 然而, CCA患者似乎确实从化疗加用厄洛替尼后获益, 其中位PFS从3 mo上升至5.9 mo[46], 目前正在进行进一步的临床试验(NCT00832637、NCT00987766). 拉帕替尼目前在两个独立的Ⅱ期临床试验中疗效欠佳[3]. 曲妥珠单抗目前正在开展在胆囊癌中的Ⅱ期临床试验(NCT00478140), 在iCCA中的临床相关研究尚未开展. 阿法替尼已经在Ⅰ期临床试验中显示了在一名CCA患者中具有活性[47], 目前正在进行阿法替尼联合顺铂和吉西他滨治疗BTCs患者的Ⅰ期研究(NCT01679405).

2.4 RAS/RAF/MEK/MAPK通路 司美替尼是MEK抑制剂, 其在治疗转移性CCA的Ⅱ期研究结果显示中位PFS为3.7 mo, 中位总生存期为9.8 mo[48]. 在随后的对晚期CCA的Ib期研究中, 司美替尼、吉西他滨和顺铂的联合治疗可使中位PFS达到6.4 mo[49]. BRAF突变也可发生于CCA(主要在iCCA中), 在8例BRAF V600基因突变CCA中, 口服BRAF抑制剂维罗非尼治疗, 有1例患者取得了疗效[50].

2.5 PI3K/AKT/mTOR通路 MK-2206是AKT的抑制剂, 在8例至少接受过一次全身治疗的晚期BTCs患者的Ⅱ期临床研究中取得的结果是令人失望, 中位数PFS为1.7 mo, 中位OS为3.5 mo[51]. 依维莫司一线Ⅱ期研究显示27例患者中有14例在12 wk内实现肿瘤控制; 其

表 1 靶向药物临床研究

靶点	药物	临床研究号	临床研究
IDH基因	AG120	NCT02073994	Ⅰ期
	达沙替尼	NCT02428855	Ⅱ期
	BGJ-398	NCT02150967	Ⅱ期
	INCC54828	NCT02924376	Ⅱ期
FGFR	BAY1163877	NCT01976741	Ⅰ期
	TAS-120	NCT02052778	Ⅰ期
	ARQ-077	NCT01752920	Ⅱ期
	西妥昔单抗	NCT00552149	Ⅱ期
	帕尼单抗	NCT01308840	Ⅱ期
EGFR	厄洛替尼	NCT00832637	Ⅱ期
		NCT00987766	Ⅰ期
	拉帕替尼	NCT00107536	Ⅱ期
	阿法替尼	NCT01679405	Ⅰ期
RAS/RAF/MEK/MAPK通路	司美替尼	NCT01242605	Ⅰ期
		NCT00553332	Ⅱ期
		NCT02151084	Ⅱ期
PI3K/AKT/mTOR通路	MK-2206	NCT01859182	Ⅱ期
		NCT01425879	Ⅱ期
	依维莫司	NCT00973713	Ⅱ期
	copanlisib	NCT02631590	Ⅱ期
Wnt /β-catenin通路	DKN-01	NCT02375880	Ⅰ期
c-MET、VEGFR2	卡博替尼	NCT01954745	Ⅱ期
HGF/c-MET通路	merestinib	NCT02711553	Ⅱ期
血管生成	贝伐单抗	NCT00361231	Ⅱ期
		NCT00142480	Ⅱ期
	西地尼布	NCT00356889	Ⅱ期
		NCT00939848	Ⅱ期
	索拉非尼	NCT00955721	Ⅱ期
		NCT01093222	Ⅱ期
	厄洛替尼	NCT00661830	Ⅱ期
	舒尼替尼	NCT01093222	Ⅱ期
	凡德他尼	NCT01082809	Ⅱ期
	帕唑帕尼	NCT00753675	Ⅱ期
	瑞格菲尼	NCT01855724	Ⅱ期
		NCT02053376	Ⅱ期
	雷莫芦单抗	NCT02115542	Ⅱ期
ALK和ROS1	ceritinib	NCT02711553	Ⅱ期
	Entrectinib	NCT02374489	Ⅱ期
间皮素	Anetumab ravtansin	NCT02568267	Ⅱ期
CDK4/6	ribociclib	NCT03102320	Ⅰ期
	palbociclib	NCT03065062	Ⅰ期
PARP	niraparib	NCT02022982	Ⅰ期
		NCT03207347	Ⅱ期

中两个实现部分缓解. 中位PFS为6.0 mo、中位OS为9.5 mo[3]. PI3K抑制剂copanlisib(BAY 80-6946)一线化疗联合吉西他滨和顺铂的Ⅱ期临床试验正在进行中(NCT02631590).

2.6 Wnt/β-catenin通路 尽管目前正在开发多种Wnt通路抑制剂, 但是只有少数应用到BTCs中. Eads和他的同事们在BTCs治疗的Ⅰ期临床试验中探讨了经典Wnt/β-catenin通路抑制剂DKN-01联合吉西他滨和顺铂的疗

法是安全的, 并且可能延长了疾病的稳定时间[52].

2.7 HGF/c-MET通路 在晚期CCA患者的Ⅱ期试验中发现卡博替尼对c-MET(IC50 = 1.3 mmol/L)和VEGFR2(IC50 = 0.035 mmol/L)均有较强的活性[53]. 目前正在进行merestinib联合顺铂/吉西他滨一线药物的随机Ⅱ期研究(NCT02711553).

2.8 血管生成 在贝伐单抗联合吉西他滨和奥沙利铂的晚期BTCs Ⅱ期临床试验中发现在两个治疗周期后FDG-PET扫描的标准化摄取值显著降低, 特别是在部分缓解或稳定患者中[54]. 然而, 其6 mo PFS为63%是低于70%的目标率的. 贝伐单抗联合厄洛替尼在12%的患者中获得部分疗效, 51%的患者病情稳定, 中位OS为9.9 mo, 值得注意的是这个方案并没有同步化疗[55].

在随机Ⅱ期安慰剂对照ABC-03研究中, 我们观察到接受顺铂/吉西他滨联合西地尼布组与安慰剂组相比有效率从19%提升到44%, 并且6 mo PFS从61.3%上升至70.5%. 但是该研究并未改善中位PFS, 其原因可能与西地尼布耐受性相对较差相关[56].

其他TKIs抑制VEGF效果不佳. 在索拉非尼单药治疗[57,58]或联合厄洛替尼[59]或顺铂/吉西他滨[60]的Ⅱ临床研究中均未能发现其在BTCs中表现出足够的活性. 最近, 在随机的Ⅱ期安慰剂对照临床研究中索拉非尼吉联合西他滨后并未能改善PFS[61]. 包括56例BTCs患者在内的舒尼替尼Ⅱ期临床试验报告指出中位疾病进展时间仅为1.7 mo, 客观缓解率为8.9%, 疾病控制率为50%[62]. 在173例患者中探索凡德他尼的作用的VanGogh研究中未能显示PFS的改善[63]. 帕唑帕尼(NCT01855724), 瑞格菲尼(NCT02053376, NCT02115542)和雷莫芦单抗(NCT02711553)的临床研究尚在进行中.

2.9 其他靶点分子靶向药物 研究发现在iCCA患者中检测到涉及ROS1相关激酶ALK(EML4-ALK)的基因融合[64]. ALK和ROS1抑制剂ceritinib目前正在接受应用于ROS1阳性或ALK阳性晚期pCCA或iCCA(NCT02374489)Ⅱ期临床试验评估. Entrectinib是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗ROS1和ALK(以及TRKA, TRKB和TRKC)的活性, 目前正处在涉及晚期ROS1或ALK融合的实体肿瘤患者的Ⅱ期临床研究中(NCT02568267), 其中也包括CCA在内.

间皮素是一种在非恶性间皮细胞中表达的细胞表面蛋白, 常在CCA中异常表达, 并与晚期和转移性疾病、不良的总生存期有关[65]. 因此, 这种蛋白质是治疗的潜在靶点. Anetumab ravtansine是一种抗间皮素抗体-药物结合物, 正处在招募患有异常间皮素表达的晚期CCA患者的Ⅰ期临床试验中进行试验中(NCT03102320).

CDKN2A是编码细胞周期进展的必要负调节p16INK4A和p14ARF蛋白的基因, 它在CCA中往往呈现丢失状态[12,66,67]. 这些研究显示CDK4/6抑制剂, 如ribociclib和palbociclib在治疗CCA的潜力. 这些药物目前已批准用于治疗乳腺癌, 并且正在进行一系列其他包括CCA在内的实体器官恶性肿瘤的临床试验(NCT03065062, NCT02022982).

目前研究发现肿瘤抑制基因BRCA1和BRCA2在CCA中存在突变[12,68]. BRCA突变的肿瘤通常对聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制敏感. 在18例BRCA突变CCA患者的回顾性临床分析中发现接受PARP抑制剂治疗的四名患者中有一名患者保持持续的治疗反应, PFS持续时间为42.6 mo[69]. PARP抑制剂niraparib的包括CCA在内的晚期恶性肿瘤患者Ⅱ期试验正在进行中(NCT03207347).

3 结论

iCCA虽是少发的恶性肿瘤, 但早期诊断率低, 恶性程度高, 病程进展快、手术切除率低及复发率高, 预后不佳. 目前的外科治疗主要关注在根治性切除. 由于iCCA复发率高, 为取得较好的治疗效果, 外科医生不得不一再扩大手术切除范围, 而切除范围的扩大虽延长了患者的生存时间, 但也由于削减肝功能储备的原因带来了更高的手术后并发症及手术死亡率. 目前全身性的治疗中, 可选择的方案有限, 疗效也欠佳, 且多数患者因处于晚期而无法进行化疗. 分子靶向治疗给我们带来了新的思路, 由于iCCA的形成、生长、侵袭和转移等过程由多种分子和信号转导通路参与和调控, 因而针对iCCA的靶向治疗有多种可选择的靶点, 而目前有大量相关基础研究和临床试验正在进行中, 其中部分研究已显示了较好的苗头.

尽管目前在iCCA分子机制方面的研究取得了相当大的进展, 但仍有大量的工作需要我们进一步完善. 对于正常胆管上皮细胞向侵袭性恶性肿瘤的分子改变和转化的因果关系目前尚未研究透彻. 对于产生癌细胞表型的各种信号传导途径和组分之间的相互作用我们仍不完全了解. 这些复杂的相互作用可能是加深我们对癌症异质性基础的理解和预测个体肿瘤对特定治疗的易感性的关键. 目前靶向治疗iCCA临床研究的数据和结论多来自于单臂的Ⅱ期临床试验, Ⅲ期临床研究尚无成熟的确定性结果, 仍有待于多中心、大样本、随机对照试验进一步证实靶向治疗药物的有效性与安全性.

随着大数据时代和二代测序等生物技术的发展, 与患者分子生物病理学、基因表达特征相匹配的个体化诊断和治疗将成为可能, 精准靶向治疗将大大改善

iCCA患者预后, 提高总生存率.

