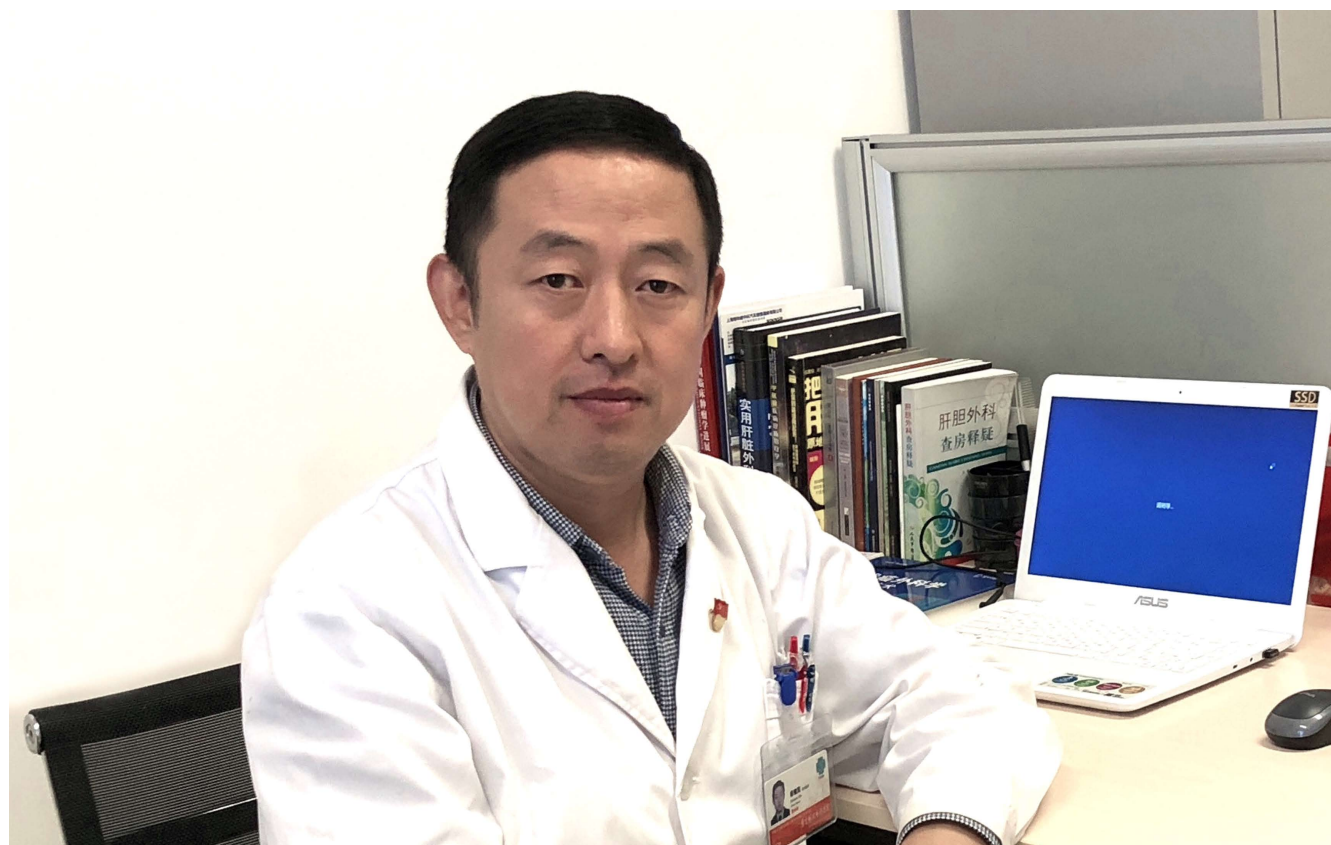


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 12 月 8 日 第 26 卷 第 34 期 (Volume 26 Number 34)



34/2018

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.



目次

2018年12月8日 第26卷 第34期 (总第618期)

述评

1959 食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考

王曦, 孔德润

1966 基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化

陆建波, 李汝懿

基础研究

1979 miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控

周蕊, 孙赞晨, 高克威, 朱樑

临床研究

1989 血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳

1996 慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究

许磊, 林楷, 李胜联

2002 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙

文献综述

2008 肝细胞癌的分子靶向治疗

石娟娟, 党双锁

2018 Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜

消 息

- 1965 《世界华人消化杂志》正文要求
1978 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1988 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
2007 《世界华人消化杂志》外文字符标准
2022 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

秦建民, 医学博士, 博士后, 主任医师, 教授, 海军军医大学附属第三医院普外科. 主要从事消化系统肿瘤外科临床和肿瘤复发转移机制与纳米靶向药物治疗肿瘤的研究工作. 在肝胆胰等消化系统肿瘤根治性切除方面具有较深的造诣. 作为负责人承担国家自然科学基金1项, 国家卫计委科研项目1项、上海市及其他科研项目6项. 国内外发表学术论文126篇, 获国家发明专利授权6项, 主编专著1部, 参编专著3部. 目前担任中华医学会行为医学分会委员、世界中医药翻译协会理事、上海市中西医结合学会肿瘤专业委员会委员. 现担任《世界华人消化杂志》编委、*Clinics in Oncology*编委、*World J Surg & Surg Res*编委、中国组织工程研究与临床康复杂志执行编委、中国医药科学杂志编委、中国微创外科杂志通讯编委、*World J Gastroenterol*、*J Drug Targeting*和*Oncology Letter*特约审稿人.

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 2018-12-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://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: wjgd@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<https://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.

Contents

Volume 26 Number 34 Dec 8, 2018

EDITORIAL

- 1959 Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts

Wang X, Kong DR

- 1966 Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice

Lu JB, Li RY

BASIC RESEARCH

- 1979 Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer

Zhou Y, Sun YC, Gao KW, Zhu L

CLINICAL RESEARCH

- 1989 Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients

Guo GH, Ye SY, Ying XQ, Wang FF

- 1996 Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B

Xu L, Lin K, Li SL

- 2002 Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score

Xie WG, Lv BJ, Li WW, Shou YE, Tang ZX

REVIEW

- 2008 Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Shi JJ, Dang SS

- 2018 Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome

Wang Q, Xie YL, Wu XX, Tian R, Gao L, Wu JF, Cao CY, Qiu J, Zhang Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 34 Dec 8, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Min Qin, Professor, Chief Physician, The third Affiliated Hospital, Naval Medical University, 700 North Moyu Road, Jiangding District, Shanghai 201805, 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 December 8, 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://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

<https://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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考

王曦, 孔德润

王曦, 孔德润, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 237000

孔德润, 主任医师, 主要从事门脉高压症的研究。

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目, No. 2017zhxy18; 国家自然科学基金, No. 81271736; 安徽省科技厅2018年度重点研究与开发计划项目, No. 1804h08020260。

作者贡献分布: 本研究由王曦与孔德润共同完成; 孔德润负责审校。

通讯作者: 孔德润, 主任医师, 237000, 安徽省合肥市蜀山区绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院消化内科。kongderun168@163.com
电话: 0551-65908682

收稿日期: 2018-09-10

修回日期: 2018-09-25

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-08

Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts

Xi Wang, De-Run Kong

Xi Wang, De-Run Kong, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 237000, Anhui Province, China

Supported by: Research Fund of Anhui Institute of Translational Medicine, No. 2017zhxy18; National Natural Science Foundation of China, No. 81271736; 2018 Key Research and Development Project of Anhui Science and Technology Department, No. 1804h08020260.

Corresponding author to: De-Run Kong, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, 218 Jixi Road, Shushan District, Hefei 237000, Anhui Province, China. kongderun168@163.com

Received: 2018-09-10

Revised: 2018-09-25

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Esophagogastric variceal bleeding (EVB) is a common digestive emergency, and it is usually severe and is associated with a high mortality. The American Association of Liver Diseases guidelines recommend endoscopic treatment as the first choice for acute EVB. Studies have shown that emergency endoscopic hemostasis can achieve a success rate of > 90% and thus reduce the incidence of early rebleeding and the mortality rate of patients. Endoscopic treatment mainly includes endoscopic variceal ligation, endoscopic injection sclerotherapy, tissue adhesive injection, and endoscopic therapy combined with other treatments. However, the therapeutic effect of endoscopic treatment is related to the operator's skill, portal pressure, collateral circulation, esophageal varices, and other factors. Therefore, endoscopic treatment is not indicated for all cases. In addition, endoscopic treatment may cause serious complications. Here we describe the problems and thoughts on endoscopic treatment of esophagogastric varices.

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

Key Words: Liver cirrhosis; Portal hypertension; Esophagogastric varices; Endoscopic treatment; Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Wang X, Kong DR. Endoscopic treatment of esophagogastric varices: Problems and thoughts. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1959-1965

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1959.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1959>

摘要

食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是常见的消化系统急症, 病情凶险, 病死率高。美国肝病协会指南将内镜治疗作为急性

EVB的首选。研究表明内镜急诊止血有效率可达90%以上,可减少早期再出血的发生,降低患者病死率。内镜治疗主要包括:内镜下食管静脉曲张套扎术、内镜下注射硬化疗法、组织胶黏合剂注射术、内镜下联合其他治疗等。但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况以及食管胃静脉曲张类型等多种因素有关,不可全天候使用,内镜治疗所引起的严重并发症亦有待进一步解决。本文就相关问题的困惑与思考作一简要综述。

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

关键词: 肝硬化; 门脉高压; 食管胃静脉曲张; 内镜治疗门体分流术

核心提要: 内镜治疗是控制食管胃静脉曲张出血最常用的治疗方法,但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况以及食管胃静脉曲张类型等有关,每种方法各有其优缺点,本文就相关问题的困惑与思考作一系统阐述。

王曦, 孔德润. 食管胃静脉曲张内镜治疗的困惑与思考. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1959–1965

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1959.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1959>

0 引言

门静脉高压症是指由各种原因导致的门静脉系统压力升高所引起的一组临床综合征,分为肝内型和肝外型。肝内型最为多见,主要由各种原因导致的肝硬化引起。研究表明^[1],肝硬化已成为中年人死亡的第五大原因。当肝硬化进展至失代偿期时,门静脉高压及肝功能损害是其最为显著的临床表现。肝外型较为少见,主要由胰腺疾病引起的区域性门静脉高压。其中以门静脉高压所引起的食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)最为凶险、病死率高、成为消化系统常见的急症之一,引起了国内外研究者的广泛关注。随着近几年国内外内镜设备和治疗技术的发展,内镜治疗EVB具有很重要的地位,并取得了很好的疗效。但内镜治疗效果与操作者的水平、门脉压力、侧枝循环情况、食管胃静脉曲张类型以及病人整体状况等有关,不可全天候使用,内镜治疗所引起的严重并发症亦有待进一步解决。选择一种合适的治疗方法,将会降低患者死亡率及改善患者预后。本文就相关问题的困惑与思考作一简要综述。

1 单纯食管静脉曲张的治疗选择

1.1 10年前关于内镜下食管静脉曲张套扎术及内镜下注射硬化疗法的比较 早在十几年前,对于单纯食管静脉曲张破裂出血,首选内镜进行治疗。对于中重度食管静脉曲张无出血但存在出血倾向者,可用内镜下食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下注射硬化疗法(endoscopic injection sclera therapy, EIS)进行一级预防或二级预防。美国肝病研究学会指南^[2]推荐首选EVL治疗急性静脉曲张出血及预防再出血,并认为EIS有较多并发症,在西方国家使用少于EVL^[3]。Lo等^[4]以及Zargar等^[5]对食管静脉曲张出血患者进行EVL和EIS治疗的比较,结果表明两者控制急性出血疗效相似,但EIS组再出血率和主要并发症显著要高于EVL。因EIS在国内使用较普遍,为进一步探讨EVL及EIS的疗效及安全性,早期我院就开展了前瞻性研究^[6],当时的研究结果与国外结论相似。近年来,随着内镜技术的发展,EVL及EIS急诊止血率可达90%,能够显著降低患者死亡率及再出血的风险,改善患者预后^[7]。因此,当在技术或客观条件上不能实施EVL时,可以首选EIS治疗。对于EVL治疗者,建议首次套扎后1 mo内可以进行第二次套扎,直至静脉曲张消失或基本消失,疗程结束1 mo后复查胃镜,后每隔3 mo复查2、3次胃镜,以后每6-12 mo复查胃镜,必要时可巩固治疗。对于EIS治疗者,第一次治疗间隔1 wk后可进行第2、3次内镜治疗,疗程结束后随访时间同EVL。

1.2 内镜干预及联合普萘洛尔治疗 普萘洛尔是一种非选择性肾上腺素 β 受体阻断剂(NSBBs),可减少内脏血流,降低门静脉压力。根据指南^[2]推荐NSBBs可用于预防中/大静脉曲张患者的EVB。对于轻、中、重度静脉曲张伴有较大出血风险(Child-Pugh B、C级或红色征阳性)患者,可应用NSBBs进行一级预防。

普萘洛尔与EVL的作用特点不同,普萘洛尔起效较慢,部分患者对此有一些相对或绝对禁忌症。而EVL只能局部阻断表面静脉血流,对食管旁静脉与穿支静脉或较深的侧支无明显作用,不能降低总体门静脉压力,内镜干预及联合普萘洛尔治疗是否能取得更好疗效?相关研究较早,为进一步了解两者联合是否能取得更好疗效,我院在6年前比较内镜下套扎或硬化剂治疗与内镜联合普萘洛尔治疗预防EVB的疗效的研究,发现联合治疗预防EVB在一定程度上可以改善食管曲张静脉高危出血因素,降低死亡率及再出血相关死亡率,但联合治疗组胃底静脉曲张及门脉高压性胃病发生率较前增加,曲张静脉直径没有明显缩小,平均

内镜治疗次数仍较多^[8]. 国外有一项临床试验^[9], 比较NSBBs加EVL与EVL单独预防EVB两者出血或死亡率无差异, 且联合治疗组预期副作用较多, 不建议行联合治疗. 因此考虑到样本量及其他因素的影响, 联合治疗是否有更好疗效期待进一步研究.

1.3 EIS治疗技术的改良与完善 EIS在国内内镜治疗中占有很重要的地位, 其疗效及并发症的发生与操作者技术密切相关, 如何提高操作者技术, 让更多的患者受益, 让更多基层医院开展EIS, 进一步提高患者生存率, 减少并发症发生是临床急需解决的问题.

1.3.1 利用透明帽辅助提高食管硬化治疗技术: 在实际硬化剂治疗操作中, 硬化剂治疗常见问题为进针位置偏深穿透血管, 位置偏离血管或划伤血管, 注射硬化剂剂量过多或过少皆可影响硬化剂疗效, 甚至直接导致术后穿孔、溃疡、栓塞等并发症发生. 因此, 为解决这些问题, 进一步提高硬化剂治疗技术, 我们探索用胃镜前端加透明帽辅助EIS治疗. 研究发现, 应用透明帽可使靶静脉相对固定, 减少因恶性划伤的可能, 视野清晰, 可观察出针情况, 静脉及黏膜下刺入情况, 减少了聚桂醇进入食管肌层或更深层的可能, 有助于硬化剂的注射及减少硬化剂流失, 还可进行局部压迫减少术中出血, 大大缩短治疗时间, 进一步减少术后并发症的发生^[10].

1.3.2 食管静脉曲张血管内及血管旁小剂量硬化剂联合治疗: 早期发现EIS常会引起注射后食管溃疡甚至食管穿孔, Sarin等^[11]认为溃疡形成是硬化治疗的一个过程, 但后来发现与使用大量硬化剂, 特别是大量注射的位置有关^[12]. EIS后的残余细小静脉曲张在技术上难以实现静脉内注射^[13], 重复的硬化剂注射会增加并发症发生. 基于我们已发现的透明帽辅助胃镜检查, 可用于确定EIS期间注射的确切位置和深度, 并且用透明帽压迫曲张静脉可减少注射部位的喷血, 减少术中出血^[10]. 此外, 我们还对透明帽辅助下静脉曲张血管内及血管旁小剂量硬化剂联合治疗, 是否能提高疗效与副作用开展了进一步临床观察. 结果显示, 与单独EVL相比, 联合组的食管静脉复发率显著降低, 血管旁的纤维化产生硬化, 能够更好消除静脉曲张, 降低食管静脉曲张再出血的风险, 没有发现食管狭窄或吞咽困难^[14]. 前期我们研究的样本量较小, 可能产生的统计能力不足, 目前我们的研究仍在继续.

2 合并有胃底静脉曲张的治疗选择

胃底静脉曲张(gastric varices, GV)发生率低于食管静脉曲张(esophageal varices, EV), 但GV压力较高、出血量大、病死率高. 根据Sarin分型^[15], 胃底静脉曲张分为食管胃底静脉曲张(gastro-esophageal varices, GOV)和孤立

性胃底静脉曲张(isolated gastric varices, IGV). GOV型分为GOV1和GOV2型, IGV型分为IGV1和IGV2型. 内镜下组织黏合剂注射是控制GVB的一线治疗方案, 可作为一级预防及二级预防的方法^[2], 并建议术后1 wk、1 mo、3 mo、6 mo常规内镜下复查, 必要时可巩固治疗. 有研究表明, 组织黏合剂可栓堵曲张静脉并使其闭塞, 但86.1%的患者在1 mo内排胶并可能出现排胶溃疡的出血^[16], 给治疗带来很大困扰. 如何减少并发症的发生及进一步提高疗效是需要解决的问题.

2.1 食管合并胃静脉曲张的精准内镜治疗

2.1.1 精准内镜治疗方法的选择: 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术(endoscopic selective varices devascularization, ESVD)是一种新的内镜治疗探索^[17], 主要通过“逐条静脉逐点”精准选择静脉曲张来源支并进行断流, 可提高疗效, 降低出血率, 减少治疗次数. 来源支是否充分阻断是治疗后是否复发及再出血的重要原因. 既往食管胃静脉曲张内镜下治疗多为单一治疗, 疗效低、再出血率高、并发症多, 为降低这些问题, 我们尝试在ESVD基础上进行联合治疗, 并开展了一系列研究. 按精准内镜治疗部位, 分为贲门上方治疗组采用EVL或EIS、贲门下方治疗组采用组织胶注射术、贲门上方和下方联合治疗组采用EIS+组织胶注射术和EVL+组织胶注射术, 进行回顾性分析, 每一种方法在来源支血管均控制精准. 结果表明, 联合治疗组静脉曲张消失率优于其他两组, 三组在并发症及再出血率方面无明显差异^[18]. 但联合治疗分组后, 由于样本量较少, 随访时间短, 我们对此开展了更多样本量观察.

2.1.2 ESVD的探索: 为进一步了解ESVD是否能提高疗效, 减少并发症发生, 降低再出血率, 我们继续对ESVD进行探索, 并开展了一项回顾性研究^[19]. 将病例分为传统治疗组(碘油-组织胶-碘油, 传统“三明治夹心”法)和精准治疗组(聚桂醇-组织胶-生理盐水, 改良“三明治夹心”精准治疗法)进行比较. 精准治疗组内镜治疗前, 寻找胃内血管来源支作为靶血管, 进行精准断流. 研究^[19]表明, 精准治疗组的食管胃静脉曲张治疗总有效率较传统组高, 晚期再出血率较低且差异均有统计学意义, 两者并发症发生率均低、并无差异. 聚桂醇和碘油相比较, 更容易发生硬化, 并且可引起血管内皮炎性反应, 促进血栓形成, 产生止血作用, 可降低注入血管的组织胶漂移引起的异位栓塞, 减少组织胶用量, 缩小排胶溃疡, 降低因排胶引起的再出血率. 因此, 改良“三明治夹心”精准治疗法和传统治疗相比疗效好, 可减少治疗次数, 可能更具有优势, 对此我们开展了一项前瞻性研究来做进一步验证.

2.1.3 ESVD的进一步研究: 为进一步弥补回顾性研究

的局限性, 我们进一步开展了ESVD的前瞻性研究^[20], 重点探讨胃静脉曲张行ESVD治疗的疗效及安全性。采用与前述相同分组, 相同治疗方法, 对两组进行对比, 研究结果与回顾性研究相一致。ESVD在国内外杂志相关研究很少, 虽然我们已经开展多项临床研究, 但非多家医院多中心研究, 传统治疗与ESVD均由同一团队医师操作, 研究结果可能存在人为偏倚。我们认识到, 针对研究分组, 传统治疗中应该将碘油改为聚桂醇, 以进一步增加两组之间的可比性; 该研究中以GOV1型最多见, 还可单独列出进行结果分析。同样, 由于病例数较少, 随访时间较不足, ESVD的远期疗效、复发率、再出血率及预后等还需要更多的临床观察来进一步证实。

2.2 针对中小直径的曲张静脉, 胃底食管联合套扎替代ESVD

2.2.1 皮圈套扎治疗GOV1型胃底静脉曲张出血:

根据以上研究, ESVD可有效治疗食管胃底静脉曲张, 但主要是针对较粗的血管有利。如果是中小曲张静脉, 血管内注射组织胶难度大, 黏膜下溢出组织胶会造成溃疡长期存在, 并出现反复出血或慢性渗血, 因此尝试用胃底食管联合套扎替代ESVD。近年来, 国际的相关指南^[21,22]推荐EVL可作为GV尤其是GOV1型的治疗方案, 并有一系列的研究基础; 但EVL治疗GOV1或GOV2型疗效的研究在国内很少报道, 就此我们开展了一项EVL治疗GOV1型胃底静脉曲张出血的多中心临床研究。研究^[23]表明, EVL术能有效控制GOV1型胃底静脉曲张急性出血, 术后再出血率、并发症发生率低、静脉曲张消失率高, 特别是术后溃疡小、愈合快, 与此相关的溃疡出血极少。我们也发现EVL和内镜下组织胶治疗胃底静脉曲张疗效, 得出的结论尚不完全一致, 关于EVL用于胃底静脉曲张出血治疗或者何种类型血管的治疗, 需要更多的随机对照研究。

2.2.2 套扎后大出血及胃底套扎病例的选择:

虽EVL用于GOV型治疗可取得满意的疗效, 并发症发生率相对较低, 但仍发现一例溃疡较长时间不愈合及反复出血的病例, 有必要深入讨论其发生的原因。因套扎后皮圈脱落形成的溃疡较大, 一旦出血将会是致命性大出血。为避免套扎出血, 我们复习了相关指南^[24], 推荐EVL用于GOV1型和直径小的GOV2型胃底静脉曲张出血, 但不建议用于最大径>2 cm的GOV2型和IGV1型。其原因可能有以下几点: (1)胃黏膜较厚、血管深入黏膜下层, 增加套扎过程吸入难度; (2)胃静脉体积较大, 静脉内压力较高, 很难完全进入套扎器内; (3)套扎后因胃黏膜张力大, 静脉内压力高, 可引起皮圈提前脱落, 导致致命性的溃疡出血; (4)套扎仅使部分静脉曲张纤维化, 容易引起术后再出血以及静脉曲张复发^[25]。但我们

也有不同的发现, 胃静脉曲张套扎操作容易, 胃黏膜虽然厚、但张力并不高, 出血的病人是一例合并糖尿病患者, 溃疡愈合因此受到影响, 我们的一项回顾性调查(ChiCTR1800017772)的初步结果也提示, 合并基础疾病特别应该重视。

2.3 探索预防栓塞的方法—胃底钛夹加组织胶治疗

门静脉高压胃底静脉曲张的患者, 特别是IGV1型, 曲张静脉粗大、多合并自发性分流道形成, 其中以胃-肾、脾-肾分流最多见。内镜下组织胶治疗对于有分流道的患者可导致异位栓塞等严重并发症^[26]。早期Cheng等^[27]统计分析了753例组织胶注射, 治疗胃底静脉曲张出血患者资料, 异位栓塞发生率0.7%。我院发生1例IGV1型患者异位栓塞, 是1例ESVD急诊止血导致急性右大脑中动脉空气栓塞, 术后行CTA检查可见胃底静脉-左肾静脉之间有异常流出道, 分流道最粗处直径约8.4 mm。考虑患者栓塞原因为胃-肾分流道形成, 空气栓塞来源于ESVD治疗操作中。在治疗前认识可能的风险, 并避免栓塞的发生是我们急需解决的问题。

随后我们开展了内镜下钛夹阻断血流联合组织胶治疗的探索。根据我院的胃底钛夹加组织胶治疗的个案报告^[28], 将第一个夹子打在静脉曲张的传入分支上, 后续夹子在静脉曲张的传出分支上, 由于静脉上部有大的静脉腔, 夹子应打在血管上, 尽可能夹闭血管以减少组织胶的用量。放置夹子后, 使用“改良三明治夹心法”继续完成治疗。将组织胶注入出血点邻近的血管腔, 可迅速止血, 在第一个注射点的每一侧注射两个额外的点, 然后在传出分支上注射一个点, 直到整个静脉曲张固化。4 mo后观察随访注射点已形成溃疡, 周围静脉曲张已经闭塞, 未见异位栓塞及术后出血。Endoscopy杂志在2018年发表我们的病例^[28], 目前我们的多中心研究已经完成(ChiCTR1800017601)。

2.4 经颈静脉肝内门体静脉分流术

2.4.1 组织胶与经颈静脉肝内门体静脉分流术止血疗效对比:

经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)在治疗胃底静脉曲张出血方面非常有效, 初始止血的成功率大于90%^[2], 指南推荐^[2]在从GOV2或IGV1出血中恢复的患者中, TIPS可作为预防再出血的一线治疗方法。对于EVB出血保守治疗无效、手术治疗后再次破裂出血者也可选择TIPS进行治疗。国外一项包括GOV1和GOV2静脉曲张患者在内的单一随机试验^[29]显示, TIPS在预防再出血方面比组织胶更有效, 但脑病发生率更高、且生存率无差异。为进一步了解TIPS及内镜下组织胶注射治疗的远期疗效对比, 我们开展了一项回顾性研究^[30], 研究发现, 近期疗效两者相似, TIPS组术后门静脉内径较术前有明显减

小, 而组织胶组无此变化, 从中长期疗效看, TIPS远期再出血率较低且差异有统计学意义, 但两者生存率相似, 且TIPS术后肝性脑病发生率较高, 因此TIPS能有效降低门静脉压力, 可较好地控制胃静脉曲张出血, 减少组织胶导致的异位栓塞的风险, 但仍需警惕肝性脑病的发生。

2.4.2 TIPS联合组织胶治疗在胃-肾分流治疗的优势及副作用: 对于胃静脉曲张合并胃-肾分流特别是分流道直径较大时, 采用组织胶治疗仍有争议, 可能引起脑栓塞或肺栓塞。近年来, 有研究^[31]表明, TIPS联合组织胶治疗可防止复发性静脉曲张破裂出血并改善肝功能。然而, 没有类似的研究来评估这两种方法的组合, 对胃静脉曲张合并胃-肾分流患者的有效性。对此我们开展了三项研究, 18例的研究^[32]表明TIPS联合组织胶治疗胃底静脉曲张伴胃-肾分流道直径 ≥ 5 mm患者, 能有效控制出血, 未发生异位栓塞。52例的研究^[33]表明TIPS联合组织胶治疗胃底静脉曲张出血安全有效, 且治疗胃底静脉曲张出血伴胃-肾分流道患者与无胃-肾分流道患者的临床疗效相似。81例的研究^[34]结果与前两者相符合, 但随访过程中出现两例肝性脊髓病的患者, 并进行了病例报道^[35]。如何选择合适的术式, 以预防肝性脊髓病以及肝性脑病的发生, 仍是目前需要解决的问题。

2.5 超声内镜引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗 对于胃底静脉曲张合并分流道直径较大的患者, 为进一步减少异位栓塞的风险, 2008年Levy等^[36]首次报道了超声内镜(endoscopic ultra sound, EUS)引导下弹簧圈栓塞治疗异位静脉曲张出血成功的案例。2010年Romero-Castro等^[37]首次报道了EUS引导下弹簧圈栓塞术成功治疗GV的案例。但单独的弹簧圈栓塞术仍存在止血效果不佳的现象, 因此2011年Binmoeller等^[38]提出EUS引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗, 取得较好疗效。随后, Bhat等^[39]开展了一项6年的回顾性研究, 观察EUS引导弹簧圈栓塞及联合组织胶注射治疗的安全性及有效性, 结果表明纳入的152例患者有151例静脉曲张消失或止血成功, 有效率达到99%。国内陈明锴团队等^[40]也初步探讨了此种技术, 并取得了良好的初步临床效果。EUS能够精确定位需要治疗的曲张静脉, 弹簧圈能够有效闭塞供血穿支静脉血管, 进一步降低异位栓塞的风险, 减少组织胶的用量, 减少曲张静脉复发率, 安全性高、有效性高。但因该技术为近年来的新兴技术, 仍需要更多的临床试验进一步验证。

3 区域性门脉高压

区域性门脉高压(segmental portal hypertension, SPH)又称为左侧门脉高压, 是一种肝外型门脉高压症, 约占肝

外型门静脉高压的5%, 主要原因为脾静脉阻塞导致门静脉脾胃区压力增高^[41], 约90%是由胰腺疾病引起, 非胰腺疾病占比较少^[42]。是唯一能经手术治愈的门脉高压症。其临床表现主要为呕血、黑便、脾功能亢进而无肝脏疾病的表现。内镜下表现主要为孤立性胃底静脉曲张, 少数伴有食管静脉曲张。诊断SPH主要靠胃镜检查, 而脾静脉-门静脉血管造影为SPH的金标准。针对SPH静脉曲张破裂出血的治疗主要为治疗胰腺原发疾病及门脉高压症两部分。对于胰腺原发病, 手术治疗可取得一定的疗效, 但预后取决于胰腺原发病, 门脉高压治疗主要为脾切除术, 也可取得较好疗效。对合并基础疾病不能耐受手术者, 可有药物治疗、内镜治疗^[42]。药物治疗可快速降低门脉压力, 减少内脏血流量, 有利于进一步内镜检查及治疗。内镜治疗有硬化剂以及套扎治疗, 但如前文所述因胃底静脉压力较大, 硬化剂治疗往往操作困难, 容易再出血。套扎治疗相对于硬化剂治疗疗效较好, 但若形成较大溃疡, 其出血往往是致命性的。因此, 对于SPH的内镜治疗, 仍需进一步的探索。

4 结论

目前, 治疗食管胃底静脉曲张的方法较多, 针对静脉曲张不同类型可选择不同的方案, 实际操作中为提高疗效减少术后并发症, 在严格把握各种治疗适应症的同时, 仍需要结合当地医院的水平、患者自身状况选择治疗方案。目前每种方案皆有其优缺点, 个人操作技术水平仍有较大提高的空间, 也仍存在很多尚未解决的问题, 需要我们不断的去发现问题以及更进一步的研究。

5 参考文献

- Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 690-696 [PMID: 25291348 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000208]
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; 65: 310-335 [PMID: 27786365 DOI: 10.1002/hep.28906]
- Ali SM, Wu S, Xu H, Liu H, Hao J, Qin C. A Prospective Study of Endoscopic Injection Sclerotherapy and Endoscopic Variceal Ligation in the Treatment of Esophageal Varices. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27: 333-341 [PMID: 28221819 DOI: 10.1089/lap.2016.0436]
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, Chiang HT. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471 [PMID: 7635414]
- Zargar SA, Javid G, Khan BA, Shah OJ, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Singh J, Shah NA, Shafi HM. Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. *Gastrointest*

- Endosc* 2005; 61: 58-66 [PMID: 15672057]
- 6 李盼, 孔德润, 谢惠君, 孙斌, 许建明. 食管曲张静脉套扎和硬化治疗疗效与安全性的前瞻性评估. 世界华人消化杂志 2010; 18: 3791-3795 [DOI: 10.11569/wcjd.v18.i18.3791]
 - 7 Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fonkalsrud L, Jue T, Khashab MA, Lightdale JR, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 221-227 [PMID: 25034836 DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023]
 - 8 王进广, 孔德润. 内镜干预及联合普萘洛尔预防食管静脉曲张破裂再出血的疗效. 世界华人消化杂志 2012; 30: 2944-2950 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i30.2944]
 - 9 Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804 [PMID: 15784021 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40468.x]
 - 10 马超, 孔德润. 透明帽辅助下食管静脉曲张硬化治疗疗效与安全性的评估. 世界华人消化杂志 2014; 6: 837-841 [DOI: 10.11569/wcjd.v22.i6.837]
 - 11 Sarin SK, Kumar A. Sclerosants for variceal sclerotherapy: a critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 641-649 [PMID: 2191592]
 - 12 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD; Practice Guidelines Committee of American Association for Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-2102 [PMID: 17727436 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x]
 - 13 Grgov S, Stamenković P. Does sclerotherapy of remnant little oesophageal varices after endoscopic ligation have impact on the reduction of recurrent varices? Prospective study. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139: 328-332 [PMID: 21858971 DOI: 10.2298/SARH1106328G]
 - 14 Kong DR, Wang JG, Chen C, Yu FF, Wu Q, Xu JM. Effect of intravariceal sclerotherapy combined with esophageal mucosal sclerotherapy using small-volume sclerosant for cirrhotic patients with high variceal pressure. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 2800-2806 [PMID: 25759552 DOI: 10.3748/wjg.v21.i9.2800]
 - 15 Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349 [PMID: 1446890]
 - 16 Wang YM, Cheng LF, Li N, Wu K, Zhai JS, Wang YW. Study of glue extrusion after endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection on gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4945-4951 [PMID: 19842227]
 - 17 李坪, 魏红山, 蒋煜, 胡居龙. 精准贲门胃静脉曲张断流术: 一次性治疗食管胃连通型静脉曲张的近期疗效. 内科急危重症杂志 2017; 23: 284-288 [DOI: 10.11768/nkjwzzzz20170407]
 - 18 曹传坤, 孔德润. 食管胃静脉曲张精准内镜治疗方法的选择. 世界华人消化杂志 2016; 20: 3164-3170 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i20.3164]
 - 19 曹传坤, 孔德润. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术83例初步研究. 中华消化内镜杂志 2018; 2 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.005]
 - 20 曹传坤, 孔德润, 肖婷. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术的前瞻性研究(附180例报告). 中国内镜杂志 2018; 5 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.05.019]
 - 21 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015; 64: 1680-1704 [PMID: 25887380 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262]
 - 22 de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-752 [PMID: 26047908 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022]
 - 23 李会贤, 孔德润, 马超, 张丽瑶. 皮圈套扎治疗GOV1型胃底静脉曲张出血的多中心临床研究. 中华消化杂志 2018; 10: 669-672 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.10.004]
 - 24 Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 919-928.e1; quiz e951-952 [PMID: 23899955 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.015]
 - 25 姜琴, 孔德润. 门脉高压胃底静脉曲张防治进展. 世界华人消化杂志 2016; 8: 1145-1152 [DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1145]
 - 26 李会贤, 孔德润. 胃肾及脾肾分流道对胃底曲张静脉内镜治疗的影响. 世界华人消化杂志 2017; 20: 1805-1810 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i20.1805]
 - 27 Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 760-766 [PMID: 20621678 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.019]
 - 28 Li H, Ye D, Kong D. Endoscopic clipping prior to n-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices with a large gastroduodenal shunt. *Endoscopy* 2018; 50: E102-E103 [PMID: 29421834 DOI: 10.1055/s-0043-123822]
 - 29 Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007; 39: 679-685 [PMID: 17661241 DOI: 10.1055/s-2007-966591]
 - 30 关玉龙, 孔德润, 张乐, 李晶. 经颈静脉肝内门体支架分流术和内镜下组织胶注射术治疗胃底静脉曲张破裂出血的远期疗效比较. 中华消化内镜杂志 2018; 2 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.02.006]
 - 31 Chen S, Li X, Wei B, Tong H, Zhang MG, Huang ZY, Cao JW, Tang CW. Recurrent variceal bleeding and shunt patency: prospective randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone or combined with coronary vein embolization. *Radiology* 2013; 268: 900-906 [PMID: 23657891 DOI: 10.1148/radiol.13120800]
 - 32 姜琴, 汪名权, 张国兵, 孙斌, 吴琼, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体静脉分流术联合食管胃底曲张静脉栓塞术治疗门静脉高压胃底静脉曲张伴胃肾分流18例的疗效. 中华消化杂志 2015; 11: 744-749 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.11.06]
 - 33 姜琴, 汪名权, 张国兵, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体分流术联合食管胃底静脉曲张栓塞术治疗门静脉高压胃底静脉曲张出血的临床研究. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 168-173 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.03.009]
 - 34 Jiang Q, Wang MQ, Zhang GB, Wu Q, Xu JM, Kong DR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with esophagogastric variceal embolization in the treatment of a large gastroduodenal shunt. *World J Hepatol* 2016; 8: 850-857 [PMID: 27458505 DOI: 10.4254/wjh.v8.i20.850]
 - 35 姜琴, 汪名权, 张国兵, 许建明, 孔德润. 经颈静脉肝内门体分流联合食管胃底静脉曲张栓塞术后肝性脊髓病二例. 中华消化内镜杂志 2016; 33: 484-485 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.07.017]
 - 36 Levy MJ, Wong Kee Song LM, Kendrick ML, Misra S, Gostout CJ. EUS-guided coil embolization for refractory

- ectopic variceal bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 572-574 [PMID: 17997404 DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.063]
- 37 Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M, Marcos-Sánchez F, Caparros-Escudero C, Jiménez-Sáenz M, Gomez-Parra M, Arenzana-Seisdedos A, Leria-Yebenes V, Herreras-Gutiérrez JM. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E35-E36 [PMID: 20073010 DOI: 10.1055/s-0029-1215261]
- 38 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1019-1025 [PMID: 21889139 DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030]
- 39 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, Kane SD, Shah JN, Hamerski CM, Binmoeller KF. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video). *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1164-1172 [PMID: 26452992 DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040]
- 40 陈明锴, 丁震, 肖勇, 于红刚, 刘俊. 超声内镜联合胃镜治疗明显脾肾分流合并巨大胃静脉曲张的初步探讨. *中华消化内镜杂志* 2016; 33: 707-710 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.10.013]
- 41 柳健, 谭诗云, 李明. 左侧门脉高压症的临床及超声内镜特征分析. *广西医学* 2017; 39: 78-80 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.01.23]
- 42 李兆申, 汪鹏. 胰源性门脉高压症的诊断和治疗. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1160-1162

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, 表内非公认通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化

陆建波, 李汝懿

陆建波, 昆明医科大学第一附属医院病理科 云南省昆明市 650032

李汝懿, 昆明医科大学第二附属医院病理科 云南省昆明市 650032

陆建波, 主任医师, 主要从事肿瘤病理基础及临床研究.