4 参考文献

1 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]

2 Buettner S, van Vugt JL, IJzermans JN, Groot Koerkamp B. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1131-1142 [PMID: 28260927 DOI: 10.2147/OTT.S93629]

3 Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7: 943-962 [PMID: 28818953 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245]

4 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]

5 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]

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

7 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: 2929-2937 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i33.2929]

8 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]

9 Taylor JG 6th, Cheuk AT, Tsang PS, Chung JY, Song YK, Desai K, Yu Y, Chen QR, Shah K, Youngblood V, Fang J, Kim SY, Yeung C, Helman LJ, Mendoza A, Ngo V, Staudt LM, Wei JS, Khanna C, Catchpoole D, Qualman SJ, Hewitt SM, Merlino G, Chanock SJ, Khan J. Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models. *J Clin Invest* 2009; 119: 3395-3407 [PMID: 19809159 DOI: 10.1172/JCI39703]

10 Repana D, Ross P. Targeting FGF19/FGFR4 Pathway: A Novel Therapeutic Strategy for Hepatocellular Carcinoma. *Diseases* 2015; 3: 294-305 [PMID: 28943626 DOI: 10.3390/diseases3040294]

11 Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, Khazanov N, Ateeq B, Cao X, Lonigro RJ, Vats P, Wang R, Lin SF, Cheng AJ, Kunju LP, Siddiqui J, Tomlins SA, Wyngaard P, Sadis S, Roychowdhury S, Hussain MH, Feng FY, Zalupski MM, Talpaz M, Pienta KJ, Rhodes DR, Robinson DR, Chinnaiyan AM. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov* 2013; 3: 636-647 [PMID: 23558953 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0050]

12 Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shirota T, Elzawahry A, Kato M, Hama N, Hosoda F, Urushidate T, Ohashi S, Hiraoka N, Ojima H, Shimada K, Okusaka T, Kosuge T, Miyagawa S, Shibata T. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47: 1003-1010 [PMID: 26258846 DOI: 10.1038/ng.3375]

13 Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32: 4861-4870 [PMID: 23318457 DOI: 10.1038/onc.2012.617]

14 Marks EI, Yee NS. Molecular genetics and targeted therapeutics in biliary tract carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1335-1347 [PMID: 26819503 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1335]

15 O'Neill E, Kolch W. Conferring specificity on the ubiquitous Raf/MEK signalling pathway. *Br J Cancer* 2004; 90: 283-288 [PMID: 14735164 DOI: 10.1038/sj.bjc.6601488]

16 McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1263-1284 [PMID: 17126425 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2006.10.001]

17 Chen TC, Jan YY, Yeh TS. K-ras mutation is strongly associated with perineural invasion and represents an independent prognostic factor of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: S675-S681 [PMID: 22290568 DOI: 10.1245/s10434-012-2224-7]

18 Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Katalinic A, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Wittekind C. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2003; 52: 706-712 [PMID: 12692057]

19 Saetta AA, Papanastasiou P, Michalopoulos NV, Gigelou F, Korkolopoulou P, Bei T, Patsouris E. Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2004; 445: 179-182 [PMID: 15221372 DOI: 10.1007/s00428-004-1046-9]

20 Chang YT, Chang MC, Huang KW, Tung CC, Hsu C, Wong JM. Clinicopathological and prognostic significances of EGFR, KRAS and BRAF mutations in biliary tract carcinomas in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1119-1125 [PMID: 24372748 DOI: 10.1111/jgh.12505]

21 Goldenberg D, Rosenbaum E, Argani P, Wistuba II, Sidransky D, Thuluvath PJ, Hidalgo M, Califano J, Maitra A. The V599E BRAF mutation is uncommon in biliary tract cancers. *Mod Pathol* 2004; 17: 1386-1391 [PMID: 15181454 DOI: 10.1038/modpathol.3800204]

22 Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 21-35 [PMID: 21157483 DOI: 10.1038/nrm3025]

23 Lee D, Do IG, Choi K, Sung CO, Jang KT, Choi D, Heo JS, Choi SH, Kim J, Park JY, Cha HJ, Joh JW, Choi KY, Kim DS. The expression of phospho-AKT1 and phospho-MTOR is associated with a favorable prognosis independent of PTEN expression in intrahepatic cholangiocarcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 131-139 [PMID: 21874010 DOI: 10.1038/modpathol.2011.133]

24 Settakorn J, Kaewpila N, Burns GF, Leong AS. FAT, E-cadherin, beta catenin, HER 2/neu, Ki67 immunoexpression, and histological grade in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol* 2005; 58: 1249-1254 [PMID: 16311342 DOI: 10.1136/jcp.2005.026575]

25 Wang W, Zhong W, Yuan J, Yan C, Hu S, Tong Y, Mao Y, Hu T, Zhang B, Song G. Involvement of Wnt/β-catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 42276-42289 [PMID: 26474277 DOI: 10.18632/oncotarget.5514]

26 Shen DY, Zhang W, Zeng X, Liu CQ. Inhibition of Wnt/β-catenin signaling downregulates P-glycoprotein and reverses multi-drug resistance of cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 1303-1308 [PMID: 23822562 DOI: 10.1111/cas.12223]

27 Ong CK, Subimerb C, Pairojkul C, Wongkham S, Cutcutache I, Yu W, McPherson JR, Allen GE, Ng CC, Wong BH, Myint SS, Rajasegaran V, Heng HL, Gan A, Zang ZJ, Wu Y, Wu J, Lee MH, Huang D, Ong P, Chan-on W, Cao Y, Qian CN, Lim KH, Ooi A, Dykema K, Furge K, Kukongviriyapan V, Sripa B, Wongkham C, Yongvanit P, Futreal PA, Bhudhisawasdi V, Rozen S, Tan P, Teh BT. Exome sequencing of liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Nat Genet* 2012; 44: 690-693 [PMID: 22561520 DOI: 10.1038/ng.2273]

28 Jusakul A, Kongpetch S, Teh BT. Genetics of Opisthorchis viverrini-related cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 258-263 [PMID: 25693006 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000162]

29 Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 504-516 [PMID: 18511928 DOI: 10.1038/nrd2530]

30 Miyamoto M, Ojima H, Iwasaki M, Shimizu H, Kokubu A, Hiraoka N, Kosuge T, Yoshikawa D, Kono T, Furukawa H, Shibata T. Prognostic significance of overexpression of c-Met oncoprotein in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105: 131-138 [PMID: 21673683 DOI: 10.1038/bjc.2011.199]

31 Leelawat K, Leelawat S, Tepaksorn P, Rattanasinganchan P, Leungchaweng A, Tohtong R, Sobhon P. Involvement of c-Met/hepatocyte growth factor pathway in cholangiocarcinoma cell invasion and its therapeutic inhibition with small interfering RNA specific for c-Met. *J Surg Res* 2006; 136: 78-84 [PMID: 16950403 DOI: 10.1016/j.jss.2006.05.031]

32 Tang L, Tan YX, Jiang BG, Pan YF, Li SX, Yang GZ, Wang M, Wang Q, Zhang J, Zhou WP, Dong LW, Wang HY. The prognostic significance and therapeutic potential of hedgehog signaling in intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2014-2024 [PMID: 23493353 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0349]

33 Riedlinger D, Bahra M, Boas-Knoop S, Lippert S, Bradtmöller M, Guse K, Seehofer D, Bova R, Sauer IM, Neuhaus P, Koch A, Kamphues C. Hedgehog pathway as a potential treatment target in human cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 607-615 [PMID: 24733827 DOI: 10.1002/jhbp.107]

34 Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, Peix J, Sole M, Tovar V, Alsinet C, Cornella H, Klotzle B, Fan JB, Cotsoglou C, Thung SN, Fuster J, Waxman S, Garcia-Valdecasas JC, Bruix J, Schwartz ME, Beroukhim R, Mazzaferro V, Llovet JM. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013; 144: 829-840 [PMID: 23295441 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.001]

35 Saha SK, Gordan JD, Kleinstiver BP, Vu P, Najem MS, Yeo JC, Shi L, Kato Y, Levin RS, Webber JT, Damon LJ, Egan RK, Greninger P, McDermott U, Garnett MJ, Jenkins RL, Rieger-Christ KM, Sullivan TB, Hezel AF, Liss AS, Mizukami Y, Goyal L, Ferrone CR, Zhu AX, Joung JK, Shokat KM, Benes CH, Bardeesy N. Isocitrate Dehydrogenase Mutations Confer Dasatinib Hypersensitivity and SRC Dependence in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2016; 6: 727-739 [PMID: 27231123 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1442]

36 Javle MM, Shroff RT, Zhu A, Sadeghi S, Choo SP, Borad MJ, Lowery MA,El-Khoueiry A, Macarulla T, Philip PA. A phase 2 study of BGJ398 in patients (pts) with advanced or metastatic FGFR-altered cholangiocarcinoma (CCA) who failed or are intolerant to platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: 33 [DOI: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.335]

37 Goyal L, Saha SK, Liu LY, Siravegna G, Leshchiner I, Ahronian LG, Lennerz JK, Vu P, Deshpande V, Kambadakone A, Mussolin B, Reyes S, Henderson L, Sun JE, Van Seventer EE, Gurski JM Jr, Baltschukat S, Schacher-Engstler B, Barys L, Stamm C, Furet P, Ryan DP, Stone JR, Iafrate AJ, Getz G, Porta DG, Tiedt R, Bardelli A, Juric D, Corcoran RB, Bardeesy N, Zhu AX. Polyclonal Secondary FGFR2 Mutations Drive Acquired Resistance to FGFR Inhibition in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017; 7: 252-263 [PMID: 28034880 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1000]

38 Borad MJ, Champion MD, Egan JB, Liang WS, Fonseca R, Bryce AH, McCullough AE, Barrett MT, Hunt K, Patel MD, Young SW, Collins JM, Silva AC, Condjella RM, Block M, McWilliams RR, Lazaridis KN, Klee EW, Bible KC, Harris P, Oliver GR, Bhavsar JD, Nair AA, Middha S, Asmann Y, Kocher JP, Schahl K, Kipp BR, Barr Fritcher EG, Baker A, Aldrich J, Kurdoglu A, Izatt T, Christoforides A, Cherni I, Nasser S, Reiman R, Phillips L, McDonald J, Adkins J, Mastrian SD, Placek P, Watanabe AT, Lobello J, Han H, Von Hoff D, Craig DW, Stewart AK, Carpten JD. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004135 [PMID: 24550739 DOI: 10.1371/journal.pgen.1004135]

39 Mazzaferro V, Shaib W, Rimassa L, Harris W, Personeni N, El-Rayes B, Tolcher A, Hall T, Wang Y, Schwartz B, Kazakin J, Droz Dit Busset M, Cotsoglou C, Papadopoulos K. ARQ 087, an oral pan- fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced and/or metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA). *Ann oncol* 2016; 27: ii109.1-ii109 [DOI: 10.1093/annonc/mdw200.19]

40 Gruenberger B, Schueller J, Heubrandtner U, Wrba F, Tamandl D, Kaczirek K, Roka R, Freimann-Pircher S, Gruenberger T. Cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin in patients with unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1142-1148 [PMID: 21071270 DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70247-3]

41 Malka D, Cervera P, Foulon S, Trarbach T, de la Fouchardière C, Boucher E, Fartoux L, Faivre S, Blanc JF, Viret F, Assenat E, Seufferlein T, Herrmann T, Grenier J, Hammel P, Dollinger M, André T, Hahn P, Heinemann V, Rousseau V, Ducreux M, Pignon JP, Wendum D, Rosmorduc O, Greten TF; BINGO investigators. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 819-828 [PMID: 24852116 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70212-8]

42 Jensen LH, Lindebjerg J, Ploen J, Hansen TF, Jakobsen A. Phase II marker-driven trial of panitumumab and chemotherapy in KRAS wild-type biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2341-2346 [PMID: 22367707 DOI: 10.1093/annonc/mds008]

43 Hezel AF, Noel MS, Allen JN, Abrams TA, Yurgelun M, Faris JE, Goyal L, Clark JW, Blaszkowsky LS, Murphy JE, Zheng H, Khorana AA, Connolly GC, Hyrien O, Baran A, Herr M, Ng K, Sheehan S, Harris DJ, Regan E, Borger DR, Iafrate AJ, Fuchs C, Ryan DP, Zhu AX. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 430-436 [PMID: 24960403 DOI: 10.1038/bjc.2014.343]

44 Sohal DP, Mykulowycz K, Uehara T, Teitelbaum UR, Damjanov N, Giantonio BJ, Carberry M, Wissel P, Jacobs-Small M, O'Dwyer PJ, Sepulveda A, Sun W. A phase II trial of gemcitabine, irinotecan and panitumumab in advanced cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 3061-3065 [PMID:

24146220 DOI: 10.1093/annonc/mdt416]
45 Leone F, Marino D, Cereda S, Filippi R, Belli C, Spadi R, Nasti G, Montano M, Amatu A, Aprile G, Cagnazzo C, Fasola G, Siena S, Ciuffreda L, Reni M, Aglietta M. Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: A randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 2016; 122: 574-581 [PMID: 26540314 DOI: 10.1002/cncr.29778]
46 Lee J, Park SH, Chang HM, Kim JS, Choi HJ, Lee MA, Jang JS, Jeung HC, Kang JH, Lee HW, Shin DB, Kang HJ, Sun JM, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 181-188 [PMID: 22192731 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1]
47 Suder A, Ang JE, Kyle F, Harris D, Rudman S, Kristeleit R, Solca F, Uttenreuther-Fischer M, Pemberton K, Pelling K, Schnell D, de Bono J, Spicer J. A phase I study of daily afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2275-2284 [PMID: 26296295 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.041]
48 Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, O'Neil BH, Balsom S, Balint C, Liersemann R, Vasko VV, Bloomston M, Marsh W, Doyle LA, Ellison G, Grever M, Ringel MD, Villalona-Calero MA. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2357-2363 [PMID: 21519026 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9473]
49 Bridgewater J, Lopes A, Beare S, Duggan M, Lee D, Ricamara M, McEntee D, Sukumaran A, Wasan H, Valle JW. A phase 1b study of Selumetinib in combination with Cisplatin and Gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study. *BMC Cancer* 2016; 16: 153 [PMID: 26912134 DOI: 10.1186/s12885-016-2174-8]
50 Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111 [PMID: 28994423 DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157]
51 Ahn DH, Li J, Wei L, Doyle A, Marshall JL, Schaaf LJ, Phelps MA, Villalona-Calero MA, Bekaii-Saab T. Results of an abbreviated phase-II study with the Akt Inhibitor MK-2206 in Patients with Advanced Biliary Cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 12122 [PMID: 26161813 DOI: 10.1038/srep12122]
52 Eads J, Stein S, El-Khoueiry A, Manji G, Abrams T, Khorana AA, Miksad R, Mahalingam D, Sirard C, Zhu AX, Goyal L. Phase I study of DKN-01, an anti-DKK1 antibody, in combination with gemcitabine (G) and cisplatin (C) in patients (pts) with advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2016; 27 [DOI: 10.1093/annonc/mdw371.90]
53 Goyal L, Yurgelun MB, Abrams TA, Kwak EL, Cleary JM, Knowles M, Regan E, Gisondi A, Sheehan S, Zheng H, Zhu AX. A Phase II trial of Cabozantinib (XL-184) in Patients with Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 800 [DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.800]
54 Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, Clark JW, Abrams TA, Chan JA, Enzinger PC, Bhargava P, Kwak EL, Allen JN, Jain SR, Stuart K, Horgan K, Sheehan S, Fuchs CS, Ryan DP, Sahani DV. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 48-54 [PMID: 19932054 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70333-X]
55 Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, Philip PA, Picus J, Yong WP, Horvath L, Van Hazel G, Erlichman CE, Holen KD. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3491-3497 [PMID: 20530271 DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4075]
56 Valle JW, Wasan H, Lopes A, Backen AC, Palmer DH, Morris K, Duggan M, Cunningham D, Anthoney DA, Corrie P, Madhusudan S, Maraveyas A, Ross PJ, Waters JS, Steward WP, Rees C, Beare S, Dive C, Bridgewater JA. Cediranib or placebo in combination with cisplatin and gemcitabine chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (ABC-03): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 967-978 [PMID: 26179201 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00139-4]
57 Bengala C, Bertolini F, Malavasi N, Boni C, Aitini E, Dealis C, Zironi S, Depenni R, Fontana A, Del Giovane C, Luppi G, Conte P. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2010; 102: 68-72 [PMID: 19935794 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605458]
58 El-Khoueiry A. A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients (pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangiocarcinomas. *J Clin Oncol* 2007; 25
59 El-Khoueiry AB, Rankin C, Siegel AB, Iqbal S, Gong IY, Micetich KC, Kayaleh OR, Lenz HJ, Blanke CD. S0941: a phase 2 SWOG study of sorafenib and erlotinib in patients with advanced gallbladder carcinoma or cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2014; 110: 882-887 [PMID: 24423918 DOI: 10.1038/bjc.2013.801]
60 Lee JK, Capanu M, O'Reilly EM, Ma J, Chou JF, Shia J, Katz SS, Gansukh B, Reidy-Lagunes D, Segal NH, Yu KH, Chung KY, Saltz LB, Abou-Alfa GK. A phase II study of gemcitabine and cisplatin plus sorafenib in patients with advanced biliary adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013; 109: 915-919 [PMID: 23900219 DOI: 10.1038/bjc.2013.432]
61 Moehler M, Maderer A, Schimanski C, Kanzler S, Denzer U, Kolligs FT, Ebert MP, Distelrath A, Geissler M, Trojan J, Schütz M, Berie L, Sauvigny C, Lammert F, Lohse A, Dollinger MM, Lindig U, Duerr EM, Lubomierski N, Zimmermann S, Wachtlin D, Kaiser AK, Schadmand-Fischer S, Galle PR, Woerns M; Working Group of Internal Oncology. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer* 2014; 50: 3125-3135 [PMID: 25446376 DOI: 10.1016/j.ejca.2014.09.013]
62 Yi JH, Thongprasert S, Lee J, Doval DC, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, Lim HY. A phase II study of sunitinib as a second-line treatment in advanced biliary tract carcinoma: a multicentre, multinational study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 196-201 [PMID: 22176869 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.017]
63 Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, Testa A, Personeni N, Arrivas Bajardi E, Foa P, Buonadonna A, Bencardino K, Barone C, Ferrari D, Zaniboni A, Tronconi MC, Cartenì G, Milella M, Comandone A, Ferrari S, Rimassa L. A randomized, multicenter, phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 2015; 26: 542-547 [PMID: 25538178 DOI: 10.1093/annonc/mdu576]
64 Kawamata F, Kamachi H, Einama T, Homma S, Tahara M, Miyazaki M, Tanaka S, Kamiyama T, Nishihara H, Taketomi A, Todo S. Intracellular localization of mesothelin predicts patient prognosis of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Oncol* 2012; 41: 2109-2118 [PMID: 23064529 DOI: 10.3892/

ijo.2012.1662]
65 Nomura R, Fujii H, Abe M, Sugo H, Ishizaki Y, Kawasaki S, Hino O. Mesothelin expression is a prognostic factor in cholangiocellular carcinoma. *Int Surg* 2013; 98: 164-169 [PMID: 23701154 DOI: 10.9738/INTSURG-D-13-00001.1]
66 Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, Lee HJ, Sheehan CE, Otto GA, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, Morosini D, Hawryluk M, Catenacci DV, Miller VA, Churi C, Ali S, Stephens PJ. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist* 2014; 19: 235-242 [PMID: 24563076 DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0352]
67 Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, Hinoue T, Hoadley KA, Gibb EA, Roszik J, Covington KR, Wu CC, Shinbrot E, Stransky N, Hegde A, Yang JD, Reznik E, Sadeghi S, Pedamallu CS, Ojesina AI, Hess JM, Auman JT, Rhie SK, Bowlby R, Borad MJ; Cancer Genome Atlas Network, Zhu AX, Stuart JM, Sander C, Akbani R, Cherniack AD, Deshpande V, Mounajjed T, Foo WC, Torbenson MS, Kleiner DE, Laird PW, Wheeler DA, McRee AJ, Bathe OF, Andersen JB, Bardeesy N, Roberts LR, Kwong LN. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017; 18: 2780-2794 [PMID: 28297679 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.033]
68 Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, Zuo M, Zinner R, Hong D, Meric-Bernstam F, Janku F, Crane CH, Mishra L, Vauthey JN, Wolff RA, Mills G, Javle M. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PLoS One* 2014; 9: e115383 [PMID: 25536104 DOI: 10.1371/journal.pone.0115383]
69 Golan T, Raitses-Gurevich M, Kelley RK, Bocobo AG, Borgida A, Shroff RT, Holter S, Gallinger S, Ahn DH, Aderka D, Apurva J, Bekaii-Saab T, Friedman E, Javle M. Overall Survival and Clinical Characteristics of BRCA-Associated Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Oncologist* 2017; 22: 804-810 [PMID: 28487467 DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0415]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(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 2018年10月18日; 26(29): 1717-1722

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1717

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨

方红斌, 朱 焰

方红斌, 朱焰, 湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院儿科 浙江省湖州市 313023

方红斌, 副主任医师, 研究方向为小儿呼吸系统、消化系统疾病与小儿营养性疾病治疗.

作者贡献分布: 方红斌负责课题设计、主导研究全过程及文章撰写; 朱焰负责课题资料搜集与实验材料提供.

通讯作者: 方红斌, 副主任医师, 313023, 浙江省湖州市吴兴区埭溪镇上强路100号, 湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院儿科.
lidai395817@163.com

收稿日期: 2018-07-22
修回日期: 2018-09-12
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-10-18

Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors

Hong-Bin Fang, Yan Zhu

Hong-Bin Fang, Yan Zhu, Department of Pediatrics, Fuxi Town Health Service Center of Wuxing District, Huzhou 313023, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hong-Bin Fang, Associate Chief Physician, Department of Pediatrics, Fuxi Town Health Service Center of Wuxing District, 100 Shangqiang Road, Tunxi Town, Wuxing District, Huzhou 313023, Zhejiang Province, China. lidai395817@163.com

Received: 2018-07-22
Revised: 2018-09-12
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To observe the clinical effects of combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets in the treatment of children with diarrhea secondary to pneumonia, and to analyze the related influencing factors.

METHODS

Two hundred and thirty children with secondary diarrhea were selected from 722 children with pneumonia admitted to our hospital between June 2016 and June 2017 and randomly divided into a study group and a control group (n = 115, each). In the control group, only antibiotics were given, and the study group was treated with antibiotics and combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets. The efficacy of the two groups was observed and compared, and the related influencing factors were analyzed.

RESULTS

The total effective rate in the study group was 94.78%, which was significantly higher than that in the control group (71.30%; $P < 0.05$). The number of bowel movements in the study group was significantly less than that of the control group, and the time to disappearance of diarrhea symptoms was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). Logistics multivariate analysis showed that age, length of hospital stay, use of hormones, use of probiotics, and severity of illness were independent risk factors for secondary diarrhea in children with pneumonia ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*

tablets are effective in the treatment of children with diarrhea secondary to pneumonia and can promote the disappearance of diarrhea symptoms and reduce the number of stools. There are many clinical factors that can affect the development of secondary diarrhea, and early intervention should be targeted at such risk factors to reduce the risk of secondary diarrhea in children with pneumonia.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets; Children; Pneumonia; Diarrhea

Fang HB, Zhu Y. Therapeutic effect of live combined *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* tablets for children with diarrhea secondary to pneumonia: Influencing factors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1717-1722 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1717.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1717

摘要

目的

观察双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的临床效果, 并分析疾病相关影响因素.

方法

选取湖州市吴兴区埭溪镇中心卫生院2016-06/2017-06收治的722例肺炎患儿中230例继发腹泻的患儿作为观察对象, 按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各115例. 对照组仅给予抗生素治疗, 研究组给予抗生素+双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗, 观察并比较两组疗效, 分析小儿肺炎继发腹泻相关影响因素.

结果

研究组总有效率为94.78%, 显著高于对照组的71.30%(P<0.05). 研究组大便次数明显少于对照组, 腹泻症状消失时间明显短于对照组(P<0.05). 经logistics多因素分析显示, 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的独立危险因素(P<0.05).

结论

应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻疗效确切, 可促进患儿腹泻症状消失, 减少大便次数, 具有较高应用价值. 临床上影响小儿肺炎继发腹泻的因素较多, 应针对危险因素早期干预, 降低发生风险.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 双歧杆菌乳杆菌三联活菌; 小儿; 肺炎; 腹泻

核心提要: 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的独立危险因素. 应用益生菌可重新恢复肠道菌群生态平衡, 使腹泻获得治愈, 值得临床推荐使用.