作者贡献分布: 课题由陆建波设计; 研究过程由陆建波与李汝懿共同完成, 并完成文献查询、文献下载、数据分析、全文撰写和定稿.

通讯作者: 陆建波, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院病理科. kmlujianbo@163.com
电话: 0871-65324888-2691

收稿日期: 2017-11-29

修回日期: 2018-09-28

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-12-08

Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice

Jian-Bo Lu, Ru-Yi Li

Jian-Bo Lu, Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, kunming 650032, Yunnan Province, China

Ru-Yi Li, Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, kunming 650032, Yunnan Province, China

Corresponding author to: Jian-Bo Lu, Chief Physician, Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, kunming 650032, Yunnan Province, China. kmlujianbo@163.com

Received: 2017-11-29

Revised: 2018-09-28

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Gene expression profiling is a new method that can be

used to study the whole genome function. It is also a comprehensive research technique combining life science with information science. Gene expression profiles have not only been thoroughly and fundamentally studied in digestive tract tumors with regard to gene function, pathogenesis, gene network regulation, and biological characteristics, but also been applied to clinical diagnosis, differential diagnosis, molecular typing, targeted therapy, and other aspects. However, it is still necessary to fully mine and utilize the huge amount of data generated continuously in this process, effectively standardize the construction and management of the existing gene expression database, gradually realize data sharing, and strengthen the quality control of gene expression profiling technology in order to make the gene expression profiling technology become more stable and rapid in the future research.

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

Key Words: Digestive tract neoplasms; Gene expression profile; Microarray; Bioinformatics; Translational medicine

Lu JB, Li RY. Gene expression profiling in digestive tract tumors: From basic research to clinical practice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1966-1978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1966.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1966>

摘要

基因表达谱技术是进行全基因组功能研究的一种新技术新方法, 也是生命科学与信息科学相结合的一种综合性研究技术手段. 基因表达谱在消化道肿瘤研究中, 就针对其基因功能、发病机制、基因网络调控及生物学特性等方面进行了深入的基础性研究, 同时也已转化应用于临床病理诊断、鉴别诊断、分

子分型、靶向治疗等方面的探讨. 但要对这一转化过程中不断产生的海量数据进行充分的挖掘与利用, 对现有基因表达数据库进行有效的规范化建设与管理, 应逐步实现数据共享, 加强基因表达谱技术质量控制, 才能使基因表达谱技术在未来的研究中得到健康、稳定和快速的发展.

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

关键词: 消化道肿瘤; 基因表达谱; 基因芯片; 生物信息学; 转化医学

核心提要: 基因表达谱已广泛应用于消化道肿瘤特定基因功能、发病机制、基因网络调控及临床病理诊断鉴别诊断、分子分型、靶向治疗等方面研究. 但要充分挖掘利用, 规范化建设与管理, 才能使这项技术能够得到健康稳定快速的发展.

陆建波, 李汝懿. 基因表达谱技术从消化道肿瘤基础研究到临床转化. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1966–1978

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1966.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1966>

0 引言

基因表达谱是后基因组时代最先发展起来的一项高通量分析技术, 可用于全基因组功能的研究, 基因表达谱蕴含着丰富的基因活动信息, 揭示特定的条件下的基因功能表达模式, 是目前获得生物信息最全面的方法之一. 无任在肿瘤疾病基础研究中, 还是在临床医学转化实际工作中, 都有着其他技术不可替代的重要学术价值和临床实际应用意义^[1,2]. 随着这些生物大数据信息的到来, 如何从大量实验数据中去了解相关基因的结构与功能信息, 找到在功能上相互联系的基因, 并对此所产生的海量信息进行有效的处理, 科技工作者们还需要在这艰难的道路不断探索.

1 基因表达谱在消化道肿瘤基础医学研究中的应用

1.1 基因功能及肿瘤的发病机制 高通量基因检测只有与生物信息学结合起来, 才能够被深刻的理解和广泛的使用, 才可以对成千上万个基因所组织的庞大基因库进行深入的研究, 再进行基因相关性检测. 但面对如此庞大的芯片检测数据, 如何解读就是一道难题. 目前就是要让这些晦涩难懂的数据便于理解, 以通俗的方式呈现给临床医生, 使得这项技术真正能从实验室走出来, 为临床所用.

就基因芯片技术而言, 按照载体上所有点的DNA的种类不同, 将基因芯片分为寡核苷酸芯片和cDNA芯

片两种^[3]. 这两种芯片均可用于表达谱分析, 但寡核苷酸芯片或寡核苷酸微阵列主要用于测序、点突变检测及SNP分析等. 而cDNA芯片靶基因检测特异性好, 主要还是用于表达谱的研究. 基因表达谱可根据肿瘤个体特异性、组织特异性和病变特点等进行分析判断, 确立各基因具有的特异性或相对特异性的功能. 而作为肿瘤基因则具有多功能作用, 每个基因又参与多种细胞生物活动过程, 在不同的条件下发挥不同的作用. 对单个基因功能来说有时很难将其进行完全准确的分类. 事实上任何一个基因的表达都是作为众多基因同时表达的一部分. 目前对肿瘤研究也仅仅是从了解单个基因逐步走向探讨多个基因构成表达模式的过渡.

恶性肿瘤细胞不同于正常细胞, 就在于恶性肿瘤组织的分化程度低, 增殖侵袭能力强和容易发生转移, 并且较其相同或类似组织在生理状况下的基因表达数量、水平及种类上有所不同. 消化道肿瘤的发病机制比较复杂, 演进过程中有多个基因参与, 涉及多个基因通路. 洪朝金等^[4]在基因表达谱研究时采用基因芯片技术对4例结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)组织及癌旁正常组织的基因表达谱进行检测, 在CRC肿瘤组织中差异表达基因共5042条, 其中上调基因有3399条, 下调基因有1643条. 在这些差异表达基因中部分癌基因呈持续激活状态, 不断发挥其生物学效应, 且肿瘤组织中差异表达基因涉及多条与癌症发生发展相关的通路, 如Cell cycle、DNA replication、Purine metabolism、Mismatch repair、P53 signaling pathway、MAPK signaling pathway及Wnt signaling pathway等. 若表达谱芯片仅从基因的种类和数量上研究基因表达情况, 而没有结合基因是否发生了突变等基因本身结构的变化, 那么对此基因表达量的研究很有可能变得没有意义, 甚至发生严重的导向错误.

在结肠癌与正常结肠组织基因表达谱的过往研究中, 不仅出现同一类肿瘤基因表达的不同, 表现出一些基因表达下调和上调, 即使同一基因在不同的肿瘤中发挥的作用也不尽相同. 如抑癌基因编码的蛋白在翻译的过程中可能出现变异, 引起功能上的变化, 对肿瘤的调节机制可能发挥的作用不同, 甚至完全相反. 如野生型P53是公认的一种抑癌基因, 但它的抑癌功能常因突变而消失, 使肿瘤细胞无限分裂增殖, 导致癌症的发生^[5]. 还有抑癌基因*D4-GDI*(Rho GDP解离抑制因子)在肿瘤的调节通路中发挥不同的作用, 在一些肿瘤中呈现抑癌作用, 而在另一肿瘤中反而促进肿瘤的不断增长. Cho等^[6]与Gildea等^[7]发现*RhoGDI2*蛋白基因在胃癌组织中表达上调, 并能促进胃癌的增生与转移, 而在膀胱癌、肺癌等组织中*RhoGDI2*蛋白基因也表达上调, 并不

影响肿瘤形成, 但却发挥抑制肿瘤细胞转移的作用. 所以, 不能简单地根据实验中基因表达水平的高低去确定其功能状态, 并不是表达上调的基因就会促进肿瘤的发展, 下调的基因就是抑癌基因. 基因表达的功能是复杂的, 在特定的条件下, 往往需要大量的病例进行重复试验. 而在实验中对于差异表达基因变化倍数为2倍以下的基因(一般基因变化倍数为2倍以上), 如fold change < 1.5, 一般称为弱差异基因. 这些基因在多数情况下易被忽略或删除, 这些基因是否真的是无关基因. 对此, 以前并没有确切的证据. 孙伟等^[8]在胃癌弱差异基因表达谱中得到能够识别样本类别的胃癌和癌旁组织的62个分类特征基因和4个分类能力较强的基因, 并证实这组基因也参与了细胞粘附、细胞吞噬、免疫调节、基因甲基化、转录调控等重要生物学作用. 有研究者认为^[9]这些弱差异表达基因可能在进展期胃癌的发生发展过程和临床靶向治疗中有着更为重要的功能.

对于基因功能的研究, 目前主要通过差异基因表达来分析同一基因在不同的肿瘤、肿瘤不同的发展阶段和某种特定的微环境条件下所发挥的不同功能作用. 若将特定基因与某些疾病联系起来, 就可进一步了解疾病发生与基因表达之间的相互关系. 恶性肿瘤其实是一种多基因分子疾病, 其中基因的功能并不完全独立. 一个基因的表达上调或下调, 往往会影响到它的上游或下游几个基因的转录及表达水平改变. 因此对基因功能研究, 不仅需要信息生物学、分子生物学乃至临床医生的共同的艰苦努力, 并通过大样本逐一去验证这样的基因在不同情况下的特定功能. 随着现代分子生物学的发展, 可利用大规模的基因表达谱技术来研究肿瘤的发病机制, 从整体上对肿瘤及肿瘤相关基因进行类别分析, 并在不同层次上揭示多基因协同作用的肿瘤形成过程. 但迄今尚未发现某一特定基因可直接导致肿瘤的发生. 生物学基础研究及临床医疗实践也已证明, 肿瘤的发生是一个连续过程, 在内外环境因素作用下, 每个阶段都可能存在不同的基因在不同的时间发挥了不同的作用, 最终因基因变化的累积而导致肿瘤的发生. 而追溯源头的某些特定基因改变, 则可为预防和治疗肿瘤提供线索, 是目前研究肿瘤的关键之点和困难所在.

1.2 肿瘤增殖与浸润转移机制 肿瘤主要生物学特性之一, 就是具有正常组织细胞所不具有的异常增殖能力, 表现出一组组织细胞不同的基因表达特点. 兰斌等^[10]利用cDNA基因芯片检测胃癌MKN45肿瘤细胞处于G₂/M交界点、M₂/M过渡期、G₁早期、G₁晚期、G₁/S交界点、S早期、S晚期、G₂早期和G₂末期等不同细胞周期阶段的基因表达谱. 通过聚类分析, 分别检测到9个时间点2001个基因, 其中959个基因出现改变(上调或下调),

在G₁期末或G₂期上调379个, S期和M期上调40个. 在G₁末期上调基因中主要与DNA代谢、转录与翻译、蛋白质转运、泛素化和信号转导相关联, 而G₂期上调基因则主要与RNA合成与加工、凋亡与抑凋亡、信号传导、有丝分裂调节等相关联. 证实胃癌细胞在周期演进过程中, DNA复制及染色体分离所需的各种物质储备分别在G₁末期及G₂期完成, 说明多种类基因是推动MKN45细胞周期循环的主要动力, 其中部分基因可能与肿瘤的过度增殖有关. Ganepola等^[11]采用基因表达谱来研究结肠癌肝转移的肿瘤基因表达谱, 发现转移性肿瘤比原发部位肿瘤相关的增殖基因表达降低, 其增殖能力下降, 免疫组化Ki-67和Cyclin D1检测也证明了这一点, 这对指导临床治疗具有重要意义.

而肿瘤转移是恶性肿瘤固有的生物学特点, 不同理论对肿瘤转移的机制作出了不同的解释. 经典的肿瘤转移理论认为, 转移是肿瘤细胞克隆性选择的结果, 在肿瘤内部的不同部位肿瘤细胞可能具有不同的转移潜能, 仅有少数克隆肿瘤细胞发生了转移, 且转移发生在肿瘤进展的晚期, 转移也是随机性的. 但近年来则认为^[12]恶性肿瘤转移基因的改变起源于恶性肿瘤的初始阶段, 并非恶性肿瘤的晚期, 而原发肿瘤中的大部分细胞具有转移潜能, 并非少数. 在肿瘤体内存在不同肿瘤转移能力的细胞亚群, 且肿瘤转移具有一定器官或组织的倾向性. 齐鲁等^[13]通过大肠癌基因表达谱数据筛选早期转移相关差异表达基因共16个, 其中表达上调的9个, 即*VSNL1*, *PSAT1*, *KIT1199*, *ABHD7*, *MMP7*, *JUB*, *CLDN1*, *KRT23*和*FOXQ1*. 表达下调的7个, 即*SFRP1*, *SLC4A4*, *CHGA*, *GCG*, *GUCA2B*, *CLDN8*和*CD117*, 这上调的9个基因和下调的7个基因在早期大肠癌转移分子机制中起到关键作用, 而与肿瘤组织分化程度相关的基因仅有*PSAT1*和*JUB*. Xu等^[14]研究发现食道癌早期癌基因改变不大, 由于细胞异常增殖、分化与凋亡途径受阻, 导致细胞生死动态失衡, 以致肿瘤发生及体积逐渐增大, 而晚期食道癌则涉及多基因改变和不断累积, 如粘附分子、细胞外基质类的上调, 细胞周期类和细胞间信号分子的下调, 此时增殖能力作用相对减弱, 这种因细胞凋亡受阻, 导致细胞增殖与凋亡的动态失衡, 肿瘤体积不增有可能有所减小, 加速了肿瘤浸润与转移. 同样有实验证明了在肿瘤发生发展过程中, 不同阶段的肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭转移的能力都会呈现不一致的现象, 在肿瘤癌变的早期阶段往往以增殖为主^[15], 而在肿瘤转向恶性过程中, 增殖能力可能下降, 浸润转移呈增高趋势^[11]. 对于肿瘤的浸润转移不应该仅仅看成是“细胞事件”, 而分子调控、生物诱导和血管新生等在其中担有重要的

角色. 肿瘤转移发生的过程中基因调控发挥着主导作用, 而转移相关基因的表达和调控的结果可能是出现新的转移表型和肿瘤细胞形态一系列变化的新一轮新周期变化的开始. 目前研究多个肿瘤转移相关基因, 探索基因间的相互关系及其对肿瘤的调控作用, 已在多种肿瘤研究中得到应用. Nadauld等^[16]就在弥漫性胃癌的卵巢转移灶与原发灶的比对研究中发现, *TGFBR2* 突变在转移发生过程中具有重要的作用, 并通过体外类器官模型中的实验, 验证了该基因对转移的关键作用. Ojetti等^[17]利用cDNA芯片将正常胃粘膜与胃癌进行基因表达谱对比分析. 在29例胃癌切除标本中, 淋巴结转移阳性的标本有52个差异表达基因, 淋巴结转移阴性的标本有50个差异表达基因. 有55个基因在转移阳性和阴性淋巴结中的表达相类似, 有12个基因在淋巴结转移阳性和阴性中呈差异表达. 而发现7个基因在胃癌淋巴结转移中表达, 即*Egr-1*上调, *Claudin-18*、*AKRIC2*、*Cathepsin E*、*CA II*、*TTF 1*下调, 5个基因在淋巴结转移阴性的胃癌中表达, 这12个基因可能与胃癌淋巴结转移有关.

1.3 基因调控网络 疾病发生, 特别是肿瘤的伤害, 往往为一个或多个功能基因群共同作用的结果. 以往的研究只能检测有限的几个基因, 无法做到平行化和同期的大量的基因检测, 更无法系统地了解肿瘤细胞代谢和整个机体调控网络是如何发挥作用的. 而表达谱基因芯片恰恰能够同时检测成千上万个基因, 使人们有可能对肿瘤细胞或组织乃至机体在某一特定时间点所有基因表达进行检测, 并通过实验进一步证实肿瘤细胞的转录调控、级联反应、铁离子通道等信号通路网络, 了解相关基因群的功能作用^[18]. 基因表达谱芯片的使用大大加快了基因调控网络研究的进程, 从而明确肿瘤细胞在某个阶段的调控网络或对某种刺激的反应通路, 这也是研究肿瘤分子机制的重要途径之一. 通过分析基因共表达网络中具有相似功能的基因, 可以寻找未知基因的功能, 为发现新基因提供线索. 因此基因共表达网络也越来越多地运用于系统生物水平基因功能的研究. miRNA是一类具有调控功能的非编码RNA, 它们在肿瘤细胞中常常是差异表达, 通过调控基因转录后表达来影响细胞增殖、细胞凋亡、细胞进化与分化等生物过程^[19]. miRNA与其靶基因间调控关系为多对多, 如1个miRNA可能调控上千个miRNA, 而1个mRNA可能调控多个miRNA^[20]. miRNA-gene调控网络基于这个理论建立, 意味miRNA不管在生理情况下还是处在疾病过程中的调控机制十分复杂. 由于目前实验方法的局限性, 从miRNA与靶基因间的多层次调控关系中研究和发现miRNA的调控机制及其生物功能十分困难, 但miRNA-gene调控网络研

究机制则提供了系统的、综合性的观点. miRNA-gene调控网络能够清晰地反映miRNA在网络中发挥的功能, 由此可以揭示其对肿瘤基因的关键调控原理.

基于不同类型的数据构建的肿瘤基因调控网络其类型及特征各有所不同. 一般以调控子的集合作为网络节点, 基因相互之间的关系则作为网络的边, 从而构成基因网络. 在对癌症相关网络中的众多基因研究中发现, 许多基因的表达变化是被动的或伴随的, 只有少数基因才发挥“始动”作用, 具有始动作用的基因才是研究的关键所在. 而目前研究认为, 癌症相关差异表达基因中, 同时具有相应基因组结构变化(突变、扩增、缺失等)者才可能是癌症形成的“始动”因素^[21-23]. 苗华等利用Meta分析技术^[24]从既往5项研究中寻找CRC发生相关差异表达基因, 构建差异表达基因共表达网络, 并发现表达网络中的核心亚网络, 分析其生物功能和基因节点, 最后确定CRC发生中的核心通路和驱动分子. 共发现差异表达基因2073个, 其中在癌组织中表达一致上调的1174个, 一致下调的899个. 这些基因在CRC样本中形成的共表达网络, 包括798个基因节点和1462条边, 存在22个核心亚网络. 最大核心亚网络是由77个基因节点和436条边组成, 功能涉及细胞周期和增殖信号调控. *UBE2C*、*MYBL2*、*FAM83D*、*AURKA*、*TPX2*等11个基因被预测为该信号功能的驱动基因. 在肿瘤调控网络的研究中, 通过系统监测肿瘤发生过程中机体或主要靶器官、组织的基因表达变化, 揭示肿瘤发生过程中的多个作用环节及发病机制. 共表达网络是一种探索疾病相关基因间正向或负向相关变化的有效方法, 许多有共表达关系的基因更倾向于形成生物学通路信号^[25]. 而在基因表达调控的研究中, 多个基因表达水平同步升高或降低预示它们共表达或协调表达. 而在信号传导通路的研究中, 某些基因表达量的变化节点可以提示信号传导通路是否激活, 预示着基因调控网络在何时何点发挥其功能, 这对肿瘤发病机制的研究有及其重要的作用.

2 基因表达谱在消化道肿瘤临床病理研究中的应用

2.1 肿瘤的临床病理诊断与鉴别诊断 疾病诊断是基因芯片最具有重要的商业应用价值之一. 通过基因表达谱来发现肿瘤有价值的标记物, 实现对肿瘤性疾病的病理诊断. 经典的分析策略是通过比较不同的癌组织与正常组织基因的差异表达, 从而发现有意义的差异表达基因或找到某些相关信号通路. 亦可模拟肿瘤发生的过程或通过外加各种因素(如致癌物等)模拟生物进程, 然后比较作用前后的差异, 找到特异性标记物. 并利用基因表达谱数据对基因进行聚类分析, 将基因分成不同的功能群. 这与过去常规单基因检测方法相比较, 高通量基

因芯片检测速度快、效率高, 更适合临床的需求。虽然目前尚未发现有单个基因可作为合适的肿瘤标志性基因, 但许多实验研究已表明, 可以联合检测一组/或以上基因以预测肿瘤的发生。在实际研究中若不对条件加以严格限定, 筛选出的差异表达基因将会有数千甚至上万个, 基因数量过多, 会干扰研究的方向和目标。由于恶性肿瘤基因表达牵涉到诸多分子事件, 但严格筛选条件, 又会失去许多差异表达基因所包含的可能重要信息。而且基因表达的变化又反映出肿瘤细胞功能不同的变化, 也不是少数几个基因的差异表达所能够阐明的。并且在肿瘤诊断中, 应企望以最少的分子标签达到联合诊断的目的。因此严格限定筛选条件能够使筛选出的差异表达基因更具有针对性。若对筛选的关键基因进行分析, 重点是明确关键基因在恶性肿瘤中所起的重要作用, 并进一步验证这些差异表达基因在恶性肿瘤中的特异性。这些关键基因就可能对提供恶性肿瘤的诊断鉴别诊断, 以及转移及相关药物治疗靶点关键指标, 则具有更为重要的指导意义。

目前临床对恶性肿瘤的病理诊断都是以恶性肿瘤的基因表型改变为依据, 其敏感性不高, 且对恶性肿瘤的早期诊断价值有限。由于肿瘤早期或出现癌前病变时即已发生多种基因异常, 这些异常改变的基因往往先于临床症状的出现, 并在一定程度上成为早期恶性肿瘤的分子标志物。这是基因芯片在肿瘤分子病理诊断方面比病理组织形态学诊断更具有的独特优势。而且基因芯片还可在一张芯片上同时对多个病人进行多种肿瘤的检测, 用少量的样本, 在极短时间内即可向临床医生提供大量的疾病诊断信息, 为疾病早期诊断的临床应用开辟了一个新的应用领域。有临床研究发现^[26], 7例结肠腺瘤和16例结肠癌的基因表达谱, 选择出335个具有恶性特征的克隆, 应用恶性状态诊断算法(algorithm for diagnosing malignant state method, ADMS)方法又对另外12个病例进行了分析(其中5例为早期癌并转移, 7例为转移癌)。16例结肠癌和12例转移肿瘤均被确诊为“恶性”, 7例腺瘤中有3例被诊断“有恶性特征”, 其中2例被认为有恶性潜能。所选择的335个克隆中有135个是已知的结肠癌相关基因, 包括抑癌基因和生长因子相关基因。由于癌前病变或轻度不典型增生的部分基因异常具有可逆性, 若早期诊断并指导癌前病变患者脱离致癌物或进行化学干预, 有可能阻滞或逆转癌前病变的进一步发展。因此, 将癌症治疗对象从有临床症状的中晚期患者逐渐转向无症状的早期或癌前病变患者, 已成为预防医学领域内一项重要任务, 这也是寻求癌症实现早期治疗的又一突破关键节点。

在肿瘤的诊断鉴别诊断中, 虽然胃癌与食道癌同

属于上消化道系统肿瘤, 其差异表达基因存在一些相似性, 但大多数和肿瘤发生发展过程相关的基因都不同, 这两种肿瘤可能有不同的个体遗传学特点、环境影响因素或具有不同发生发展的通路。如果将这些筛查出来的肿瘤特征性基因制成基因芯片, 就可以通过它们的基因表达谱分析来完成肿瘤的识别, 这种用较少量的特异性基因来区分肿瘤组织的方法可能对基因诊断与鉴别诊断有一定的参考价值。如果对多种肿瘤基因表达谱进行检测, 各种肿瘤的基因表达模式都会呈现不可能有完全一致的表达谱, 但它们有可能有相似的表达谱特征, 这足以说明这项技术存在用于肿瘤诊断与鉴别诊断可行性。赫近等^[27]分析3例胃癌和3例食道癌、正常胃及正常食道组织的基因表达谱时发现, 胃癌上调基因15个, 下调基因19个, 食道癌有13个基因上调, 8个基因下调。通过聚类分析将51个基因, 分成食道癌一簇、胃癌一簇、正常食道组织和正常胃组织各一簇。从4簇关系来看, 可将正常组织与癌组织, 胃癌与食道癌区分开。如果将筛选出来的这部分肿瘤特征性基因制成基因芯片, 就可能通过它们的基因表达谱分析来完成这两种肿瘤的诊断与鉴别诊断。

在不明原发灶转移性恶性肿瘤定位诊断研究中, 发现同质肿瘤性基因表达谱之间也存在明显的差异, 这种差异恰能够很好区分原发癌与转移癌, 因而具有重要的临床转化应用价值。一项对92个基因(RT-PCR)芯片实验测试中, Greco等^[28]发现, 对25种类型171例不明原发灶恶性肿瘤进行检测, 其原发部位肿瘤诊断准确性达到75%。Hainsworth等^[29]通过92个基因进行RT-PCR基因芯片检测, 从289例不明原发灶病例中成功预测到247例, 准确性到达98%。其中最常见的是胆管癌18%、其次是尿路上皮癌11%、CRC 10%和非小细胞癌7%。目前, 有人认为原发灶与转移灶肿瘤虽然同属一类肿瘤, 肿瘤细胞之间具有相似的克隆关系, 但他们之间所表达的基因有许多不同之处。而且随着原发灶与转移灶发生转移之间的间隔时间越长, 两者之间这种遗传特征一致性总会随着时间的延长显示差异越来越大。这对探明不明原发灶转移性肿瘤的原发部位具有重要的价值。

人类许多疾病与遗传基因密切相关, 而导致疾病发生的基因可能会有许多与疾病性状相关联的特定基因突变, 如神经内分泌癌相关的CPLX2^[30]。从目前所知肿瘤基因表达谱技术特点出发, 每一肿瘤都会有区别其他肿瘤的肿瘤疾病性状相关联的特定基因可作为肿瘤分子标记物, 这就可以作为一定的肿瘤诊断与鉴别诊断的参考依据。从这个意义上讲, 基因诊断在人类未来疾病的诊断中, 具有广阔的应用空间和非常诱人的前景, 可突破常规病理组织形态学诊断中繁琐复杂的组织染色

制片过程的限制,可大大降低依靠显微镜下个人经验诊断的依赖性,从而进入分子病理智能化诊断的理想境界.在未来解决疑难性疾病、遗传学疾病、特别是肿瘤性疾病等诊断方面发挥独特的作用,基因芯片技术无疑是实现这一目标的理想工具,当然这可能是一个漫长的过程.

2.2 肿瘤的分子分型 沿用至今的恶性肿瘤TNM分期在肿瘤的治疗效果及患者预后评估上已发挥了巨大的作用.为了进一步提高治疗效果,实现更实际更有效的个体化治疗,而寻找能预测治疗反应的更为精准的指标是关键.肿瘤是公认的一类高度异质性疾病,存在明显的个体差异,这种差异被认为是关键基因的异常表达所造成的.通过对大量基因表达谱分析,找到肿瘤不同亚型之间的分子特征,这不仅有助于研究各种肿瘤和肿瘤不同亚型的组织起源,还可以发现新的亚型.近年来乳腺癌的分子分型和肿瘤分子生物学检测指导下的分子靶向治疗所取得的突破就是一个很好的例证,分子分型可利用芯片技术从一系列形态类似的样品中分离出不同的亚型.对于依靠传统组织病理学分型而归类的同一类型肿瘤患者,其肿瘤组织彼此间仍然存在显著的分子生物学差异.精确、精细的肿瘤分型需要相应的亚型“基因标签”即特征基因.传统的方法是采用观察样本组织形态学特点,并结合免疫组化表达特点来分型,而分类特征少,精度太低.人们现在可以同时获得给定样本在某实验条件下全部所得基因的表达状况,使用基因表达谱数据来进行肿瘤分型.从理论上讲在诊断的肿瘤分类中,每个癌症患者都应具有一个独一无二的肿瘤类型,都有一个特别的基因表达谱.但是从目前的技术手段获得的数据初步特征来看,还无法将每个个体作为一个亚型来处理,也就是说,目前希望用比较细的尺度来分析肿瘤的亚型,但是这个尺度细到一定水平,往往信号就被背景的噪声淹没了.目前肿瘤的分子分型研究的基本路线是,在临床实践中发现问题并提出问题,临床医生和从事基础研究的研究者充分研讨论证后凝练出科学假设,共同设计出有预实验支持的合理、严谨的可行性方案并加以实施.

Cristescu等^[31]通过对300例全胃或部分胃切除的肿瘤标本,包括对49例肿瘤样本进行全基因测序,以及对另外的251例原发肿瘤样本进行基因表达谱分析.确定以下4种胃癌的分子分型:(1)MSS/EMT亚型常见于(>80%)弥漫浸润型胃癌(III-IV期),发病年龄早,预后最差,复发率(63%)最高,该亚型的突变率较其它MSS群体低;(2)MSI亚型主要发生在胃窦部(75%),60%以上为肠型,是4种亚型中预后最好且复发率最低(22%)的亚型;(3)MSS/TP53+亚型;(4)MSS/TP53-亚型预后和复

发率居中,其中MSS/TP53+亚型具有更好的预后. EBV病毒在MSS/TP53+亚型中的感染率要高于其他3型, MSS/TP53-亚型中TP53基因突变最高(60%). MSS/TP53+亚型中其它基因(如*APC*, *ARID1A*, *Kras*, *PIK3CA*和*SMAD4*)具有更高的突变率. Bass等^[32]收集了295例未接受过放化疗的原发性胃癌患者组织和血液标本,采用6种分子技术对样本进行分析,提出了另一种胃癌分子分型. EBV感染型(positive for Epstein Barr virus):其PIK3CA频发突变、DNA超甲基化、*JAK2*、*PD-L1*和*PD-L2*扩增. MSI (microsatellite instable)型:高突变率,发生编码癌基因信号通路蛋白的激活性基因突变. 基因组稳定(genomically stable)型:多为Lauren分型中弥漫性,多有*RHOA*突变或*RHO*家族GTP酶活化蛋白基因融合现象, *RHOA*突变是此型的特征突变. 染色体不稳定(chromosomal instability)型:具有标志性的异倍染色体和受体酪氨酸激酶(RTKs)原位扩增. Samadder等^[33]则根据微卫星稳定和不稳定程度的高低、CpG岛甲基化程度, CpG岛甲基化表型阴性、BRAF和/或KRAS突变的阴性和阳性,将CRC患者分为经典型、替换型、锯齿形、未定义型. 又有研究者^[34]提出有助于CRC治疗的分子分型方案:杯状细胞样型(goblet-like)、肠囊性型(enterocyte)、干细胞样型(stem-like)、炎症型(inflammatory)、扩增型(transit-amplifying). 到目前为止还未发现在胃及CRC患者的临床病理特征与分子分型之间确切存在完全一致性,也未找到一种全面评估胃和CRC诊断、治疗与预后的分子分型标准.

通过不同肿瘤之间基因表达谱的比较所得差异表达基因,结合该肿瘤病理形态学特征,分析这些基因中所具有的不同生物学功能,已为临床肿瘤分子分型奠定了良好的基础.今后应针对这些基因并结合临床特征而进行进一步科学的分子分型,进一步提高临床个体化治疗水平,从而实现对肿瘤更为精准的治疗.

2.3 肿瘤的精准治疗或靶向治疗 就肿瘤的发病机制而言,目前为止,还没有真正针对肿瘤病因机制的绝对有效手段.实际工作中采用单纯外科手术切除也并不能完全治愈该疾病,往往术后很快复发并发生远处转移.因此如何使机体恢复正常的生理功能状态和阻断肿瘤继续发展的生物学过程,应成为肿瘤治疗和预防的研究方向.对肿瘤耐药机制的探索和使用大剂量冲击治疗的方法应该进行适当的调整.关注病人的整体生理状况,实现生理调控能力的保护,多种医学手段的有机整合利用,避免医源性的过度治疗损害,理应成为现有医学条件下肿瘤治疗的新模式.

精准医学^[35]指基于每个个体的遗传性基因信息和环境因素影响差异而制定的个体化治疗方案.将对不同

个体或患者进行基因测得的分子生物学信息而建立一个庞大的医学数据信息库, 然后通过分析对比不同个体的基因信息, 了解各种疾病的共有和特有的分子特征, 从而开发出针对特定致病基因的靶向药物和治疗方法. 基因表达谱技术绝对不是取代传统病理学诊断技术, 而是在丰富肿瘤的诊断手段, 越来越多地将分子诊断应用于临床实践, 将传统的组织学诊断和分子病理诊断互相结合和互相补充, 综合性应用于诊断. 现在已知有些异常基因表达产物, 不但可用于肿瘤诊断, 而且还可以预测患者的预后和对治疗的反应, 也可用这些特异的分子靶点开发药物, 用于肿瘤的靶向治疗^[36]. 目前分子靶向治疗针对的可能导致细胞癌变的某个环节, 如细胞信号传导通路、能量传递相关通路、原癌基因和抑癌基因、细胞因子及受体、肿瘤血管形成等, 从分子水平来逆转肿瘤细胞恶性生物学行为, 从而抑制其生长, 使其完全消退或停止生长, 这是一种全新的生物治疗模式^[37-39]. 分子靶向治疗仅针对的是肿瘤细胞, 对正常细胞影响小或甚至无影响, 这无疑是一种理想状态. 近年来, 多种恶性肿瘤的靶向治疗在临床上均显示出明显的缓解率, 但患者在使用靶向治疗药物前, 需要检测相关分子靶点状态, 以免无效治疗. 今后肿瘤治疗可能不再以肿瘤类型如肺癌、食道癌、乳腺癌等来划分, 而是以基因变化的类型如EGFR、HER2等来划分, 这无疑是一个巨大的转变, 意味着一个特定基因改变的胃癌患者可能不再与其他同类胃癌患者接受同样的治疗, 而是和有着相同基因改变的其他器官肿瘤患者采用同样的治疗策略.

在个体化治疗中利用基因芯片技术来指导临床实践, 应该建立一套简单公认符合客观要求的个体化药物敏感性的评分方法, 这是当务之急. 目前肿瘤治疗面临的挑战是发现肿瘤特定阶段或特定部位异常表达的基因或基因群, 可能造成的截然不同的临床治疗效果. 要研究这些差异表达基因的功能和干预这些基因表达的结果, 最终将这些信息转化成新的诊断和治疗策略. Park等^[40]利用14081条胃癌细胞系基因组KUGI 14K cDNA芯片, 分析5-FU化疗敏感及化疗抵抗的胃癌细胞基因表达谱, 实验结果显示13条异常基因和5-FU作用机制有关, 其中11条基因对化疗敏感上调起正调节作用, 而2条基因对化疗不敏感或化疗抵抗均下调而呈现负调节作用. 实验证明, 通过基因表达谱研究, 可以预测5-FU对胃癌细胞的敏感性, 可以作为预测靶向治疗敏感性的一项重要指标. 而另一项^[41]通过低剂量和长期紫杉醇治疗食道鳞状细胞癌(ESCC)诱导产生耐药性的研究, 利用群体RNA-序列和单细胞RNA序列测量基因表达谱, 发现蛋白酶体抑制剂carfilzomib(CFZ)可以激活HIF-1信

号来减弱紫杉醇-R癌细胞对紫杉醇抗性. 为以后包括ESCC在内的癌症治疗方法的改进开辟出一条新的研究方向.

恶性肿瘤的发病机制极其复杂, 多数肿瘤的发生发展都受到多层面、多层次和多个因素的影响, 而且目前所使用的靶向药物多针对单一靶点, 阻断一个受体, 无法阻断全部信息的传导. 因而在一定程度上导致了靶向药物的治疗无效或效果不尽人意. 目前大部分靶向治疗药物的有效率比较低, 疗效不甚理想, 还存在靶向药物对肿瘤治疗靶点的选择性不够高, 存在“非靶向作用”, 如过敏、心脏毒性等不良反应, 有时十分严重; 另外靶向药物在治疗过程中也出现耐药性现象, 在一定时间内难以大范围推广应用. 随着对肿瘤发病机制研究进展, 新的靶向药物会不断涌现, 一方面可通过靶向药物的联合应用来增强疗效, 降低药物耐药性; 另一方面又可通过研发多靶点的分子靶向药物, 来达到增强疗效的目的.