方红斌, 朱焰. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素探讨. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1717-1722 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1717.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1717

0 引言

肺炎在儿科中十分常见, 属于传染性疾病, 约25%-53%的患儿会继发腹泻. 一旦出现腹泻, 患儿可伴发发热、呕吐、腹痛等临床症状, 更甚者可出现不同程度的水、电解质、酸碱平衡紊乱, 加重患儿病情, 导致医院内获得性感染的风险大大增加, 增加住院时间, 为患儿的家庭造成了一定的经济负担[1]. 相关研究[2]显示, 肺炎继发腹泻的影响因素较多, 其中主要原因为患儿肠道微生物失调. 当前临床上治疗肺炎主要应用抗生素, 而抗生素的使用常常会造成其活性药物残留在胃肠道中, 继而引起肠道微生物改变, 原有平衡被打破, 加上药物刺激胃肠道, 从而引起非特异性腹泻的发生[3,4]. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌具有调节肠道菌群的作用, 对腹泻具有良效. 本研究将双歧杆菌乳杆菌三联活菌应用到肺炎继发腹泻患儿的辅助治疗中, 并对肺炎继发腹泻影响因素进行了重点分析, 旨在为该病的防治提供依据, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 从722例肺炎患儿中选取230例继发腹泻的患儿开展研究, 时间起止范围为2016-06/2017-06. 本研究已获得医学伦理委员会同意, 入选患儿均经家属同意. 纳入标准: (1)符合《儿科学》[5]中有关小儿肺炎继发腹泻的诊断标准; (2)入院前未服用止泻药物; (3)无肠道畸形; (4)无药物过敏史. 排除标准: (1)入院时及入院72 h内发生腹泻; (2)合并严重心肝肾疾病者; (3)合并其他易引起腹泻疾病者, 如甲亢、糖尿病; (4)合并重症肺炎者; (5)合并严重免疫缺陷病者. 将纳入的观察者按照随机数字表法分为研究组与对照组, 各115例. 研究组年龄1 mo-12岁, 大便次数4-7次. 对照组年龄1 mo-13岁, 大便次数4-8次. 检验两组大便次数差异无统计学意义(P>0.05), 有可比性(表1).

1.2 方法 两组患儿均进行常规吸氧、抗生素治疗肺炎

表 1 两组大便情况比较(n = 115, mean ± SD)

分组	大便次数(次)
研究组	5.92 ± 1.62
对照组	5.98 ± 1.74
t值	0.271[1]
P值	0.787

[1]t值, 其余为χ^2值.

以及对症支持治疗. 与此同时, 对照组患儿出现腹泻症状时, 给予常规止泻药物治疗. 研究组则在对照组的基础上加用双歧杆菌乳杆菌三联活菌片(内蒙古双奇药业股份有限公司, 国药准字S19980004)治疗, 按照年龄给药, 年龄<1岁1片/次, 2次/d; 1-5岁给予1片/次, 3次/d, >5岁给予2片/次, 3次/d, 给药方式为口服. 两组患儿均持续治疗7d. 治疗期间, 观察并记录患儿大便次数、性状的变化, 并评价临床疗效.

观察指标: (1)疗效评价: 治疗后72 h内患儿大便次数、形状均恢复正常, 且发热、面色苍白、烦躁、精神不振、腹痛等全身症状消失视为痊愈; 治疗后72 h内大便变稠, 次数减少, 全身症状明显好转视为有效; 治疗后大便形状及次数无改善, 甚至加重视为无效. 总有效率为痊愈率与有效率之和. (2)记录治疗前后大便次数、腹泻症状消失时间. (3)依据文献资料报道及临床资料对年龄、住院时间、侵入性操作及微生态制剂的应用等可能引发肺炎继发腹泻的因素进行分析.

统计学处理 使用SPSS19.0统计学软件对数据进行分析, 计量资料行t检验, 计数资料行χ^2检验, 使用单因素分析、Logistics分析相关因素, 检验水准$\alpha = 0.05$, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 临床疗效比较 如表2所示, 研究组总有效率为94.78%, 显著高于对照组的71.30%, 比较差异有统计学意义(P<0.05).

2.2 大便次数及腹泻症状消失时间比较 如表3所示, 研究组大便次数明显少于对照组, 腹泻症状消失时间明显短于对照组, 比较差异有统计学意义(P<0.05).

2.3 小儿肺炎继发腹泻发生的单因素分析 如表4所示, 单因素分析显示年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻的影响因素(P<0.05).

2.4 小儿肺炎继发腹泻发生的多因素分析 如表5所示, 年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻发生的独立危险因素(P<0.05).

3 讨论

小儿肺炎是儿科常见病的感染性疾病, 临床上主要应用抗生素予以治疗. 部分患儿在治疗时或治疗后, 可出现腹泻现象[6]. 临床抗生素的不合理应用导致小儿肺炎继发腹泻的发病率不断上升, 对该病的防治越来越受到重视. 当前对于小儿肺炎继发腹泻的影响因素的研究较多, 包括病情严重程度、住院时间等, 均认为使用抗生素是引起小儿肺炎继发腹泻的主要原因[7-10]. 为了进一步明确小儿继发腹泻的影响因素, 本研究在既往研究基础上, 扩大因素变量, 进一步分析小儿肺炎继发腹泻的危险因素, 并探讨双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗该病的临床价值. 人体肠道菌群有多种细胞系构成, 被认为是人体的一个细菌器官. 肠道菌群在人出生时就形成, 并逐渐完善, 形成稳定的菌群. 肠道菌群对宿主生理、病理密切相关. 研究发现肠道菌群有促进机体免疫、屏障保护功能、代谢功能等多种重要生理功能, 因此, 肠道菌群变化可导致宿主生理功能的改变. 小儿肺炎患儿在应用抗生素治疗的同时, 可导致肠道菌群被抗生素杀灭, 使肠道菌群失衡, 肠道功能改变, 从而引起腹泻.

双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊属于微生态制剂, 由多种益生菌组成, 通过口服可胃肠道提供多种有益菌, 并能够促进多种消化酶的分泌, 进而促进不溶性蛋白质、脂肪以及糖类的消化及吸收. 现代药理表明[11], 双歧杆菌三联活菌可提高肠道益生菌的数目, 使紊乱的肠道微生态平衡得到恢复, 有利于肠黏膜相关的免疫功能提高, 减少腹泻的发生. 本研究显示, 研究组总有效率显著高于对照组(P<0.05), 腹泻症状消失时间明显短于对照组(P<0.05), 治疗后大便次数改善, 且明显少于对照组, 提示双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小儿肺炎继发腹泻疗效确切, 与以往研究结果一致.

既往研究显示年龄、侵入性操作、激素使用等与肺炎继发腹泻发生[12,13]有关, 而本研究显示侵入性操作与肺炎继发腹泻发生无关, 与之研究结论不符, 分析原因可能是本研究入选患儿治疗中侵入性操作较少或与样本量小造成, 还需进一步验证. 经多因素分析显示, 年龄、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度是小儿肺炎继发腹泻发生的独立危险因素, 分析原因可能是年龄小的肺炎患儿由于机体免疫功能尚未发育完善, 且消化系统功能尚未发育成熟, 抵御致病菌能力差, 容易腹泻. 相关研究表明使用激素会影响肺炎患儿的免疫水平, 增加腹泻发生风险, 临床上应严格控制激素的应用, 本研究结论与之一致[14]. 糖皮质激素是治疗小儿肺炎常

表 2　临床疗效比较 [n = 115, n (%)]

分组	痊愈	有效	无效	总有效率
研究组	89 (77.39)	20 (17.39)	6 (5.22)	109 (94.78)
对照组	60 (52.17)	22 (19.13)	33 (28.70)	82 (71.30)
χ^2值	–	–	–	22.509
P值	–	–	–	0.000

表 3　大便次数及腹泻症状消失时间比较(n = 115, n (%)]

分组	大便次数(次)	腹泻症状消失时间(d)
研究组	1.02 ± 0.37	3.16 ± 1.55
对照组	1.93 ± 0.82	3.94 ± 1.78
t值	10.848	3.544
P值	0.000	0.001

表 4　小儿肺炎继发腹泻发生的单因素分析 n (%)

相关因素	肺炎患儿(n = 722)	继发腹泻(n = 230)	χ^2/UC值	P值
年龄				
<1岁	203 (26.73)	56 (24.35)		
1–3岁	193 (28.11)	96 (41.74)	11.796	0.000
>3岁	326 (45.15)	78 (33.91)		
住院时间				
≤7 d	250 (34.63)	56 (24.35)	8.449	0.004
> 8 d	472 (65.37)	174 (75.65)		
白细胞计数 (万)				
≤2	485 (67.17)	158 (68.70)	0.184	0.668
> 2	237 (32.83)	72 (31.30)		
侵入性操作				
有	168 (23.27)	70 (30.43)	4.777	0.029
无	554 (76.73)	160 (69.57)		
使用激素				
有	157 (21.75)	74 (32.17)	10.323	0.001
无	565 (78.25)	156 (67.83)		
使用微生态制剂				
有	173 (23.96)	32 (13.91)	17.635	0.000
无	549 (76.04)	198 (86.09)		
病情严重程度				
轻度	208 (28.81)	42 (18.26)	10.022	0.002
中/重度	514 (71.19)	188 (81.74)		

用药物, 其具有免疫抑制、抗炎等作用, 可减少T、B淋巴细胞的活性, 降低巨噬细胞、单核细胞, 增加中立性细胞等, 免疫功能的改变可影响到肠道菌群的微生态平衡, 从而引起腹泻, 因而临床上治疗小儿肺炎时应严格控制激素的应用. 微生态制剂具有促进肠道微生态平衡恢复的作用, 有助于提升免疫水平, 促进营养吸收, 改善消化道内环境, 因而可降低腹泻发生风险. 病情严重的患儿住院时间相对较长, 增加了腹泻的发生风险, 以往文献报道[15,16]住院时间是肺炎继发抗菌药物相关性腹泻的危险因素, 应用抗菌药物时间长的小儿肺炎患儿腹泻发生率较高, 本研究结论与之一致. 小儿肺炎在治疗期间, 由于小儿治疗依从性、治疗手段等差异, 影响治疗效果, 进而影响小儿住院时间, 随着住院时间延长, 小儿应用抗生素时间延长, 增加侵入性操作可能性, 从而

表 5　小儿肺炎继发腹泻发生的多因素分析

因素	偏回归系数	Wald值	95%CI	*P*值
年龄	0.55	6.38	1.28–2.96	0.001
住院时间	0.58	4.76	0.95–2.32	0.005
侵入性操作	0.23	1.98	1.07–1.28	0.087
使用激素	0.62	6.65	2.38–3.86	0.000
使用微生态制剂	0.70	7.36	2.57–4.03	0.000
病情严重程度	0.77	7.49	2.52–4.35	0.000

增加腹泻发生几率. 因而应尽量缩短肺炎患儿的住院时间, 降低腹泻风险. 由于本研究样本量较少, 同时评估的危险因素可能不够全面, 还需更大样本量及扩大因素评估, 为小儿肺炎继发腹泻发生因素提供更科学的依据.

总之, 小儿肺炎继发腹泻应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗疗效确切, 具有较高应用价值. 临床上影响小儿肺炎继发腹泻的因素有年龄、住院时间、使用激素、使用微生态制剂、病情严重程度等, 因此应在患儿入院时对相关影响因素进行评估其年龄情况, 减少激素使用, 缩短患儿住院时间, 使用微生态制剂降低腹泻风险, 加强对病情严重患儿的防治, 减少小儿肺炎继发腹泻的发生.

文章亮点

实验背景

当前临床上对小儿肺炎继发性腹泻的研究较多, 关于小儿肺炎继发性腹泻的危险因素研究并未形成统一的认识, 在治疗小儿肺炎继发性腹泻方面也未有统一的方法, 还需进一步对小儿肺炎继发性腹泻的治疗及危险因素方面进行研究.

实验动机

本研究旨在为小儿肺炎继发性腹泻的治疗寻找可行途径, 并找出诱发小儿肺炎继发性腹泻的因素, 为临床规避危险因素提供指导.

实验目标

明确双歧杆菌乳杆菌三联活菌对小儿肺炎继发性腹泻的疗效, 了解诱发小儿肺炎继发性腹泻的危险因素.

实验方法

首先, 设计本研究实验; 其次筛选符合标准的试验病例230例, 由家属签署同意书, 采用随机数表法分组, 两组均给予常规治疗, 在此基础上控制单一变量, 给予研究组采用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗, 确保试验的科学性. 最后, 对筛选的230例小儿肺炎继发性腹泻患儿多个不同变量进行分析, 包括年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度.

实验结果

研究结果表明常规治疗联合双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿肺炎继发性腹泻的效果优于单用常规治疗, 多因素分析显示年龄、住院时间、侵入性操作、使用激素、使用微生物制剂、病情严重程度是诱发小儿肺炎继发性腹泻的危险因素.