最近生物学领域研究一项新成果, 即体细胞重编程研究^[42]. 有望不久于将来用于肿瘤的治疗. 不同类型分化细胞之间的转化在自然条件下是不会自然发生, 而通过实验手段(如核移植、胞质孵育、细胞融合及转录因子过表达来诱导转分化)可以逆转细胞分化的进程, 使之改变状态, 从一种基因表达谱转换成另一种基因表达谱, 从而实现细胞类型的转化即重编程. 虽然体细胞一般处于终末期分化状态, 但通过实验手段可以将体细胞或体细胞核重编程至广泛的发育可塑状态, 使分化处于终末期阶段的细胞变成初始化可分化的细胞. 重编程的关键是有效开启基因组, 使得重编程因子与调节区域结合, 便于染色体重构, 介导基因表达改变, 在肿瘤的治疗中发挥作用. 重编程细胞的目标之一, 就是可以通过重编程诱导一种细胞如成纤维细胞转变成肌纤维、前T细胞转变成巨噬细胞、成纤维细胞转变成功能性神经细胞、胰腺外分泌细胞转化为肝细胞等, 并可以建立长期稳定传代的人特异的细胞系, 用以进行个体化药物筛选. 但是重编程过程是一个复杂的网络化的协作过程, 仍需要基因表达谱技术深度的协助和支撑.

3 基因表达谱从基础研究到临床转化过程中亟待解决的问题

3.1 实验室研究与临床应用的双向转化 虽然现代科学技术已取得了巨大进步, 但在解决人类所面临的重大疾病, 特别是肿瘤疾病的早期发现、早期诊断与早期治疗等方面与人们期望值仍相距甚远. 后期提出的转化医学新概念^[43,44], 实际上就是要求基础研究和临床实践相结合, 并以此解决复杂疾病, 特别是肿瘤疾病的临床诊断

与治疗等问题. 对于转化医学强调的是将“实验室基础研究”成果转化为“临床实际应用”的问题, 目前转化医学已被广泛认知接受, 但事实是人们更加重视实验室到临床这一过程, 而忽略了临床对基础医学研究的反馈作用, 阻碍了实验室与临床更好的结合, 而这恰恰是临床发展非常重要的推动力量. 要获得深化的研究动力, 就需要让更多的基础研究成果能尽快的进入临床, 同时让更多的临床样本和数据服务于基础研究. 还需要加强研究机构、临床医疗机构和技术应用单位的通力合作, 以及政府政策的指导, 开展多学科多领域的合作.

3.2 基因表达谱技术的质量控制和标准化 任何一项实验技术都存在一定的误差, 包括人为及系统误差, 基因芯片技术同样也都会发生, 因此提醒研究者对芯片结果的解释与应用须慎重. 对于基因表达谱的系列实验所获得的成千上万个基因表达数据, 如果没有一个合理分析和准确判断, 很可能造成差之毫厘, 谬以千里. 基因芯片制作、基因芯片实验过程、基因表达谱分析判断和应用的规范化及标准化的质量控制是当今务必要尽快解决的问题.

随着基因芯片的广泛应用和表达谱产生的大量数据, 而表达谱数据的公开化及加快公共数据库的建设就显得十分必要, 尤其是在基因芯片的定制使用过程中要应有靶基因对照, 对标准化样品的选择、提取、标记及杂交检测进行严格的限制, 特别是因为不同部位来源的肿瘤组织可能具有不同的表达谱. 组织采样应统一标准, 并且尽可能使肿瘤细胞所携带的基因差异表达信息不要淹没在大量非肿瘤细胞所表达的无关信息中. 由于各种肿瘤的临床症状、体征、化验、影像学、病理检测数据资料本身来说, 其适应性差和难以重复, 而且数量大和数据具有的多样性, 又不同程度地影响到基因表达谱所得结果的注释, 所以对结果的判定应严格遵循科学研究的均衡对比的一般原则. 目前所有这些操作还没有一个统一的规范和标准, 这均会导致不同实验室、不同研究者甚至是同一研究者不同时间所做的同一个实验会产生不同的结果, 而无法实现数据共享. Shi等^[45]提出对基因芯片质量控制项目制定的质控标准将有利于推动基因表达谱等生物大数据收集标准化. 今后, 应极力推荐在发表文章时必须提供相关实验的最低信息标准, 同时建议将相关数据按一定的标准释放到公共数据库内. 还可以基于科学研究的成果制定出专家共识、指导临床实践, 从而在提高质量方面发挥出更大的作用.

3.3 基因表达芯片数据的挖掘与利用 基因芯片分析的规则是把原始数据按一定的标准精简、归类, 然后从中寻找有实际生物学意义的结果, 再进一步分析. 数据挖掘是指从大量数据中获取有效的及有价值的, 最终

可理解的方式的过程. 基因表达芯片应用则包括数据下载、预处理及之后对数据进行差异表达分析. 差异表达基因的识别是微阵列数据处理的首要任务, 为研究致病基因、肿瘤基因的分类以及信号通路分析等后续工作提供重要线索. 差异表达基因获取后, 研究人员可依据各自的需求, 借助各种展示平台对差异表达基因进行更详细和更深入的探讨, 如基因本体论(gene ontology, GO)富集分析^[46]、京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomics, KEGG, <http://www.kegg.jp/>)分析, 以及进行蛋白质相互作用分析等^[47]. 生物信息学常用的分析方法包括差异基因表达分析、聚类分析和判别分析等. 其中差异基因表达分析是最基本的分析方法, 展示出不同标本的所有基因表达水平, 进行比较和筛选. 肿瘤的差异表达基因, 通常是将肿瘤组织与相应正常组织基因表达进行比较, 确定有意义的差异表达 P 值 <0.05 , 即差异倍数 $FC \leq 0.05$ (下调), 差异倍数 ≥ 2 (上调)的基因^[48]. 但这种方法很难从大量的数据中揭示数据之间, 特别是数据与生物学意义上的关联. 对基因表达谱数据分析一般通过纵向比较(比较同一标本中各基因的表达水平)和横向比较(比较各标本间或不同时间、不同条件下的基因表达差异情况). 两个或多个基因的表达情况相似或出现关联, 可以假设二者受到相似的调节, 然后结合临床进一步验证和研究. 不同标本之间的比较可以找到差异基因, 并发现肿瘤标记物或者相关的致病机制. 在基因表达谱与功能之间可能存在着某种联系. 为进一步验证提供线索和依据^[49], 常用差异基因表达分析方法有: 参数分析(倍数分析、 t 检验、方差分析等)、非参数分析(非参数 t 检验、Wilcoxon秩和检验、经验贝叶斯法、芯片显著性分析、混合模型法等)或具有参数和非参数分析特点的回归分析. 根据研究基因的表述特点将分析方法又分为监督和非监督算法. 非监督算法即聚类分析, 其分析网站Panther(<http://www.pantherdb.org>)在芯片数据的分析中最为常用. 是通过建立各种不同的数学模型, 把相似数据特征的变量或样本组合在一起. 归为一个簇的基因在功能上可能相似或关联, 从而找到未知基因的功能信息或已知基因的未知功能, 这有助于更准确地发现基因之间的调控关系. 该方法可在没有任何外部信息的情况下将基因聚类, 具体分为: 分层聚类hierarchical clustering、K-means聚类分析、K-medoids法、自组织图映射SOM, Self-Organizing Map. 还有改进的聚类分析, 即主成分分析、基因网路分析等. 这都是研究基因表达谱的下游一个策略. 监督聚类在处理基因芯片数据时, 往往事先对待测基因或分组情况已经有了一定程度的了解, 并且这些信息与基因芯片实验本身无关. 但应注意未必聚类的基因

都有一定生物学意义. 此时可以用监督算法来指导分类, 并利用所建立的分类对未知样品的功能和状态进行预测, 即判别分析(如线性判别分析Linear discriminant analysis、支持向量机support vector machine、k-最近邻分类法k-nearest neighbor classifiers、决策树decision trees、人工神经网络法artificial neural network)、贝叶斯分类(Bayesian classification)等.

数据挖掘是基因表达谱研究和应用的重要组成部分. 如何从这些基因表达谱数据中, 提取出可供分析有用的生物学信息, 是一项十分艰巨任务且具有挑战性的工作. 如果从信息学角度出发寻找肿瘤相关基因, 发现肿瘤基因表达特征将会对肿瘤的诊断和治疗具有重要的生物学意义. 根据多类别肿瘤基因表达谱, 提出了一种自动特征选择方法, 选出具有高分辨能力特征基因子集. 这种选择应该是利用尽可能少的典型基因组, 获取有用的信息. 同时对肿瘤基因表达谱进行特征基因选择时必须有效性去除冗余基因. 因为冗余基因的存在并不能使实验获得更多有用的信息, 反而会增加计算的复杂度和导致分类能力降低. 基因特征选择的另一个重要目的是检验基因是否具有分辨能力, 即检验这些基因在肿瘤与正常组织样本中的表达水平是否存在显著不同, 就是在不降低分辨能力的前提下, 选择最少的、可作为判断指标功能的, 且能够代表整个基因全集的特征子集. GO分析方法是属于基因功能国际标准分类体系^[46], 即基因本体论将基因分为三大类, 包括生物过程、分子功能和细胞成分. 每大类又分为低一级及更低一级的分支, 每一分支包含不同数量的基因, 而每一个基因可能属于不同的类. 分级的多少与对该领域了解认知程度相关, 研究越深入、越透彻, 那么它的分级就越细. 根据实验目的筛选出差异基因后, 研究差异基因在GO中的分布特点, 进而阐明其相应的生物学功能. GO分析在对表达基因研究过程中, 可进一步阐明病理条件下机体的生理改变, 从而寻找新的致病基因. 基因集合富集分析对于具有相同生物学功能、染色体定位, 并对具有相同表达模式的一组基因进行综合分析, 将具有相同或不同调节方向的基因集合, 以及重要的转导通路中的多个基因成分都要进行综合性分析. 并可直接利用公用数据库的数据进行相对应功能查询. 新基因的共表达就有助于推断许多缺乏相关信息的基因的功能. 这种方式已改变了在基础研究中仅对单个基因进行分析, 但也可能会错过一些重要的旁路效应. Pathway分析方法: 是指结合KEGG(基因通路网站KEGG <http://www.genome.ad.jp/kegg/>)和Gene Mapp等公共数据库对筛选出的差异基因进行信号通路分析, 通过检测实验组之间具有显著差异的信号通路, 可进一步推断各种通路间可能的相

互关系, 并确定与生物学性状改变相关的基因. 在通路基因基础上基因富集分析已成为基因芯片表达谱分析和生物信息挖掘的主要分析方法, 由过去的显著表达分析法、功能性类别得分到最近的以拓扑学为基础的分析方法. 在分析过程中随着研究因素不断增加, 从数据库中挖掘到的信息也逐渐与真实生物学现象相吻合. 在不同肿瘤的细胞类型和细胞病理生理状态下, 基因具有不同的表达水平. 很多功能相关的基因是共表达的, 根据分析结果可以揭示出很多的调控机制. 而分析基因的表达模式, 可以实现基因功能的进一步生物学分类. 目前已研发出全自动分析芯片数据与信号通路的软件MAPPFinder(<http://www.genmapp.org>), 可高效快速的分析芯片数据中GO基因本体信息及信号转导通路信息^[50]. 为延伸数据库应用又提供了强力有力的工具.

在临床应用方面, 对于数据的解读. 基因芯片所能得到的结果就是表达数据, 直观上难于理解, 须要有配套的注释数据使得结果更加具有可读性, 才能进一步阐明生命特征和规律, 以及基因的功能. 基因芯片数据功能研究首先要经过初步处理如聚类、判别等分析, 将差异表达的基因归到不同的组别中, 形成不同的表达谱或分类器. 再从整体的研究角度出发, 依其组别对基因可能具有的生物学功能进行全面深入研究. 基因芯片技术近年来发展迅速, 而最新的研究进展主要体现在基因芯片的应用领域, 尤其是差异基因的功能分析注释, 而分子功能注释系统(molecular analysis system, MAS)就是一个对高通量生物实验数据提供全面生物学功能注释的分析平台(NCBI Gene基因注释网站www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/). MAS整合多种生物信息学公共数据库信息, 提供包括基因、蛋白、功能、调控、疾病等生物学信息的查询. 这方面应该是生物学者协同临床医生、计算机技术及人工智能方面的专家共同努力, 才会有未来更好的发展.

3.4 基因表达芯片数据库 基因表达谱数据库就是把高通量技术得到的组织或/细胞基因表达谱数据经过加工、存储, 形成完整的利于应用的电子传播的一类生物信息数据库. 近几年来已积累了大量的表达谱信息资料, 但由于数据共享和数据挖掘却发展相对迟后, 这些资料未能得到充分的利用. 当今正是计算机技术和数据库技术发展最好最快的时机. 目前根据数据的利用程度^[51], 将数据库分为一级数据库(如斯坦福大学的基因芯片数据库)、二级、三级数据库(如美国生物学信息中心的GEO数据库). 而现在已成为最大、最全面的公共基因表达谱数据库, 且大部分都是免费共享的. 如从基本原理和应用出发, 对表达谱数据库又可分为三类: 表达序列标签文库(Expression sequence tag library, EST

library)、基因表达系列分析文库(serial analysis of gene expression library, SAGE library)和cDNA微阵列数据库(cDNA microarray database). EST文库是最早建立的一类表达谱数据库, 建立的首先是非消减的cDNA文库, 这样的文库就带有样本的全部表达信息. 这三类表达谱数据库各有优缺点, 不可互相替代, 但可互相结合使用. 目前从存储数据源的疾病类型出发, 基因表达微阵列数据库则包括综合性和肿瘤专业性数据库. 而综合性数据库又分为, ArrayExpress数据库、Gene Expression Omnibus数据库和Stanford Microarray Database数据库, 这同为三大国际公共功能基因组数据库. 接受符合MIAME (minimum information about a microarray experiment)原则提交的数据和实验记录, 并对其进行评分^[52-54]. 而肿瘤相关基因表达微阵列专业性数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)^[55](<http://cancergenome.nih.gov/>)通过将人类全部肿瘤的基因组变异图谱绘制出来, 找到所有致癌和抑癌基因的微小变异, 依此了解癌细胞发生和发展的机制, 这是目前最大的肿瘤基因信息数据库. 而国内目前建立的首个中国人脑胶质瘤基因组学专业数据库(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)^[56], 也属于此类数据库, 并已面向全世界肿瘤研究者公开(www.Cgga.org.cn). 还有CanGEM, 包含多种肿瘤的微阵列数据(<http://www.cangem.org/>)^[57], 侧重肿瘤微阵列基因拷贝数的变化及临床信息等.

4 基因表达谱数据库管理与利用

表达谱数据库最主要的特点是共建和共享, 即满足给定条件下的任何人都可以添加信息和免费使用信息. 但其中遇到数据管理的一个难题: 如粗放的管理则不利于信息的检索和质量控制, 而严格的管理又使得许多数据信息无法记录. 因此, 表达谱数据库的建立和使用面临的关键问题是如何确定适宜的标准和分类, 在数据录入时基本应符合MIAME标准, 以便共享交流, 而且以利数据的整合, 使数据库方便使用并能快速发展; 但表达谱数据库的使用还需要生物信息学的进一步支持, 数据库资料相对较少, 仍需要提高效率、扩展容量; 目前有多种软件可进行表达谱数据库内部的分析, 这类软件最大的问题是操作不便, 软件分析得到的结果及数字往往不易理解, 图表不易看懂; 微阵列网络数据种类繁多, 涉及基因表达、基因拷贝数变化、单核苷酸多态性、microRNA和表观遗传等众多研究领域; 目前仍需要研制新的基因芯片检测系统和分析软件, 根据新的需求构建基因芯片标准数据库, 对已有的数据库进行必要的梳理, 整合和形成系列化, 促进芯片数据的存储、分析交流, 以便更有效的利用和共享资源; 而微阵列网络数据

的查询、下载、分析应用和基因功能等应有相应注释; 基因芯片检测的特异性及灵敏度有待提高; 样品的制作及标记操作需简化; 要不断地开发和研制更高集成化的基因芯片, 以满足临床大样本检测的需求; 根据临床需要研制新的应用芯片, 进一步减低检测成本等.

5 前景与展望

近年来, 随着分子生物学技术的迅速发展, 以高通量为特点的基因微阵列分析技术被广泛应用, 加快了对肿瘤疾病机制的研究, 特别是在肿瘤相关研究领域如肿瘤诊断与鉴别诊断、精准个体化治疗等方面研究的步伐. 微阵列技术的蓬勃发展也使得基因表达数据量不断增加, 检测的肿瘤类型增多. 为了实现国际人类基因组计划传递的数据共享精神, 研究者应将大量的基因微阵列研究数据上传至公共数据库, 让全球共享, 从而加深了对人的机体、细胞生物学功能及肿瘤等疾病本质更深刻、更全面的认知. 但决不能仅靠检测几个基因或开发几块芯片就能解决问题, 还而需要开发更新的基因芯片和更多的团队加入创新性合作研究来实现. 基因表达谱等技术也必须尽快走向临床, 作为一种常规的、快速的、准确有效的方法应用到临床实践中. 基因表达谱数据库的建立正是整体研究基因功能的一次难得的机遇. 加深了对人类基因组计划的发展和科研思维方法的创新性思维. 目前虽然基因表达谱技术仍处于早期发展阶段, 还面临诸多挑战, 但只要不忘初心才能方得始终.

中国作为民族众多、肿瘤谱复杂的人口大国, 有着丰富的遗传信息资源, 应加以充分利用. 应建立起国家或地区性生物学信息中心, 形成多功能、多类别专业类型的基因表达数据库, 逐步实现有条件的数据共享. 并且要加快基因表达谱技术的质量控制和标准化建设, 从而使得这项在应用中能够得到健康、快速和稳定的发展. 使得更多的患者从中获益.

6 参考文献

- 1 Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* 2015; 64: S16-S21 [PMID: 25468140 DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.027]
- 2 Yn J. Ten years after the Human Genome Project: from genome biology to precision medicine. *Chin J Nat* 2013; 35:326-331 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9608.2013.05.003]
- 3 Dudda-Subramanya R, Lucchese G, Kanduc D, Sinha AA. Clinical applications of DNA microarray analysis. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3: 297-304 [PMID: 14678518]
- 4 洪朝金, 卢丽琴, 郭勇, 钦志泉. 大肠癌组织与癌旁正常组织基因差异表达图谱及信号通路研究. *浙江医学* 2017; 39: 703-707 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.9.2016-1908]
- 5 Tullo A, D'Erchia AM, Sbisà E. Methods for screening tumors for p53 status and therapeutic exploitation. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3: 289-301 [PMID: 12779005 DOI: 10.1586/14737159.3.3.289]

- 6 Cho HJ, Baek KE, Park SM, Kim IK, Choi YL, Cho HJ, Nam IK, Hwang EM, Park JY, Han JY, Kang SS, Kim DC, Lee WS, Lee MN, Oh GT, Kim JW, Lee CW, Yoo J. RhoGDI2 expression is associated with tumor growth and malignant progression of gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2612-2619 [PMID: 19351766 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2192]
- 7 Gildea JJ, Seraj MJ, Oxford G, Harding MA, Hampton GM, Moskaluk CA, Frierson HF, Conaway MR, Theodorescu D. RhoGDI2 is an invasion and metastasis suppressor gene in human cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 6418-6423 [PMID: 12438227]
- 8 孙伟, 高芳, 龙启福, 王晓龙, 朱德锐, 顾存林, 安娟, 党国全, 吴穹. 胃癌弱差异基因表达谱建立的生物学意义. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2717-2723 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i26.2717]
- 9 Bizama C, Benavente F, Salvatierra E, Gutiérrez-Moraga A, Espinoza JA, Fernández EA, Roa I, Mazzolini G, Sagredo EA, Gidekel M, Podhajcer OL. The low-abundance transcriptome reveals novel biomarkers, specific intracellular pathways and targetable genes associated with advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 755-764 [PMID: 23907728 DOI: 10.1002/ijc.28405]
- 10 兰斌, 刘炳亚, 陈雪华, 张济, 王侃侃, 朱正纲. 胃癌细胞周期基因表达谱的变化. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 568-571
- 11 Ganepola GA, Mazzotta RM, Weeresinghe D, Corner GA, Parish CJ, Chang DH, Tebbutt NC, Murone C, Ahmed N, Augenlicht LH, Mariadason JM. Gene expression profiling of primary and metastatic colon cancers identifies a reduced proliferative rate in metastatic tumors. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 1-9 [PMID: 19882219 DOI: 10.1007/s10585-009-9295-2]
- 12 Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 2003; 33: 49-54 [PMID: 12469122 DOI: 10.1038/ng1060]
- 13 齐鲁, 丁彦青. 基于差异表达基因探索大肠癌早期转移相关分子机制. 中国科学: 生命科学 2013; 43: 579-588 [DOI: 10.1360/052013-45]
- 14 Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, Zhu CH, Zhou XM, Liu XL, Chen Y, Bao WY. Difference of gene expression profiles between esophageal carcinoma and its pericancerous epithelium by gene chip. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 417-422 [PMID: 12632488 DOI: 10.3748/wjg.v9.i3.417]
- 15 崔阳阳, 陆建波, 王京晔, 沈剑, 刁杨彦彬, 王春艳. 结肠腺癌发生发展过程中增殖能力和抗凋亡因素的变化特点. 肿瘤研究与临床 2013; 25: 316-319 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2013.05.010]
- 16 Nadauld LD, Garcia S, Natsoulis G, Bell JM, Miotke L, Hopmans ES, Xu H, Pai RK, Palm C, Regan JF, Chen H, Flaherty P, Ootani A, Zhang NR, Ford JM, Kuo CJ, Ji HP. Metastatic tumor evolution and organoid modeling implicate TGFBR2 as a cancer driver in diffuse gastric cancer. *Genome Biol* 2014; 15: 428-445 [PMID: 25315765 DOI: 10.1186/s13059-014-0428-9]
- 17 Ojetti V, Persiani R, Cananzi FC, Sensi C, Piscaglia AC, Saulnier N, Biondi A, Gasbarrini A, D'Ugo D. cDNA-microarray analysis as a new tool to predict lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Surg* 2014; 38: 2058-2064 [PMID: 24696059 DOI: 10.1007/s00268-014-2529-8]
- 18 Moric-Janiszewska E, Hibner G. Microarray analysis in cardiac arrhythmias: a new perspective *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 911-917 [PMID: 23614797 DOI: 10.1111/pace.12143]
- 19 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 20 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 21 Akavia UD, Litvin O, Kim J, Sanchez-Garcia F, Kotliar D, Causton HC, Pochanard P, Mozes E, Garraway LA, Pe'er D. An integrated approach to uncover drivers of cancer. *Cell* 2010; 143: 1005-1017 [PMID: 21129771 DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.013]
- 22 Mine KL, Shulzhenko N, Yambartsev A, Rochman M, Sanson GF, Lando M, Varma S, Skinner J, Volfovsky N, Deng T, Brenna SM, Carvalho CR, Ribalta JC, Bustin M, Matzinger P, Silva ID, Lyng H, Gerbase-DeLima M, Morgun A. Gene network reconstruction reveals cell cycle and antiviral genes as major drivers of cervical cancer. *Nat Commun* 2013; 4: 1806-1829 [PMID: 23651994 DOI: 10.1038/ncomms2693]
- 23 Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, Morsberger LA, Latimer C, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal SA, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Griffin CA, Burton J, Swerdlow H, Quail MA, Stratton MR, Iacobuzio-Donahue C, Futreal PA. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1109-1113 [PMID: 20981101 DOI: 10.1038/nature09460]
- 24 苗华, 曹付傲, 赵权权, 缪宗原, 叶淳, 徐小雯, 王汉涛. 基于系统生物学整合技术挖掘结肠直肠癌形成中的核心通路和驱动基因. 第二军医大学学报 2015; 36: 619-626 [DOI: 10.3724/SP.J.1008.2015.00619]
- 25 Watson-Haigh NS, Kadarmideen HN, Reverter A. PCIT: an R package for weighted gene co-expression networks based on partial correlation and information theory approaches. *Bioinformatics* 2010; 26: 411-413 [PMID: 20007253 DOI: 10.1093/bioinformatics/btp674]
- 26 Ichikawa Y, Ishikawa T, Takahashi S, Hamaguchi Y, Morita T, Nishizuka I, Yamaguchi S, Endo I, Ike H, Togo S, Oki S, Shimada H, Kadota K, Nakamura S, Goto H, Nitanda H, Satomi S, Sakai T, Narita I, Gejyo F, Tomaru Y, Shimizu K, Hayashizaki Y, Okazaki Y. Identification of genes regulating colorectal carcinogenesis by using the algorithm for diagnosing malignant state method. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 497-506 [PMID: 12163047]
- 27 赫近, 聂萌, 杜蓬, 陈超. 基因芯片对胃癌和食道癌基因表达谱的对比研究. 西北大学学报 2008; 38: 447-450 [DOI: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2008.03.032]
- 28 Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 782-790 [PMID: 23641043 DOI: 10.1093/jnci/djt099]
- 29 Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinn R, Greco FA. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. *J Clin Oncol* 2013; 31: 217-223 [PMID: 23032625 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.3755]
- 30 Makuuchi R, Terashima M, Kusuhara M, Nakajima T, Serizawa M, Hatakeyama K, Ohshima K, Urakami K, Yamaguchi K. Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinomas of the stomach. *Biomed Res* 2017; 38: 19-27 [PMID: 28239029 DOI: 10.2220/biomedres.38.19]
- 31 Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, Liu J, Yue YG, Wang J, Yu K, Ye XS, Do IG, Liu S, Gong L, Fu J, Jin JG, Choi MG, Sohn TS, Lee JH, Bae JM, Kim ST, Park SH, Sohn I, Jung SH, Tan P, Chen R, Hardwick J, Kang WK, Ayers M, Hongyue D, Reinhard C, Loboda A, Kim S, Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21: 449-456 [PMID: 25894828 DOI: 10.1038/nm.3850]

- 32 Cancer Genome Atlas Research Network.. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202-209 [PMID: 25079317 DOI: 10.1038/nature13480]
- 33 Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, Lynch CF, Anderson KE, French AJ, Haile RW, Potter JD, Slager SL, Smyrk TC, Thibodeau SN, Cerhan JR, Limburg PJ. Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women. *Gastroenterology* 2013; 145: 348-356.e1-2 [PMID: 23665275 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.001]
- 34 Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschlegel S, Ostos LC, Lannon WA, Grotzinger C, Del Rio M, Lhermitte B, Olshen AB, Wiedenmann B, Cantley LC, Gray JW, Hanahan D. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013; 19: 619-625 [PMID: 23584089 DOI: 10.1038/nm.3175]
- 35 Reardon S. Precision-medicine plan raises hopes. *Nature* 2015; 517: 540 [PMID: 25631425 DOI: 10.1038/nature.2015.16774]
- 36 Jürgensmeier JM, Eder JP, Herbst RS. New strategies in personalized medicine for solid tumors: molecular markers and clinical trial designs. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 4425-4435 [PMID: 25183480 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0753]
- 37 Hait WN. Forty years of translational cancer research. *Cancer Discov* 2011; 1: 383-390 [PMID: 22586630 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0196]
- 38 Slattery ML, Pellatt DF, Mullany LE, Wolff RK, Herrick JS. Gene expression in colon cancer: A focus on tumor site and molecular phenotype. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 527-541 [PMID: 26171582 DOI: 10.1002/gcc.22265]
- 39 Zhong S, Wu B, Dong X, Han Y, Jiang S, Zhang Y, Bai Y, Luo SX, Chen Y, Zhang H, Zhao G. Identification of Driver Genes and Key Pathways of Glioblastoma Shows JNJ-7706621 as a Novel Antiglioblastoma Drug. *World Neurosurg* 2018; 109: e329-e342 [PMID: 28989042 DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.176]
- 40 Park JS, Young Yoon S, Kim JM, Yeom YI, Kim YS, Kim NS. Identification of novel genes associated with the response to 5-FU treatment in gastric cancer cell lines using a cDNA microarray. *Cancer Lett* 2004; 214: 19-33 [PMID: 15331170 DOI: 10.1016/j.canlet.2004.04.012]
- 41 Wu HJ, Chen S, Yu J, Li Y, Zhang XY, Yang L, Zhang HF, Hou Q, Jiang MF, Brunicardi FC, Wang C, Wu SX. Single-cell Transcriptome Analyses Reveal Molecular Signals to Intrinsic and Acquired Paclitaxel Resistance in Esophageal Squamous Cancer Cells. *Cancer Lett* 2018; 420: 156-167 [PMID: 29410067 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.059]
- 42 李鑫, 王加强, 周琪. 体细胞重编程研究进展. *中国科学: 生命科学* 2016; 46: 4-15 [DOI: 10.1360/N052015-00247]
- 43 Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science* 1992; 258: 241-243 [PMID: 1357748]
- 44 Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. *Science* 2003; 302: 63-72 [PMID: 14526066 DOI: 10.1126/science.1091867]
- 45 Shi L, Campbell G, Jones WD, Campagne F, Wen Z, Walker SJ, Su Z, Chu TM, Goodsaid FM, Pusztai L, Shaughnessy JD Jr, Oberthuer A, Thomas RS, Paules RS, Fielden M, Barlogie B, Chen W, Du P, Fischer M, Furlanello C, Gallas BD, Ge X, Megherbi DB, Symmans WF, Wang MD, Zhang J, Bitter H, Brors B, Bushel PR, Bylesjo M, Chen M, Cheng J, Cheng J, Chou J, Davison TS, Delorenzi M, Deng Y, Devanarayan V, Dix DJ, Dopazo J, Dorff KC, Elloumi F, Fan J, Fan S, Fan X, Fang H, Gonzaludo N, Hess KR, Hong H, Huan J, Irizarry RA, Judson R, Juraeva D, Lababidi S, Lambert CG, Li L, Li Y, Li Z, Lin SM, Liu G, Lobenhofer EK, Luo J, Luo W, McCall MN, Nikolsky Y, Pennello GA, Perkins RG, Philip R, Popovici V, Price ND, Qian F, Scherer A, Shi T, Shi W, Sung J, Thierry-Mieg D, Thierry-Mieg J, Thodima V, Trygg J, Vishnuvajjala L, Wang SJ, Wu J, Wu Y, Xie Q, Yousef WA, Zhang L, Zhang X, Zhong S, Zhou Y, Zhu S, Arasappan D, Bao W, Lucas AB, Berthold F, Brennan RJ, Bunes A, Catalano JG, Chang C, Chen R, Cheng Y, Cui J, Czika W, Demichelis F, Deng X, Dosymbekov D, Eils R, Feng Y, Fostel J, Fulmer-Smentek S, Fuscoe JC, Gatto L, Ge W, Goldstein DR, Guo L, Halbert DN, Han J, Harris SC, Hatzis C, Herman D, Huang J, Jensen RV, Jiang R, Johnson CD, Jurman G, Kahlert Y, Khuder SA, Kohl M, Li J, Li L, Li M, Li QZ, Li S, Li Z, Liu J, Liu Y, Liu Z, Meng L, Madera M, Martinez-Murillo F, Medina I, Meehan J, Miclaus K, Moffitt RA, Montaner D, Mukherjee P, Mulligan GJ, Neville P, Nikolskaya T, Ning B, Page GP, Parker J, Parry RM, Peng X, Peterson RL, Phan JH, Quanz B, Ren Y, Riccadonna S, Roter AH, Samuelson FW, Schumacher MM, Shambaugh JD, Shi Q, Shippey R, Si S, Smalter A, Sotiriou C, Soukup M, Staedtler F, Steiner G, Stokes TH, Sun Q, Tan PY, Tang R, Tezak Z, Thorn B, Tsyganova M, Turpaz Y, Vega SC, Visintainer R, von Frese J, Wang C, Wang E, Wang J, Wang W, Westermann F, Willey JC, Woods M, Wu S, Xiao N, Xu J, Xu L, Yang L, Zeng X, Zhang J, Zhang L, Zhang M, Zhao C, Puri RK, Scherf U, Tong W, Wolfinger RD; MAQC Consortium. The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 827-838 [PMID: 20676074 DOI: 10.1038/nbt.1665]
- 46 Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese JC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet* 2000; 25: 25-29 [PMID: 10802651 DOI: 10.1038/75556]
- 47 Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 27-30 [PMID: 10592173]
- 48 Companioni O, Sanz-Anquela JM, Pardo ML, Puigdecenet E, Nonell L, García N, Parra Blanco V, López C, Andreu V, Cuatrecasas M, Garmendia M, Gisbert JP, Gonzalez CA, Sala N. Gene expression study and pathway analysis of histological subtypes of intestinal metaplasia that progress to gastric cancer. *PLoS One* 2017; 12: 1-18 e0176043 [PMID: 28441455 DOI: 10.1371/journal.pone.0176043]
- 49 吴斌, 沈自尹. 基因表达谱芯片的数据分析. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 68-74 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2006.01.013]
- 50 Doniger SW, Salomonis N, Dahlquist KD, Vranizan K, Lawlor SC, Conklin BR. MAPPFinder: using Gene Ontology and GenMAPP to create a global gene-expression profile from microarray data. *Genome Biol* 2003; 4: R7 [PMID: 12540299]
- 51 Rustici G, Kolesnikov N, Brandt J, Burdett T, Dylag M, Emam I, Farne A, Hastings E, Ison J, Keays M, Kurbatova N, Malone J, Mani R, Mupo A, Pedro Pereira R, Pilicheva E, Rung J, Sharma A, Tang YA, Ternent T, Tikhonov A, Welter D, Williams E, Brazma A, Parkinson H, Sarkans U. ArrayExpress update--trends in database growth and links to data analysis tools. *Nucleic Acids Res* 2013; 41: D987-D990 [PMID: 23193272 DOI: 10.1093/nar/gks1174]
- 52 Parkinson H, Kapushesky M, Shojatalab M, Abeygunawardena N, Coulson R, Farne A, Holloway E, Kolesnykov N, Lilja P, Lukk M, Mani R, Rayner T, Sharma A, William E, Sarkans U, Brazma A. ArrayExpress--a public database of microarray experiments and gene expression profiles. *Nucleic Acids Res* 2007; 35: D747-D750 [PMID: 17132828 DOI: 10.1093/nar/gkl995]
- 53 Parkinson H, Kapushesky M, Kolesnikov N, Rustici G, Shojatalab M, Abeygunawardena N, Berube H, Dylag M,

- Emam I, Farne A, Holloway E, Lukk M, Malone J, Mani R, Pilicheva E, Rayner TF, Rezwan F, Sharma A, Williams E, Bradley XZ, Adamusiak T, Brandizi M, Burdett T, Coulson R, Krestyaninova M, Kurnosov P, Maguire E, Neogi SG, Rocca-Serra P, Sansone SA, Sklyar N, Zhao M, Sarkans U, Brazma A. ArrayExpress update--from an archive of functional genomics experiments to the atlas of gene expression. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: D868-D872 [PMID: 19015125 DOI: 10.1093/nar/gkn889]
- 54 Petryszak R, Keays M, Tang YA, Fonseca NA, Barrera E, Burdett T, Füllgrabe A, Fuentes AM, Jupp S, Koskinen S, Mannion O, Huerta L, Megy K, Snow C, Williams E, Barzine M, Hastings E, Weissner H, Wright J, Jaiswal P, Huber W, Choudhary J, Parkinson HE, Brazma A. Expression Atlas update--an integrated database of gene and protein expression in humans, animals and plants. *Nucleic Acids Res* 2016; 44: D746-D752 [PMID: 26481351 DOI: 10.1093/nar/gkv1045]
- 55 Giordano TJ. The cancer genome atlas research network: a sight to behold. *Endocr Pathol* 2014; 25: 362-365 [PMID: 25367656 DOI: 10.1007/s12022-014-9345-4]
- 56 江涛, 王任直. 基于基因组学数据库的脑胶质瘤分子分析. *中华医学杂志* 2013; 93: 3-4 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.01.002]
- 57 Scheinin I, Myllykangas S, Borze I, Böhling T, Knuutila S, Saharinen J. CanGEM: mining gene copy number changes in cancer. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: D830-D835 [PMID: 17932056 DOI: 10.1093/nar/gkm802]

编辑: 马亚娟 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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控

周 慧, 孙赞晨, 高克威, 朱 樑

周慧, 孙赞晨, 高克威, 朱樑, 第二军医大学附属长征医院消化内科
上海市 200003

周慧, 主治医师, 主要从事中西医结合诊治肝胆疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由周慧与朱樑设计; 研究过程由周慧、孙赞晨及高克威操作完成; 数据分析由周慧与孙赞晨完成; 本论文写作由周慧、高克威及朱樑完成。

通讯作者: 朱樑, 主任医师, 200003, 上海市成都北路440号, 第二军医大学附属长征医院消化内科。zhuliangcz@126.com
电话: 021-81885262

收稿日期: 2018-10-10

修回日期: 2018-11-02

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer

Yi Zhou, Yun-Chen Sun, Ke-Wei Gao, Liang Zhu

Yi Zhou, Yun-Chen Sun, Ke-Wei Gao, Liang Zhu, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author to: Liang Zhu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, No. 440, Chengdu North Road, Shanghai 200003, China. zhuliangcz@126.com

Received: 2018-10-10

Revised: 2018-11-02

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To investigate the regulatory effect of the miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer.

METHODS

The expression of miR-346 in normal colon epithelial cells and colon cancer cells as well as in colon tissues and noncancerous tissues was examined by RT-PCR. The effect of miR-346 on the proliferation of colon cancer cells was examined by MTT assay. Flow cytometry was used to detect the effect of miR-346 on the colon cancer cell cycle. The dual luciferase reporter gene assay was used to validate the binding relationship between miR-346 and DKK3. The effect of DKK3 on the function of colon cancer cells was studied by transfecting colon cancer cells with siRNA and pcDNA-DKK3.

RESULTS

The expression of miR-346 in colon cancer cells was significantly upregulated. Overexpression of miR-346 promoted the proliferation of colon cancer cells. The proportion of cells in G1 phase decreased, and the proportion of cells in S phase and G2/M phase increased. The dual luciferase reporter assay showed that miR-346 bound directly to the 3'-UTR of DKK3. Inhibition of DKK3 using siRNA promoted the proliferation of colon cancer cells, reduced the proportion of cells in G1 phase and increased the proportion of cells in S phase and G2/M phase. Further, overexpression of DKK3 partially abrogated the proliferative effect of miR-346 on colon cancer cells.

CONCLUSION

MiR-346 promotes the proliferation of colon cancer cells by inhibiting DKK3.

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

Key Words: miR-346; DKK3; Colon cancer

Zhou Y, Sun YC, Gao KW, Zhu L. Regulatory effect of miR-346/DKK3 axis on tumor cell proliferation in colon cancer. *Shijie Huaren*

摘要

目的

研究miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的调控作用和机制。

方法

RT-PCR实验检测miR-346在正常结肠上皮细胞和结肠癌细胞中的表达水平, 随后检测其在结肠癌组织和对应的癌旁组织中的表达水平. MTT实验检测miR-346对结肠癌细胞增殖能力的影响. 流式细胞周期检测miR-346对结肠癌细胞周期的影响. 双荧光素酶报告基因实验验证miR-346和DKK3之间的结合关系. 利用siRNA和pcDNA-DKK3转染结肠癌细胞研究DKK3对结肠癌细胞功能的影响。

结果

miR-346在结肠癌细胞中的表达水平显著上调. 过表达miR-346后, 结肠癌细胞的增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 双荧光素酶报告基因实验显示miR-346能够和DKK3直接结合. 转染siRNA抑制DKK3的表达后, 结肠癌细胞增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 过表达DKK3后, 能够部分抵消miR-346对结肠癌细胞的促增殖作用。

结论

miR-346通过靶向结合并抑制DKK3进而促进结肠癌细胞的增殖。

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

关键词: miR-346; DKK3; 结肠癌

核心提要: 本文首次报道miR-346在结肠癌细胞中表达出现上调并且能够促进结肠癌细胞的增殖. 过表达miR-346后, 结肠癌细胞的增殖能力变强, G1期细胞比例降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 同时, 我们还发现miR-346促进结肠癌细胞增殖是通过靶向抑制DKK3实现的. 我们的研究表明miR-346/DKK3信号轴在结肠癌发生发展中扮演了重要的角色, 可能成为结肠癌潜在的诊断标记物和药物治疗靶点。

周慧, 孙赞晨, 高克威, 朱樑. miR-346/DKK3信号轴在结肠癌中的细胞增殖的调控. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 1979-1988

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1979.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i34.1979>

0 引言

结肠癌是世界上第三大常见的肿瘤, 结肠癌的发病率和死亡率仅次于肺癌^[1]. 近年来, 随着我国人民生活水平的提高、饮食结构的变化和人口老龄化的加剧, 我国结肠癌发病率显著上升^[2,3]. 目前唯一有效的治疗方法是手术, 晚期结肠癌患者的生存也依赖于化疗. 因此, 早期诊断和治疗是亟待解决的问题。

miRNA是约22个核苷酸的非编码RNA分子, 其作为转录后调节因子调控基因表达^[4]. miRNA通过完全或部分互补的碱基与mRNA结合, 导致靶mRNA的降解或翻译抑制^[5]. 目前, 结肠癌肿瘤组织和细胞系中存在大量异常表达miRNA. Wang等^[6]人通过与相邻癌旁组织比较, 发现miR-195在结直肠癌组织中的表达下调. Ma等^[7]人研究了319种miRNA对人结肠癌细胞增殖和凋亡的影响, 发现miR-491能够诱导细胞凋亡并显著降低细胞活力. miRNA不仅在结肠癌的发生中起重要作用, 而且在结肠癌的发展和转移中起重要作用. Agostini等^[8]证明了miR-20与结肠癌的疾病进展密切相关. 此外最近一项研究表明, 联合检测血清CEA和miR-141有助于检测结肠癌的远处转移. 并且miR-141表达与肿瘤预后呈负相关^[9]. 以往的研究表明, miR-346在肿瘤发生发展中扮演重要的角色^[10]. 例如miR-346通过靶向SRCIN1促进乳腺癌细胞的生物学功能, 并降低其对多西紫杉醇的化学敏感性^[11]. MicroRNA-346还能够通过调节XPC/ERK/Snail/E-cadherin途径促进肺癌细胞的生长和转移, 抑制肺癌细胞凋亡^[12]. 但是, 迄今为止很少有关于miR-346与结肠癌的相关研究, 其在结肠癌发生发展中扮演的角色尚不清楚。

在本研究中, 我们报道miR-346在结肠癌细胞中表达上调并显著促进结肠癌细胞的增殖. 并且miR-346对结肠癌细胞的促增殖作用是通过靶向抑制DKK3. 总之, 我们的研究表明miR-346/DKK3信号轴在结肠癌发生发展中扮演了重要的角色, 可能成为结肠癌潜在的诊断标记物和药物治疗靶点。

1 材料和方法

1.1 材料 FHC、HCT-116、HT-29和SW-480细胞购自中国科学院细胞库. 细胞均用含10%胎牛血清的DMEM进行培养, 培养箱的条件设置为37 °C, 5%CO₂. 人结肠癌组织来自于生物芯片上海国家工程研究中心的生物银行. 本研究得到生物芯片上海国家工程研究中心伦理委员会批准. 术前获得知情同意书. 为了检测样品中miRNA的表达水平, 使用TIANScrip RT试剂盒将2 μg总RNA反转录为cDNA, 之后进行RT-

PCR. 内参为U6. 为了检测mRNA的表达, 取100 ng总RNA, 按照说明书使用PrimeScript RT Master Mix将其反转录为cDNA. 实验过程中所用引物序列如下所示: DKK3: 正向: 5'-ACACAGACACGAAGGTTGGA-3'; 反向: 5'-CGTCTCCCACAGATGTG ATA-3'; GAPDH: 正向: 5'-GGAGCG AGATCCCTCCAAAAT-3', 反向: 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'.

1.2 方法

1.2.1 细胞转染: 为了有效敲减DKK3的表达, 我们设计了两个siRNA, 分别作用于DKK3的不同区域. siRNA的核苷酸序列如下: siRNA-1: AAUGGUCUG GUACUUAUUCGCG, CGUUACCAGACCAUGAAU AAGG; 和siRNA-2: AUCCAUGUGCACCGAGAAA, CCAGAGAGGUCCCCGAUGA. miR-346的mimics购买自biotend公司. 我们在6孔板中提前预种好 1.5×10^5 个细胞. 24 h后, 按照说明书将mimics或siRNA和转染试剂Lipofectamine 2000混合后, 加入细胞培养基中. 转染48-72 h后, 根据具体的实验要求, 收集细胞继续后续的RT-PCR和Western blot实验.

1.2.2 荧光素酶报告实验和质粒构建: 首先抽提基因组DNA, 通过PCR扩增含有miR-346的假定靶点的DKK3的3'-UTR片段. 将野生型和突变型片段转染到PGL3载体中, 构建相应的双荧光素酶报告质粒. 使用293FT细胞来检测miR-346和DKK3之间的关系. 将细胞接种于24孔板中, 使用10%FBS的DMEM培养基培养, 24 h后进行转染. 根据试剂说明书, 使用FuGENE(Roche)将300 ng萤火虫荧光素酶报告载体和10 ng含有海肾荧光素酶的对照载体转入细胞. 每孔加入0.2 nmol/L miR-346 mimics或对照试剂. 转染48 h后, 使用双荧光素酶报告分析系统(Promega)连续测量萤火虫和海肾荧光素酶活性. 构建DKK3过表达质粒时, 将DKK3编码序列克隆到pcDNA中获得DKK3表达载体.

1.2.3 细胞增殖和细胞周期: HCT-116转染两天后, 以 3×10^3 细胞/孔的密度种到96孔板中. 在24、48和72 h的时间点进行细胞计数. 细胞种板24、48和72 h后, 加入MTT溶液, 在37 °C培养箱内孵育4 h. 然后每孔加入DMSO溶液, 使用分光光度计测量490 nm处的吸光度. 使用流式细胞仪进行细胞周期实验.

1.2.4 Western blotting: 收集细胞后, 加入适量裂解液提取蛋白. 用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白含量. 加入适量loading buffer, 99 °C变性后, 储存于-20 °C. 使用SDS-PAGE分离蛋白质, 转移至纯硝酸纤维素印迹膜上, 用相应抗体检测. 实验中使用的抗体包括: 抗DKK3(Bioworld, 1:3000)和抗GAPDH(BioWorld, 1:5000). 使用Image Quant LAS4000 Mini(GE Healthcare Life

Sciences)扫描实验结果.

统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析. 两两比较应用t检验. $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-346在结肠癌中的表达及其在细胞增殖中的作用 我们在三对结肠癌和对应的癌旁组织中检测miR-346的表达. 结果提示与癌旁组织相比, 结肠癌组织中miR-346的表达水平更高(图1A). 之后在结肠癌细胞系中也观察到类似的现象. miR-346在HCT-116、HT-29和SW-480三种结肠癌细胞系中的表达显著高于其在正常结肠粘液上皮细胞FHC中的表达(图1B). 为了研究miR-346对结肠癌细胞增殖的作用, 我们使用miR-346 mimics转染HCT-116, 以达到过表达miR-346的效果. 我们发现miR-346过表达实验组的细胞数多于对照组(图1C). MTT实验结果表明, miR-346的过表达可显著促进结肠癌细胞增殖(图1D). 此外, 流式细胞仪结果显示, 过表达miR-346后, G1期细胞比例显著降低, S期细胞比例和G2/M期细胞比例增加(图1E).

2.2 DKK3是miR-346的靶基因 我们利用TargetScan和PicTar进行预测, 发现miR-346能够和DKK3的3'-UTR区域结合, 提示DKK3可能是miR-346的潜在靶标. 预测中DKK3和miR-346相互作用的具体序列如图2B(顶部)所示. 我们进行了荧光素酶报告实验, 构建了野生型及突变型重组双荧光素酶报告质粒. 与空载体对照组相比, miR-346 mimics的转染明显抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR破坏了miR-346和DKK3之间的碱基配对, 导致实验组与对照组之间的荧光素酶活性无明显差异(图2B, 底部). 细胞转染miR-346 mimics后, DKK3在mRNA和蛋白质水平的表达显著下降(图2C).

2.3 DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用 为了研究DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用, HCT-116转染了pcDNA-DKK3或siRNA以增加或降低细胞内DKK3的表达. 我们检测到转染pcDNA-DKK3后DKK3的mRNA水平显著增加(图3A). DKK3过表达实验组的细胞数少于对照组(图3B). DKK3的过表达可显著抑制细胞增殖, 使G1期细胞比例显著增加, S期和G2/M期细胞比例减少(图3C和3D). 另一方面, siRNA-1和siRNA-2均显著干扰细胞内DKK3的表达(图3E). 转染siRNA-1/siRNA-2后DKK3表达下调的实验组细胞数多于对照组(图3F). DKK3的表达降低显著促进细胞增殖, 并且导致处于G1期的细胞比例显著降低, S期和G2/M期的细胞比例增加(图3G和3H).

2.4 miR-346通过下调DKK3表达来调节细胞增殖 为

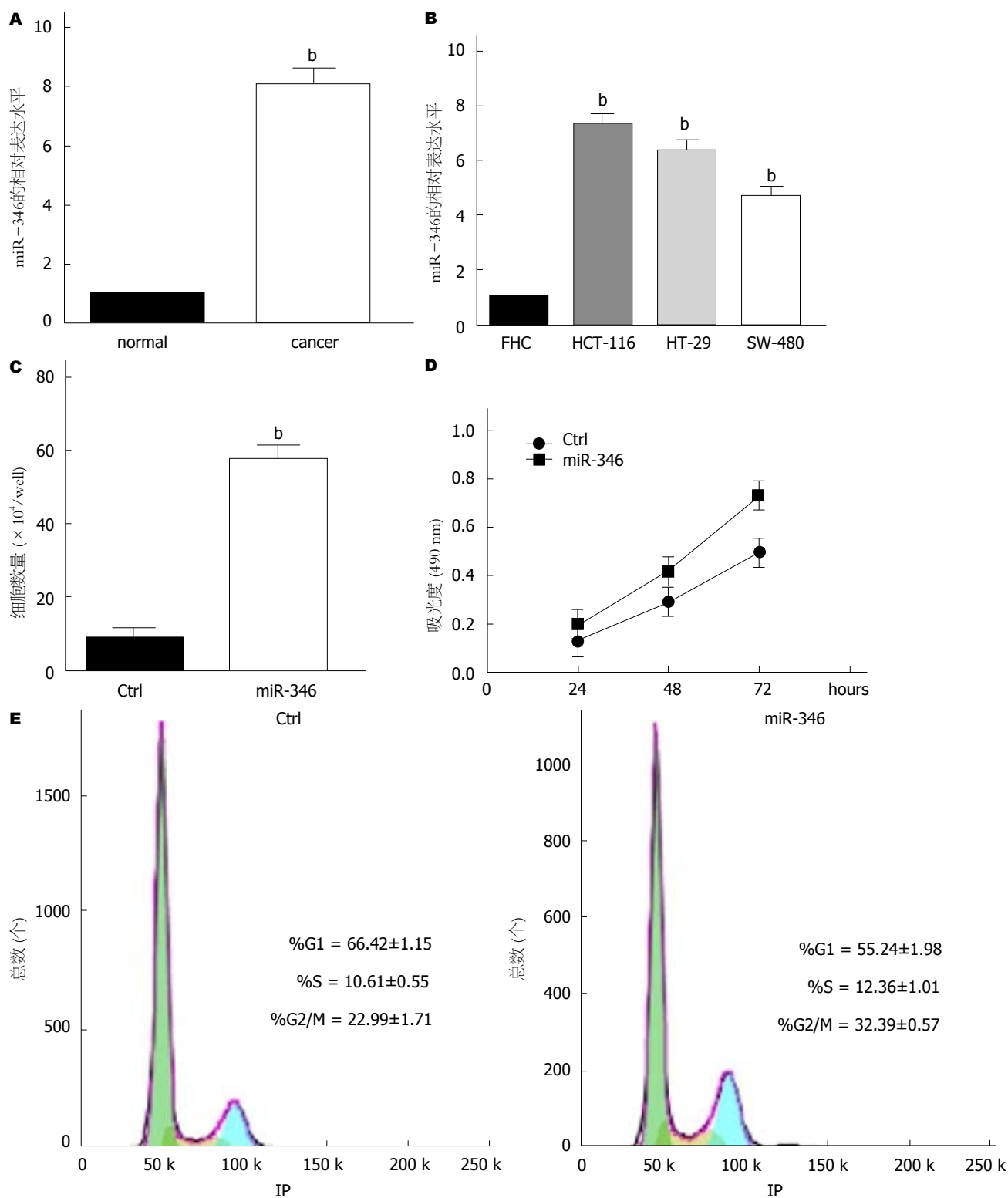


图 1 miR-346在结肠癌中的表达及其在细胞增殖中的作用. A: 与癌旁组织相比, 结肠癌组织中miR-346的表达水平较高, ^b $P<0.01$; B: 三种结肠癌细胞系中miR-346的表达显著高于正常结肠粘膜上皮细胞内的表达, ^b $P<0.01$; C: 转染miR-346 mimics后, miR-346过表达实验组的细胞数多于对照组, ^b $P<0.01$; D: 过表达miR-346可显著促进细胞增殖; E: 过表达miR-346后, G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加, 实验重复三次, 差异有统计学意义, $P<0.05$, E展示了其中一次的结果.

了确认miR-346通过下调DKK3的表达来调节细胞增殖, 细胞共转染miR-346 mimics和pcDNA-DKK3. 转染miR-346 mimics后, DKK3的mRNA水平显著下降, 这表

明内源性DKK3被抑制. 细胞共转染miR-346 mimics和pcDNA-DKK3后, DKK3的mRNA水平与对照组中的无统计学差异(图4A). miR-346过表达的实验组的细胞数

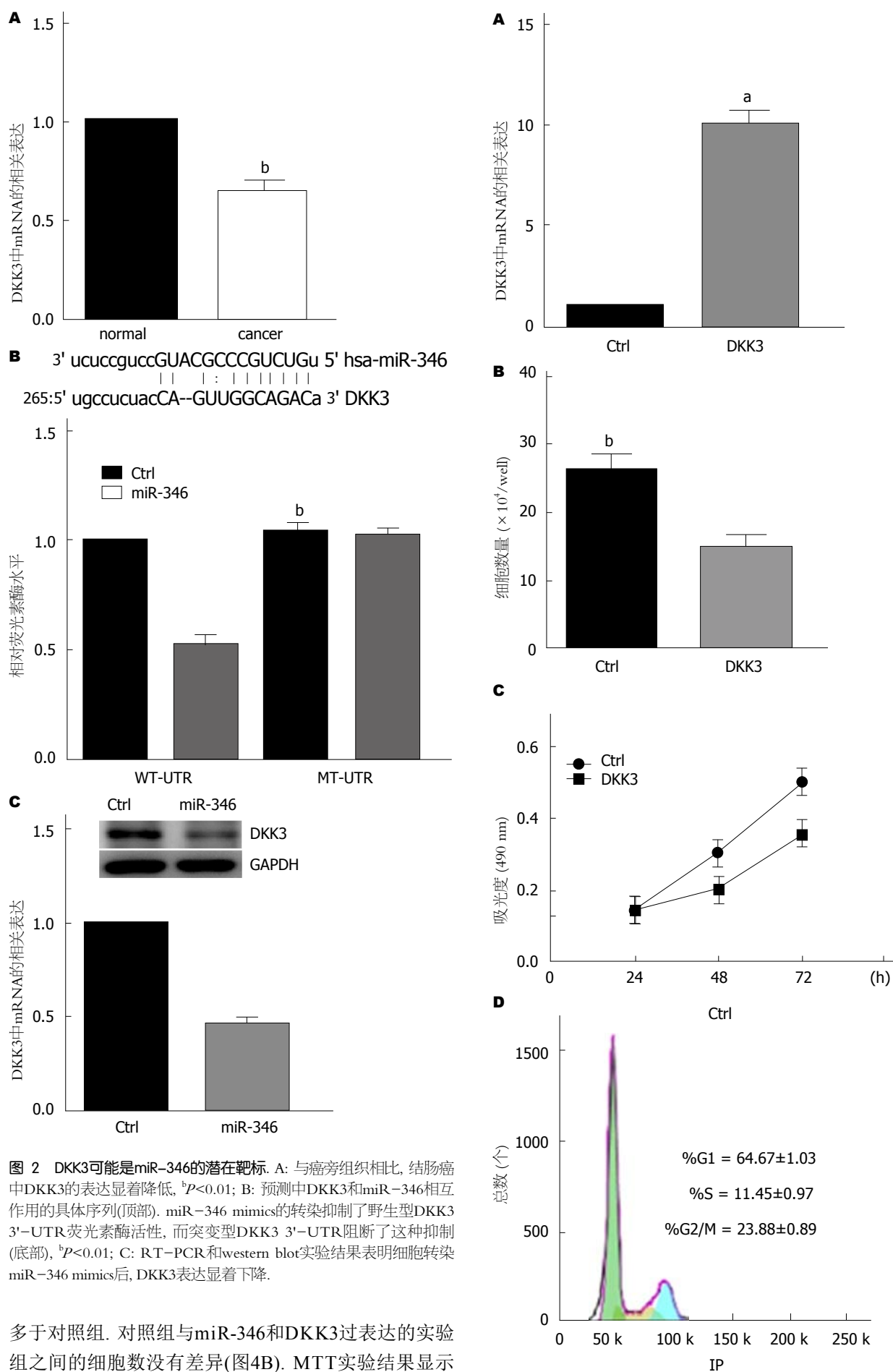


图2 DKK3可能是miR-346的潜在靶标。A: 与癌旁组织相比, 结肠癌中DKK3的表达显著降低, ^b $P < 0.01$; B: 预测中DKK3和miR-346相互作用的具体序列(顶部)。miR-346 mimics的转染抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR阻断了这种抑制(底部), ^b $P < 0.01$; C: RT-PCR和western blot实验结果表明细胞转染miR-346 mimics后, DKK3表达显著下降。

多于对照组。对照组与miR-346和DKK3过表达的实验组之间的细胞数没有差异(图4B)。MTT实验结果显示

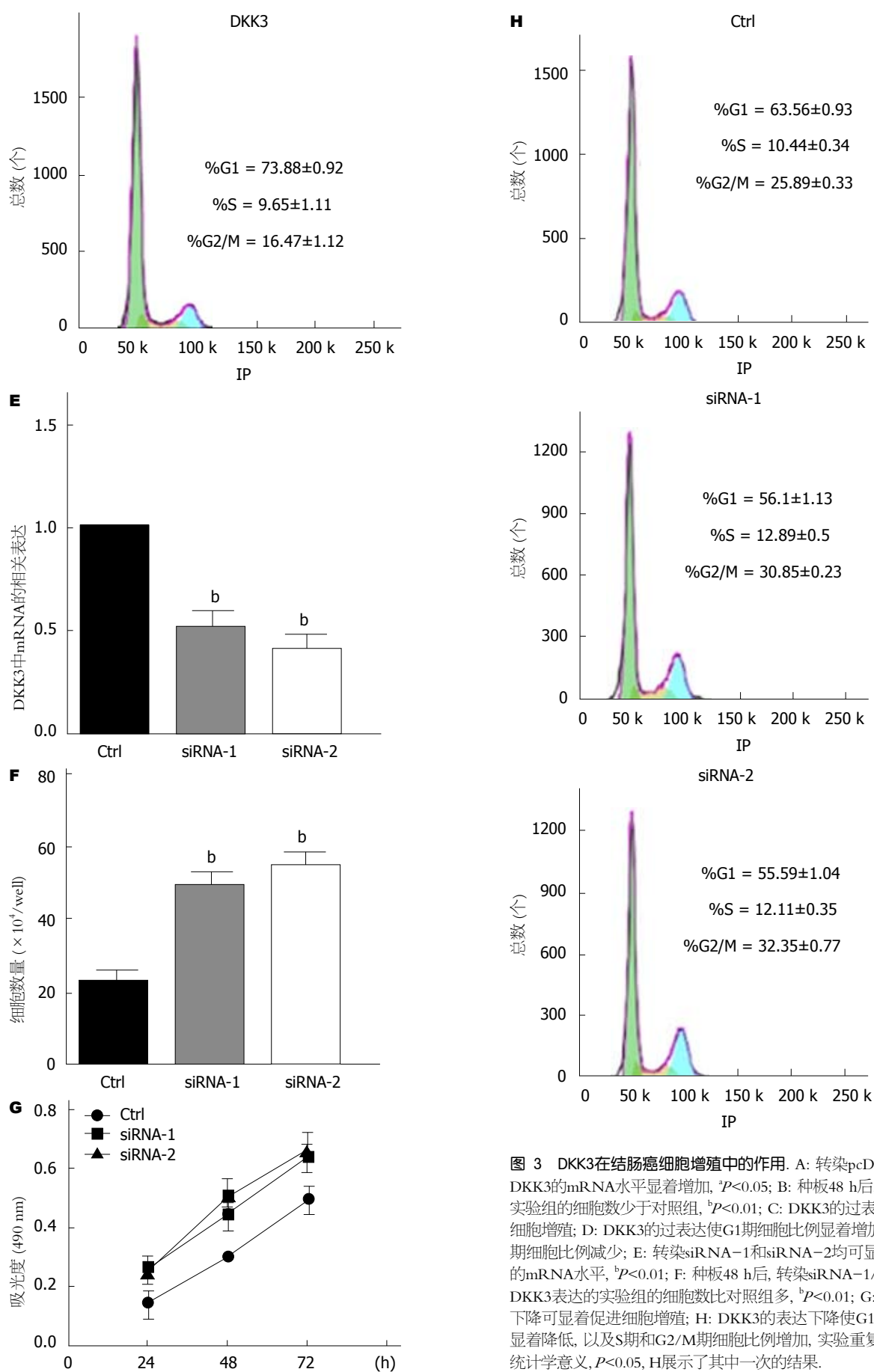


图 3 DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用. A: 转染pcDNA-DKK3后, DKK3的mRNA水平显著增加, $P<0.05$; B: 种板48 h后, DKK3过表达实验组的细胞数少于对照组, $^bP<0.01$; C: DKK3的过表达可显著抑制细胞增殖; D: DKK3的过表达使G1期细胞比例显著增加, S期和G2/M期细胞比例减少; E: 转染siRNA-1和siRNA-2均可显著降低DKK3的mRNA水平, $^bP<0.01$; F: 种板48 h后, 转染siRNA-1/siRNA-2干扰DKK3表达的实验组的细胞数比对照组多, $^bP<0.01$; G: DKK3的表达下降可显著促进细胞增殖; H: DKK3的表达下降使G1期的细胞比例显著降低, 以及S期和G2/M期细胞比例增加, 实验重复三次, 差异有统计学意义, $P<0.05$, H展示了其中一次的结果.

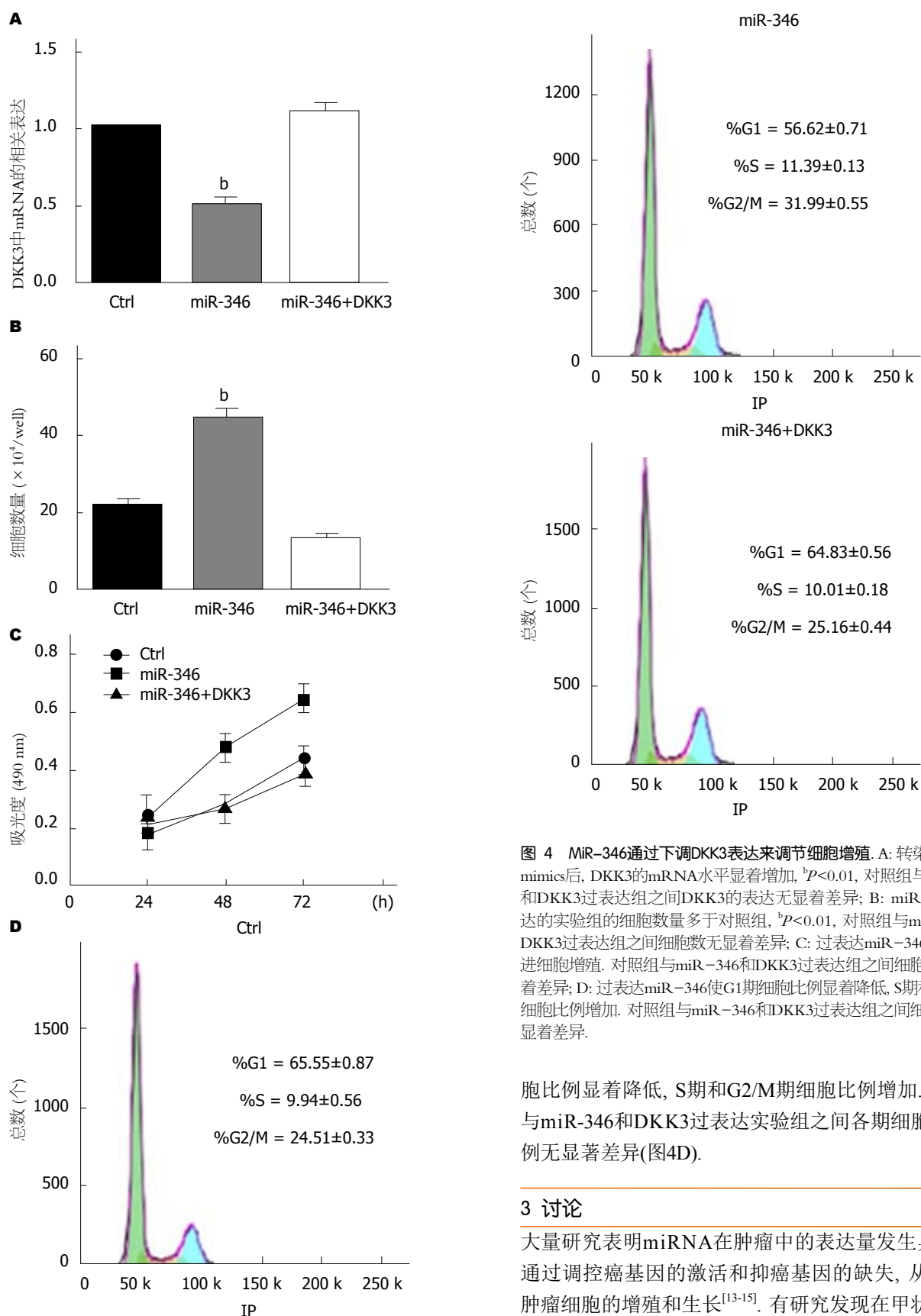


图 4 MiR-346通过下调DKK3表达来调节细胞增殖. A: 转染miR-346 mimics后, DKK3的mRNA水平显著增加, $^bP<0.01$, 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间DKK3的表达无显著差异; B: miR-346过表达的实验组的细胞数量多于对照组, $^bP<0.01$, 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞数无显著差异; C: 过表达miR-346可显著促进细胞增殖. 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞增殖无显著差异; D: 过表达miR-346使G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 对照组与miR-346和DKK3过表达组之间细胞周期无显著差异.

胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 对照组与miR-346和DKK3过表达实验组之间各期细胞所占比例无显著差异(图4D).

3 讨论

大量研究表明miRNA在肿瘤中的表达量发生异常, 其通过调控癌基因的激活和抑癌基因的缺失, 从而影响肿瘤细胞的增殖和生长^[13-15]. 有研究发现在甲状腺癌细胞系中, 过表达miR-346会促进细胞增殖, 抑制内源性miR-346表达导致细胞生长停滞^[16]. 此外, miR-346还在甲状腺肿的发展过程中发挥了重要作用^[17]. Alsaleh等^[18]发现miR-346通过调节IL-18参与慢性炎症过程. 另

miR-346的过表达可显著促进细胞增殖. 然而, 同时过表达DKK3会抑制了miR-346过表达对细胞增殖的促进作用(图4C). 进一步实验发现, miR-346的过表达使G1期细

一项研究报道, 在粘膜炎症期间, TNF- α 通过miR-346下调上皮维生素D受体^[19]. Guo等^[20]研究了miR-346在宫颈癌中的作用. 他们发现miR-346在宫颈癌中高表达, 可促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭, 并增强Argonaute2的表达. 因此, miR-346可能作为致癌基因参与肿瘤的发生和发展. 本研究发现在结肠癌和结肠癌细胞系中miR-346的表达显著增加. 然后我们在结肠癌细胞系中使用miR-346 mimics来过表达miR-346. 通过一系列实验证明, miR-346可以促进细胞增殖. 那其发挥作用的具体机制是什么?

根据TargetScan和PicTar的预测, DKK3是miR-346的潜在靶基因. DKK3属于DKK家族, 其表达的蛋白是Wnt信号通路的抑制剂^[21]. Wnt信号通路参与细胞增殖、分化、炎症、癌症等多种生理病理过程等. Wnt信号通路的异常激活的情况在多种肿瘤中都有所发现^[22-24]. 最近的研究发现阻断Wnt信号通路可以抑制肿瘤生长. 这表明DKK3可能是肿瘤抑制因子. DKK3在多种人类肿瘤组织和细胞系中表达减弱或消失, 包括前列腺癌、宫颈癌、胃癌、肺癌和结肠癌^[25-30]. 本研究得出了类似的结果. 为了证实DKK3是miR-346的靶基因, 我们进行了双荧光素酶报告实验, 构建了野生型及突变型重组双荧光素酶报告质粒. 与空载体对照组相比, miR-346 mimics的转染明显抑制了野生型DKK3 3'-UTR荧光素酶活性, 而突变型DKK3 3'-UTR破坏了miR-346和DKK3之间的碱基配对, 导致实验组与对照组之间的荧光素酶活性无明显差异. 此外, 细胞转染miR-346 mimics后, DKK3在mRNA和蛋白质水平的表达量显著下降. 这些结果表明DKK3是miR-346的靶基因.

为了研究DKK3在结肠癌细胞增殖中的作用, HCT-116转染了pcDNA-DKK3或siRNA以增加或降低细胞内DKK3的表达. 我们发现DKK3可以显著抑制细胞增殖. 最后, 过表达miR-346可以显著促进细胞增殖. 而DKK3可以抑制miR-346对细胞增殖的促进作用. 于是, 我们猜测miR-346是通过下调DKK3来影响结肠癌的细胞增殖.

总之, 本研究的结果表明miR-346是结肠癌中的致癌基因. 它通过下调DKK3来调控结肠癌的细胞增殖. 这些研究结果表明miR-346/DKK3信号轴是潜在的临床诊断和治疗方法. 然而, 本研究仍存在一些不足之处. 首先, 未进行miR-346对结肠癌细胞的细胞凋亡、侵袭和其他生物学行为影响的实验. 其次, 未进行动物实验进一步验证miR-346在结肠癌中的生物学功能. 这些将在今后的研究中进一步改善.

文章亮点

实验背景

非编码RNA和结肠癌之间的关系一直是医学研究的重点和热点. miR-346被发现参与了多种肿瘤的进展. 但目前尚缺少miR-346与结肠癌的相关研究. 本文拟通过细胞功能实验探究miR-346在结肠癌中的作用及机制.

实验动机

本课题围绕着miR-346在结肠癌细胞中的功能作用进行研究, 揭示miR-346对结肠癌细胞的调控作用.

实验目标

本论文通过研究miR-346对结肠癌细胞增殖功能的调控作用, 及寻找下游的靶基因, 揭示了miR-346在结肠癌发生发展中的作用机制.

实验方法

本文采用了MTT实验研究miR-346对结肠癌细胞功能的影响, 利用流式细胞仪分析miR-346对结肠癌细胞周期的影响, 通过报告基因实验寻找miR-346下游的靶基因, 并验证两者之间的调控作用.

实验结果

本研究达到实验目标. 发现miR-346能够通过抑制下游靶基因DKK3调控结肠癌细胞的增殖能力. 进一步丰富了非编码RNA与结肠癌之间的调控网络.

实验结论

本研究发现miR-346能够促进结肠癌细胞增殖, 以及发现了miR-346新的靶基因DKK3. 本研究提出miR-346通过抑制DKK3促进结肠癌细胞的增殖. 通过干预miR-346-DKK3轴调控结肠癌细胞的功能. miR-346通过抑制DKK3促进结肠癌细胞的增殖. miR-346促进结肠癌细胞增殖, G1期细胞比例显著降低, S期和G2/M期细胞比例增加. 为今后潜在的临床应用提供理论基础.

展望前景

miR-346下游有许多靶基因, DKK3只是其中的一个. 寻找下游靶基因需要报告基因、WB等多个实验进行验证. 进一步研究miR-346对结肠癌细胞迁移、侵袭、凋亡的作用.