实验结论

双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗小儿继发性肺炎效果确切, 肺炎患儿住院期间应尽量减少侵入性操作、使用激素, 对病情重、年龄小、住院时间长的患儿, 应尽量避开小儿继发性腹泻的危险因素, 减少腹泻发生. 抗生素依然是治疗小儿肺炎的重要手段, 本研究主要探讨治疗小儿肺炎继发性腹泻的方法, 并分析危险因素, 旨在指导临床规避危险因素, 减少小儿肺炎继发性腹泻的发生

展望前景

疾病重在预防, 对于双歧杆菌乳杆菌三联活菌是否能够预防小儿肺炎继发性腹泻发生及其他预防措施等并未研究, 同时在应用双歧杆菌乳杆菌三联活菌治疗前后患儿肠道菌群结构变化并未进行观察, 这些方面有待进一步深入研究.

4　参考文献

1 胡三红, 胡海燕, 刘飞, 殷琰, 程升保. 布拉氏酵母菌治疗小儿支气管肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中华医院感染学杂志 2016; 26: 4061-4063

2 Bawankule R, Singh A, Kumar K, Shetye S. Does Measles Vaccination Reduce the Risk of Acute Respiratory Infection (ARI) and Diarrhea in Children: A Multi-Country Study? *PLoS One* 2017; 12: e0169713 [PMID: 28076428 DOI: 10.1371/journal.pone.0169713]

3 陈其芬, 张亦维. 布拉氏酵母菌散剂联合阿奇霉素序贯治疗肺炎支原体肺炎继发腹泻患儿的临床研究. 中国当代儿科杂志 2018; 20: 116-120

4 刘惠瑾, 黄春霞, 牛艳慧. 中西药结合治疗婴幼儿支气管肺炎抗生素相关性腹泻的临床疗效观察. 中成药 2017; 39: 1103-1105

5 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学. 第7版. 北京: 人民卫生出

版社 2002: 746
6 Kobayashi M, Mwandama D, Nsona H, Namuyinga RJ, Shah MP, Bauleni A, Vanden Eng J, Rowe AK, Mathanga DP, Steinhardt LC. Quality of Case Management for Pneumonia and Diarrhea Among Children Seen at Health Facilities in Southern Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 1107-1116 [PMID: 28500813 DOI: 10.4269/ajtmh.16-0945]
7 向赟, 汪在华, 蔡萍, 张振. 根据β-内酰胺酶选择抗生素对降低细菌性重症肺炎患儿抗生素相关性腹泻发生率的作用. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 1001-1004
8 魏樊. 小儿肺炎继发性腹泻相关因素及微生态制剂的预防作用分析. 中国医药导刊 2016; 18: 824-825
9 刘艳, 徐晓群. 微生态制剂对婴幼儿支气管肺炎继发腹泻的防治作用. 江苏医药 2016; 42: 330-331
10 尹鸿燕, 郭爱平. 双歧杆菌三联活菌散联合醒脾养儿颗粒治疗婴幼儿肺炎继发性腹泻的疗效观察. 现代药物与临床 2017; 32: 1921-1924
11 曹萍, 于成功. 双歧杆菌三联活菌散对感染性腹泻患者肠道菌群和炎症因子的影响. 中国生化药物杂志 2015; 35: 62-64
12 贾延贞. 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊治疗小儿腹泻的疗效观察. 现代消化及介入诊疗 2016; 21: 94-96
13 Chisti MJ, Duke T, Salam MA, Shahunja KM, Shahid AS, Bardhan PK, Faruque AS, Ahmed T. Impact of Diarrhea on the Clinical Presentation and Outcome of Severe Pneumonia in Bangladeshi Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1161-1162 [PMID: 27314825 DOI: 10.1097/INF.0000000000001265]
14 刘杰. 双歧三联活菌治疗小儿肺炎继发腹泻的疗效及影响因素分析. 现代诊断与治疗 2017; 28: 251-252
15 李金林. 重症细菌性肺炎患儿抗生素相关性腹泻的相关因素及用药分析. 儿科药学杂志 2017; 3: 45-47
16 李洁. 小儿细菌性重症肺炎并发抗生素相关性腹泻患儿的影响因素. 中国民康医学 2017; 29: 35-37

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 书讯 •

池肇春教授主编的《非酒精性脂肪性肝病》已由人民卫生出版社出版. 近年来非酒精性脂肪性肝病在流行病学、发病机制、诊治等方面都有很大进展与提高. 由池肇春主编邀请并组织全国从事有关非酒精性脂肪性肝病的各个领域的知名专家教授, 根据自己的专长共同执笔完成的《非酒精性脂肪性肝病》, 有较高权威性和国内一流学术质量, 本书内容新颖, 是目前国内有关非酒精性脂肪性肝病较全面和系统的一部专著, 有较高的实用价值, 可为消化科、肝病科、代谢病科和全科医师等在工作和学习中提供参考. 全书82万多字, 每册定价139元, 可在全国各地新华书店购买, 也可在出版社直接邮购. 购书热线: 010-59787592; 010-59787584; 010-65264830

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 2018年10月18日; 26(29): 1723-1728

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1723

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析

沈军权, 徐焕军

沈军权, 徐焕军, 余姚市人民医院肛肠外科 浙江省余姚市 315400

沈军权, 主治医师, 主要从事结直肠息肉、肿瘤等相关疾病研究.

基金项目: 余姚市人民医院重大项目, No. 2017ZA01.

作者贡献分布: 此课题由沈军权设计完成; 研究过程由沈军权与徐焕军操作完成; 数据分析由沈军权与徐焕军完成; 本论文写作由沈军权完成.

通讯作者: 沈军权, 主治医师, 315400, 浙江省余姚市城东路800号, 余姚市人民医院肛肠外科. shenjunquan@163.com
电话: 0574-62619420

收稿日期: 2018-08-08
修回日期: 2018-08-28
接受日期: 2018-09-18
在线出版日期: 2018-10-18

Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu

Jun-Quan Shen, Huan-Jun Xu, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China

Supported by: Yuyao People's Hospital Major Project, No. 2017ZA01.

Correspondence to: Jun-Quan Shen, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospital, 800 Chengdong Road, Yuyao 315400, Zhejiang Province, China. shenjunquan@163.com

Received: 2018-08-08
Revised: 2018-08-28
Accepted: 2018-09-18
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To compare the advantages and disadvantages of three intestinal preparation methods for colonoscopy to identify the safest, simplest and fastest intestinal preparation method.

METHODS

A total of 105 patients undergoing colonoscopy at Department of Anorectal Surgery, Yuyao People's Hospita between August 2017 and January 2018 were randomly divided into groups A, B and C, which were orally administrated with sodium phosphate, compound polyethylene glycol electrolytes powder, and compound polyethylene glycol electrolytes powder + magnesium sulphate, respectively. Adverse reactions of the three intestinal cleansers were evaluated using questionnaires. Intestinal cleansing effect and intestinal bubble volume were evaluated by endoscopic surgeons.

RESULTS

Intestinal cleansing effect in groups A and C was superior to that of group B ($P < 0.05$). Adverse reactions in the group A were obviously less than those in group C ($P < 0.05$), although there was no statistically significant difference between group A and group B or between group B and group C ($P > 0.05$). Intestinal bubble volume presented no statistically significant difference among groups A, B and C ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Intestinal cleansing effect of sodium phosphate and compound polyethylene glycol electrolytes powder + magnesium sulphate is superior to compound polyethylene glycol electrolytes powder. Moreover, sodium phosphate is characterized by low dose and mild intestinal adverse reactions; therefore, it should be the first choice in clinical practice.

© **The Author(s) 2018.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sodium phosphate; Compound polyethylene glycol; Magnesium sulphate; Intestinal cleansing effect

Shen JQ, Xu HJ. Efficacy of three intestinal preparation methods for colonoscopy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1723-1728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1723.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1723

摘要

目的

比较三种肠道准备方法的优劣, 进而为患者选择安全、有效、快捷的肠道准备方法.

方法

随机将2017-08/2018-01在浙江省余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查105例患者分为A、B、C三组, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁. 通过对患者采取调查问卷的方式, 评价三种清肠剂的不良反应; 由内镜操作医师评价肠道清洁效果及肠道气泡量.

结果

A组、C组在肠道清洁方面明显优于B组(P<0.05); A组的不良反应方面明显小于C组(P<0.05), A组与B组、B组与C组差异无统计学意义(P>0.05); 在肠道气泡方面A、B、C三组差异无统计学意义(P>0.05).

结论

磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁的清肠效果优于复方聚乙二醇电解质散, 且磷酸钠盐服用液体量少, 肠道不良反应轻, 应作为临床首选.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 磷酸钠盐; 复方聚乙二醇; 硫酸镁; 肠道清洁效果

核心提要: 目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识. 本课题通过比较我院目前常用的三种肠道准备方法的优劣, 进而为患者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法, 具有一定的临床指导意义.

沈军权, 徐焕军. 三种清肠方法在结肠镜检查中的效果分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1723-1728 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1723.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1723

0 引言

随着我们生活水平的提高、内镜技术的不断发展, 结肠镜检查变得更加普及、简便、安全、有效, 已经成为当前早期发现息肉、肿瘤等结直肠疾病的一个最好的检测项目. 特别是近年来结肠镜内镜黏膜下剥离术技术的逐渐普及, 一些进展期息肉、早癌在内镜下微创治疗[1,2]成为可能. 然而结肠镜检查及治疗的成败在于良好的肠道准备. 有研究报道[3,4]在肠道准备不佳的情况下, 扁平腺瘤遗漏的发生率高达27%, 而且甚至可因视野不清、肠腔走向不明导致出血、肠穿孔等严重的并发症. 综上所述, 获得高质量的肠道准备效果对于结肠镜诊疗有着不可替代的价值. 目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识. 本科收集了2017-80/2018-01在我科接受结肠镜检查105例患者的临床资料, 比较临床上常用的三种肠道准备方法的清肠效果、不良反应及肠道内气泡产生情况, 进而为不同人群选择个体化的肠道准备方法提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 纳入标准和排除标准[5]: 入选标准: 男女不限, 年龄18-75岁, 需要进行结肠镜诊疗的患者; 排除标准: 有严重的心、肝、肺、肾等重大疾病, 不能耐受肠道准备或肠梗阻、幽门梗阻及其他不宜行全肠道灌洗之肠道准备者. 剔除标准: 依从性差者或违背试验方案的.

将2017-08/2018-01在浙江省余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查的住院病人105例, 随机分为A、B、C三组, 各35例, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散以及硫酸镁+复方聚乙二醇, 三组病人基本情况见表1. 3组患者均在下午由经验丰富的2名内镜医师, 在不知晓分组情况进行结肠镜操作, 并根据波士顿肠道准备评价量表对结果进行评估.

1.2 方法 A组: 术前晚将45 mL磷酸钠溶液加温开水至750 mL口服, 当天早上再次将45 mL磷酸钠盐溶液加温开水至750 mL口服, 检查前1 h服用西甲硅油15 mL(磷酸钠盐, 成都迪康药业有限公司, 国药准字H20103036); B组: 检查当天上午06:00, 服用复方聚乙二醇电解质散, 每盒配1000 mL水, 以每隔15 min 250 mL的速度口服, 直至排出水样清便, 一般用量约2000-3000 mL. 检查前1 h服用西甲硅油15 mL(复方聚乙二醇电解质散, 江西恒康药业有限公司, 国药准字20020031); C组: 检查当天上午06:00, 50%硫酸镁80 mL+温开水80 mL顿服后服用, 再服用温开水800 mL, 排便2次后; 服法与B组相同(硫酸镁溶液, 宁波市第一医院, 浙药制字H20100288).

不良反应的评价[6]依据患者服药期间出现恶心、呕吐、腹胀等不良反应的程度, 将其分为4 级. 无明显不适: Ⅰ级; 出现轻微腹胀或恶心, 呕吐, 但排气、排便后好转: Ⅱ级; 症状明显, 尚能耐受, 排气、排便后好转: Ⅲ级; 症状明显, 无法耐受, 肠道准备中断: Ⅳ级.