4 参考文献

- 1 Purushotham AD, Lewison G, Sullivan R. The state of research and development in global cancer surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 427-432 [PMID: 22281701 DOI: 10.1097/

- SLA.0b013e318246591f]
- 2 Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK; Asia Pacific Working Group on Colorectal Cancer. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005; 6: 871-876 [PMID: 16257795 DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70422-8]
- 3 Hong W, Dong L, Stock S, Basharat Z, Zippi M, Zhou M. Prevalence and characteristics of colonic adenoma in mainland China. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 2743-2755 [PMID: 30147371 DOI: 10.2147/CMAR.S166186]
- 4 Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Bálint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001; 293: 834-838 [PMID: 11452083 DOI: 10.1126/science.1062961]
- 5 Rosenfeld N, Aharonov R, Meiri E, Rosenwald S, Spector Y, Zepeniuk M, Benjamin H, Shabes N, Tabak S, Levy A, Lebanony D, Goren Y, Silberschein E, Targan N, Ben-Ari A, Gilad S, Sion-Vardy N, Tobar A, Feinmesser M, Kharenko O, Nativ O, Nass D, Perelman M, Yosepovich A, Shalmon B, Polak-Charcon S, Fridman E, Avniel A, Bentwich I, Bentwich Z, Cohen D, Chajut A, Barshack I. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 462-469 [PMID: 18362881 DOI: 10.1038/nbt1392]
- 6 Wang X, Wang J, Ma H, Zhang J, Zhou X. Downregulation of miR-195 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 919-927 [PMID: 21390519 DOI: 10.1007/s12032-011-9880-5]
- 7 Ma R, Jiang T, Kang X. Circulating microRNAs in cancer: origin, function and application. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 38 [PMID: 22546315 DOI: 10.1186/1756-9966-31-38]
- 8 Agostini M, Pucciarelli S, Calore F, Bedin C, Enzo M, Nitti D. miRNAs in colon and rectal cancer: A consensus for their true clinical value. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1181-1186 [PMID: 20452339 DOI: 10.1016/j.cca.2010.05.002]
- 9 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]
- 10 Yan HL, Li L, Li SJ, Zhang HS, Xu W. miR-346 promotes migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via targeting BRMS1. *J Biochem Mol Toxicol* 2016; 30: 602-607 [PMID: 27501413 DOI: 10.1002/jbt.21827]
- 11 Yang F, Luo LJ, Zhang L, Wang DD, Yang SJ, Ding L, Li J, Chen D, Ma R, Wu JZ, Tang JH. MiR-346 promotes the biological function of breast cancer cells by targeting SRCIN1 and reduces chemosensitivity to docetaxel. *Gene* 2017; 600: 21-28 [PMID: 27913185 DOI: 10.1016/j.gene.2016.11.037]
- 12 Sun CC, Li SJ, Yuan ZP, Li DJ. MicroRNA-346 facilitates cell growth and metastasis, and suppresses cell apoptosis in human non-small cell lung cancer by regulation of XPC/ERK/Snail/E-cadherin pathway. *Aging (Albany NY)* 2016; 8: 2509-2524 [PMID: 27777383 DOI: 10.18632/aging.101080]
- 13 Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3: 140-155 [PMID: 21760972]
- 14 Osman A. MicroRNAs in health and disease--basic science and clinical applications. *Clin Lab* 2012; 58: 393-402 [PMID: 22783567]
- 15 Roberts AP, Lewis AP, Jopling CL. The role of microRNAs in viral infection. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 102: 101-139 [PMID: 21846570 DOI: 10.1016/B978-0-12-415795-8.00002-7]
- 16 Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C. A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3584-3591 [PMID: 16822819 DOI: 10.1210/jc.2006-0693]
- 17 Chen J, Tian J, Tang X, Rui K, Ma J, Mao C, Liu Y, Lu L, Xu H, Wang S. MiR-346 regulates CD4⁺CXCR5⁺ T cells in the pathogenesis of Graves' disease. *Endocrine* 2015; 49: 752-760 [PMID: 25666935 DOI: 10.1007/s12020-015-0546-5]
- 18 Alsaleh G, Suffert G, Semaan N, Juncker T, Frenzel L, Gottenberg JE, Sibilia J, Pfeffer S, Wachsmann D. Bruton's tyrosine kinase is involved in miR-346-related regulation of IL-18 release by lipopolysaccharide-activated rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol* 2009; 182: 5088-5097 [PMID: 19342689 DOI: 10.4049/jimmunol.0801613]
- 19 Chen Y, Du J, Zhang Z, Liu T, Shi Y, Ge X, Li YC. MicroRNA-346 mediates tumor necrosis factor α -induced downregulation of gut epithelial vitamin D receptor in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1910-1918 [PMID: 25192497 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000158]
- 20 Guo J, Lv J, Liu M, Tang H. miR-346 Up-regulates Argonaute 2 (AGO2) Protein Expression to Augment the Activity of Other MicroRNAs (miRNAs) and Contributes to Cervical Cancer Cell Malignancy. *J Biol Chem* 2015; 290: 30342-30350 [PMID: 26518874 DOI: 10.1074/jbc.M115.691857]
- 21 Veeck J, Dahl E. Targeting the Wnt pathway in cancer: the emerging role of Dickkopf-3. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825: 18-28 [PMID: 21982838 DOI: 10.1016/j.bbcan.2011.09.003]
- 22 Tai D, Wells K, Arcaroli J, Vanderbilt C, Aisner DL, Messersmith WA, Lieu CH. Targeting the WNT Signaling Pathway in Cancer Therapeutics. *Oncologist* 2015; 20: 1189-1198 [PMID: 26306903 DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0057]
- 23 Wagner AH, Devarakonda S, Skidmore ZL, Krysiak K, Ramu A, Trani L, Kunisaki J, Masood A, Waqar SN, Spies NC, Morgensztern D, Waligorski J, Ponce J, Fulton RS, Maggi LB Jr, Weber JD, Watson MA, O'Connor CJ, Ritter JH, Olsen RR, Cheng H, Mukhopadhyay A, Can I, Cessna MH, Oliver TG, Mardis ER, Wilson RK, Griffith M, Griffith OL, Govindan R. Recurrent WNT pathway alterations are frequent in relapsed small cell lung cancer. *Nat Commun* 2018; 9: 3787 [PMID: 30224629 DOI: 10.1038/s41467-018-06162-9]
- 24 Galluzzi L, Spranger S, Fuchs E, López-Soto A. WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance. *Trends Cell Biol* 2018 [PMID: 30220580 DOI: 10.1016/j.tcb.2018.08.005]
- 25 Zenzmaier C, Untergasser G, Hermann M, Dirnhofer S, Sampson N, Berger P. Dysregulation of Dkk-3 expression in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate* 2008; 68: 540-547 [PMID: 18247400 DOI: 10.1002/pros.20711]
- 26 Lee EJ, Jo M, Rho SB, Park K, Yoo YN, Park J, Chae M, Zhang W, Lee JH. Dkk3, downregulated in cervical cancer, functions as a negative regulator of beta-catenin. *Int J Cancer* 2009; 124: 287-297 [PMID: 19003969 DOI: 10.1002/ijc.23913]
- 27 Park JM, Kim MK, Chi KC, Kim JH, Lee SH, Lee EJ. Aberrant loss of dickkopf-3 in gastric cancer: can it predict lymph node metastasis preoperatively? *World J Surg* 2015; 39: 1018-1025 [PMID: 25604390 DOI: 10.1007/s00268-014-2886-3]
- 28 Yue W, Sun Q, Dacic S, Landreneau RJ, Siegfried JM, Yu J, Zhang L. Downregulation of Dkk3 activates beta-catenin/TCF-4 signaling in lung cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29: 84-92 [PMID: 18048388 DOI: 10.1093/carcin/bgm267]

- 29 Stone L. DKK3 loss induces opposing effects. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 527 [PMID: 29950591 DOI: 10.1038/s41585-018-0054-5]
30 Kardooni H, Gonzalez-Gualda E, Stylianakis E, Saffaran S,

Waxman J, Kypta RM. CRISPR-Mediated Reactivation of DKK3 Expression Attenuates TGF- β Signaling in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10 [PMID: 29843383 DOI: 10.3390/cancers10060165]

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。

血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳

郭淦华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳, 浙江省慈溪市第三人民医院消化内科 浙江省慈溪市 315324

郭淦华, 副主任医师, 研究方向为消化道早癌的诊治.

作者贡献分布: 此课题由郭淦华设计; 研究过程由郭淦华、叶淑云、应旭卿及王芳芳操作完成; 数据分析由郭淦华与叶淑云完成; 论文写作由郭淦华与叶淑云完成.

基金项目: 2015年慈溪市科技计划科研项目, No. CN2015027.

通讯作者: 郭淦华, 副主任医师, 315324, 浙江省宁波市慈溪市周西公路51-139号, 浙江省慈溪市第三人民医院消化内科. guoganhua1@163.com 电话: 0574-63335368

收稿日期: 2018-09-19

修回日期: 2018-11-06

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients

Gan-Hua Guo, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Fang-Fang Wang

Gan-Hua Guo, Shu-Yun Ye, Xu-Qing Ying, Fang-Fang Wang, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, Cixi 315324, Zhejiang Province, China

Supported by: Science and Technology Project of Cixi, No. CN2015027.

Corresponding author to: Gan-Hua Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Cixi, 51-139 Zhouxi Road, Cixi 315324, Zhejiang Province, China. guoganhua1@163.com

Received: 2018-09-19

Revised: 2018-11-06

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To assess the clinical value of serum Mg7-Ag, carcinoembryonic antigen (CEA), pepsinogen (PG) I, PG II and PGI/PG II ratio (PGR) combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy (ME-NBI) for screening early gastric cancer (GC) in high-risk patients.

METHODS

A total of 802 patients at a high risk for GC were selected for the study. ELISA was used to detect serum Mg7-Ag, PGI, PGII, and CEA levels, and the PGR was calculated. According to the results, the patients were categorized as Mg7-Ag (+) and Mg7-Ag (-), PGI (+) and PGI (-), PGR (+) and PGR (-), and CEA (+) and CEA (-). Gastroscopy was performed for all enrolled patients, and gastric lesions were examined by ME-NBI and pathological examination was performed. According to the pathological results, the patients were divided into an inflammatory group, a precancerous disease group, an atypical hyperplasia group, an early GC group and an advanced GC group. Serum Mg7-Ag, PGI and PGR values and the number of patients with positive results were compared among different groups, and the sensitivity, specificity and accuracy of these indexes, alone or in combination, for early diagnosis of GC were calculated.

RESULTS

Serum level of PGI in the non-inflammatory group was significantly lower than that in the simple inflammatory group ($P < 0.05$). Serum levels of Mg7-Ag and CEA in the GC group were significantly higher than those in the non-

GC group ($P < 0.05$). However, serum level of Mg7-Ag in the early GC group was not significantly different from that in the advanced GC group, while serum CEA level of the advanced GC group was significantly higher than that in the early GC group ($P < 0.05$). The sensitivity of Mg7-Ag combined with ME-NBI for diagnosing early GC was significantly higher than that of PGR and PGI ($P < 0.05$), but there was no significant difference in specificity between each group ($P > 0.05$). The accuracy of CEA in the diagnosis of GC was the lowest, and the accuracy of Mg7-Ag and ME-NBI detection was significantly higher than that of PGR and PGI. The sensitivity and accuracy of combined detection of PGI + PGR, PGI + PGR + Mg7-Ag, and PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI increased gradually, while there was no significant difference in specificity ($P > 0.05$). Positive result of PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI combined with CEA (-) had significantly higher sensitivity and accuracy than PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI ($P < 0.05$), although there was no significant difference in specificity ($P > 0.05$).

CONCLUSION

Combined detection of serum Mg7-Ag, PG and CEA plus ME-NBI examination is of great clinical significance for screening early GC in highly suspicious people.

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

Key Words: Early gastric cancer; Mg7-Ag; Pepsinogen; Magnifying narrow-band imaging endoscopy; High-risk groups

Guo GH, Ye SY, Ying XQ, Wang FF. Detection of serum Mg7-Ag, CEA and pepsinogens combined with magnifying narrow-band imaging endoscopy for screening early gastric carcinoma in high risk patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1989-1995
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1989.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1989>

摘要

目的

探讨检测血清Mg7-Ag、PG与CEA结合窄带成像放大内镜(magnifying narrow-band imaging endoscopy, ME-NBI)检查在高危人群中筛查早期胃癌(gastric cancer, GC)的临床价值。

方法

选取802例45岁以上的GC高危人群作为研究对象,连续随访3年,采用ELISA法检测患者血清Mg7-Ag、PGI、PGII、CEA水平,并计算PGR(PGI/PGII),根据检测结果分为Mg7-Ag(+)与Mg7-Ag(-)、PGI(+)与PGI(-)、PGR(+)与PGR(-)与CEA(+)与CEA(-);对所有纳入研究的高危人群均进行胃镜ME-NBI检查并取病理,根据病理结果将患者分为炎症(I)组、癌前疾

病(P)组、异型增生(D)组与早期GC(E)组、进展期GC(A)组,分别统计各组中Mg7-Ag、PGI、PGR、CEA检测值和阳性人数,计算和分析各单项指标和多项指标联合时对早期GC诊断的敏感度、特异度以及准确度。

结果

非炎症组PGI水平明显低于单纯炎症组病例;GC组Mg7-Ag及CEA检测水平均明显高于非GC组病例;而早期GC组Mg7-Ag水平与进展期GC比较无明显差异,而进展期GCCEA水平明显高于早期GC($P < 0.05$);Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感性明显高于PGR与PGI组($P < 0.05$),各组间特异度比较无明显差异($P > 0.05$);CEA对GC的诊断准确度最低,Mg7-Ag与ME-NBI检测的准确度明显高于PGR与PGI组;联合检测PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高,而特异度比较差异不明显($P > 0.05$)。再组合PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)进一步分析,敏感度和准确度均较PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI组有明显升高($P < 0.05$),特异度下降差异不明显($P > 0.05$)。

结论

联合检测血清Mg7-Ag、PG以及CEA后在高危人群中行ME-NBI检查,对高危人群中进行早期GC的筛查具有重要临床意义。

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

关键词: 早期胃癌; MG7抗原; 胃蛋白酶原; 窄带成像放大内镜; 高危人群

核心提要: 在本研究中对胃癌(gastric cancer, GC)高危人群进行血清PG、Mg7-Ag与CEA三者联合检测,筛查出阳性患者,再行高清ME-NBI内镜检查及活检,可明显提高早期GC的检出率,避免不必要的胃镜检查,节约医疗资源,适合在基层县级医院广泛推广。

郭金华, 叶淑云, 应旭卿, 王芳芳. 血清Mg7-Ag、PG、CEA检测联合ME-NBI筛查高危人群早期胃癌的临床研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 1989-1995
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1989.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1989>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一,我国每年GC新发病例超过28万例,居全球首位,中晚期GC手术后5年生存率只有20%-30%,早期GC在内镜下即可根治,5年生存率超过90%^[1]。通过近些年的努力,我国早期GC的诊断率有所提高,但仍不超过20%,目前研究的重

点仍是寻找提高早期GC诊断率的方法和途径. 通过对高危人群进行早期GC筛查, 是降低病死率的主要途径; 近年的研究发现血清胃蛋的酶原(pepsinogen, PG)和血清GC相关抗原(Mg7-Ag)对早期GC有较高的敏感性 & 特异性^[2], 内镜下通过ME+NBI检查对早期GC的判断与病理相比有较高的符合率^[3].

由于我国人口多, 普遍进行胃镜筛查费用高、依从性差, 而对高危人群进行早癌的筛查符合我国的基本国情. 本研究拟通过对高危人群进行PGI、PGR、MG7-A、CEA联合检测进行血清学筛查出阳性患者, 结合高清ME-NBI内镜检来进行筛查早期GC, 并与病理结果进行比较, 以期寻找一个适合在基层医院广泛推广的筛查方法, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究人群一般特征: 选取2013-06/2018-01浙江省慈溪市第三人民医院健康体检中心数据库和门诊就诊患者中的GC高危人群共802例, 其中男性445例, 女性357例, 年龄35-78岁, 平均年龄55.3岁 \pm 7.2岁. 按胃镜活检病理结果分组: 进展期GC10例、早期GC30例、轻中度异型增生35例、癌前疾病(肠化与黏膜萎缩)224例、炎症511例, 5组中性别、年龄等基本资料无统计学差异, 具有可比性($P>0.05$).

1.1.2 仪器及材料: 所有纳入研究的检查者均在早晨空腹10 h后抽取静脉血4 mL, 离心10 min, 3000 r/min, 分离血清并标记好, 放入-20 °C冰箱保存待检测. PG检测采用增强免疫比浊法, 试剂盒购于北京利德曼试剂公司; Mg7-Ag检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法, 试剂盒购于北京北方生物技术有限公司; CEA检测采用ELISA方法进行检测, 试剂盒购于上海裕平生物科技有限公司. 所有检测均严格按照试剂盒说明书操作, 记录检测值, 并根据试剂盒标注正常值界限将PGI<70 ng/mL及PGR<3定为阳性界值, Mg7-Ag>8 μ g/mL定为阳性, CEA>5 μ g/L定为阳性. ME-NBI检查主机为Olympus 290高清主机, 胃镜采用具有放大功能的H-260QZ内镜. 所有胃镜钳取标本均进行病理检查.

1.2 方法 本研究为前瞻性、单臂、开放II期临床诊断研究, 旨在初步评价PGI、PGR、Mg7-Ag联合检测阳性及CEA检测阴性的患者, 再进行ME-NBI内镜检查以筛查早期GC, 结果与病理进行比较. 本研究在医院伦理委员会批准及检查者和家属签署知情同意后.

所有被检测者均于早晨空腹抽取静脉血, 离心后提取上层血清置入-20 °C冰箱保存进行检测; 在血液检查当天进行电子胃镜检查, 如内镜下发现有黏膜粗糙、

糜烂、溃疡及局部隆起或胃壁局部僵硬, 对病变处进行ME-NBI检查, 根据病灶处血管和表面腺管开口形态分为进展期GC、早期GC、非癌性病变; 对所有病变处均进行NBI引导下的精准活检; 根据活检的病理报告将患者分为炎症组、癌前疾病(肠化与黏膜萎缩)组、轻中度异型增生组、重度异型增生与早期GC组(肿瘤细胞未侵及黏膜下层)、进展期GC组, 共5组. 对所有病理判断为非癌的患者均连续随访, 每年1次的血清检测和胃镜及病理检查, 对胃镜和病理提示早癌及进展癌的病例均分别计入到上述分组中, 非癌病例采用最后一次检查数据计入上述分组.

比较ME-NBI判断结果与病理结果的符合率, 再分别统计与比较根据病理结果与胃镜ME-NBI结果分组中的各组被检查者的Mg7-Ag、CEA、PGI及PGR的阳性人数及阳性率, 计算各单项指标和多项指标联合时对早期GC诊断的敏感度、特异度以及准确度.

纳入标准: (1)幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染, 经抗*H. pylori*规范治疗未能根除者或长期未进行根除治疗者; (2)近期内原因不明的消瘦患者; (3)接受过胃部部分切除手术患者3年以上; (4)胃多发息肉患者; (5)家族肿瘤疾病、GC患者一级亲属; (6)恶性贫血患者; (7)慢性萎缩性胃炎、疣状胃炎、反复发作的慢性胃溃疡患者.

排除标准: (1)不能耐受胃镜检查或强烈拒绝胃镜检查者; (2)已明确诊断为GC或其它部分的肿瘤患者; (3)严重心脏疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病以及其它重要器管功能障碍患者; (4)有严重全身性疾病的患者.

统计学处理 为避免统计偏倚, 在癌前疾病和炎症组中分别随机抽取45例病例进行统计分析. 应用SPSS 16.0统计软件进行数据处理, 计量资料采用mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用*t*检验; 计数资料采用%表示, 组间比较采用 χ^2 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胃镜ME-NBI分组与病理分组结果及比较 根据胃镜ME-NBI检查结果, 共有12例进展期GC、35例早期GC病例, 其余均判断为非癌病例. 根据病理结果, 共有10例进展期GC病例, 30例早期GC病例, 轻中度不典型增生35例, 肠化及萎缩224例, 炎症511例. 为避免统计偏倚, 分别在病理结果为肠化及萎缩组和炎症组中随机抽取45例进行统计分析(表1).

2.2 各血清肿瘤标志物项目检测水平比较 以病理检查结果为基础分别分组进行比较分析, 非炎症组PGI水平

表 1 胃镜ME-NBI结果与病理结果比较表

	胃镜ME-NBI(n)	病理(n)	符合率(%)
进展期胃癌	12	10	83.3
早期胃癌	35	30	85.7
非癌病变	118	125	94.4

ME-NBI: 窄带成像放大内镜.

表 2 炎症组与非炎症组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
非炎症组	52.75 6.29 ^a	12.53 2.86	4.21 0.53	5.27 2.21	5.20 1.35
炎症组	72.15 9.68	12.68 3.77	5.69 0.53	3.77 1.55	3.23 1.92

^a*P*<0.05, 与炎症组相比. PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原.

表 3 胃癌组与非胃癌组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
胃癌组	38.41 ± 6.52 ^a	11.43 ± 2.23	3.36 ± 0.53	8.50 ± 1.13 ^a	8.90 ± 2.41 ^a
非胃癌组	67.44 ± 7.61	12.89 ± 3.16	5.25 ± 0.53	4.82 ± 1.29	4.11 ± 1.52

^a*P*<0.05, 与非胃癌组相比. PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原.

明显低于单纯炎症组病例; GC组Mg7-Ag及CEA水平均明显高于非GC组病例; 而早期GC组Mg7-Ag水平与进展期GC比较无明显差异, 而进展期GCCEA水平明显高于早期GC(表2-4), 提示Mg7-Ag在早期GC中就呈高表达, 而CEA则在晚期GC中才呈高表达状态.

2.3 各项目单独检测为GC时的诊断效率 本次研究采用敏感度、特异度以及准确度以表示诊断效能, 敏感度 = 真阳性/(真阳性+假阴性)×100%, 特异度 = 真阴性/(真阴性+假阴性)×100%, 准确度 = (真阳性+真阴性)/总例数×100%. 分别按病理分组进行统计, 计算各单项检测项目阳性的例数以及本研究各项目单独提示为阳性时的例数, 以及项目联合检测时的例数(表5和6), 与病理结果进行比较, 分别计数出相应的敏感度、特异度以及准确度并进行比较(表7和8).

结果显示, 早期GC中CEA阴性率明显高于进展期GC, Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感度和特异度均明显高于PGR与PGI组(*P*<0.05); CEA对GC的诊断准确度最低(*P*<0.01), Mg7-Ag与ME-NBI检测的准确度明显高于PGR与PGI组(见表6); 各项目分别组合统计分析, PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高, 而特异度比较差异不明显(*P*>0.05). 再组合PGI + PGR + Mg7-

Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)进行分析, 敏感度可达到72.7%, 准确度达94.5%, 均较PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI组有明显升高(*P*<0.05), 特异度稍有降低, 但仍达80.0%(表8).

3 讨论

GC是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 根据最新发布的《2018年中国肿瘤登记年报》, 目前我国每年GC新发病例超过28万例; 发病例数和死亡例数分别占全球GC发病和死亡的42.6%和45.0%, 高居全球首位. GC发病的高峰年龄在45-79岁, 然而近年来年轻患者的GC发病率有明显上升. 晚期GC可转移至肝、胰腺、大网膜、食管、胆管以及淋巴结的部位, 手术切除率低, 治疗效果较差, 5年生存率只有20%-30%^[5]; 而大部分早期GC在内镜下即可获得根治性治疗, 5年生存率超过90%^[5]. 经过近些年的努力, 目前我国早期GC的诊治率呈较前有所上升, 但仍不足20%, 远低于日本(70%)和韩国(50%)^[6]. 因此, 我国GC患者的筛查和早期诊断至关重要.

慢性萎缩性胃炎被认为是GC发生的过渡病变, 慢性萎缩性胃炎-肠化生-不典型增生-GC是常见的肠型GC发生的4个阶段^[7]. PG是一种由胃黏膜组织分泌的具有消化功能的内切蛋白酶, 血清PG水平反映了不同部

表 4 早癌组与非早癌组肿瘤标志物水平比较(mean ± SD)

分组	PGI(ng/mL)	PG II (ng/mg)	PGI/II	Mg7-Ag(U/mL)	CEA(U/mL)
胃早癌组	42.41 ± 7.33	12.06 ± 3.01	3.51 ± 0.53	8.10 ± 1.03	5.31 ± 2.32
进展期胃癌组	35.27 ± 5.05	11.67 ± 2.25	3.02 ± 0.42	9.23 ± 0.95	10.25 ± 2.40
非胃癌组	67.44 ± 7.61	12.89 ± 3.16	5.25 ± 0.53	4.82 ± 1.29	4.11 ± 1.52

PGI: 胃蛋白酶原I; PG II: 胃蛋白酶原II; PGI/II: 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原。

表 5 各项目检测阳性例数表 n (%)

	PGI阳性	PGR阳性	Mg7-Ag阳性	CEA阴性
进展期胃癌(n = 10)	8 (80.0)	5 (50.0)	9 (90.0)	1 (10.0)
早期胃癌(n = 30)	22 (76.7)	21 (70.0)	25 (83.3)	27 (90.0)
轻中度不典型增生组(n = 35)	18 (51.4)	15 (42.9)	5 (14.3)	32 (92.4)
癌前疾病组(n = 45)	8 (17.8)	7 (15.6)	6 (13.3)	43 (95.6)
炎症组(n = 45)	5 (11.1)	6 (13.3)	5 (11.1)	42 (93.3)
合计(n = 165)	61	59	50	145

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原。

表 6 各项目检测阳性例数表 n (%)

	PGI+PGR 阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag+ME-NBI阳性	PGI+PGR+Mg7-Ag+ME-NBI并且CEA(-)
进展期胃癌(n = 10)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	1 (10.0)
早期胃癌(n = 30)	27 (90.0) ^a	26 (86.7) ^c	26 (86.7) ^e	24 (80.0) ^g
轻中度不典型增生组(n = 35)	17 (48.6)	12 (34.3)	5 (14.3)	3 (8.6)
癌前疾病组(n = 45)	7 (15.6)	6 (13.3)	3 (6.7)	3 (6.7)
炎症组(n = 45)	5 (11.1)	4 (8.9)	3 (6.7)	2 (4.4)
合计(n = 165)	64	56	45	33

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜。与进展期胃癌组比较, ^aP>0.05, ^cP<0.05, ^eP>0.05, ^gP>0.05; 与轻中度不典型增生组比较, ^aP<0.05, ^cP>0.05, ^eP>0.05, ^gP<0.05; 与癌前疾病和炎症组比较, 均为^aP<0.05, ^cP<0.05, ^eP<0.05, ^gP<0.05。

表 7 各项目单独检测早期胃癌的诊断效率表(%)

项目	敏感度	特异度	准确度
PGI	36.1	73.3	76.3
PGI/II (PGR)	35.6	70.0	76.9
Mg7-Ag	50.0 ^a	83.3 ^c	88.5 ^e
CEA(-)	18.6	90.0	28.5
ME-NBI	85.7	98.3	89.7

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜。与PGR组比较, ^aP<0.05, ^cP>0.05, ^eP<0.05; 与CEA组比较, ^aP<0.05。

位胃黏膜的形态和功能^[8], 当胃黏膜发生萎缩且严重进展时, 胃体腺、胃底腺数量减少或被幽门腺所取代, 导致PGI水平下降, 而PG II水平不受影响, 导致PGR(PGI/

PG II)降低。本研究以内镜检查结果分组的3组病人中, GC组PGI平均检测水平与PGR比胃早癌低, 但差异不明显; 胃进展期癌组、胃早癌组与非癌组比较PGI平均检

表 8 多项目联合检测对早期胃癌的诊断效率比较(%)

联合项目	敏感度	特异度	准确度
PGI + PGR	42.1	90.0	77.6
PGI + PGR + Mg7-Ag	46.4	86.6	81.8
PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性	57.8	86.6	88.5
PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI + CEA (-)	72.7	80.0	94.5

PGI: 胃蛋白酶原I; PGR: 既PGI/II, 胃蛋白酶原比值; Mg7-Ag: 血清胃癌相关抗原; CEA: 癌胚抗原; ME-NBI: 窄带成像放大内镜.

测水平与PGR明显下降($P<0.05$). 阳性率的比较GC组与胃早癌组差异不明显, 但较非癌组明显升高($P<0.05$). 以病理结果分组的5组病例中, PGI平均检测水平与PGR值呈现由炎症组、癌前疾病、轻中度不典型增生组、早癌组及GC组依次降低的现象, 其中癌前疾病、轻中度不典型增生组与早癌组三组间比较差异不明显, 胃进展期癌组与前三组比较有显著差异; 炎症组与另外4组病人比较均有明显差异($P<0.05$).

血清GC相关抗原(Mg7-Ag)是近年发现的一类糖蛋白抗原^[9], 在正常胃黏膜中不表达或含量甚微, 在GC细胞系中高表达; 年龄、性别差异无统计学意义, 但与GC的病程进展密切相关, 与肿瘤的大小、分化程度及有无转移有统计学差异. 有研究指出Mg7-Ag阳性与GC的病变更早晚无关^[10-12]. 本研究在以胃镜ME-NBI及以病理检测结果分组各组病例中胃进展期癌组Mg7-Ag水平高于胃早癌组, 但差异尚无统计学意义, 两组间Mg7-Ag阳性率水平相当; 然非癌组病例Mg7-Ag水平及阳性率显著低于另2组($P<0.05$), 与相关研究指出的在早期GC中可检测出Mg7-Ag阳性结果相符.

绝大多数GC需通过胃镜检查来明确, 相对于普通白光胃镜, 内镜窄带成像术(narrow band imaging, NBI), 是一种新兴的内镜技术, 它不仅能够精确观察消化道黏膜上皮形态, 如上皮腺凹结构, 还可以观察上皮血管网的形态. 这种新技术联合放大内镜技术^[13], 能够更好地帮助内镜医生区分胃肠道早期肿瘤腺凹不规则改变, 从而提高内镜诊断的准确率. 本研究中通过胃镜发现47例GC(进展癌+早期癌), 病理明确诊断有36例, 符合率达76.6%. 在对高危人群的筛查中, GC的检出率达4.5%, 高于一般人群2.74%的水平^[4]. 本研究中胃镜与病理判断癌与非癌的结果符合率达77.1%以上, 特异性达98.3%; 而国外有报道胃镜活检病理结果与胃镜ME-NBI判断结果可达95%以上, 本研究胃镜判断与之比较差异较大, 可能与单次胃镜取材, 疾病尚未至黏膜表面等相关, 可通过短期复查胃镜及再次精确活检病理检查提高两者符合率. 为减少胃镜及病理检查符合率的差异带来的研究结果偏差, 本研究分别按胃镜结果及病理结果分别进

行了统计分析.

寻找诊断效率更高的肿瘤标志物和检查方法目前仍是早期GC领域的研究重点. 根据本研究结果, 在根据以病理结果分组的各组病例中, PGI与PGR在胃黏膜萎缩与肠化阶段时阳性率有明显升高, 与普通炎症组比较差异有显著性, 其升高可作为临床胃黏膜萎缩的一个判断指标; 而Mg7-Ag在早期GC阶段时升高明显, 与非癌病例组比较有显著差异($P<0.05$), 其特异性及阳性率均高于PGI与PGR; 而CEA在早期GC时仍多呈阴性, 进展期GC时呈现显著升高($P<0.05$), CEA的阳性和阴性可作为早期和进展期GC的一个判别指标. 单项检测时Mg7-Ag与ME-NBI的敏感度、特异度与准确性均要高于PGI与PGR, 而且ME-NBI更高, 但由于胃镜为侵入性检查, 用于早癌的筛查具有一定的局限性; 联合检查PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均逐渐升高, 具均比单项检查高, 而特异度比较下降不明显; 在PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI联合检查阳性的病例中筛选CEA阴性的患者, 其早期GC的特异度稍有下降, 但仍达80.0%, 但敏感度和准确度明显上升($P<0.05$), 准确度可达94.5%; 故可作为早期GC检测的一个科学的组合项目.

对高危人群通过联合检测PGI、PGR、Mg7-Ag和CEA可显著提高早期GC的诊断效能, 对其中阳性病例结合ME-NBI内镜以进一步明确, 来进行筛查早期GC, 可避免不必要的胃镜检查, 符合我国的国情, 可在广大基层医院推广.

文章亮点

实验背景

我国作为胃癌(gastric cancer, GC)高发区, 每年新发病例超过42万例, 居全球首位, 但由于我国人口多, 至今未能进行全国性的GC普查; 多数GC患者发现时已属晚期, 预后极差; 因此, 寻找GC诊断尤其是适合在基层医院推广的早期GC筛查新方法任重道远, 并将是GC研究的持续热点.

实验动机

由于我国人口基数大, 政府投入相对不足等原因, 对全体居民进行GC的普查显得力不从心, 且我国目前对早期GC的筛查亦缺乏一个统一的方法和标准; 而通过对高危人群进行筛查, 来发现早期GC是目前可行的途径; 因此, 怎样提高对易患高危人群的筛查率和早癌的诊治水平是目前消化科医生一个关键和需重点解决的问题。

实验目标

本研究拟得出与单纯在高危人群中进行内镜下早期GC筛查相比, 通过血清PG、Mg7-Ag与CEA联合检测能得出相同的筛查率; 联合检测比单独检测能更多的筛查出早期GC。本研究完成了预期的研究目标。应用本研究结果, 在临床中可在GC高危人群中先血清学检测PG、Mg7-Ag与CEA, 对符合条件的高危人员再进行胃镜下ME-NBI精查, 可达到与在全体高危人群中普查早期GC同样的效果。

实验方法

在本研究中采用了常用的临床诊断研究的设计模式, 通过调取本地居民健康体检资料以及消化门诊搜集患者资料, 筛查出GC的高人群, 并检测出血清学GC阳性人群, 与胃镜ME-NBI及病理检查结果进行比较, 计算出敏感度、特异度和准确度来衡量所采用方法对检测出早期GC的诊断效能。

实验结果

本研究完成了预期的研究目标。研究结果提示Mg7-Ag、ME-NBI对早期GC的敏感性明显高于PGR与PGI, CEA对GC的诊断准确度最低, Mg7-Ag与ME-NBI检测GC的准确度明显高于PGR与PGI; 联合检测PGI + PGR、PGI + PGR + Mg7-Ag、PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI的敏感度和准确度均呈逐渐升高, 而特异度下降不明显。再组合PGI + PGR + Mg7-Ag + ME-NBI阳性并且CEA(-)病例进行分析, 特异度无差异, 而敏感度和准确度有明显上升。

实验结论

对高危人群通过联合检测PGI、PGR、Mg7-Ag和CEA, 对血清学检测阳性人群进行ME-NBI检查可显著提高早期GC的诊断效能。应用本研究结果, 在临床中可在GC高危人群中先血清学检测PG、Mg7-Ag与CEA, 对符合条件的高危人员再进行胃镜下ME-NBI精查, 可达到与

在全体高危人群中普查早期GC同样的效果。符合我国国情, 可在广大基层医院推广。

展望前景

未来的研究方向应在寻找更敏感的早期GC的血清学标志物, 应用更高端的机器进行检查的研究上。在早期GC的筛查的道路上, 仍需不断的寻找新的更敏感的和特异度亦高的方法, 找到普遍适用的最佳方案, 以提高胃早癌的检出率, 造福广大百姓。

4 参考文献

- 江正辉, 姚育修, 房殿春. 早期胃癌. 上海: 第二军医大学出版社 2006, 1-2
- 王康康, 罗金健, 汪秀梅, 陈晓燕. 联合检测血清胃蛋白酶原和MG7抗原在胃癌诊断中的意义. 中国现代医学杂志 2017; 27: 64-66 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.07.015]
- Yang JM, Chen L, Fan YL, Li XH, Yu X, Fang DC. Endoscopic patterns of gastric mucosa and its clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2552-2556 [PMID: 14606095 DOI: 10.3748/wjg.v9.i11.2552]
- 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, Katai H, Tsujitani S, Koderia Y, Seto Y, Kaminishi M. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer* 2011; 14: 301-316 [PMID: 21894577 DOI: 10.1007/s10120-011-0085-6]
- 中华医学会消化内镜学分会. 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙). 胃肠病学 2014; 19: 408-427 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.07.006]
- 黄勤, 房静远, 于成功, 戴宁. 慢性胃炎的临床与病理学诊断进展. 胃肠病学 2013; 18: 65-70 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2013.02.001]
- Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2018; 14: 92-101 [PMID: 29606921]
- Fang X, Tie J, Xie Y, Li Q, Zhao Q, Fan D. Detection of gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using surface plasmon resonance sensor. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 648-651 [PMID: 20887942 DOI: 10.1016/j.canep.2010.05.004]
- 黄立群, 郭光华, 黄杰雄, 彭秀芸, 任军. 血清肿瘤标志物Mg7-Ag在胃癌诊断中的意义. 中国医师杂志 2002; 4: 690-692
- Diamandis EP. Analysis of serum proteomic patterns for early cancer diagnosis: drawing attention to potential problems. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 353-356 [PMID: 14996856]
- Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, Chi HC, Tseng YH, Lin KH. Potential prognostic, diagnostic and therapeutic markers for human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13791-13803 [PMID: 25320517 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13791]
- Kim KO, Ku YS. Is image-enhanced endoscopy useful for the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumor? *Clin Endosc* 2013; 46: 248-250 [PMID: 23767035 DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.248]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究

许磊, 林楷, 李胜联

许磊, 林楷, 桂林医学院附属医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541001

李胜联, 桂林医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室 广西壮族自治区桂林市 541004

李胜联, 教授, 主要从事肝病研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 0640184.

作者贡献分布: 李胜联负责课题设计与审校; 许磊负责收集病例与撰写论文; 林楷负责数据处理与查找文献.

通讯作者: 李胜联, 教授, 541004, 广西壮族自治区桂林市七星区环城路109号, 桂林医学院公共卫生学院卫生毒理学教研室. lishenglian911@163.com

收稿日期: 2018-10-10

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-12-08

Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B

Lei Xu, Kai Lin, Sheng-Lian Li

Lei Xu, Kai Lin, Department of Gastroenterology, the Hospital Affiliated to Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Sheng-Lian Li, Department of Health Toxicology, School of Public Health, Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0640184.

Corresponding author to: Sheng-Lian Li, Professor, Department of Health Toxicology, School of Public Health, Guilin Medical College, 109 Huancheng Road, Qi Xing District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lishenglian911@163.com

Received: 2018-10-10

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To investigate the factors associated with the reverse change of serum alanine aminotransferase (ALT) activity in patients with chronic hepatitis B.

METHODS

The clinical information of 516 patients with chronic hepatitis B treated from September 2010 to September 2015 was collected. The patients with serum ALT activity ≤ 40 IU/L were divided into a study group, while those with serum ALT activity > 40 IU/L was assigned to a control group.

RESULTS

The reverse change rate of ALT activity was 25.78% (133/516) in chronic hepatitis B patients. The reverse change rate of ALT activity was 51.18% (65/127) in the population with combined cirrhosis, significantly higher than that of patients without cirrhosis (17.48%, $P < 0.05$). Compared to the control group, serum albumin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acids, potassium, sodium, calcium, and triglycerides in the study group were significantly lower, while serum globulin and uric acid were significantly higher ($P < 0.05$). Multivariate unconditional logistic regression analysis showed that cirrhosis and serum uric acid were positively associated with the reverse change of ALT activity ($P < 0.05$), while serum albumin, total bile acids, potassium, calcium, and chloride were negatively correlated with the reverse change of ALT activity ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Combined liver cirrhosis, increased serum globulin and uric acid, and declined serum albumin, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bile acid, potassium, calcium, triglyceride, and chloride may be factors influencing the reverse change of serum ALT activity. When serum ALT activity is not consistent with clinical symptoms of chronic hepatitis B, attention should be paid to these factors as well.

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

Key Words: Chronic hepatitis B; Alanine aminotransferase activity; Reverse change

Xu L, Lin K, Li SL. Factors associated with reverse change of serum ALT activity in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 1996-2001
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1996.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1996>

摘要

目的

探讨慢性乙型病毒性肝炎(慢性乙肝)血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)活性逆向变化的影响因素。

方法

将2010-09/2015-09在桂林医学院第二附属医院传染病科住院的516例慢性乙肝患者分为两组, 其中, 血清ALT活性 ≤ 40 IU/L的病例为实验组, 血清ALT活性 > 40 IU/L的病例为对照组。

结果

慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516), 其中, 合并肝硬化患者人群血清ALT活性逆向变化率为51.18%(65/127), 显著高于未合并肝硬化患者血清ALT活性逆向变化率17.48%(68/389), $P < 0.05$ 。与对照组相比, 实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子及甘油三酯含量较低, $P < 0.05$, 血清球蛋白及尿酸含量较高, $P < 0.05$ 。多因素logistic回归分析显示, 合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, $P < 0.05$, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, $P < 0.05$ 。

结论

合并肝硬化, 血清球蛋白和尿酸含量升高, 以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低是慢性乙型病毒性肝炎患者血清ALT活性逆向变化相关的影响因素, 因此, 在临床上血清ALT活性与慢性乙

肝临床症状不一致时, 应同时注意这些因素可能会发生改变。

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

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 丙氨酸转氨酶活性; 逆向变化

核心提要: 当肝细胞受损, 血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)即可由肝细胞内释放到血液中, 此时, 血清ALT活性升高。然而, 有报道指出, 血清ALT活性变化的幅度有时与肝病临床表现不一致, 我们将此现象称之为血清ALT活性逆向变化。研究血清ALT活性逆向变化的意义将有利于人们重新认识血清ALT活性在肝病诊断中的作用, 最终达到提高肝脏疾病诊断准确性的目的。

许磊, 林楷, 李胜联. 慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化相关因素的研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 1996-2001

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/1996.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.1996>

0 引言

当肝细胞受损, 血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)即可由肝细胞内释放到血液中, 此时, 血清ALT活性便升高。然而, 有报道指出, 血清ALT活性变化有时与肝病临床表现不一致^[1-3], 我们将此现象称之为血清ALT活性逆向变化。目前, 关于慢性乙肝血清ALT活性逆向变化的临床流行病学研究, 尚未见报道。除肝细胞损害外, 血清ALT活性的变化与多种因素有关^[4,5]。为此, 我们对自2010-09/2015-09期间在桂林医学院附属医院感染病科住院的516例慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化的相关影响因素进行了多因素logistic回归分析, 现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 所有研究对象均来自2010-09/2015-09桂林医学院附属医院感染科住院确诊病例, 共516例(男性:女性 = 407:109)。所有的病例因乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状入院, 均符合2010年中国慢性乙型肝炎防治指南标准^[6]。排除标准: 合并酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病及自身免疫性肝病和嗜肝性病毒感染; 3 mo内服用甘草酸制剂、五味子和双环醇降酶药物; 合并心、肺、肾、脑部等疾病。

研究对象分为两组: 血清ALT活性 ≤ 40 IU/L为实验组, 血清ALT活性 > 40 IU/L为对照组。所有分析数据均为患者入院用药前的化验结果。

1.2 方法 采用罗氏(Roche)C501生化仪配套检测系统及配套试剂盒。白蛋白(溴甲酚绿法)、球蛋白(BCG法)、

丙氨酸转氨酶(IFCC法)、直接胆红素(重氮法)、间接胆红素(重氮法)、总胆汁酸(酶法)、肌酐(碱性苦味酸法)、尿素氮(GLDH酶偶联法)、尿酸(氧化酶法)、钾(离子选择电极法)、钠(离子选择电极法)、钙(离子选择电极法)、氯(离子选择电极法)、总胆固醇(酶法)、甘油三酯(酶耦联比色法)、低密度脂蛋白(酶法)、血糖(氧化酶法)。

影响因素赋值: ALT活性(>40 IU/L患者赋值0, ALT≤40 IU/L患者赋值1)、肝硬化(未合并肝硬化患者乙肝赋值0, 合并肝硬化赋值1)及血清学生化指标(连续性变量)。血清学生化指标包含: 白蛋白、球蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、肌酐、尿素氮、尿酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子、磷离子、血糖、总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白含量等17项。

统计学处理 数据应用SPSS 18.0软件包处理。计数资料的处理采用 χ^2 检验, 计量资料的处理采用 t 检验。将单因素logistic分析具有统计学意义($P<0.20$)的变量进行多因素logistic回归分析($P\leq 0.05$)^[7]。

2 结果

2.1 乙肝患者血清ALT活性逆向变化率 本次调查慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516), 其中, 合并肝硬化患者人群血清ALT活性逆向变化率为51.18%(65/127), 显著高于未合并肝硬化患者血清ALT活性逆向变化率17.48%(68/389), $P<0.05$ 。

2.2 实验组与对照组血清学生化指标的比较 实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子及甘油三酯含量较低(与对照组相比, $P<0.05$), 血清球蛋白及尿酸含量较高(与对照组相比, $P<0.05$), 血清尿素氮、肌酐、氯离子、磷离子、总胆固醇、低密度脂蛋白及血糖含量无差异(与对照组相比, $P>0.05$), 见表1。

2.3 单因素logistic回归分析 单因素分析具有统计学显著性的变量有8个($P<0.20$): 合并肝硬化、血清白蛋白、总胆汁酸、尿酸、钾离子、氯离子、钙离子和低密度脂蛋白含量, 详见表2。

2.4 多因素logistic回归分析 多因素logistic回归分析得到具有统计学意义的相关因素有7个, $P<0.05$, 其中, 合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, 见表3。

3 讨论

当肝细胞受损时, 细胞膜通透性增加, ALT从细胞内溢

出到血液中, 此时, 肝细胞受损程度越严重, 则血液中ALT含量越高。由于ALT活性与其含量成正比, 此时, 血清ALT活性与肝细胞损害程度成正比。然而, 有时并非如此。邱惠芳等^[3]报道, 94例慢性乙肝患者血清ALT活性持续低于40 IU/L, 而肝组织穿刺活检显示肝组织均存在不同程度的病理学改变。Desmet等^[4]报道, 血清ALT活性不能可靠地反映肝病变的程度。顾生旺等^[5]对651例病理确诊的各型肝炎患者分析表明, 仅凭血清ALT活性升高判断中度以上的肝损害, 准确率仅在33.3%以下, 血清ALT活性水平与其肝病理变化的程度不一致。于佳妮等^[8]报道, 男性血清ALT活性的变化随着年龄增加而呈下降趋势, 而女性则呈波浪趋势。Elinav等^[9]报道, 发现随年龄增加, 血清ALT活性呈现先升高后降低的趋势。Piton等^[10]报道, 血清ALT活性与吸烟呈负相关关系, 而与年龄、体重指数(body mass index, BMI)呈正相关关系。Banfi等^[11]报道, BMI与血清ALT活性呈正相关。本次研究结果显示, 516例慢性乙肝患者皆因乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状入院, 其血清ALT活性逆向变化, 即部分患者血清ALT活性未超过40IU/L, 其发生率为25.78%。其中, 合并有肝硬化者血清ALT活性逆向变化率较未合并肝硬化者高。多因素logistic分析显示, 合并肝硬化与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系。提示, 慢性乙肝同样也存在血清ALT活性逆向变化现象, 并且合并肝硬化的慢性乙型肝炎患者比较容易产生血清ALT活性逆向变化。

除肝细胞损害可致使血清ALT活性上升外, 其他因素也可使血清ALT活性发生改变, 如机体内一些代谢产物或者电解质等可作为激活剂及抑制剂可通过与酶活性中心结合, 导致其活性发生改变。体外试验证实, 钾、钠、钙、镁等离子对ALT活性具有激活作用^[12]。乙酸铅对雌性Wistar大鼠血清ALT活性具有较强的抑制作用, 具有明显的剂量-效应关系^[13]。NaNO₂对雌性Wistar大鼠血清ALT有明显的抑制作用^[14]。健康人群体检资料显示, 血清ALT活性与血清葡萄糖、总胆固醇与甘油三酯等含量呈正相关关系^[15]。本研究结果显示, 慢性乙肝患者实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子及甘油三酯含量较低, 血清球蛋白及尿酸含量较高。多因素logistic分析显示, 血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系。提示, 在乙肝发展的过程中, 血清尿酸含量的升高可能对ALT活性产生抑制作用, 或因机体蛋白质合成能力下降以及血清直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子与甘油三酯含量下降导致血清ALT活性应该升高而实际并未升高, 最终发生血清ALT

表 1 实验组与对照组血清各生化指标的比较

变量	对照组(<i>n</i> = 383) ALT>40 IU/L	实验组(<i>n</i> = 133) ALT≤40 IU/L	<i>t</i>	<i>P</i>
白蛋白	36.844 ± 7.636	32.281 ± 8.865	5.293	<0.01
球蛋白	33.710 ± 7.671	36.669 ± 10.052	-3.960	<0.01
直接胆红素	61.446 ± 97.031	32.890 ± 92.629	3.025	<0.01
间接胆红素	23.859 ± 52.818	15.077 ± 18.169	2.810	<0.01
总胆汁酸	53.949 ± 48.763	38.086 ± 33.166	4.169	<0.01
尿素氮	4.579 ± 4.343	5.635 ± 5.645	-1.966	>0.05
肌酐	83.440 ± 31.819	92.810 ± 55.131	-1.857	>0.05
尿酸	282.970 ± 107.258	338.080 ± 131.449	-4.357	<0.05
钾离子	3.909 ± 5.849	3.638 ± 0.561	4.749	<0.01
钠离子	137.350 ± 4.481	136.190 ± 4.748	2.469	<0.05
钙离子	2.185 ± 0.174	2.084 ± 0.208	5.995	<0.05
磷离子	1.066 ± 0.266	1.077 ± 0.316	0.384	>0.05
氯离子	101.644 ± 3.913	100.682 ± 5.452	1.874	>0.05
总胆固醇	3.840 ± 1.274	3.671 ± 1.176	1.401	>0.05
甘油三酯	1.415 ± 0.759	1.203 ± 0.836	2.585	<0.05
低密度脂蛋白	2.092 ± 0.803	1.965 ± 0.820	1.542	>0.05
血糖	5.180 ± 2.455	5.255 ± 2.339	0.314	>0.05

ALT: 丙氨酸转氨酶.

表 2 乙肝患者血清ALT活性逆向变化单因素logistic回归分析

变量	估计值	标准误	Wald值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
合并肝硬化	1.044	0.283	13.61	0.000	2.839	1.631-4.943
白蛋白	-0.067	0.026	6.753	0.009	0.935	0.889-0.984
球蛋白	0.009	0.017	0.301	0.583	1.009	0.977-1.043
直接胆红素	-0.002	0.002	0.810	0.368	0.998	0.994-1.002
间接胆红素	-0.003	0.007	0.170	0.680	0.997	0.984-1.010
总胆汁酸	-0.023	0.005	20.119	0.000	0.978	0.968-0.987
尿素氮	-0.047	0.042	1.249	0.264	0.954	0.878-1.036
肌酐	0.005	0.005	1.294	0.255	1.005	0.996-1.015
尿酸	0.003	0.001	6.273	0.012	1.003	1.001-1.006
钾离子	-0.864	0.248	12.137	0.000	0.422	0.259-0.685
钠离子	-0.006	0.031	0.041	0.840	0.994	0.935-1.056
钙离子	-1.686	0.843	3.995	0.046	0.185	0.035-0.968
磷离子	0.551	0.504	1.195	0.274	1.735	0.646-4.662
氯离子	-0.056	0.032	3.007	0.083	0.946	0.888-1.007
总胆固醇	0.170	0.160	1.122	0.289	1.185	0.866-1.623
甘油三酯	-0.129	0.189	0.467	0.494	0.879	0.607-1.273
低密度脂蛋白	-0.329	0.241	1.871	0.171	0.720	0.449-1.153
血糖	0.007	0.054	0.018	0.894	1.007	0.906-1.120

ALT: 丙氨酸转氨酶.

活性逆向变化.

总之, 慢性乙型病毒性肝炎血清ALT活性之所以发生逆向变化, 即慢性乙型肝炎患者出现乏力、纳差、厌油及上腹胀痛等症状时, 而部分患者血清ALT活性未超过40 IU/L, 这可能与其合并肝硬化, 血清球蛋白和尿

酸含量升高, 以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低有一定的关系. 因此, 当慢性乙肝发生血清ALT活性逆向变化时, 这些生化指标有可能也会发生改变, 在临床上应引起我们的注意.

表 3 乙肝患者血清ALT活性逆向变化多因素logistic回归分析

变量	估计值	标准误	Wald值	P值	OR值	95%CI
合并肝硬化	1.104	0.275	16.153	0.000	3.016	1.761–5.168
白蛋白	-0.060	0.021	8.033	0.005	0.941	0.903–0.982
总胆汁酸	-0.025	0.005	30.054	0.000	0.975	0.967–0.984
尿酸	0.003	0.001	10.506	0.001	1.003	1.001–1.006
钾离子	-0.795	0.211	14.208	0.000	0.452	0.299–0.683
钙离子	-1.640	0.794	4.268	0.039	0.194	0.041–0.919
氯离子	-0.055	0.027	4.128	0.042	0.947	0.898–0.998
低密度脂蛋白	-0.168	0.155	1.174	0.279	0.845	0.623–1.146

文章亮点

实验背景

本研究针对目前临床及动物实验中存在“有时血清丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)活性变化有时与肝病临床表现不一致”的现象。

实验动机

使人们重新认识血清ALT活性在肝病诊断中的作用, 为今后实现检测ALT含量取代ALT活性试剂的开发, 最终达到提高肝脏疾病诊断准确性的目的。

实验目标

探讨慢性乙肝血清丙氨酸转氨酶活性逆向变化的影响因素。

实验方法

将2010-09/2015-09在桂林医学院附属医院传染病科住院的516例慢性乙肝患者分为两组, 其中, 血清ALT活性 ≤ 40 IU/L的病例为实验组, 血清ALT活性 > 40 IU/L的病例为对照组。实验组与对照组比较(计数资料的处理采用 χ^2 检验, 计量资料的处理采用t检验)。多因素分析采用logistic回归分析。数据应用SPSS 18.0软件包处理。

实验结果

实验与对照比较的结果: 慢性乙肝患者血清ALT活性逆向变化率为25.78%(133/516), 说明慢性乙肝存在血清ALT活性逆向变化现象。对照组相比, 实验组血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子及甘油三酯含量较低, $P<0.05$, 血清球蛋白及尿酸含量较高, $P<0.05$ 。多因素分析的结果: 合并肝硬化及血清尿酸含量与血清ALT活性逆向变化呈正相关关系, $P<0.05$, 而血清白蛋白、总胆汁酸、钾离子、钙离子及氯离子含量与血清ALT活性逆向变化呈负相关关系, $P<0.05$ 。

实验结论

新发现: 合并肝硬化, 血清球蛋白和尿酸含量升高, 以及血清白蛋白、直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钙离子、氯离子及甘油三酯含量等降低可能是乙肝血清ALT活性逆向变化的相关影响因素。新理论: 提出了“血清ALT酶活性逆向变化”, 即部分患者血清ALT活性未超过40 IU/L是有其机理的新理论。对现有知识的归纳: 在肝病的发生与发展的过程中, 血清ALT活性的变化受两方面因素影响: 一是ALT的含量, 即血清ALT的含量越高, 则血清ALT活性也愈高, 此时, 血清ALT活性的活性与肝损害的临床表现是一致的; 二是血液中各种化学物质对ALT活性中心的直接作用, 即在血液中ALT含量不变情况下, ALT因血液中某些化学物质含量的变动, 而受到激活或抑制, 使酶的活性升高或降低, 最终导致血清ALT活性逆向变化现象的发生, 此时, 血清ALT酶活性与肝病的临床表现就不一致。独到见解: 除肝细胞受损外, ALT酶活性还受血液里存在的生化代谢产物的影响(抑制或激活)。提出的假设: 除ALT含量外, ALT活性还易受激活剂及抑制剂的影响。为此, 我们提出机体内一些生化代谢产物或者电解质等, 如血清尿酸、胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子与氯离子等。与酶活性中心结合, 对ALT活性产生影响, 最终导致ALT活性逆向变化的假设。对临床实践的影响: 当慢性乙肝发生血清ALT活性逆向变化时, 这些生化指标有可能也会发生改变, 在临床上应引起我们的注意。

展望前景

本研究提出血清ALT活性逆向变化的相关影响因素, 如血清尿酸、蛋白质合成能力下降、血清直接胆红素、间接胆红素、总胆汁酸、钾离子、钠离子、钙离子、氯离子与甘油三酯含量等。这些生化因素是否与血清ALT活性逆向变化是否存在因果关系, 即血清ALT活性逆向变化的根源是什么? 有待今后进一步研究。本研究

为将来ALT含量检测取代ALT活性检测提供理论依据.

4 参考文献

- 1 邱惠芳, 李金花, 杨文君. 慢性乙型肝炎感染谷丙转氨酶持续正常患者肝脏病理相关因素分析. *中华医院感染学杂志* 2015; 25: 3893-3895 [DOI: 10.11816/cn.ni.2015-150694]
- 2 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520 [PMID: 8188183]
- 3 顾生旺, 戴琳, 侯金林. 血清谷丙转氨酶水平与肝脏病理改变程度相关性探讨. *江苏医药杂志* 2000; 26: 955-956 [DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2000.12.021]
- 4 徐玉萍, 程书权, 李胜联. 非病理因素对血清丙氨酸氨基转移酶测量值影响的研究进展. *广西医学* 2018; 40: 1726-1728 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.15.24]
- 5 陈孝祥, 姜米佳, 冯维良. 瑞安市高三学生谷丙转氨酶异常影响因素分析. *中国学校卫生* 2016; 37: 576-582 [DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.04.030]
- 6 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年更新版. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2011; 5: 79-100 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.01.014]
- 7 Davoren MP, Hayes K, Horgan M, Shiely F. Sexually transmitted infection incidence among adolescents in Ireland. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2014; 40: 276-282 [PMID: 24916479 DOI: 10.1136/jfprhc-2013-100596]
- 8 于佳妮, 王博, 景孟玲. 山西地区健康成人血清ALT正常值参考范围的调查. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2013; 7: 230-233 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.012]
- 9 Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y, Ackerman Z. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2201-2204 [PMID: 16181369 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41822.x]
- 10 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219 [PMID: 9581673 DOI: 10.1002/hep.510270505]
- 11 Banfi G, Morelli P. Relation between body mass index and serum aminotransferases concentrations in professional athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2008; 48: 197-200 [PMID: 18427415]
- 12 戴玉锦. 家蚕丙氨酸转氨酶理化性质的研究. *生物技术* 2004; 4: 42-43 [DOI: 10.16519/j.cnki.1004-311x.2004.04.023]
- 13 李胜联, 周英琼, 石清峰. 铅中毒大鼠几种血清酶活性逆向变化的初步探讨. *第四季军医大学学报* 2006; 27: 2262-2264 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2006.24.018]
- 14 陈森洲, 王险峰, 施文祥. 铅中毒所致血清中一氧化氮含量与几种血清酶活性逆向变化的研究. *广西医科大学学报* 2007; 24: 691-692 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2007.05.024]
- 15 Wu WC, Wu CY, Wang YJ, Hung HH, Yang HI, Kao WY, Su CW, Wu JC, Chan WL, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 560-568 [PMID: 22817613 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05224.x]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙, 绍兴市第七人民医院老年精神科 浙江省绍兴市 312000

谢渭根, 主治医师, 研究方向为老年期痴呆与老年期情感障碍诊治。

作者贡献分布: 此课题由谢渭根、吕柏军、李薇薇、寿月儿及唐志仙设计; 研究过程由谢渭根、吕柏军、李薇薇、寿月儿及唐志仙操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由吕柏军与李薇薇提供; 数据分析由寿月儿及唐志仙完成; 本论文写作由谢渭根完成。

通讯作者: 谢渭根, 主治医师, 312000, 浙江省绍兴市越城区胜利西路1234号, 绍兴市第七人民医院老年精神科. an477009@163.com

收稿日期: 2018-09-28

修回日期: 2018-11-01

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2018-12-08

Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score

Wei-Gen Xie, Bai-Jun Lv, Wei-Wei Li, Yue-Er Shou, Zhi Xian Tang

Wei-Gen Xie, Bai-Jun Lv, Wei-Wei Li, Yue-Er Shou, Zhi Xian Tang, Department of Geriatric Psychiatry, Shaoxing Seventh People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Wei-Gen Xie, Attending Physician, Department of Geriatric Psychiatry, Shaoxing Seventh People's Hospital, No.1234, Shengli West Road, Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China. an477009@163.com

Received: 2018-09-28

Revised: 2018-11-01

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2018-12-08

Abstract

AIM

To analyze the association between psycho-psychological

factors and functional dyspepsia (FD) in elderly patients and the effect on patients' activity of daily living (ADL) score.

METHODS

Sixty elderly psychiatric patients with FD admitted to Shaoxing Seventh People's Hospital from August 2016 to September 2017 were selected as a study group, and 60 patients with FD with good mental status were selected as a control group. Psycho-psychological status and gastric function indexes were tested in both groups. The self-rating anxiety scale, self-rating depression scale, 24 h heart rate variability and water stress test were also used to assess the patients in the two groups.

RESULTS

The self-rating anxiety scale and self-rating depression scale scores of elderly patients in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the number of patients with anxiety and depression in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The initial sensation and maximum tolerance of the water load test in the study group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the time to semi-emptying of gastric solids in the study group was significantly longer than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). ADL scores of elderly patients in the study group were significantly higher than those in the control group before and after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Psycho-psychological status of patients is closely related to the development and progression of FD, and may cause damage to the gastric sensory function and motor function of the patients.

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

Key Words: Psycho-psychological factors; Elderly; Functional dyspepsia; ADL score; Association; VAS score; Clinical research

Xie WG, Lv BJ, Li WW, Shou YE, Tang ZX. Association between psycho-psychological factors and functional dyspepsia in elderly patients: Effect on activity of daily living score. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2002-2007
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2002.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2002>

摘要

目的

分析精神心理因素与老年功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)的相关性及对患者日常生活活动能力评定(activity of daily living, ADL)评分的影响。

方法

选取2016-08/2017-09本院收治的FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况良好的FD患者60例作为对照组, 对两组患者均进行心理精神状态、胃功能指标等多方面测试。调查统计两组患者焦虑自测量表、抑郁自测量表、24 h心率变异性、水负荷试验的试验结果。

结果

研究组老年患者的焦虑自评量表、抑郁自评量表评分均显著高于对照组患者($P<0.05$), 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P<0.05$)。研究组患者进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P<0.05$), 研究组患者胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者($P<0.05$); 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P<0.05$); 研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P<0.05$)。

结论

患者精神心理状况对FD的发生与发展有紧密的联系, 对患者胃的感觉功能、运动功能造成损害, 逐步加深对于老年功能性精神心理因素研究, 对治疗有着重要的意义。

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

关键词: 精神心理因素; 老年; 功能性消化不良; ADL评分; 相关性; VAS评分; 临床研究

核心提要: 本研究分析精神心理因素与老年功能性消化不良(functional dyspepsia FD)的相关性及对患者日常生活

活动能力评定评分的影响, 从而为老年FD 患者的治疗提供参考, 有利于改善患者预后以及生活质量。

谢渭根, 吕柏军, 李薇薇, 寿月儿, 唐志仙. 精神心理因素与老年功能性消化不良的相关性及对患者ADL评分的影响. *世界华人消化杂志* 2018; 26(34): 2002-2007

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2002.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2002>

0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia FD)在临床上属于常见的功能性胃肠病, 但该病的病因不明确, 胃酸异常分泌、精神心理作用被认为是患病的主要因素^[1]. FD主要是指患者的胃十二指肠功能发生紊乱, 进而引起其他不良反应的症状的临床综合征. 有关研究表明, FD的发病受焦虑、抑郁等精神心理状态的影响, 该病的发病率的受人群与地区的影响, 且随年龄的增长而升高^[2]. 随着我国人口的老齡化不断加重, FD成为老年人群中的常见病、多发病^[3]. 我院选取精神良好与不正常的FD的老年患者各六十例, 对患者进行精神状况与胃功能的研究, 探究精神心理因素与老年FD的相关性及对患者日常生活活动能力评定(activity of daily living, ADL)评分的影响, 现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-08/2017-09绍兴市第七人民医院收治的FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况良好的FD患者60例作为对照组. 对照组男32例, 女28例, 年龄59-80岁, 平均年龄68.2岁 \pm 2.6岁; 研究组男33例, 女27例, 年龄53-85岁, 平均年龄69.6岁 \pm 4.9岁。

纳入标准: (1)患者无麻醉禁忌症与麻醉药物过敏史. (2)患者诊断均符合罗马IIIFD的诊断标准^[4]. **排除标准:** (1)患者的心肺功能不全、肝肾功能重度损伤. (2)患者患有恶性肿瘤、严重心脑血管疾病^[5].

两组患者的一般资料有可比性($P>0.05$), 所有患者均知情同意, 通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法 评估的依据选择为焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS), 若患者的SAS评分、SDS评分均大于50分, 则表明患者患有焦虑、抑郁^[6]. 对两组患者进行胃的感觉与运动功能测试前, 两组患者均停止服用对胃酸分泌、胃肠动力、精神状态造成影响的药物。

对患者进行胃运动功能评估. 采用1m Ci99m锝-植酸钠标记的60 g煎熟的鸡蛋, 与50 g面粉制成的馒头, 组合作为患者的固体试餐^[7]. 使患者处于安静的室温环境中, 规定进食时间为5 min, 同时提供200 mL的纯净水。

进食完成后, 患者取平卧位, 处于单光子放射计算机断层成像双探头下, 每隔十分钟或十五分钟, 对患者的其腹部前、后同步测定1 min放射性计数, 对数据进行分析处理, 计算出全胃固体食物的半排空时间^[8]。

通过对患者进行水负荷试验, 评估两组患者胃感觉功能, 及患者胃对扩张刺激的敏感程度。两组患者均在清晨、空腹的状态下, 规定10 s/50 mL的速度, 饮用37摄氏度的纯净水, 记录患者是否出现恶心、饱胀、上腹部疼痛的症状, 以及症状的严重程度, 观察间隔时间为10 s。评分包括4个标准0分为无感觉、1分为患者出现轻微不适、2分患者出现中度不适、3分为患者出现恶心的情况但可忍受、5分为患者发生呕吐^[9]。当患者饮用完1300 mL水时, 停止实验, 胃对扩张刺激的初始感觉量与最大耐受量分别为患者饮水2 min以及饮水5 min时^[6]。

ADL标准^[10]: 采取ADL评分量表, 对患者的训练效果进行评定, 主要对患者的着装、卫生、活动能力、居家生活等方面进行评估。VAS评估的总分为100分, 区间为95-100分为完全独立, 95-74分为轻度需要协助, 46-74分为中度需要协助, 21-45分为重度需要协助, 0-20分为完全需要协助。

观察并记录两组患者的SAS、SDS评分结果, 出现贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生情况, 与进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量, 进行胃排空实验的胃固体物的半排空时间, 患者治疗前后的ADL评分结果等方面进行统计。

统计学处理 数据应用SPSS 20.0进行分析, 其中计数进行 χ^2 检验, 计量进行 t 检测 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 检验, $P < 0.05$ 提示有显著差异。

2 结果

2.1 两组老年患者SAS、SDS评分结果对比 研究组老年患者的SAS、SDS评分均显著高于对照组患者($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者不良反应状况的对比 对比两组患者在治疗过程中出现的情况, 研究组患者与对照组患者贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生率分别为1.6%、10%, 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P < 0.05$)(表2)。

2.3 两组患者出现焦虑、抑郁情况的对比 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P < 0.05$)(表3)。

2.4 两组患者的水负荷试验、胃排空试验结果对比 试验结果表明, 研究组患者进行水负荷实验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P < 0.05$), 研究组患者的胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者

表 1 两组患者SAS、SDS评分结果比较(分)($n = 60$)

分组	SAS	SDS
研究组	45.3 \pm 4.5	51.3 \pm 3.4
对照组	36.3 \pm 3.5	43.2 \pm 3.5
t	18.512	17.565
P	< 0.05	< 0.05

SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

($P < 0.05$)(表4)。

2.5 两组老年患者ADL评分结果对比 研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P < 0.05$)(表5)。

3 讨论

FD又被认为是消化不良, 临床的主要特征有患者出现上腹痛、腹胀、恶心、呕吐等不良反应, 对能够引发上述症状的器质性疾病进行检查, 而被排除的临床综合征。该病具有可持续、反复发作, 病程较长的特征, 属于常见的功能性胃肠病^[11]。FD的发病因素主要有患者在进食后, 胃底容因舒张而出现障碍, 胃窦十二指肠运动协调发生紊乱。患者心理、环境及社会因素的变化可能会加重患者的病情。FD的临床表现无特征性, 主要为上腹痛、腹胀、恶心、呕吐等。早饱指进食后不久饱腹感明显, 摄入食物的量出现明显的减少。上腹胀主要发生在餐后, 或在餐后症状逐渐加重。恶心、呕吐的状况较为少见, 发生的患者常为有排空明显延迟状况的患者, 少部分患者出现失眠、焦虑、抑郁、注意力不集中等症状^[12]。本研究中, 选取2016-08/2017-09我院收治的FD的精神病老年患者60例, 以及精神状况良好的FD患者60例, 对两组患者均进行心理精神状况方面的测试。测试的依据选择SAS、SDS评分量表, 研究结果表明, 研究组老年患者的SAS、SDS评分均显著高于对照组患者($P < 0.05$), 且根据若患者的SAS评分、SDS评分均大于50分, 则表明患者患有焦虑、抑郁的依据, 研究组患者大多数为焦虑、抑郁患者, 研究组患者中出现焦虑、抑郁的人数显著多于对照组($P < 0.05$)。

目前研究显示, FD发病机制并不明确, 可能存在的原因有: 胃肠动力障碍、内脏敏感性增加、近端胃容受性舒张功能受损、对营养物质敏感度增加、自主和中枢神经系统调控障碍^[13]。FD患者的胃酸分泌过量, 对其进行抑酸治疗, 疗效显著提高。有关研究表明^[4], 对181例FD老年患者进行为期6 mo的调查, 发现根除HP治疗的治疗效果并不明显, 无显著优势。本研究中, 分别选择水负荷试验、胃排空试验对两组患者进行患者胃的感

表 2 两组患者出现不良反应情况的对比(mean ± SD, $n = 60$)

分组	贫血	呕血	吞咽困难	总发生率
研究组	1 (1.6)	3 (5.0)	2 (3.3)	10%
对照组	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1.6%
χ^2	4.836	7.984	4.836	9.984
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者出现焦虑、抑郁情况的对比($n = 60$)

分组	轻度焦虑	中度焦虑	重度焦虑	轻度抑郁	中度抑郁	重度抑郁
对照组	2	4	1	1	0	3
研究组	23	10	5	5	9	10
χ^2	8.836	5.433	5.335	6.433	7.543	6.984
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患者水负荷试验、胃排空试验结果对比($n = 60$)

分组	水负荷试验的初始感觉量(mL)	水负荷试验的最大耐受量(mL)	T1/2(胃排空时间)(min)
对照组	482.9 ± 3.75	1114.56 ± 3.42	55.5 ± 3.63
研究组	316.8 ± 3.54	734.4 ± 2.43	68.3 ± 3.65
t	14.128	18.997	11.259
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 5 两组患者ADL评分结果比较($n = 60$, 分)

分组	治疗前	治疗后
研究组	45.3 ± 4.5	71.3 ± 3.4
对照组	76.3 ± 3.5	93.2 ± 3.5
t	18.512	17.565
P	<0.05	<0.05

觉功能、运动功能的测试, 研究组患者进行水负荷试验的初始感觉量、最大耐受量均显著低于对照组患者($P < 0.05$), 研究组患者的胃固体物的半排空时间显著长于对照组患者($P < 0.05$), 表明精神心理状况对胃的感觉功能、运动功能造成一定程度的影响。

老年患者的人群中FD的患病率长期处于较高水平, 但诊治率却较低, 若患者同时患有抑郁或焦虑, 则治愈率更低。患者可能会存在心理障碍, 拒绝到精神科就诊, 此类患者在消化科门诊的就诊率较高, 尤其心理异常且FD常犯病的患者^[14]。消化科医生应加强对此类患者精神心理状态的判断与治疗, 老年人对待疾病的精神心理活动较复杂, 治疗的措施主要为基础治疗以及个体化治疗的方案, 包括将心理干预、心理护理和药物治疗三方面进行结合。

本研究中, 研究组与对照组两组患者在治疗过程中, 出现贫血、呕血、吞咽困难等不良反应的发生率分别为1.6%、10%, 研究组患者出现不良反应的发生率显著低于对照组患者($P < 0.05$)。

随着医疗模式的不断更新, 已逐渐认为FD属于患者的心身疾病。在老年FD患者的治疗方面, 精神心理因素起着较为关键的作用。目前对老年FD的精神心理因素主要存在的问题为: 老年FD的部分病理生理机理尚仍不明, 在基础分子水平方面的研究较为浅薄。对患者的精神心理因素评价没有规范的标准, 对患者治疗疗效的界定无明确的规定。消化科医师对精神心理诊断知识较为欠缺, 容易出现误诊的情况^[15]。对老年人FD的患者采取心理干预及药物治疗, 尚无具体的治疗方案, 且治疗疗效不明确, 需要多中心、高质量的临床试验进行验

证. 抑郁对FD患者造成影响主要为, 通过脑-肠轴对患者的胃肠功能、分泌功能造成影响, FD患者若患有抑郁, 则血清褪黑素(melatonin, MT)水平比精神正常患者明显偏低, MT对胃肠运动起到一定的促进作用, 出现抑郁的FD组患者的血浆中的MOT水平与正常患者相比显著偏低^[16,17]. MOT是通过内分泌和神经两种方式, 加强胃肠的移行性与复合运动^[18]. 若患者出现抑郁, 则MT、MOT的分泌量减少, 造成患者出现胃肠动力障碍. 焦虑对患者造成影响主要通过体液和神经两种途径, 造成患者胃肠敏感性增高及对胃肠动力造成障碍, 加强该病的临床症状. 本研究中, 对两组患者ADL评分, 进行研究组老年患者的ADL评分在治疗前后均显著高于对照组患者($P<0.05$)^[19].