肠道准备评价: 波士顿肠道准备评价量表[7]是目

表 1 三组患者的基本情况

分组	男/女	年龄(岁)
A组	21/14	48.49 ± 13.47
B组	24/11	49.66 ± 9.93
C组	22/13	51.06 ± 12.98

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组间在年龄间比较行ANOVA分析, F = 0.639, P = 0.530, 差异无统计学意义; 三组间在性别方面进行Pearson卡方分析, χ^2 = 1.96, P = 0.375, 差异无统计学意义.

前最有效的肠道准备评价工具[8], 其将结肠分为左半结肠、横结肠(包括肝曲和脾曲)、右半结肠, 并对每段结肠的清洁效果进行评分: 0分, 肠道内残留大量固体粪渣, 无法观察, 需要重新进行肠道准备; 1分, 部分肠道有不透明液体残留, 致使部分黏膜显示不清; 2分, 有少量不透明液体及小块粪渣残留, 黏膜显示清楚; 3分, 结肠内无不透明液体或粪渣残留, 黏膜显示清楚. 最后将3段结肠分值之和分为4个等级. 优: 总分为8-9分; 良: 7分; 不佳: ≤6分[9,10].

肠道气泡量的评价[11]根据视野清晰度分为4个等级, Ⅰ级: 视野清晰, 肠道无明显气泡; Ⅱ级: 气泡占据视野 < 1/3 , 但对黏膜观察无影响; Ⅲ级: 气泡占据视野1/3-2/3视野, 影响对肠道黏膜的观察; Ⅳ级: 肠道内有大量气泡, 大于2/3 视野, 影响观察. Ⅰ级、Ⅱ级为图像清晰, Ⅲ级、Ⅳ级为不清晰.

统计学处理 所得数据用统计软件SPSS 20.0进行处理, 计量资料mean±SD表示, 多组比较采用ANOVA分析; 等级资料采用秩和检验, 多组间用Kruskal Wallis检验, P<0.05为差异有统计学意义; 三组间两两比较行Mann-Whitney检验, 并行Bonferroni校正, P<0.0167差异有统计学意义. 计数资料组间比较采用χ^2检验.

2 结果

2.1 三组不同药物的清肠效果比较 A、B、C三组间差异有统计学意义(P<0.05), A与B比较, B与C比较, P<0.0167,差异有统计学意义; A有效率为82.9%%, C组有效率80.0%, 明显优于B组62.9%. A与C组P>0.0167, 差异无统计学意义(表2).

2.2 三组不同药物的不良反应比较 A、B、C三组间差异有统计学意义(P<0.05), A与B比较, P<0.0167,差异有统计学意义; A组不良反应率11.4%, B组不良反应率40%, 明显低于B组; A与C、B与C比较, P>0.0167, 差异无统计学意义(表3).

2.3 三组不同药物的肠道气泡评价程度 A、B、C三组间差异无统计学意义(P>0.05)(表4).

3 讨论

在我们日常工作中, 进行内镜下诊断与治疗, 需要清洁有效的肠道准备. 只有肠道各段清洁, 解剖结构清楚, 才有利于观察各段肠道有无病变, 尤其对于微小病变的发现; 如果肠腔中存在大量泡沫或者粪便, 可影响内镜下的观察效果, 产生各种假象, 从而导致我们的漏诊、误诊[12].

目前临床中已有的肠道准备方法多样, 从传统的泻药到高渗盐类缓泻剂, 再到专业的全肠道清洁用药, 清肠剂也不断在变革. 目前有番泻叶、甘露醇、硫酸镁、聚乙二醇电解质散、磷酸钠盐等被广泛运用于临床,但常常难以达到理想的清洁效果, 且目前的肠道准备方法尚无统一标准.

本研究基于以上现实, 结合国内外肠道准备最新进展, 应用磷酸钠盐、复方电解质散、复方电解质散与硫酸镁的联合用药, 从清肠效果、不良反应发生情况及肠道内气泡产生情况进行分析研究, 发现三种清肠方法在肠道气泡产生方面, 并无显著性差异. 清肠效果方面磷酸钠盐、硫酸镁联合复方电解质明显优于单纯服用复方电解质散. 不良反应反面, 磷酸钠盐反应最小.

磷酸钠盐口服溶液是一种高渗复方制剂, 它通过渗透作用将肠道组织中的水分吸收到肠道, 形成对整个肠道的机械刺激, 促进肠道蠕动, 并在短时间内提供大量的磷和钠离子. 磷酸钠还能刺激肠黏膜层的局部神经反射, 加速肠壁蠕动, 加速排便, 产生渗透性腹泻, 达到清理肠道的目的. 因为他们的液体总摄入量低, 对胃肠道的不良反应较少, 因此患者的依从性较好, 这与本课题研究结果一致, 可作为临床首选. 但是, 磷酸钠盐是一种高渗溶液, 在肠道准备过程中可能导致血电解质紊乱, 如高磷血症, 因此对于老年人、慢性肾病、肝硬化、心力衰竭、电解质紊乱者, 应给予特殊的注意.

硫酸镁是较早应用于肠道准备的导泄药物, 其价格低廉、口服用量较小、导泻速度快, 但口味较差、对肠道的刺激较大, 患者依从性差, 且容易导致水电解质失衡[13]. 聚乙二醇电解质散清洁肠道迅速, 不破坏肠道正常菌群, 不损伤肠道黏膜, 亦不会引起水电解质紊乱[14]. 1980年, Davis等[15]人首先提出利用聚乙二醇电解质液代替灌肠法清洁肠道. 2006年, 美国胃肠内镜学会、美国结直肠外科医生协会和美国胃肠内镜外科医师学会一致推荐复方聚乙二醇电解质散剂作为最佳的肠道清洁剂[16]. 是目前临床上易被人们接受、采用最多的肠道清洁剂之一, 该泻药适用于电解质紊乱、晚期肝病、充血性心力衰竭和肾衰竭患者[17]. 但是服用聚乙二醇电解

表 2　三组不同药物的清肠效果比较[n = 35, n (%)]

分组	优	良	不佳	有效率(%)
A组	13 (37.1)	16 (45.7)	6 (17.1)	82.9
B组	5 (14.3)	17 (48.6)	13 (37.1)	62.9
C组	20 (57.1)	8 (22.9)	7 (20.0)	80.0

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较Kruskal Wallis检验, P = 0.003; A与B, Z = −2.447 P = 0.014; A与C, Z = −1.154 P = 0.249; B与C, Z = −2.447 P = 0.014; 有效率 = (优+良)/总数×100%.

表 3　三组不同药物的不良反应比较[n = 35, n (%)]

分组	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	不良反应率(%)
A组	31 (88.6)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	11.4
B组	21 (60.0)	14 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40.0
C组	26 (74.3)	7 (20.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	25.7

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较Kruskal Wallis检验, P = 0.029; A与B, Z = −2.715 P = 0.007; B与C, Z = −1.054, P = 0.292; A与C, Z = −1.591, P = 0.112; 不良反应率 = (Ⅱ+Ⅲ+)Ⅳ/总数×100%.

表 4　三组不同药物的肠道气泡评价程度[n = 35, n (%)]

分组	清晰		不清晰	
	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
A组	12 (34.3)	17 (48.6)	6 (17.1)	0 (0.0)
B组	9 (25.7)	13 (37.1)	13 (37.1)	0 (0.0)
C组	11 (31.4)	13 (37.1)	8 (22.9)	3 (8.6)

A组为磷酸钠盐口服液, B组为复方聚乙二醇电解质散, C组为硫酸镁联合复方聚乙二醇电解质散. 三组比较Kruskal Wallis检验, P = 0.165.

质散导泻需要口服大量液体, 对于有心脑血管疾病尤其是有隐性心脑血管疾病患者有一定风险, 加之聚乙二醇口感较差, 导致部分患者无法耐受. 基于硫酸镁和聚乙二醇的优缺点, 我科将硫酸镁联合复方聚乙二醇, 这样既减少了硫酸镁的服用剂量, 又能减少复方电解质散的液体摄入量, 提高了患者的依从性, 降低了并发症的风险, 而且通过本课题研究发现其肠道的清肠效果跟磷酸钠盐类似(P>0.05), 可以作为磷酸钠盐禁忌患者的首选.

在临床研究中, 我们还发现同样的清肠药物及方法, 门诊患者的清肠效果要好于住院患者, 这是否与病人的服药期间活动量及精神因素有关; 住院患者统一的肠道准备方法, 在下午不同时间段行肠镜检查, 肠道清洁效果也不一样, 是否每个病人需根据肠镜检查的顺序, 调整不同的时间段服用清肠药物? 因此进行个体化的肠道准备, 是将来的发展方向及趋势, 也是我们下一步的研究方向.

文章亮点

实验背景

随着我们生活水平的提高、内镜技术的不断发展, 结肠镜检查变得更加普及、简便、安全、有效, 已经成为当前早期发现息肉、肿瘤等结直肠疾病的一个最好的检测项目. 然而结肠镜检查及治疗的成败在于良好的肠道准备. 目前临床上已有多种肠道准备方法, 但何种最为快捷、安全、有效, 国内外专家尚未形成统一共识.

实验动机

通过对我院目前磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、硫酸镁+复方聚乙二醇这三种肠道准备方法在清肠效果、不良反应及肠道气泡量方面的全面比较, 进而为患

者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法.

实验目标

通过对我院目前这三种肠道准备方法在清肠效果、不良反应及肠道气泡量方面的全面比较, 进而为患者选择一种安全、有效、快捷的肠道准备方法提供一定的临床实验数据.

实验方法

随机将2017-08/2018-01在余姚市人民医院肛肠外科接受结肠镜检查105例患者分为A、B、C三组, 分别服用磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁. 通过对患者采取调查问卷的方式, 评价三种清肠剂的不良反应; 由内镜操作医师评价肠道清洁效果及肠道气泡量. 所得数据用统计软件SPSS20.0进行处理, 计量资料mean±SD, 多组比较采用ANOVA分析; 等级资料采用秩和检验, 多组间用Kruskal Wallis检验, P<0.05为差异有统计学意义; 三组间两两比较行Mann-Whitney检验, 并行Bonferroni校正, P<0.0167差异有统计学意义. 计数资料组间比较采用χ^2检验.

实验结果

通过本研究发现磷酸钠盐、复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁这两组药物的清肠效果优于单纯服用复方聚乙二醇, 且磷酸钠盐的不良反应最轻, 达到了本实验的目标, 为临床的应用提供了一定的实验依据.

实验结论

本课题研究显示磷酸钠盐因为液体总摄入量低, 对胃肠道的不良反应较少, 因此患者的依从性较好, 这与本课题研究结果一致, 可作为临床首选. 但同时磷酸钠盐口服溶液是一种高渗复方制剂, 在肠道准备过程中可能导致血电解质紊乱, 如高磷血症, 因此对于老年人、慢性肾病、肝硬化、心力衰竭、电解质紊乱者, 可以考虑服用复方聚乙二醇电解质散+硫酸镁, 亦可取的较好的清肠效果. 在临床上值得推广.

展望前景

在本课题的研究过程中, 我们发现以下几个问题需要进一步的探索与研究(1)同样的清肠药物及方法, 门诊患者的清肠效果要好于住院患者, 这是否与病人的服药期间活动量及精神因素有关; (2)住院患者统一的肠道准备方法, 在不同时间段行肠镜检查, 肠道清洁效果也不一样, 是否每个病人需根据肠镜检查的顺序, 调整不同的时间段服用清肠药物? 因此进行个体化的肠道准备, 是将来的发展方向及趋势, 也是我们下一步的研究方向.