总之, 患者精神心理状况对FD的发生与发展有紧密的联系, 对患者胃的感觉功能、运动功能造成损害. 因此, 逐步加深对老年功能性精神心理因素研究, 对治疗有着重要的意义.

文章亮点

实验背景

功能性消化不良(functional dyspepsia FD)是一种最常见的功能性胃肠疾病. 欧美发达国家成年人发病率19%-41%, 我国消化不良患者约占普通内科门诊的10%, 占消化内科门诊的50%. 近年来研究表明, 精神心理因素通过自主神经系统、脑-肠轴及神经内分泌系统影响胃肠道感觉及运动功能, 导致FD相关症状的发生.

实验动机

随着社会经济的快速发展, 中国FD的发病率呈上升趋势. 目前治疗FD的常用药物(如抑酸剂、促动力药物)及治疗方法可一定程度上缓解FD患者症状, 但总的治疗效果不尽人意, 其主要原因是FD的发病机制尚不完全清楚. 越来越多的资料表明: FD的发生除了与胃肠动力障碍、内脏高敏感性、幽门螺杆菌感染和脑-肠轴等因素有关外, 精神心理因素与FD的发生、发展密切相关. 近年来, 精神心理因素与FD相关性研究取得了较大的进展, 本文就此作一综述.

实验目标

本研究试图证明心理因素与FD之间的相关性以及对患者ADL评分的影响, 从而为分析FD患者的病因以及治疗提供参考.

实验方法

选取FD的精神病老年患者60例作为研究组, 精神状况

良好的FD患者60例作为对照组, 对两组患者均进行心理精神状况、胃功能指标等多方面测试.

实验结果

本研究结果证明, FD患者焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)以及ADL评分显著低于对照组, 证明FD同心理因素以及ADL评分存在显著相关性.

实验结论

心理因素与FD有高度相关性, 且可能在FD的发生及发展中起一定的作用. 因此, 对FD患者除进行常规的物理治疗外, 及早对患者进行心理干预, 对提高疗效和患者生活质量具有重要意义.

展望前景

虽然对精神心理因素与FD之间相关性研究取得了一定进展, 但FD与精神心理因素之间具体的发病机制及心理方面治疗的确切疗效仍缺乏循证医学的证据, FD的发病机制是多种因素相互作用的结果, 精神心理因素在FD发病机制中的作用, 以及对有精神心理因素的FD患者如何规范治疗, 仍需更进一步的研究.

4 参考文献

- 1 陈锋文, 何宏梅, 吴斌. 功能性消化不良和神经精神心理因素的共病分析. 重庆医学 2016; 45: 3220-3222 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.018]
- 2 Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, Shimada Y, Sasaki H, Matsumoto K, Takeda T, Ueyama H, Matsumoto K, Watanabe S. A Systematic Review of the Effectiveness of Antianxiety and Antidepressive Agents for Functional Dyspepsia. *Intern Med* 2017; 56: 3127-3133 [PMID: 29021437 DOI: 10.2169/internalmedicine.9099-17]
- 3 吴志平, 齐国卿, 谢瑞霞. 甘肃省少数民族地区中学生功能性胃肠病患率及危险因素调查. 中国卫生统计 2016; 33: 796-799
- 4 Chen Y, Wang C, Wang J, Zheng L, Liu W, Li H, Yu S, Pan B, Yu H, Yu R. Association of Psychological Characteristics and Functional Dyspepsia Treatment Outcome: A Case-Control Study. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 5984273 [PMID: 27547220 DOI: 10.1155/2016/5984273]
- 5 阮秋香, 李向哲, 王彤. 肺康复对慢性精神分裂症并发肺部感染患者稳定期肺功能及日常生活能力的影响. 中国康复理论与实践 2018; 54: 27-28 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.04.015]
- 6 Chen YH, Lin LC, Chuang LL, Chen ML. The Relationship of Physiopsychosocial Factors and Spiritual Well-Being in Elderly Residents: Implications for Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017; 14: 484-491 [PMID: 28510288 DOI: 10.1111/wvn.12243]
- 7 付旭, 秦晓霞. 阿立哌唑联合奥氮平治疗老年阿尔茨海默病伴精神障碍的临床疗效及安全性评价. 中国临床药理学杂志 2016; 32: 609-611 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.07.011]
- 8 夏楠, 任彩丽, 王红星. 脑梗死急性期康复训练流程对患者运动功能和日常生活活动能力改善程度的影响. 中国康复医学杂志 2017; 32: 396-401 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.04.004]
- 9 龚明, 刘金辉, 廖昆. 早期高压氧联合康复治疗对老年高血压脑

- 出血患者神经功能恢复及预后的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 236-245
- 10 尹晓刚. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及日常生活能力的影响. 中国地方病防治杂志 2018; 43: 28-30 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.08.043]
 - 11 钱佳慧, 曹裴娅, 吴侃. 慢性病对中国老年人日常生活活动能力影响的调查研究. 中国全科医学 2016; 19: 4364-4369
 - 12 Adibi P, Keshteli AH, Daghighzadeh H, Roohafza H, Pournaghshband N, Afshar H. Association of anxiety, depression, and psychological distress in people with and without functional dyspepsia. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 195 [PMID: 28217633 DOI: 10.4103/2277-9175.190936]
 - 13 左国文, 齐晶晶, 梁列新. 南宁市大学生消化不良与精神心理和社会因素的关系. 中华消化杂志 2016; 36: 259-264
 - 14 Choi YJ, Park YS, Kim N, Kim YS, Lee SM, Lee DH, Jung HC. Gender differences in ghrelin, nociception genes, psychological factors and quality of life in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8053-8061 [PMID: 29259381 DOI: 10.3748/wjg.v23.i45.8053]
 - 15 王雪鹏, 陈曦, 李钊. 艾地苯醌联合康复训练对老年血管性痴呆患者认知功能及血浆神经递质的影响. 中风与神经疾病杂志 2018; 76: 56-66
 - 16 钱佳慧, 曹裴娅, 吴侃. 慢性病对中国老年人日常生活活动能力影响的调查研究. 中国全科医学 2016; 19: 4364-4369
 - 17 尹晓刚. 尼莫地平联合盐酸多奈哌齐对老年痴呆患者认知功能及日常生活能力的影响. 中国地方病防治杂志 2018; 54: 65-67
 - 18 杨晓珊, 王文杰, 丁小婷. 武汉社区不同性别老年人认知功能及影响因素研究. 现代预防医学 2017; 44: 45-76
 - 19 杨晓娟, 曹宜璠, 王常颖. 社区老年人日常生活能力及影响因素. 中国老年学杂志 2017; 37: 1511-1513

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, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, Vmax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*-methylaniline(*N*-甲基乙酰胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *Vd*, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

肝细胞癌的分子靶向治疗

石娟娟, 党双锁

石娟娟, 党双锁, 西安交通大学第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝癌及肝硬化等肝脏疾病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 31500650.

作者贡献分布: 党双锁与石娟娟负责选题及查找文献; 石娟娟负责论文撰写。

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路 157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科. dang212@126.com 电话: 029-87679688

收稿日期: 2018-09-07

修回日期: 2018-10-17

接受日期: 2018-10-29

在线出版日期: 2018-12-08

Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang

Juan-juan Shi, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 31500650.

Corresponding author to: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2018-09-07

Revised: 2018-10-17

Accepted: 2018-10-29

Published online: 2018-12-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most

common cause of mortality from any type of cancer, and its mortality has risen in recent years in China. Because of its insidious onset, rapid progression, and poor prognosis, HCC has become a hot and difficult research topic. HCC therapy, especially the use and research of molecular targeted drugs, has achieved significant advances and opened up a new avenue for the treatment of HCC. In this paper, we will describe the recent advances in the research of signaling pathways and potential molecular targets, the clinical use of molecular targeted drugs, and new molecular targeted drugs for HCC.

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

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Molecular mechanism; Targeted therapy; Targeted drug

Shi JJ, Dang SS. Recent advances in molecular targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2008-2017

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2008.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2008>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居所有肿瘤的第二位, 且近年在我国有上升趋势. 因其发病隐匿、进展快、预后差, 一直是研究的热点和难点. 近10年来, HCC的治疗方法有了显著性进展, 尤其是分子靶向药物的使用和研究, 开启了HCC治疗方法的新阶段. 本文就目前HCC发生发展相关信号通路及潜在分子靶点的研究现状、分子靶向治疗药物临床使用状况以及新药研发进展做了比较详细地叙述.

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

关键词: 肝细胞癌; 分子机制; 靶向治疗; 靶向药物

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡率居所有肿瘤的第二位, 且近年在我国有上升趋势. HCC分子靶向药物的使用和研究, 开启了HCC治疗方法的新阶段.

石娟娟, 党双锁. 肝细胞癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 2008–2017

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2008.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2008>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的90%以上, 是严重危害我国甚至全世界人民生命健康的重大疾病, 目前HCC发病率和死亡率仍呈上升趋势^[1]. 由于HCC发病隐匿、病程进展迅速、不易早期发现, 因此大多数患者确诊时已经处于中晚期, 预后极差. 中晚期HCC往往无法行手术切除, 一般可采用经皮肝动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和内科综合治疗, 但是总体疗效不理想^[2]. 2007年是HCC分子靶向药物索拉非尼应用的元年, 临床使用以来在部分晚期HCC患者的生存和预后均有一定的效果^[3], 从而引起和鼓舞了国内外学者们对HCC分子靶向治疗的研究热情. 目前瑞戈非尼(Regorafenib)和乐伐替尼(Lenvatinib)先后分别以二线和一线用药被FDA批准应用于临床^[2], 更多值得期待的有关HCC分子靶向治疗的新药也处于试验阶段. 为此, 了解有关HCC分子靶向药物研发历程和现状就亟待需要了.

1 HCC分子发病机制及潜在的分子靶点

分子靶向治疗是以肿瘤细胞特异性异常表达的关键分子标志物为靶点, 选择与之相应的阻断剂, 干预或彻底阻断该标志性分子调控和(或)密切相关的信号传导通路, 从而达到抑制肿瘤生长、进展以及转移的效果^[4]. 而HCC分子靶向治疗是基于对HCC发病机制的了解.

HCC发生是机体中原始及触发癌症基因组改变和积累的结果. 肿瘤的触发因素可以在肿瘤发展的任何阶段如起始、进展、转移和治疗耐受, 促进肿瘤细胞发生自主或非自主改变, 即细胞增殖、存活、侵袭和免疫耐受等^[5]. 因此, 肿瘤形成是基因改变和表观遗传修饰独特组合的结果. 这些发现强调了HCC发生发展的复杂性和巨大的差异性. 然而, 肿瘤基因组改变不是随机积累的, 而是一些危险因素通过特定的信号通路促进肿瘤的发生^[5]. 在HCC发生发展过程中涉及到多条信号通路, 见表1.

1.1 异常的生长因子激活通路 在HCC发生发展过程存在许多表达异常的细胞生长因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生的生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等, 分别与其相应的受体如VEGFR、PDGFR、EGFR、FGFR、IGFR、c-Met结合后, 激活下游特定的信号通路调控基因转录, 从而发挥促进肿瘤发生发展的功能^[4]. 其中, VEGF/VEGFR信号通路主要参与HCC新生血管的生成, 其中VEGFR2在血管发生和生成中起着首要作用^[6]. HGF/c-Met信号通路在肝损伤后引起的肝再生过程和HCC发生发展中发挥着关键作用, c-Met在50%的晚期HCC中被激活, 并且不易发生突变^[7]. 异常的生长因子激活通路中所有的细胞生长因子及受体均可以成为HCC分子靶向治疗的潜在靶点, 通过调控相应基因的表达, 抑制HCC血管生成、细胞再生及增殖, 从而抑制肿瘤生长.

1.2 细胞分裂信号途径的持续活化 细胞分裂信号途径主要包括PI3K/AKT/mTOR和RAS/RAF/MEK/ERK信号通路, 参与调控细胞生存、增殖及凋亡^[4]. PI3K/AKT/mTOR信号通路在40%-50%的HCC中被激活^[8]. 酪氨酸激酶受体如EGFR、IGFR可激活该信号通路, 而纤维母细胞生长因子3(fibroblast growth factor 3, FGF3)、FGF4、FGF19扩增(5% HCC)、肿瘤抑制基因磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN)(1%-3% HCC)、结节性硬化症1(tuberous sclerosis, TSC1)或TSC2(3%-8% HCC)的失活突变则可抑制该信号通路^[9,10]. RAS/RAF/MEK/ERK信号通路在50%的早期和晚期的HCC中被激活^[11]. 其诱发因素包括EGF、IGF、c-Met等因子的活化, 以及核糖体蛋白S6激酶多肽3(ribosomal protein S6 kinase polypeptide 3, RPS6KA3)突变引起核糖体蛋白S6激酶 $\alpha 3$ (也称为RSK2; 5%-9% HCC)失活^[12], 可激活RAS-MAPK信号通路. 然而激活RAS蛋白突变的基因, 如KRAS, HRAS, NRAS或BRAF仅在小于2% HCC患者中表达^[12]. 针对该信号通路的分子靶点主要集中在mTOR、RAF、MEK、AKT等, 通过调控这些基因的表达, 从而抑制HCC细胞增殖、诱导细胞凋亡、调控细胞周期等.

1.3 p53激活的信号途径失调 肿瘤抑制因子p53是一种转录因子, 在调控细胞凋亡、细胞周期和衰老中发挥极为重要的作用. p53激活诱导的细胞周期改变与HBV感染显著相关; 感染黄曲霉毒素B1的HCC患者出现特异性TP53突变位点(R249S)^[12,13]. 视网膜母细胞瘤

表 1 HCC相关信号通路及潜在分子靶点

信号通路	潜在靶点	参与HCC的作用机制	参考文献
VEGF/VEGFR, PDGF/PDGFR, FGF/FGFR	VEGF, VEGFR, PDGFR, FGFR	血管生成以及成熟血管的维护	[4,6]
IGF/IGFR	IGFR	细胞增殖、运动和凋亡抑制	[4]
HGF/c-Met	c-Met	肿瘤生长、侵袭以及血管再生过程	[7]
PI3K/AKT/mTOR	AKT, mTOR	细胞增殖、调控细胞周期、抗细胞凋亡	[10]
RAS/RAF/MEK/ERK	RAF, MEK	细胞生长、生存并调控细胞分化	[11]
JAK/STAT	STAT	细胞分化、增殖、凋亡	[4,17]

VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PDGF: 血小板衍生的生长因子; PDGFR: 血小板衍生的生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; IGF: 胰岛素样生长因子; IGFR: 胰岛素样生长因子受体; HGF: 肝细胞生长因子; c-Met: 肝细胞生长因子受体。

1(retinoblastoma 1, RB1)突变(3%-8% HCC)或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKI 2A)缺失(2%-12% HCC)最终引起视网膜母细胞瘤途径的失活。这些分子的缺陷与预后不良相关, 并且可能有助于HCC侵袭性表型的表达^[12,14]。另外, p53还可以激活线粒体凋亡通路, 调控Bcl-2家族成员的表达, 如Bax、Bak、Bcl-XS、PUMA和Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1等^[15]。由此可知, p53、Bcl-2、Bcl-X等均可以作为该信号通路的分子靶点, 通过调控该基因的表达激活p53诱导的细胞周期和细胞凋亡信号途径。

1.4 其他 (1)端粒酶有助于逃避细胞衰老。端粒酶在90%的HCC中过表达, 这种过表达60% HCC中的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)启动子突变相关, 与5% HCC中的基因扩增相关^[5,8,12]。(2)Wnt/ β -catenin信号通路与HCC细胞分化相关, 通过CTNNB1基因突变激活 β -连环蛋白(11%-37% HCC), 特别是在没有HBV感染的患者和分化良好的HCC患者中, 进而频繁地激活该通路^[16]; 在HCC患者中还发现其它基因突变或缺失, 如AXIN1(10% HCC)、腺瘤性息肉病大肠杆菌(adenomatous polyposis coli, APC; 1%-2% HCC)、锌指结构3(zinc and ring finger 3, ZNRF3; 3% HCC), 均可导致WNT/ β -catenin通路活化^[8,12]。(3)染色质重塑和表观遗传调节因子, 这些改变包括BRG1或HRBM相关因子(BRG1- or HRBM-associated factors, BAFs)和PBAF(polybromo-associated BAF)染色质复合物中的突变^[5,8]。(4)氧化应激信号通路, 氧化应激相关分子NFE2L2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2)的激活或KEAP1的失活(5%-15% HCC)可以激活该信号通路。有趣的是, NFE2L2可以保护慢性肝病在发展期间向HCC转变, 但是其激活后却可以促进晚期肿瘤的进展^[5,12]。

2 HCC分子靶向治疗药物

2.1 抗血管生成剂 血管生成是肿瘤生成和转移的必

要步骤。因此, 在肿瘤领域人们对研究肿瘤血管生成的分子机制十分感兴趣。血管生成是一个高度复杂的动态过程, 由许多促或抗血管生成分子调节, 其中VEGF/VEGFR路径是这一过程中的关键调节者。通过启用VEGF/VEGFR信号通路, 从而促进血管内皮细胞生长、存活、转移和分化、血管渗透等^[6]。肝癌作为典型的富血管肿瘤, 其发生发展和代谢需要持续的血管生成, 同时肝癌本身还可以分泌大量的促血管生成因子, 促进了肿瘤血管生成。VEGF促进肿瘤血管生成的作用与人类肿瘤的发病机制的关系是确定的, 因此, VEGF/VEGFR轴已经是肿瘤学领域药物发展和基础研究的焦点。

2.1.1 索拉菲尼(Sorafenib): Sorafenib是目前唯一被批准用于治疗HCC的口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过作用于BRAF、突变型(V600E)BRAF、CRAF、c-Kit、Fms样酪氨酸激酶3(FLT-3)、VEGFR-2/3、PDGFR- β 等靶点, 抑制肿瘤细胞生长和新生血管生成^[3]。2007年Llovet等首次报道了Sorafenib治疗晚期HCC的一项前瞻性、双盲、随机对照的III期临床试验(SHAPP研究)结果, 该研究共纳入既往未接受过全身治疗的晚期HCC患者602例, 随机分为Sorafenib治疗组299例和安慰剂组303例, 与安慰剂组相比较, Sorafenib治疗组的中位总生存期(overall survival, OS)显著延长(10.7 mo vs 7.9 mo), 中位疾病进展时间(time to progression, TTP)明显延长(5.5 mo vs 2.8 mo)并且获得了较高的疾病控制率(disease control rate, DCR)(43% vs 32%)^[18]。随后又在亚太地区开展了一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验(Oriental研究), 研究结果显示Sorafenib能延长晚期HCC患者的中位生存期(6.5 mo vs 4.2 mo, $P = 0.014$)^[19]。通过这两项研究可知, Sorafenib治疗晚期HCC患者具有较好的临床效果和良好的安全性。由此, 多个HCC临床指南将Sorafenib作为一线推荐药物用于无法手术或晚期的HCC患者。

Sorafenib为基础的联合治疗方案治疗晚期HCC已成为

研究热点, 目前已有重要的进展. 一项多中心的III期临床试验(STORM研究)显示, Sorafenib联合TACE治疗后HCC患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和TTP分别为12.8 mo和13.8 mo, 显著延长了TACE治疗的间隔时间, 并且具有良好的安全性. 但是, HCC切除术后联合Sorafenib治疗组的不良反应事件(adverse drug event, ADE)发生率高, 从而使停药率较高(17% vs 6%), 最终该临床试验被终止^[20]. 另一项有关Sorafenib联合DEB-TACE(drug-eluting beads-TACE)治疗晚期HCC的SPACE研究显示, 与对照组相比较, Sorafenib联合组可显著降低疾病进展风险^[21]. 另外, 其他联合研究如Sorafenib联合多柔比星(Johns Hopkins研究)、Sorafenib联合厄罗替尼(SEARCH研究)也在进行中^[22,23]. 由此可知, Sorafenib联合方案使HCC患者临床获益并不完全一致, 这就需要我们设计更加完善的临床试验, 同时不断的探索, 最终寻求HCC的最佳联合治疗方案.

2.1.2 瑞戈非尼(Regorafenib): Regorafenib是在Sorafenib基础上合成的多靶点强效酪氨酸激酶抑制剂, 其主要作用于CRAF、V600E/BRAF、VEGFR-2/3、TIE-2、PDGFR、FGFR-1等靶点, 抑制肿瘤细胞的生长和肿瘤血管的生成. 目前Regorafenib已被批准用于胃肠间质瘤(伊马替尼和舒尼替尼治疗失败后)和晚期结直肠癌. 一项关于Regorafenib推荐作为二线用药治疗使用Sorafenib后进展的HCC患者的随机、对照、双盲的III期临床试验(RESORCE研究), 573名病例来自21个国家152家医疗机构随机分为379例Regorafenib组和194例安慰剂组, 与对照组相比较, Regorafenib可改善患者的总生存时间(10.6 mo vs 7.8 mo), 中位PFS(3.1 mo vs 1.5 mo)以及中位TTP(1.5 mo vs 3.2 mo), 并且具有良好的安全性^[24]. 未来的临床试验应倾向于Regorafenib与其他系统药物联合的疗效, 进而更快地推进其应用于HCC患者.

2.1.3 乐伐替尼(Lenvatinib, E7080): Lenvatinib是一个以VEGFR、FGFR、PDGFR- β 、RET、c-Kit等为主要靶点的口服酪氨酸激酶抑制剂. 基于Lenvatinib治疗晚期HCC患者II期临床试验的良好效果^[25], 随后开展了一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验(NCT01761266), 954名病例来自20个国家154家医疗机构, 随机分为Lenvatinib组(478例)和Sorafenib组(476例), 中位OS分别为13.6 mo和12.3 mo, 中位PFS分别为7.4 mo和3.7 mo; 不良反应的发生率分别为27%和52%, 常见不良反应主要有高血压(42% vs 30%)、腹泻(39% vs 46%)、纳差(34% vs 27%)、体重下降(31% vs 22%)、乏力(30% vs 25%)等, Lenvatinib的治疗效果和不良反应均优于Sorafenib, 极有可能用于无法行手术切除的HCC患者^[26]. 据最新消息, FDA于2018-08-16批准

Lenvatinib(商品名Lenvima)用于不可手术切除的HCC一线治疗. 其在中国已经进入上市申请阶段, 有望获准上市.

2.1.4 阿帕替尼(Apatinib): Apatinib(YN968D1)是我国自主知识产权、自我研发的一种新型口服小分子抗血管生成制剂, 可高度选择性地结合并且抑制VEGFR2, 同时可以适度地抑制PDGFR- β 、c-Kit、Ret以及c-src等酪氨酸激酶的活性, 抑制肿瘤血管生成, 从而抑制肿瘤生长^[27]. 由于在胃癌III期临床试验中Apatinib显示出良好的临床效果, 我国食品药品监督管理局(CFDA)于2014-10批准其上市, 用于治疗晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌. 但是目前尚未批准用于治疗HCC, 相关临床试验正在进行中. 一项随机、开放、多中心的Apatinib治疗晚期HCC的II期临床试验显示, 121例患者随机分配至Apatinib 850 mg/d组(70例)和750 mg/d组(51例), 结果显示两组中位TTP分别是4.2 mo和3.3 mo, 两组中位OS分别为9.7 mo和9.8 mo, DCR分别为48.57%和37.25%, 两组常见不良反应的发生率类似, 且在可控范围内^[28]. 基于其临床效果, 于2014年启动了一项Apatinib治疗晚期HCC的随机、双盲、多中心的III期临床试验, 其研究结果有待公布.

2.1.5 舒尼替尼(Sunitinib): Sunitinib亦是一个多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 主要作用于VEGFR1-3、PDGFR- α/β 、Ret、c-Kit、FLT-3等靶点, 阻滞信号转导, 抑制肿瘤新生血管生成达到抗HCC的作用. 目前, Sunitinib已被批准用于晚期肾癌、胰腺内分泌瘤及胃肠间质瘤等. 2008年开展了一项随机、开放、多中心的III期临床试验, 比较Sunitinib(530例)和Sorafenib(544例)治疗晚期HCC的临床效果, 两组的中位OS分别为8.1 mo和10.0 mo, 中位TTP分别为4.1 mo和4.0 mo; 两组严重不良事件的发生率分别为44%和36%. 由此可知, Sunitinib的临床疗效并不优于Sorafenib, 且毒副作用显著, 已于2010-04被迫提前终止该试验^[29].

2.1.6 布立尼布(Brivanib): Brivanib是一种口服的VEGFR和FGFR双重抑制剂, 可同时抑制这两种信号传导通路, 从而发挥抑制肿瘤细胞增殖和抗肿瘤血管生成的作用. 鉴于Brivanib治疗HCC II期临床试验的有效性, 随后同时开展了4项Brivanib治疗HCC的III期临床试验. 第一项是有关Brivanib与Sorafenib治疗HCC效果比较的多中心、双盲、随机对照研究(BRISK-FL), 共纳入HCC患者1155例, 结果显示两组的中位OS分别为9.5 mo和9.9 mo($P=0.31$), 两组TTP和ORR结果相仿, 但是Brivanib组ADE的发生率稍高于Sorafenib组(11.7% vs 11.3%)^[30]. 第二项研究是Brivanib治疗Sorafenib无法耐受或治疗无效的晚期HCC患者(BRISK-PS), 以安慰剂为

对照组, 全球共纳入395例HCC患者, 两组的中位OS分别为9.4 mo和8.2 mo($P = 0.33$)^[31]. 第三项研究是观察亚洲HCC患者中Brivanib的治疗效果, 实验分组同第二项研究, 共纳入252例患者, 主要观察终点为OS, 其结果有待公布. 第四项有关TACE联合Brivanib的临床试验研究(BRISK-TA), 以TACE为空白对照, 共纳入502例HCC患者, 各249例(实验组)和253例(对照组), 两组中位OS分别为26.4 mo和26.1 mo, 以及治疗效果均无显著性差异^[32]. 遗憾的是, 四项临床试验中有三项未达到预期效果, 其原因有待进一步研究.

2.1.7 雷莫芦单抗(Ramucirumab): Ramucirumab是一种口服的特异性作用于VEGFR2的抑制剂, 目前已被FDA批准用于胃癌、结直肠癌和非小细胞肺癌. 一项随机对照、双盲、多中心的III期临床试验研究(REACH), 来自27个国家154家医疗机构的535例经Sorafenib治疗无效或无法耐受的HCC患者予以Ramucirumab治疗, 安慰剂作为对照, 两组的中位OS分别为9.2 mo和7.6 mo($P = 0.14$), 严重不良反应的发生率分别为5%和4%, 均无显著性差异^[33], 由此可知Ramucirumab与安慰剂相比并不能使HCC患者生存获益. 然而, 在甲胎蛋白(AFP) ≥ 400 ng/mL的组别中, 与安慰剂相比, Ramucirumab中位OS显著增加(7.8 mo vs 4.2 mo), 表现出了较好临床效果, 且具有较好的安全性^[34]. 基于此临床效果, 目前已经开启了一项新的III期临床试验研究, 用于评价Ramucirumab治疗AFP升高的晚期HCC患者的疗效.

另外, 其他抗血管生成剂如Linifanib(ABT-869)因III期临床试验研究结果未达到预期目标而被迫终止. 如Cediranib、Axitinib、Tivozanib、Nintedanib等进行了I、II期临床试验, 均表现出了一定的抗HCC效果^[4], 但其确切效果需要III期临床试验进行证实.

2.2 mTOR抑制剂 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, mammalian target of rapamycin)是一类进化上保守的大分子蛋白, 属于蛋白激酶家族成员之一. mTOR是PI3K/AKT/mTOR信号通路中的重要组成部分, 在40%-50%的HCC中被激活, 主要参与HCC细胞增殖、分化和转移等, 是肿瘤细胞增殖的控制中心^[10]. 因此, mTOR已成为HCC分子靶向治疗的重要靶点.

2.2.1 依维莫司(Everolimu): Everolimu是由诺华公司研发的一种口服mTOR抑制剂, 目前已被FDA批准用于治疗晚期肾癌、乳腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤, 而用于HCC治疗仍在研究中. 其II期临床研究证实HCC患者予以Everolimu治疗后, 中位OS和中位无PFS分别为7.56 mo和2.96 mo, DCR为44%, 证实对进展期HCC治疗有效^[35]. 由此展开了一项随机、双盲的III期多中心临床试验研究(EVOLVE-1, NCT01035229), 病例来自17个国家

111家医疗机构共546例(Everolimu 362 vs placebo 184), 结果显示两组中位OS无显著性统计学意义[7.6(95%CI: 6.7-8.7)mo vs 7.3(95%CI: 6.3-8.7)mo, $P > 0.05$]; 中位TTP分别为3.0(95%CI: 2.8-4.0)mo和2.6(95%CI: 1.5-2.8)mo; DCR分别为56.1%和45.1%. Everolimu常见不良反应包括口腔炎、纳差、水肿、腹泻、发热、乏力等均显著低于placebo组^[36]. 由此可知, Everolimu并不能显著改善Sorafenib治疗后无效或不能耐受的HCC患者的整体生存情况. 最新的另一项随机、多中心的Everolimu联合Sorafenib的II期临床试验(NCT01005199)研究显示, 联合治疗组与Sorafenib单药相比, 中位OS[10(95%CI: 7.9-14.3)mo vs 12(95%CI: 9.9-17.9)mo]、中位TTP[6.3(95%CI: 4.7-9.2)mo vs 7.6(95%CI: 7.5-8.5)mo]均无显著性差异^[37]. 因此, Everolimu用于HCC的治疗并未得到临床满意的效果.

2.2.2 西罗莫司(Sirolimus)和坦西莫司(Temsirolimus): Sirolimus和Temsirolimus均是口服mTOR抑制剂, 其中Sirolimus还可以抑制VEGF分泌以及阻断VEGF下游相关信号通路的激活, 进而抑制HCC血管生成^[4]. 一项小型的II期临床试验显示, 25例晚期HCC患者予以Sirolimus平均治疗20.6 wk后, 中位OS为6.6 mo, 中位TTP为3.8 mo, 客观缓解率(objective response rate, ORR)为8%, 证实Sirolimus作为一线药物在晚期HCC患者中显示出抗肿瘤疗效, 因此需要大规模的临床试验进一步证实其效果^[38]. Temsirolimus是Sirolimus的丙酸酯衍生物, 该药物已经被FDA批准用来治疗晚期肾细胞癌, 在HCC方面的研究仍处于II期临床试验. 一项36例HCC患者的小样本II期临床研究显示, 予以Temsirolimus治疗后中位OS为8.89(95%CI: 5.89-13.30)mo, 中位PFS为2.83(95%CI: 1.63-5.24)mo, 遗憾的是主要研究终点PFS并未达到预期目标, 但是中位OS已经达到^[39], 接下来可以进一步选择合适HCC患者进行较大样本的研究.

2.3 c-Met抑制剂 现已证实晚期HCC中c-Met活性发生异常, 提示c-Met抑制剂可能作为HCC治疗的潜在靶点, 于是临床上已研发多种c-Met抑制剂, 现大多数已进入临床试验阶段. 然而迄今为止, 具有c-Met活性的非选择性激酶抑制剂的临床试验(tivantinib, cabozantinib, foretinib和golitinib)在HCC患者中疗效并不显著, 原因可能与试验设计、病例选择、普遍药物脱靶活性等因素有关, 进一步证实可能与c-Met抑制不完全有关^[40]. 相反, 选择性的c-Met抑制剂(tepotinib, capmatinib)预计可以达到完全抑制肿瘤c-Met的活性. 同时, 早期临床试验的初步结果表明, 选择性c-Met抑制剂在HCC中具有抗肿瘤活性, 并且在肝功能Child-Pugh A患者中具有可接受的安全性和耐受性^[40]. 目前正在进行的临床试验旨在

表 2 HCC分子靶向药物临床试验研究进展

分类	药品	靶点	对照	临床试验阶段	数量(总)	OS(m)药物/对照	结果	参考文献
抗血管生成剂	Sorafenib	BRAF, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	602(299/303)	10.7 vs 7.9	Yes	[18]
	Sorafenib	BRAF, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	226(150/76)	6.5 vs 4.2	Yes	[19]
	Regorafenib	TIE2, VEGFR, PDGFR	Placebo	III	573(379/194)	10.6 vs 7.8	Yes	[24]
	Lenvatinib(E7080)	c-Kit, FGFR, VEGFR	Sorafenib	III	951(478/476)	13.6 vs 12.3	Yes	[26]
	Sunitinib	c-Kit, VEGFR, PDGFR	Sorafenib	III	1074(530/544)	7.9 vs 10.2	termination	[29]
	Brivanib	FGFR, VEGFR	Sorafenib	III	1155(577/588)	9.5 vs 9.9	No	[30]
	Brivanib	FGFR, VEGFR	Placebo	III	395(263/132)	9.4 vs 8.2	No	[31]
	Linifanib	VEGFR, PDGFR	Sorafenib	III	1035	9.1 vs 9.8	No	[50]
mTOR抑制剂	Ramucirumab	VEGFR2	Placebo	III	553(277/276)	9.2 vs 7.6	No	[33]
	Apatinib	VEGFR2	-	II/III	121/360	9.7 vs 9.8	Yes/Ongoing	[27,28]
	Everolimus	mTOR	Placebo	III	546(363/184)	7.6 vs 7.3	No	[36]
	Sirolimus	mTOR	-	III	25	6.6	No	[38]
	Temsirolimus	mTOR	-	II	36	8.89	No	[39]
c-Met抑制剂	Tivantinib	c-Met	Placebo	II	107	1.6 vs 1.4	Yes	[41]
	Tivantinib	c-Met	Placebo	III	340	8.4 vs 9.1	No	[42]
	Cabozantinib	c-Met, RET, VEGFR, KIT	Placebo	II/III	41/760	11.5/-	Yes/Ongoing	[43]
	Foretinib	c-Met, TIE-2, VEGFR2	Placebo	I	45	-	Yes	[51]
	Golvatinib	c-Met, VEGFR2	-	I / II	-	-	Ongoing	*
	Capmatinib	c-Met	Placebo	I / II	33/280	-	Ongoing	*
ERK抑制剂	Tepotinib	c-Met	Placebo	I / II	21/140	-	Ongoing	*
	Selumetinib	MEK1/2	-	II	19	4.2	No	[45]
	Refametinib + sorafenib	MEK	-	II	70	9.7	Yes(RAS突变)	[52]
免疫检查点抑制剂	Pimasertib	MEK1/2	-	I / II	26	-	termination	*
	Nivolumab	PD1	-	I / II	48/214	-	Yes	[47]
	Tremelimumab	CTLA-4	-	II	21	8.2	Yes	[48]

VEGF: 血管内皮生长因子; VEGFR: 血管内皮生长因子受体; PDGF: 血小板衍生的生长因子; PDGFR: 血小板衍生的生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; IGF: 胰岛素样生长因子; IGFR: 胰岛素样生长因子受体; HGF: 肝细胞生长因子; c-Met: 肝细胞生长因子受; OS: 中位总生存期; PD1: 程序性死亡受体-1; CTLA-4: 细胞毒性T淋巴细胞抗原4.

评估选择性c-Met抑制剂的疗效与安全性. 因此, c-Met抑制仍然是HCC研究的一个活跃领域, 目前正在通过设计良好的临床试验研究选择性c-Met抑制剂的临床效果. 接下来主要介绍几个代表性的药物.

2.3.1 Tivantinib: Tivantinib为口服的非选择性c-Met酪氨酸激酶的抑制剂, 推荐其作为二线用药用于晚期HCC患者. 一项随机、双盲、多中心对照的II期临床试验(NCT00988741)显示, 晚期HCC患者予以Tivantinib治疗后, 中位TTP[1.6(95%CI: 1.4-2.8)mo vs 1.4(95%CI: 1.4-1.5)mo, $P = 0.04$]与中位OS [6.6(95%CI: 4.6-9.0)mo vs 6.2(95%CI: 3.8-9.4)mo]均轻度增加; 然而更重要的是, c-Met高表达HCC患者较低表达患者中位TTP明显增加(2.7 mo vs 1.4 mo, $P = 0.01$), 且安全性良好^[41]. 随后针对c-Met高表达晚期HCC患者进行了一项随机、双盲、多中心对照的III期临床试验(NCT01755767), 研究显示Tivantinib单药组的中位OS为8.4(95%CI: 6.8-10.0)mo, 与安慰剂组(9.1 mo, 95%CI: 7.3-10.4)比较, 两者之间无显

著差异(HR = 0.97, 95%CI: 0.75-1.25, $P = 0.81$). 由此可知, Tivantinib并不能改善c-Met高表达晚期HCC患者的生存期, 但是该研究显示了对晚期HCC患者进行整体组织生物标志物研究的可行性^[42]. 另一项日本的III期临床试验(NCT02029157)即针对索拉非尼或系统化疗失败HCC患者进行Tivantinib单药治疗的研究, 目前正在招募研究对象.