4 参考文献

1 Paik JH, Jung EJ, Ryu CG, Hwang DY. Detection of Polyps After Resection of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2015; 31: 182-186 [PMID: 26576396 DOI: 10.3393/ac.2015.31.5.182]

2 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149-5157 [PMID: 25954088 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5149]

3 Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 378-384 [PMID: 15758907]

4 Clark LE, Dipalma JA. Safety issues regarding colonic cleansing for diagnostic and surgical procedures. *Drug Safe* 2004; 27: 1235-1242 [PMID: 15588118]

5 杨关根, 吴小昌, 廖秀军, 刘智勇, 沈忠, 金永军. 磷酸钠盐和聚乙二醇电解质口服溶液用于肠道准备的研究. 中华胃肠外科杂志 2009; 12: 178-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2009.02.028]

6 于兰, 崔立红, 付山峰, 闫志辉, 罗哲, 浦江. 结肠镜检查前不同肠道准备方法的临床效果评价. 解放军医药杂志 2016; 28: 40-43 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-140x.2016.05.010]

7 Kluge MA, Williams JL, Wu CK, Jacobson BC, Schroy PC 3rd, Lieberman DA, Calderwood AH. Inadequate Boston Bowel Preparation Scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 744-751 [PMID: 28648575 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.012]

8 高燕, 张厚德, 林木贤, 程春生, 吴盛州, 朱岁松. Boston肠道准备量表应用的信度评估. 中华消化内镜杂志 2012; 29: 78-80 [DOI: 3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.02.006]

9 Pullens HJ, Siersema PD. Quality indicators for colonoscopy: Current insights and caveats. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 571-583 [PMID: 225512766 DOI: 10.4253/wjge.v6.i12.571]

10 Enestvedt BK, Fennerty MB, Eisen GM. Randomised clinical trial: MiraLAX vs. Golytely - a controlled study of efficacy and patient tolerability in bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 33-40 [PMID: 21083586 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04493.x]

11 易默, 周健, 李颖, 史丽萍, 党珊. 低剂量聚乙二醇联合硫酸镁在老年患者肠准备中的应用价值. 临床医学研究与实践 2017; 2: 73-74 [DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201706037]

12 陈佩松, 马镇坚, 张洪实, 王小忠. 老年患者结肠镜检查肠道准备不良的影响因素分析. 现代消化及介入诊疗 2017; 2: 358-360 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.03.021]

13 孟小芬, 张迪, 杨屹, 李华, 田亚亚, 施程英, 屈平敏. 复方聚乙二醇电解质散联合硫酸镁给药方法对便秘患者肠道准备的研究. 中国内镜杂志 2018; 24: 38-41 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.04.008]

14 陈洁, 李兆申, 姚银珍, 吴仁培. 改良的复方聚乙二醇电解质散进行肠道准备的效果观察. 中华消化内镜杂志 2010; 27: 315-316 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2010.06.016]

15 Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; 78: 991-995 [PMID: 7380204]

16 American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from

the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2006; 20: 1147-1160 [PMID: 16763922 DOI: 10.1007/s00464-006-0152-y]

17 中华医学会消化内镜学分会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备共识意见. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 541-549 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.10.001]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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、和香港特别行政区和719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, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《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 2018年10月18日; 26(29): 1729-1734

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i29.1729

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

临床实践 CLINICAL PRACTICE

针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响

孙秋月, 周建英, 杜丽云

孙秋月, 德清县人民医院普外科 浙江省湖州市 313200

周建英, 杜丽云, 浙江医院消化科 浙江省杭州市 310000

孙秋月, 主管护师, 研究方向为直肠癌患者术后护理.

作者贡献分布: 孙秋月负责论文的设计与撰写; 周建英负责病例的收集与随访; 杜丽云负责资料的分析.

通讯作者: 孙秋月, 主管护师, 313200, 浙江省湖州市德清县人民医院, 德清县人民医院普外科. c8935119oule@163.com

收稿日期: 2018-07-21
修回日期: 2018-09-06
接受日期: 2018-09-07
在线出版日期: 2018-10-18

Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer

Qiu-Yue Sun, Jian-Ying Zhou, Li-Yun Du

Qiu-Yue Sun, Department of General Surgery, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jian-Ying Zhou, Li-Yun Du, Department of Gastroenterology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Qiu-Yue Sun, Nurse-in-Charge, Department of General Surgery, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. c8935119oule@163.com

Received: 2018-07-21
Revised: 2018-09-06
Accepted: 2018-09-07
Published online: 2018-10-18

Abstract

AIM

To investigate the effect of targeted nutrition intervention on defecation, nutritional indicators and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer.

METHODS

One hundred and thirty patients who underwent radical resection for rectal cancer at Zhejiang Hospital were selected from January 2015 to December 2016. They were randomly divided into a control group and an observation group, with 65 cases in each group. The control group underwent routine nutritional intervention, and the observation group was given targeted nutritional intervention. Defecation function, nutritional indexes, postoperative recovery and postoperative complications were compared between the two groups.

RESULTS

Excellent recovery of defecation function was achieved in 23 (35.38%) patients and good recovery of defecation function was achieved in 27 (41.54%) patients in the observation group. The rate of excellent and good recovery of defecation function was significantly higher in the observation group than in the control group (76.92% *vs* 60%, $P < 0.05$). Time to postoperative exhaust (1.83 d ± 0.68 d *vs* 2.75 d ± 0.84 d), time to postoperative defecation (2.81 d ± 1.06 d *vs* 3.95 d ± 1.38 d), time to intake of semiliquid diet (9.84 d ± 1.26 d *vs* 11.72 d ± 1.58 d), and postoperative hospitalization time (16.27 d ± 1.53 d *vs* 18.49 d ± 2.14 d) were significantly shorter in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). Serum total protein, albumin, prealbumin,

hemoglobin and transferrin levels at 1 week after surgery were 68.35 g/L ± 13.63 g/L, 36.17 g/L ± 5.62 g/L, 0.29 g/L ± 0.08 g/L, 124.75 g/L ± 28.14 g/L and 1.97 g/L ± 0.51 g/L, respectively, in the observation group, which were significantly higher than those of the control group (56.32 g/L ± 10.66 g/L, 26.12 g/L ± 4.25 g/L, 0.18 g/L ± 0.04 g/L, 100.26 g/L ± 23.86 g/L and 1.56 g/L ± 0.35 g/L, respectively; $P < 0.05$). The incidence of pulmonary infection, urinary tract infection, wound healing, and anastomotic leakage was similar between the two groups ($P > 0.05$). The total complication rate in the observation group was 7.69%, which was lower than that of the control group (20%; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Targeted nutrition intervention can significantly improve the defecation function and nutritional indicators in patients with rectal cancer undergoing radical surgery, promote postoperative rehabilitation and reduce the incidence of complications.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Targeted nutrition intervention; Rectal cancer; Defecation function; Nutritional indicators

Sun QY, Zhou JY, Du LY. Effect of targeted nutrition intervention on defecation and postoperative complications in patients undergoing radical resection for rectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(29): 1729-1734 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1729.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1729

摘要

目的

研究针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及术后并发症的影响.

方法

选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例. 用随机数表法分为对照组和观察组, 每组各65例, 对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预. 比较两组患者的排便功能、营养指标、术后恢复情况和术后并发症.

结果

观察组患者优23例(35.38%), 良27例(41.54%), 优良率为76.92%, 高于对照组60.00%的优良率($P<0.05$). 观察组患者的术后排气时间为1.83 d±0.68 d, 术后排便时间为2.81 d±1.06 d, 半流质饮食恢复时间为9.84 d±1.26 d, 术后住院时间为16.27 d±1.53 d, 均小于对照组($P<0.05$). 观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平分别为68.35 g/L±13.63 g/L、36.17 g/L±5.62 g/L、0.29 g/L±0.08 g/L、124.75 g/L±28.14 g/L和1.97 g/L±0.51 g/L, 明显高于对照组($P<0.05$). 两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近($P>0.05$), 观察组患者总并发症的发生率为7.69%, 低于对照组20.00%的总并发症发生率($P<0.05$).

结论

针对性营养干预可以明显改善行根治性手术直肠癌患者的排便功能和营养指标, 促进患者术后康复, 降低并发症的发生率, 值得在临床推广应用.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 针对性营养干预; 直肠癌; 排便功能; 营养指标

核心提要: 直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 直肠癌患者的术后护理对患者的恢复至关重要. 由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后. 直肠癌患者营养风险的发生率较高, 本文主要研究在围手术期营养干预护理对存在营养风险的直肠癌患者术后排便功能、营养指标及并发症的影响.

孙秋月, 周建英, 杜丽云. 针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能及术后并发症的影响. 世界华人消化杂志 2018; 26(29): 1729-1734 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i29/1729.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i29.1729

0 引言

近年来结直肠癌的发病率逐年上升, 占肿瘤发病率的第3位, 死亡率的第5位, 严重影响患者的生命健康和生活质量[1]. 直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 指从齿状线至直肠乙状结肠交界处之间的癌[2]. 由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后[3]. 营养风险指患者预后受营养因素造成的负面影响, 包括营养不足或因手术、感染等造成的营养问题[4-7]. 恶性肿瘤患者营养风险的发生率较高, 围手术期营养干预可以有效改善存在营养风险的胃肠道恶性肿瘤患者的预后[8,9]. 本文研究针对性营养干预对行直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及术后并发症的影响, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例. 纳入标准: (1)患者均经病理学诊

表 1　两组患者的排便功能比较[n = 65, n (%)]

分组	优	良	中	差	优良率
对照组	14 (21.54)	25 (38.46)	20 (30.77)	6 (9.23)	39 (60.00)
观察组	23 (35.38)	27 (41.54)	6 (9.23)	3 (4.62)	50 (76.92)
χ^2值					4.311
P值					0.038

表 2　两组患者的术后恢复情况比较[n = 65, mean ± SD]

分组	术后排气时间	术后排便时间	半流质饮食恢复时间	术后住院时间
对照组	2.75 ± 0.84	3.95 ± 1.38	11.72 ± 1.58	18.49 ± 2.14
观察组	1.83 ± 0.68	2.81 ± 1.06	9.84 ± 1.26	16.27 ± 1.53
t值	6.863	5.282	7.500	6.804
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

断为直肠癌且接受根治手术治疗; (2)患者年龄＞18岁; (3)患者KPS评分＞60分; (4)患者术前未接受放化疗; (5)患者术前及术中未发现远处转移; (6)患者家属知情同意. 排除标准: (1)胃部患有严重疾病的患者; (2)合并严重心、肾、肝等疾病的患者; (3)合并精神疾病, 具有沟通障碍的患者; (4)无法行根治手术的患者. 经医院伦理委员会批准, 共纳入符合标准的患者130例, 用随机数表法分为两组, 对照组65例和观察组65例. 对照组男性患者34例, 女性患者31例, 平均年龄55.92岁±6.14岁, 平均肿瘤大小4.61 cm±0.83 cm, TNM分期Ⅰ期6例, Ⅱ期43例, Ⅲ期16例; 观察组男性患者35例, 女性患者30例, 平均年龄56.03岁±6.17岁, 平均肿瘤大小4.57 cm±0.86 cm, TNM分期Ⅰ期7例, Ⅱ期44例, Ⅲ期14例两组患者的一般资料比较差异无统计学意义(P＞0.05).

1.2 方法

1.2.1 营养干预: 对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预: (1)患者入院后采用NSR2002筛查量表进行营养风险筛查, 结合患者所需热量、基础疾病及饮食习惯制定合理的食谱; (2)由专人记录患者的进食情况, 分析其营养状态, 定期对患者各项营养指标进行复查, 改进膳食方案, 提高患者的营养吸收; (3)肠外营养期间密切观察患者的状态, 根据患者实际情况, 调整输注速度; (4)术后对患者进行分阶段的饮食指导, 发放饮食指导卡片, 讲解术后饮食要点; (5)对患者及其家属进行营养知识宣教, 强调营养干预在患者围手术期的重要性, 提高患者及其家属的重视度.

1.2.2 观察指标: (1)排便功能采用徐氏肛门直肠功能评价量表[6], 为排便时间、排便次数、排便感觉、便意和肛门控制能力五项十分制标准, ≤4分为差, 5-6分为中, 7-8分为良, 9-10分为优, 优良率 = (优+良)/总例数×100%; (2)统计两组患者的术后恢复情况, 包括术后排气时间、术后排便时间、半流质饮食恢复时间和术后住院时间; (3)检测两组患者的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平; (4)统计两组患者的并发症情况, 包括肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘.

统计学处理 采用SPSS 21.0进行统计学分析, 计量资料用mean±SD表示, 用t检验, 计数资料用率表示, 用χ^2检验, P＜0.05表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者的排便功能比较 观察组患者优23例(35.38%), 良27例(41.54%), 优良率为76.92%, 高于对照组60.00%的优良率(P＜0.05)(表1).

2.2 两组患者的术后恢复情况比较 观察组患者的术后排气时间为1.83 d±0.68 d, 术后排便时间为2.81 d±1.06 d, 半流质饮食恢复时间为9.84 d±1.26 d, 术后住院时间为16.27 d±1.53 d, 均小于对照组(P＜0.05)(表2).

2.3 两组患者的营养学指标比较 在治疗前, 两组患者的营养学指标无明显差异(P>0.05)(表3); 观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平分别为68.35 g/L±13.63 g/L、36.17 g/L±5.62 g/L、0.29 g/L±0.08 g/L、124.75 g/L±28.14 g/L和1.97 g/L±0.51 g/L, 明显高于对照组(P＜0.05)(表4).

2.4 两组患者的并发症情况比较 两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近(P＞0.05), 观察组患者总并发症的发生率为7.69%, 低于对照组20.00%的总并发症发生率(P＜0.05)(表5).

表 3　两组患者护理干预前的营养学指标比较(n = 65, mean ± SD, g/L)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	血红蛋白	转铁蛋白
对照组	56.32 ± 10.66	26.12 ± 4.25	0.18 ± 0.04	100.26 ± 23.86	1.56 ± 0.35
观察组	56.23 ± 10.61	26.98 ± 4.33	0.18 ± 0.06	101.56 ± 22.96	1.58 ± 0.32
P值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4　两组患者护理干预后的营养学指标比较(n = 65, mean ± SD, g/L)

分组	总蛋白	白蛋白	前白蛋白	血红蛋白	转铁蛋白
对照组	59.14 ± 11.72	29.49 ± 4.31	0.22 ± 0.05	112.43 ± 25.96	1.79 ± 0.43
观察组	68.35 ± 13.63	36.17 ± 5.62	0.29 ± 0.08	124.75 ± 28.14	1.97 ± 0.51
t值	4.131	7.604	5.982	2.594	2.176
P值	0.000	0.000	0.000	0.010	0.039

表 5　两组患者的并发症情况比较[n = 65, n (%)]

分组	肺部感染	尿路感染	切口愈合不良	吻合口瘘	总并发症
对照组	2 (3.08)	4 (6.15)	4 (6.15)	3 (4.62)	13 (20.00)
观察组	1 (1.54)	1 (1.54)	2 (3.08)	1 (1.54)	5 (7.69)
χ^2值	0.341	1.872	0.699	1.032	4.127
P值	0.559	0.171	0.403	0.310	0.042

3 讨论

近年来结直肠癌的发病率逐渐上升, 根治性手术是其主要治疗手段, 但是术后感染一直是困扰临床的主要并发症[10-12]. 黄彪等[13]研究结果显示, 结直肠癌患者的营养不良率为4.2%, 营养风险的发生率为20.4%. 直肠癌患者的营养状态直接影响患者的预后, 营养干预可以维持细胞、器官与组织的正常生理功能, 加速组织修复, 促进患者康复.

本文研究结果显示, 观察组患者的优良率为76.92%, 高于对照组60.00%的优良率(P<0.05). 直肠癌前切除术虽然可以使患者免去造瘘的痛苦, 但是患者术后仍会存在一定的肛门排便功能障碍. 低位直肠癌前切除术会造成肛门括约肌功能损伤、排便感觉缺失等排便功能障碍. 患者术后会出现排便次数增加、排便/气辨别障碍、肛门失禁、排便不尽等症状. 本文采用徐忠法式五项十分制评价患者的排便功能, 观察组患者的优良率更高, 表明针对性营养干预可以促进患者术后排便功能恢复. 观察组患者的术后排气时间、术后排便时间、半流质饮食恢复时间和术后住院时间均小于对照组(P<0.05). 针对性护理是在疾病整体转归规律的基础上, 针对个体差异采取的护理措施, 满足其疾病转归过程的个体化需求. 营养干预是护理的重要组成, 针对性营养干预是以患者为中心的护理干预模式, 常规护理仅为患者提供饮食种类, 列举可选择的食物, 而针对性护理干预在保证营养的基础上考虑到患者的饮食习惯和所需热量. 针对性营养干预可以在第一时间了解患者的营养状态, 为患者提供针对性的饮食方案, 可以促进患者胃肠功能的恢复, 从而缩短患者的术后排气、排便时间和半流质饮食恢复时间, 缩短住院时间.

观察组患者术后1 wk的总蛋白、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白和转铁蛋白水平明显高于对照组(P<0.05). 血红蛋白和白蛋白水平是临床判断患者大致营养状况的营养指标[14]. 白蛋白的半衰期约15 d左右, 主要受合成速度、分解代谢速率、大量丢失等因素影响. 直肠癌患者的白蛋白合成速率较低, 分解代谢增加, 因此其水平较低. 白蛋白水平和外科手术患者的预后密切相关, 影响患者的术后并发症和死亡率, 持续的低蛋白血症是判定营养不良的可靠指标[15,16]. 前白蛋白和转铁蛋白是一组半衰期较短的血浆蛋白, 是反映营养状况更敏感、更有效的指标[17]. 两组患者肺部感染、尿路感染、切口愈合不良和吻合口瘘的发生率相近(P>0.05), 观察组患者总并发症的发生李为7.69%, 低于对照组20.00%的总并发症发生率(P<0.05). 郎华风等[18]研究结果显示, 存在营养风险的结直肠癌患者术后总感染率和切口感染率明显增高, BMI、红细胞、前白蛋白、白蛋白和血红蛋白水平较低, 单因素和多因素Logistic

回归分析显示术前营养风险是结直肠癌患者术后感染的危险因素. 肖永彪等[19]研究结果显示, 术前营养不良的结直肠癌患者在根治术后并发症的发病率更高, 接受营养支持可以改善患者预后, 减小术后并发症的发生. 直肠癌患者的体质较差, 且直肠肛管的解剖复杂, 因此部分患者术后会合并并发症, 影响预后. 营养状况良好的患者对手术创伤可耐受, 而营养不良的患者则免疫功能低下, 机体自然防护屏障减弱, 容易出现感染等并发症. 针对性营养干预根据患者所需热量和饮食习惯制定食谱, 保障了患者能量和蛋白质的摄入, 从而保证患者正常的代谢, 减少并发症的发生.

总之, 针对性营养干预可以明显改善行根治性手术直肠癌患者的排便功能和营养指标, 促进患者术后康复, 降低并发症的发生率, 值得在临床推广应用.

文章亮点

实验背景

直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 直肠癌患者的术后护理对患者的恢复至关重要. 由于原发肿瘤消耗、手术创伤、术后禁食等原因, 直肠癌患者围手术期多伴有营养不良, 造成免疫功能下降或引发并发症, 影响患者的预后. 寻找改善直肠癌患者营养状态的有效护理方案对促进其恢复, 改善预后至关重要.

实验动机

本文研究主要探究针对性营养干预的护理方案能否改善直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标及对术后并发症的影响.

实验目标

针对性营养干预的护理方案能改善直肠癌根治手术患者排便功能、营养指标, 减少患者术后并发症的发生.

实验方法

选择2015-01/2016-12在浙江医院接受直肠癌根治术的患者130例. 对照组行常规营养干预, 观察组给予针对性营养干预, 比较两组患者的排便功能、术后恢复情况和两组患者的并发症情况.

实验结果

本篇论文的研究达到实验目标, 针对性营养护理干预方案能够减少促进患者术后排便功能的恢复, 减少患者术后总并发症的发生. 可以为直肠癌术后营养护理提供参考.

实验结论

本研究发现在直肠癌术后患者中进行针对性的营养护理干预方案能够促进其排便功能的恢复, 促进患者的更快康复, 减少术后总并发症的发生. 对有营养风险的直肠癌术后患者, 推荐应用针对性的营养干预护理方案

展望前景

本研究例数较少, 为单中心样本, 说服力不够高. 未来研究方向是研究护理干预方案对直肠癌患者术后营养状态影响的具体机制. 通过前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究更具有说服力.

4 参考文献

1 李艳, 刘元元, 冯莉霞. NRS 2002在结直肠癌患者化疗期间营养风险筛查中的应用效果观察. 护士进修杂志 2016; 31: 1488-1490 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2016.16.018]

2 曾青山, 刘佳, 林江虹, 王润妹, 江丽仙. 早期肠内营养对直肠癌患者术后康复的影响. 中华生物医学工程杂志 2016; 22: 72-75 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2016.01.015]

3 董学凡. 术前营养风险筛查对结直肠癌患者治疗效果、免疫功能及营养指标的影响. 中国基层医药 2017; 24: 508-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.04.008]

4 费伯健, 潘菊萍, 吴浩荣, 高其中, 韩伟峰, 杜军, 金留根. 术前营养风险筛查对结直肠癌患者围手术期营养支持治疗的临床意义. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 582-585 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.015]

5 卜延志. 经腹膜外造口对低位直肠癌患者术后旁疝及排便功能的研究. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版) 2018; 12: 183-186 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.08.026]

6 余启松, 黄合超, 丁峰, 石占强. 腹腔镜结直肠癌根治术对结直肠癌患者胃肠功能和生存质量的影响. 中国临床医生杂志 2017; 45: 76-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.07.014]

7 张传海, 栾宁. 腹腔镜结直肠癌根治术对高龄患者胃肠功能的影响. 中国现代普通外科进展 2017; 20: 552-554 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2018.03.006]

8 吴莉, 姜芸. 肠内营养支持治疗在结直肠癌根治术后的应用价值. 中华消化外科杂志 2015; 14: 852-857 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.10.015]

9 徐忠法, 左文述, 刘奇. 现代肛肠肿瘤外科学. 济南: 山东科技出版社, 1993: 259

10 李欣欣, 宋新明, 陈志辉, 许开武, 任晖, 陈冬连, 何裕隆, 詹文华. 永久性腹壁造口对中下段直肠癌根治术后患者生存质量的影响. 消化肿瘤杂志(电子版) 2017; 9: 43-50 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.027]

11 Aran V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15: 195-203 [PMID: 26964802 DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.008]

12 Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, Grande L, Pera M. Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 208-214 [PMID: 25468742 DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.052]

13 黄彪, 王琦三. 结直肠癌患者营养风险筛查和营养支持状况研究. 中国全科医学 2014; 17: 656-658 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.06.014]

14 Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 206-211 [PMID: 24783180 DOI: 10.4174/astr.2014.86.4.206]
15 何干, 杨强, 白鍊, 李中福, 简斌, 谢建, 吴帅, 李启刚, 王子卫. 有营养风险的老年结直肠癌患者术前肠内营养的临床研究. 重庆医学 2017; 46: 1336-1338; 1342 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.10.012]
16 Motiram Kakalij R, Tejaswini G, Patil MA, Dinesh Kumar B, Diwan PV. Vanillic Acid Ameliorates Cationic Bovine Serum Albumin Induced Immune Complex Glomerulonephritis in BALB/c Mice. *Drug Dev Res* 2016; 77: 171-179 [PMID: 27130149 DOI: 10.1002/ddr.21304]
17 郭添羽, 黄昌浩, 袁伟杰. 术前营养风险筛查对胃癌和结肠癌患者围手术期营养支持的临床意义. 中国现代医学杂志 2016; 26: 119-123 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.05.026]
18 郎华凤, 赵芳, 胡金灵, 张彬, 陈培. 结直肠癌患者营养风险筛查及对术后感染风险的影响. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 839-841; 845 [DOI: 10.11816/cn.ni.2016-162902]
19 肖永彪, 贺宇琴. 结直肠癌各分期的营养风险评分和相应营养支持与术后并发症的关系分析. 医学临床研究 2016; 33: 1236-1238 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2016.06.067]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 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$T_{\frac{1}{2}}$, *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}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*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
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2018年10月18日; 26(29): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

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719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.

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 本刊被国际检索系统《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》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+、一及-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^{a}P<0.05或^{b}P<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^{c}P<0.05和^{d}P<0.01; 第三套为^{e}P<0.05和^{f}P<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$^{a}P<0.05$或$^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^{c}P<0.05$和$^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$和$^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(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



Baishideng®

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



© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.