2.3.2 Cabozantinib: Cabozantinib可同时抑制c-Met、VEGFR2、RET、c-Kit等表达, 是多靶点的口服小分子抑制剂, 于2012年被FDA批准用于晚期甲状腺髓样癌的治疗. 一项II期临床研究显示, Cabozantinib治疗HCC患者12 wk DCR, 即部分缓解(partial response, PR)和疾病稳定(stable disease, SD)分别为66%和73%, 中位PFS为2.5(95%CI: 1.3-6.8)mo, 而安慰剂组为1.4(95%CI: 1.3-4.2)mo, 两者之间有显著差异; 同时中位OS可达11.5(95%CI: 7.3-15.6)mo. 由此可知, Cabozantinib对HCC患者具有较好的临床效果, 可以通过调整药物剂量预防

不良反应的发生^[43]。鉴于其较好的临床效果, 由此开展了一项III期临床试验(NCT01908426), 针对系统化疗或索拉非尼治疗失败的HCC患者, 观察Cabozantinib的临床效果, 结果有待公布。

2.4 MEK/ERK抑制剂 RAS/RAF/MEK/ERK信号通路在肿瘤发生发展的过程中发挥着至关重要的作用, 特别是该通路可以参与到肿瘤血管生成的过程中。由此, MEK抑制剂通过抑制MEK1和(或)MEK2的表达, 从而发挥抗HCC作用。目前进入临床试验的药物主要有Selumetinib、Refametinib、Trametinib、Pimasertib等^[44]。其中, Selumetinib是口服小分子MEK1/2抑制剂, 其II期临床研究显示, 在19例晚期HCC患者中, 予以Selumetinib治疗后, 患者生存获益并不显著, 中位TTP仅为8 wk, 由此认为Selumetinib单一用药可能得不到较好的抗肿瘤效果。进而又开展了一项与Sorafenib联合治疗晚期HCC患者的临床试验, Ib期结果显示, 联合Sorafenib治疗抗肿瘤效果显著且副作用可接受, 可以开展进一步的试验研究^[45](表2)。

3 免疫靶向治疗

肿瘤的免疫治疗是肿瘤治疗史上的重大突破, 已引起了广大科学工作者的浓厚兴趣, 同时在该领域获得了令人震惊的结果。目前免疫疗法主要包括细胞免疫疗法如CAR-T细胞和免疫检查点抑制剂如PD1/PDL1、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)^[46], 其中CAR-T细胞在血液肿瘤细胞中表现出显著的临床效果, 而在实体瘤中的研究的效果并不显著, 其研究仍在进行中; 免疫检查点抑制剂则在HCC治疗中取得了较好的成果, 如Nivolumab、Pembrolizumab、Tremelimumab、Ipilimumab等^[4]。

3.1 Nivolumab(Opdivo, 纳武单抗) Nivolumab是PD1抑制剂, 目前已被FDA批准用于黑色素瘤和肺癌。一项Nivolumab治疗晚期HCC的多中心I/II期临床试验研究(CheckMate 040), 病例来自15个国家46家医疗机构共262例HCC患者, I期试验(48例)结果显示Nivolumab(3mg/kg)治疗相关的严重不良反应的发生率为25%, 其中6%与治疗相关, 说明Nivolumab的安全性良好可用于后续试验。II期临床试验研究显示, Nivolumab的DCR为64%(58/71), 6 mo和9 mo的OS所占比例分别为83%(18/88)和74%(67/79); 不良反应发生率(6%), 主要为皮疹、瘙痒, 肝功转氨酶异常, 脂肪酶、淀粉酶升高^[47]。由此可知, Nivolumab用于治疗晚期HCC具有较好的临床效果和安全性, 需要III期临床试验进一步证实疗效。

3.2 曲美母单抗(Tremelimumab) Tremelimumab是

CTLA-4全人源化单克隆抗体, 其作用靶点是CTLA-4。一项Tremelimumab治疗Sorafenib等系统治疗失败的HCV相关HCC患者的II期临床试验, 此研究共纳入21例患者, 研究结果显示DCR为76.4%, 中位OS为8.2 mo, 中位TTP为6.48 mo; 不良反应发生率低, 主要见于皮疹、乏力、纳差, 肝功能转氨酶升高、低钠血症等; 同时, 可以抑制HCV复制, 且具有时间依赖性^[48]。另一项Tremelimumab联合射频治疗晚期HCC患者的II期临床试验显示, 6 mo和12 mo无肿瘤进展时间所占比例为57.1%和33.1%, 中位TTP为7.4 mo, 中位OS为12.3 mo^[49]。由此认为, Tremelimumab联合射频为晚期HCC的治疗提供了新的治疗方案, 进一步提示Tremelimumab具有较好的抗肿瘤效果和安全性, 但仍需要III期临床试验进一步证实疗效。

4 结论

肝细胞癌显著的全球疾病负担和缺乏有效治疗方案的事实问题, 极大地促进和推动了HCC发病机制和治疗等多方面研究的步伐。自SHARP和Oriental研究数据发布以来, 有关分子靶向新药治疗HCC的临床试验研究方兴未艾。2018年由欧洲肝脏研究学会(EASL)和欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)颁布的最新HCC指南中指出Sorafenib仍然是HCC全身治疗标准的一线药物, 同时推荐Regorafenib为HCC全身治疗的二线药物, 以及若Lenvatinib获得批准亦可推荐为一线药物^[2]。据最新消息, FDA已于2018-08-16批准Lenvatinib(商品名Lenvima)用于不可手术切除的HCC一线治疗。但是, 近十年来众多的抗HCC的分子靶向药物仅有Sorafenib、Regorafenib和Lenvatinib获批, 而其他药物并未能使HCC患者生存获益。由此可知, 目前抗HCC的分子靶向药物的研究仍存在诸多问题。

首先, HCC的发生发展是一个极其复杂的过程, 需要通过激活多种信号传导通路和生长因子等方式促进HCC的发生发展, 目前其发病机制尚不完全明确。特别是靶向治疗需要明确肿瘤发生的主要驱动因子及涉及的主要信号通路, 这对于HCC而言仍面临巨大挑战。其次, HCC是一种富血管肿瘤, 多数研究主要以阻断肿瘤新生血管的生成作为晚期HCC患者治疗的靶点, 且多种针对HCC的多靶向药物正在研发, 但肿瘤的形成都存在多个基因异常, 仅仅阻断单个或特定几个信号传导通路也许远远不够, 只能短期缓解肿瘤的发展, 并不能达到HCC完全治愈。第三, HCC肿瘤异质性、细胞变异的不确定性及肿瘤逃逸限制了高效靶点的选择以及高选择性的靶向治疗, 探索HCC的精准分子靶向治疗可能比预想的要复杂。最后, 寻找有效的预测HCC分子靶向

药物治疗效果的分子生物学标志仍是难点. 只有继续探索和寻找有效的分子生物学标志, 才能做到有的放矢, 真正地达到HCC精准靶向治疗和个体化治疗的目的. 目前, HCC患者的治疗给我们带来了独特且棘手的临床挑战, 但是随着我们对HCC生物学特性的日益探索 and 了解, 以及分子靶向药物临床试验的积累, 同时从其他实体瘤的分子靶向治疗中吸取经验教训, 在不久的将来HCC分子靶向治疗一定会有所突破.

5 参考文献

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236 [PMID: 29628281 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019]
- Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Divella R, Ferraro E, Mazzocca A, De Rose F, Filippelli G, Abbate I, Brandi M. Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial. *Future Oncol* 2015; 11: 1863-1880 [PMID: 26161924 DOI: 10.2217/fon.15.85]
- Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, Finn RS. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 408-424 [PMID: 26054909 DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.103]
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16018 [PMID: 27158749 DOI: 10.1038/nrdp.2016.18]
- Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388: 518-529 [PMID: 26853587 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01088-0]
- Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2310-2318 [PMID: 23388504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791]
- Totoki Y, Tatsuno K, Covington KR, Ueda H, Creighton CJ, Kato M, Tsuji S, Donehower LA, Slagle BL, Nakamura H, Yamamoto S, Shinbrot E, Hama N, Lehmkühl M, Hosoda F, Arai Y, Walker K, Dahdouli M, Gotoh K, Nagae G, Gingras MC, Muzny DM, Ojima H, Shimada K, Midorikawa Y, Goss JA, Cotton R, Hayashi A, Shibahara J, Ishikawa S, Guiteau J, Tanaka M, Urushidate T, Ohashi S, Okada N, Doddapaneni H, Wang M, Zhu Y, Dinh H, Okusaka T, Kokudo N, Kosuge T, Takayama T, Fukayama M, Gibbs RA, Wheeler DA, Aburatani H, Shibata T. Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes. *Nat Genet* 2014; 46: 1267-1273 [PMID: 25362482 DOI: 10.1038/ng.3126]
- Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Solé M, Thung S, Moyano S, Toffanin S, Minguez B, Cabellos L, Peix J, Schwartz M, Mazzaferro V, Bruix J, Llovet JM. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010; 52: 550-559 [PMID: 20206398 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.015]
- Engl T, Rutz J, Maxeiner S, Juengel E, Roos F, Khoder W, Bechstein WO, Nelson K, Tsaur I, Haferkamp A, Blaheta RA. mTOR inhibition reduces growth and adhesion of hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7064-7071 [PMID: 28901501 DOI: 10.3892/mmr.2017.7401]
- Newell P, Toffanin S, Villanueva A, Chiang DY, Minguez B, Cabellos L, Savic R, Hoshida Y, Lim KH, Melgar-Lesmes P, Yea S, Peix J, Deniz K, Fiel MI, Thung S, Alsinet C, Tovar V, Mazzaferro V, Bruix J, Roayaie S, Schwartz M, Friedman SL, Llovet JM. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J Hepatol* 2009; 51: 725-733 [PMID: 19665249 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.028]
- Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, Meiller C, Shinde J, Soysouvanh F, Calatayud AL, Pinyol R, Pelletier L, Balabaud C, Laurent A, Blanc JF, Mazzaferro V, Calvo F, Villanueva A, Nault JC, Bioulac-Sage P, Stratton MR, Llovet JM, Zucman-Rossi J. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-511 [PMID: 25822088 DOI: 10.1038/ng.3252]
- Amaddeo G, Cao Q, Ladeiro Y, Imbeaud S, Nault JC, Jaoui D, Gaston Mathe Y, Laurent C, Laurent A, Bioulac-Sage P, Calderaro J, Zucman-Rossi J. Integration of tumour and viral genomic characterizations in HBV-related hepatocellular carcinomas. *Gut* 2015; 64: 820-829 [PMID: 25021421 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306228]
- Ahn SM, Jang SJ, Shim JH, Kim D, Hong SM, Sung CO, Baek D, Haq F, Ansari AA, Lee SY, Chun SM, Choi S, Choi HJ, Kim J, Kim S, Hwang S, Lee YJ, Lee JE, Jung WR, Jang HY, Yang E, Sung WK, Lee NP, Mao M, Lee C, Zucman-Rossi J, Yu E, Lee HC, Kong G. Genomic portrait of resectable hepatocellular carcinomas: implications of RB1 and FGF19 aberrations for patient stratification. *Hepatology* 2014; 60: 1972-1982 [PMID: 24798001 DOI: 10.1002/hep.27198]
- Dashzeveg N, Yoshida K. Cell death decision by p53 via control of the mitochondrial membrane. *Cancer Lett* 2015; 367: 108-112 [PMID: 26231733 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.019]
- Audard V, Grimmer G, Elie C, Radenen B, Audebourg A, Letourneur F, Soubrane O, Vacher-Lavenu MC, Perret C, Cavard C, Terris B. Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying beta-catenin mutations. *J Pathol* 2007; 212: 345-352 [PMID: 17487939 DOI: 10.1002/path.2169]
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, Poon RT, Han KH, Tak WY, Lee HC, Song T, Roayaie S, Bolondi L, Lee KS, Makuuchi M, Souza F, Berre MA, Meinhardt G, Llovet JM; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1344-1354 [PMID: 26361969 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00198-9]
- Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:

- 3960-3967 [PMID: 21911714 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1021]
- 22 Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559-566 [PMID: 25547503 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746]
- 23 Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, Leung T, Gansukh B, Saltz LB. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2154-2160 [PMID: 21081728 DOI: 10.1001/jama.2010.1672]
- 24 Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56-66 [PMID: 27932229 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9]
- 25 Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017; 52: 512-519 [PMID: 27704266 DOI: 10.1007/s00535-016-1263-4]
- 26 Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-1173 [PMID: 29433850 DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1]
- 27 Roviello G, Ravelli A, Polom K, Petrioli R, Marano L, Marrelli D, Roviello F, Generali D. Apatinib: A novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer. *Cancer Lett* 2016; 372: 187-191 [PMID: 26797419 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.014]
- 28 Qin SK. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A phase II randomized, open-label trial. *Asco Meeting Abstr* 2014; 32: 4019
- 29 Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzaone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-4075 [PMID: 24081937 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372]
- 30 Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, Philip PA, Hsu CH, Hu TH, Heo J, Xu J, Lu L, Chao Y, Boucher E, Han KH, Paik SW, Robles-Aviña J, Kudo M, Yan L, Sobhonslidsuk A, Komov D, Decaens T, Tak WY, Jeng LB, Liu D, Ezzeddine R, Walters I, Cheng AL. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517-3524 [PMID: 23980084 DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4410]
- 31 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
- 32 Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RT, Blanc JF, Yan L, Yang J, Lu L, Tak WY, Yu X, Lee JH, Lin SM, Wu C, Tanwandee T, Shao G, Walters IB, Dela Cruz C, Poulart V, Wang JH. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatology* 2014; 60: 1697-1707 [PMID: 24996197 DOI: 10.1002/hep.27290]
- 33 Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 859-870 [PMID: 26095784 DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00050-9]
- 34 Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *Eur J Cancer* 2017; 81: 17-25 [PMID: 28591675 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.001]
- 35 Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, Jors KR, Fuchs CS, Iafrate AJ, Borger DR, Ryan DP. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5094-5102 [PMID: 21538343 DOI: 10.1002/cncr.26165]
- 36 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 37 Koeberle D, Dufour JF, Demeter G, Li Q, Ribi K, Samaras P, Saletti P, Roth AD, Horber D, Buehlmann M, Wagner AD, Montemurro M, Lakatos G, Feilchenfeldt J, Peck-Radosavljevic M, Rauch D, Tschanz B, Bodoky G; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29). *Ann Oncol* 2016; 27: 856-861 [PMID: 26884590 DOI: 10.1093/annonc/mdw054]
- 38 Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Roudot-Thoraval F, Laurent A, Zafrani ES, Mallat A, Duvoux C. Phase II study of sirolimus in treatment-naïve patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 610-616 [PMID: 22459565 DOI: 10.1016/j.dld.2012.02.005]
- 39 Yeo W, Chan SL, Mo FK, Chu CM, Hui JW, Tong JH, Chan AW, Koh J, Hui EP, Loong H, Lee K, Li L, Ma B, To KF, Yu SC. Phase I/II study of temsirolimus for patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)- a correlative study to explore potential biomarkers for response. *BMC Cancer* 2015; 15: 395 [PMID: 25962426 DOI: 10.1186/s12885-015-1334-6]
- 40 Bouattour M, Raymond E, Qin S, Cheng AL, Stammberger U, Locatelli G, Faivre S. Recent developments of c-Met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67: 1132-1149 [PMID: 28862760 DOI: 10.1002/hep.29496]

- 41 Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63 [PMID: 23182627 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70490-4]
- 42 Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, Rota Caremoli E, Porta C, Daniele B, Bolondi L, Mazzaferro V, Harris W, Damjanov N, Pastorelli D, Reig M, Knox J, Negri F, Trojan J, López López C, Personeni N, Decaens T, Dupuy M, Sieghart W, Abbadessa G, Schwartz B, Lamar M, Goldberg T, Shuster D, Santoro A, Bruix J. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 682-693 [PMID: 29625879 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30146-3]
- 43 Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braith F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017; 28: 528-534 [PMID: 28426123 DOI: 10.1093/annonc/mdw651]
- 44 O'Neil BH, Goff LW, Kauh JS, Strosberg JR, Bekaii-Saab TS, Lee RM, Kazi A, Moore DT, Learoyd M, Lush RM, Sebt SM, Sullivan DM. Phase II study of the mitogen-activated protein kinase 1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2350-2356 [PMID: 21519015 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.9432]
- 45 Tai WM, Yong WP, Lim C, Low LS, Tham CK, Koh TS, Ng QS, Wang WW, Wang LZ, Hartano S, Thng CH, Huynh H, Lim KT, Toh HC, Goh BC, Choo SP. A phase Ib study of selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2016; 27: 2210-2215 [PMID: 27681866 DOI: 10.1093/annonc/mdw415]
- 46 Kelly PN. The Cancer Immunotherapy Revolution. *Science* 2018; 359: 1344-1345 [PMID: 29567702 DOI: 10.1126/science.359.6382.1344]
- 47 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017; 389: 2492-2502 [PMID: 28434648 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2]
- 48 Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81-88 [PMID: 23466307 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.022]
- 49 Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 545-551 [PMID: 27816492 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029]
- 50 Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, Kudo M, Kang YK, Chen PJ, Toh HC, Gorbunova V, Eskens FA, Qian J, McKee MD, Ricker JL, Carlson DM, El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 172-179 [PMID: 25488963 DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298]
- 51 Singh RP, Patel B, Kallender H, Ottesen LH, Adams LM, Cox DS. Population pharmacokinetics modeling and analysis of foretinib in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 1184-1192 [PMID: 25998042 DOI: 10.1002/jcph.546]
- 52 Lim HY, Heo J, Choi HJ, Lin CY, Yoon JH, Hsu C, Rau KM, Poon RT, Yeo W, Park JW, Tay MH, Hsieh WS, Kappeler C, Rajagopalan P, Krissel H, Jeffers M, Yen CJ, Tak WY. A phase II study of the efficacy and safety of the combination therapy of the MEK inhibitor refametinib (BAY 86-9766) plus sorafenib for Asian patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5976-5985 [PMID: 25294897 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3445]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜, 扬州大学护理学院 江苏省扬州市 225009

王茜, 扬州大学本科生, 主要研究方向为肠道急慢性炎症的机制与护理.

作者贡献分布: 本文综述由王茜、谢亚伦及吴夏鑫完成; 田如、高琳及吴金凤做文献收集; 曹超宇与邱杰分析临床现状及健康管理模式; 张瑜审校.

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金, No. SBK2016042446; 江苏省大学生科创一般项目, No. 201711117051Y; 全国高等医学教育学会护理教育分会青年项目, No. GJHLQ160014.

通讯作者: 张瑜, 副教授, 225009, 江苏省扬州市邗江区江阳中路136号, 扬州大学护理学院基础护理教研室, 扬州大学老年病防治重点实验室. yizhangyu@yzu.edu.cn

收稿日期: 2018-9-26

修回日期: 2018-10-30

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2018-12-08

Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome

Qian Wang, Ya-Lun Xie, Xia-Xin Wu, Ru Tian, Lin Gao, Jin-Feng Wu, Chao-Yu Cao, Jie Qiu, Yu Zhang

Qian Wang, Ya-Lun Xie, Xia-Xin Wu, Ru Tian, Lin Gao, Jin-Feng Wu, Chao-Yu Cao, Jie Qiu, Yu Zhang, School of Nursing, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China

Supported by: Jiangsu Science Foundation Youth Fund, No. SBK2016042446; General Project of Science and Innovation for Jiangsu University Students, No. 201711117051Y; National Nursing Association of Higher Medical Education Society Youth Project, No. GJHLQ160014.

Corresponding author to: Yu Zhang, Associate Professor, Key Laboratory for Prevention and Treatment of Geriatric Disease, Fundamental Nursing office, School of Nursing, Yangzhou University, 136 Jiangyang Middle Road, Hanjiang District, Yangzhou 225009, Jiangsu Province, China. yizhangyu@yzu.edu.cn

Received: 2018-9-26

Revised: 2018-10-30

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2018-12-08

Abstract

Dietary management plays an important role in the management of symptoms in patients with irritable bowel syndrome (IBS). Currently, it has become an effective method for the treatment and care of IBS and has attracted much attention. Limited intake of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols (FODMAPs) is a new type of diet management method, and it can improve the gastrointestinal symptoms and quality of life in IBS patients. This paper reviews the improvement of symptoms, quality of life, and intestinal flora in patients who receive a low FODMAP diet for health management, and proposes a new scheme in comparison with traditional diet management.

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

Key Words: Irritable bowel syndrome; Low-fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; Health management

Wang Q, Xie YL, Wu XX, Tian R, Gao L, Wu JF, Cao CY, Qiu J, Zhang Y. Application of low-FODMAP diet in health management of irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(34): 2018-2022

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2018.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2018>

摘要

饮食管理在肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的症状控制中发挥着重要作用, 目前成为IBS治疗和护理的有效方法并备受关注. 限制摄入可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable

oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)是一种新型的饮食管理方法,它可以有效改善IBS胃肠道不良反应症状以及提高生活质量. 本文就低FODMAPs饮食在IBS健康管理中对患者症状、生活质量以及肠道菌群的改善做一综述,对比传统饮食管理提出新方案.

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

关键词: 肠易激综合征; 低含量的可发酵短链碳水化合物; 健康管理

核心提要: 本文在总结肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)传统饮食管理模式给患者带来低耐受量、低依从性的基础上提出低低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食及其临床应用优势. 详细综述了低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的巨大应用价值和广阔发展前景. 为IBS构建低FODMAPs临床饮食管理新模式提供参考.

王茜, 谢亚伦, 吴夏鑫, 田如, 高琳, 吴金凤, 曹超宇, 邱杰, 张瑜. Low-FODMAPs diet在肠易激综合征健康管理中的应用. 世界华人消化杂志 2018; 26(34): 2018-2022

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i34/2018.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i34.2018>

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种常见的功能性胃肠病^[1,2], 目前发病率较高, 容易复发, 严重影响患者生活质量, 暂无有效的根治方法, 以症状控制为主. 多年来, 饮食管理成为常用的症状控制方法, 然而, 人们逐渐发现传统的饮食管理给患者带来许多不利影响, 例如大规模控制患者食物摄入种类所带来的营养失调及轮回饮食治疗而导致的患者接受度低^[3-5]. 因此, 新兴饮食管理逐渐出现并且其优越性日渐突出, 尤其是低量的可发酵短链碳水化合物低聚糖、二糖、单糖、多元醇(fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols, FODMAPs)饮食在IBS的治疗和管理中重要地位日渐凸显. 本文就低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的应用做一综述.

1 低FODMAPs饮食的概述

Low-FODMAPs 饮食指的是限制摄入含有可发酵的低聚糖、二糖、单糖、多元醇的食物^[6,7]. FODMAPs是指可加剧功能性胃肠病症状的短链可发酵的碳水化合物. 它主要包括寡糖、双糖、单糖和多元醇, 不包括大

部分多糖, 如淀粉和纤维素^[6]. 该类物质在大多数食物中都存在, 例如水果、蔬菜(尤其是洋葱和大蒜)、牛奶(乳糖)、蜂蜜(果糖过量的葡萄糖)、小麦和黑麦(主要包含果聚糖的低聚糖)、豆类[半乳糖-低聚糖(galactooligosaccharides, GOS)], 以及核果和一些人工甜味剂(多元醇)^[8]. 它有三个主要的特点: (1)难以在小肠内消化或被吸收; (2)由于体积小而具有渗透性; (3)因为碳水化合物链长而在肠道内快速发酵^[8]. 因此要想采取低FODMAPs饮食疗法, 就要去除或尽量减少食物中的易发酵的短链碳水化合物.

2 低FODMAPs饮食的作用

2.1 低FODMAPs饮食对IBS症状的影响 近年来, 研究者发现低FODMAPs饮食对IBS的临床症状有明显的改善作用, 并且对各种类型IBS都有一定的效果. 研究者^[9-12]设计了随机对照试验, 他们对比了普通饮食和低FODMAPs饮食对于IBS症状的影响. 在2 d到6 wk不等的干预下, 有大约70%的试验组患者改善了腹痛, 腹胀等胃肠道症状, 并且应用低FODMAPs饮食疗法的患者对于症状改善的满意度也较高, 部分患者主观感觉粪便黏液减少. 一项采用了网络健康监测方法的研究证明^[13], 腹泻型IBS患者的症状以及生命质量在应用低FODMAPs饮食后, 有明显改善. 另外还有研究表明^[14], 限制果糖饮食可以缓解IBS症状, 实验设计了对照组, 分别给予受试者葡萄糖与果糖各40 g, 结果显示摄入果糖者肠道内水份增加并伴有呼吸氢和结肠气体的明显增加, 这会导致受试者IBS的症状加重. IBS患者消化道常见内分泌细胞异常, 在低FODMAPs饮食治疗下, 这种异常会逐渐恢复至正常水平. 短链可发酵碳水化合物的饮食限制[低发酵低聚糖、双糖、单糖和多酚(FODMAPs)的饮食]在临床中已有越来越多的应用. 结合有益的临床影响, 最近的研究^[15]也表明低FODMAPs饮食导致了微生物组和代谢组的深刻变化, 但其持续时间和临床相关性尚不清楚. 综上所述, 低FODMAPs饮食可以改善IBS症状, 减轻腹痛与腹胀.

2.2 低FODMAPs饮食对IBS生活质量的影响 FODMAPs代表可发酵的低聚糖、双糖、单糖和多元醇等, 其广泛存在于谷物、水果、蔬菜、奶制品、饮料和其他加工食品中^[8]. 因此过度地强调低FODMAPs饮食不仅易使患者产生心理压力和经济压力, 也可能出现由于饮食限制而导致的营养不良等问题, 对患者的生活质量产生一定的负面影响. 采取低FODMAPs饮食比普通饮食花费多, 饮食开销的增大会使患者减少其它方面的花销, 从而导致生活质量的下降^[16]. 饮食改变可能有社会心理学风险, 包括对社交人士和经常在外就餐人群造成

困扰, 以及产生健康食品强迫症^[17], 影响生活质量. 但低FODMAPs饮食对生活质量并不是单方面地产生负面影响, 而是利弊同时存在. 有研究通过比较低FODMAPs饮食和常规饮食对IBS患者生活质量的不同干预效果, 发现低FODMAPs饮食可改善患者的生活质量总分, 其效果在焦虑不安、生理功能和总体健康方面尤为突出^[18]. 综上所述, 低FODMAPs饮食对IBS的生活质量同时存在正面和负面影响. 所以, 采取恰当量的低FODMAPs饮食加上正确的心理辅导可能更加有利于提高患者的生活质量.

2.3 低FODMAPs饮食对IBS肠道菌群的影响 FODMAPs中含有多种益生元类物质, 可以促进肠道内双歧杆菌等益生菌的生长. 这些益生菌对人类来讲主要是乳酸杆菌、双歧杆菌、放线菌、酵母菌等. 它们可以酸化肠腔, 改善发酵过程, 减少气体的产生, 避免腹痛、腹胀; 改善局部应激, 免疫调节以及降低内脏高敏感性等; 还可以改善机体内的微生态平衡并发挥有益作用, 补充的益生菌与肠黏膜上皮结合, 抑制有害菌附着与繁殖, 从而改善肠黏膜的功能, 在许多胃肠道疾病中起到关键作用^[19]. IBS患者存在小肠细菌过度生长(small intestinal bacteria overgrowth, SIBO)^[20]和肠道菌群异常, 主要表现为乳酸杆菌、双歧杆菌的减少. 肠道菌群异常由慢性炎症应激、细菌发酵产气等机制引起, 可产生肠道动力异常、内脏敏感性增高、肠道运动感觉功能和通透性的改变以及精神症状异常等症状, 从而诱发或加重IBS患者的症状^[21]. 而益生菌的生长恰可以有效地控制肠道菌群异常的发生. 研究发现^[12], 在进行了4 wk低FODMAPs饮食后, 与正常饮食组相比, IBS患者肠道菌群总数无明显变化, 但肠道内双歧杆菌浓度和比例有所下降. Halmos等^[22]的研究发现, 在进行3 wk的低FODMAPs饮食后, 相比于澳大利亚式饮食组(高FODMAPs饮食), 双歧杆菌数量并没有明显减少, 但低FODMAPs饮食组患者的粪便pH值显著升高, 且肠道产丁酸梭菌亚群XI V a显著减少, 丁酸梭菌作为调整肠道功能的代表性菌之一, 具有促进有益菌生长和繁殖、抑制有害菌生长、降低肠道内pH值的特点^[23]. 因此, 丁酸梭菌的减少和肠道内pH的升高可能负以带来潜在的面影响. 综上所述, 低FODMAPs饮食对肠道菌群尤其是益生菌有一定影响, 但目前对于低FODMAPs饮食的长期效果和安全性尚不明确, 且长期的低FODMAPs饮食是否营养状况下降、菌群严重失调及不良后果, 有待进一步研究.

3 低FODMAPs饮食在IBS健康管理中的应用

3.1 低FODMAPs饮食的评估 半定量食物频率调查表(food-frequency questionnaire, FFQ)可以用于评估广泛的

营养, 包括新的碳水化合物、FODMAPs和glycemic指数^[24]. 这为饮食研究提供了一个有用的工具, 特别是在胃肠疾病领域, 因此, 我们在应用低FODMAPs饮食时, 可以采用该量表对食物进行营养评估, 以筛选出最优的低FODMAPs饮食. 酶水解方法也已经广泛地被其他研究者用于评估FODMAPs的食品含量并符合国际分析标准. 不同的分析方法中还包括使用高效液相色谱法, 然而, 高效液相色谱技术在技术上可能更具挑战性, 并不能准确地识别出果实的总量^[25]. 首先我们需要了解各类食物的FODMAPs含量: (1)肉类: 属于低FODMAPs食物 (2)水果和蔬菜: 大部分水果都含有果糖, 且葡萄糖含量更多. 但香蕉中只检测到低浓度的低聚果糖. 番茄虽然含有FODMAPs, 但其中果糖含量少. 总的来说, 这两者比其他分析水果中发现的葡萄糖和果糖含量少. 所有评估的蔬菜都有FODMAPs含量, 但浓度很低. (3)奶和奶制品: 乳糖在黄油和奶酪制品中多见. 其中Lactaid2%低脂牛奶乳糖含量少. (4)饮料: 大部分饮料都含有果糖和果糖低聚糖, 且果糖含量高. (5)零食和杂项: 所有的零食(椒盐卷饼、薯片、薯条)都含有过量的果糖. 无谷蛋白烘焙食品FODMAPs含量高. Inulin-FOS的果糖低聚糖含量很高. 相比之下, maltodextrin只检测到少量的葡萄糖^[25].

3.2 低FODMAPs饮食的干预模式 低FODMAPs饮食包括三个阶段: FODMAPs限制; FODMAPs恢复; FODMAPs个性化^[26].

第一个阶段要确认临床诊断、评估综合症状和饮食状况. 对FODMAPs进行详细描述以及告知患者其诱发病状的机制. 具体步骤主要是完全限制高FODMAPs食物的摄入, 大约需要2-8 wk的时间. 通过一段时间的观察来证实患者通过低FODMAPs饮食疗法, 有缓解症状的可能性. 一般2 d后, 患者的临床症状就会有所改善, 1-2 wk便可达到预期效果^[27]. 第二个阶段是要重新评估症状和饮食情况, 如果成功地减少了IBS症状, 则循序渐进引入含有FODMAPs的食物, 但是必须要在症状已经被控制的基础上, 且有医生或营养师的密切指导与监督, 还要保证营养均衡. 这个阶段是为了找出可以导致症状产生的食物和维持症状缓解的食物, 并且由于放宽了食物的限制, 患者的依从性也能相应提升, 配合度与满意度的提升也有助于治疗的进一步进行. 第三个阶段是依据患者自身的状况, 设计个性化饮食方案. 由于每个人对FODMAPs量的耐受程度不一样, 中西方之间, 种族之间, 地区之间差异也较大, 需要根据个体差异, 制定最优化的饮食方案. 在此以后, 患者可以解除一些饮食限制, 并允许更多样化的饮食摄入.

低FODMAPs饮食方案是要找到每组食物群中的低

FODMAPs部分, 还要了解哪些属于高FODMAPs食物, 这样才能给予患者有效的饮食指导. 尽可能详细列出一些食物种类, 让患者有清晰的认知, 以免由于缺乏相关知识, 影响疗效. 除此以外, 还可以采取一些辅助方法, 例如使用乳糖分解食物中的酵素, 或减少食用直接含乳糖成分的食物, 因为乳糖不耐受是诱发和加剧IBS症状的原因之一^[28]. 与此同时食用一些含葡萄糖和过量游离果糖的食物可以缓解胃肠道症状^[29]. 还有研究提出可以将食物交换份法的原理与低FODMAPs相结合来制定食谱^[18]. 研究人员需要根据患者的年龄、劳动分级、体型来确定患者每日能量需要量. 患者还要摄取适量膳食纤维, 烹调时尽量避免油炸, 凉拌和熏烤, 尽量少食用一些不耐受的食物. 因为对于食物中FODMAPs成分的探讨仍然不完善, 所以在使用低FODMAPs饮食疗法时要注意在胃肠营养师的指导下, 这可以使患者在科学可靠的指导下开展低FODMAPs饮食疗法^[30]. 由于饮食需要积极的患者参与, 患者必须对饮食变化有一定的兴趣, 并且能够理解饮食的基本原理并遵循指导. 应用网络和App, 例如“the Monash University Low-FODMAPs Diet App”, 它们有望发展为一种新型便利的低FODMAPs饮食管理模式^[8].

3.3 低FODMAPs的饮食指导 指导患者遵循低FODMAPs饮食, 需要医护人员掌握关于食物FODMAPs含量的知识. FODMAPs内容指南来源于科学验证和出版的相关刊物, 还有食品销售点的成分表^[25]. 在经过FODMAPs饮食评估后, 我们可以辨别出高FODMAPs食物与低FODMAPs食物, 可以据此指导患者的饮食.

与传统的烹饪方法与饮食习惯相比较, 还应指导患者遵循(1)少食多餐; (2)食用时将食物削皮并切开; (3)彻底咀嚼食物; (4)多采用水煮的方法; (5)采取低脂饮食和减少辛辣食物, 如豆类, 洋葱, 咖啡和酒精等. 此外, 应避免含碳酸的饮料和含有多元醇的甜味剂, 且应在一天内均匀摄入纤维^[24].

4 结论

各种研究表明, 饮食管理能够有效便捷地改善IBS症状. 由于患者在传统饮食管理中缺乏高度依从性, 所以治疗效果不佳. 而低FODMAPs饮食作为一种新兴的饮食管理模式, 且各种临床研究证实它可以改善多数IBS患者的症状, 对患者的生活质量和肠道菌群都有一定影响, 有进一步探究的价值. 合理控制FODMAPs的摄入有望在临床中更多应用, 成为健康管理中的新方法. 由于大部分研究证实的都是该疗法的短期疗效, 对于其长期有效性和安全性仍不明确, 且其作用效果以及影响存在个体差异, 长期限制FODMAPs的摄入是否会影响人体的

营养均衡状况或导致其他不良后果也尚无明确定论, 所以该方法在健康管理中的应用仍需进一步的探究.

5 参考文献

- 寇会玲, 宗立永, 孙元熙. 肠易激综合征流行病学与发病机制研究新进展. 医学理论与实践 2015; 28: 2448-2449 [DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2015.18.012]
- 冯文林, 伍海涛, 洪睦铿, 陈诗成. 中国国内肠易激综合征流行病学调查研究的现状. 浙江中医药大学学报 2017; 41: 685-687 [DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2017.08.012]
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459-1464 [PMID: 15361495 DOI: 10.1136/gut.2003.037697]
- 吕晶, 王怡. 饮食指导对肠易激综合征中食物不耐受的影响84例分析. 中国误诊学杂志 2007; 7: 6624-6625 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2007.27.148]
- 叶世泰. 食物变态反应. 中华消化杂志 1995; 15: 255-285
- Irritable Bowel Syndrome in Adults: Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome in Primary Care [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK), 2008 [PMID: 21656972]
- Rao SS, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1256-1270 [PMID: 25903636 DOI: 10.1111/apt.13167]
- 刘阳, 朱叶珊, 陈彤君, 石志敏. 中医治疗便秘型肠易激综合征临床疗效观察. 中华中医药杂志 2010; 25: 1913-1915
- McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC; Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 260-274 [PMID: 22489905 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01242.x]
- Pedersen N, Andersen NN, Végh Z, Jensen L, Ankersen DV, Felding M, Simonsen MH, Burisch J, Munkholm P. Ehealth: low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16215-16226 [PMID: 25473176 DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16215]
- 王维达, 方秀才, 柯美云. 饮食在肠易激综合征症状发作和治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1531-1536 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i17.1531]
- Maudgal DP, Ang LT, Maxwell JD. Subclinical protein malnutrition in irritable bowel syndrome: assessment by retinol-binding protein (RBP) and thyroxine-binding prealbumin (TBPA). *Hum Nutr Clin Nutr* 1983; 37: 37-41 [PMID: 6404857]
- 常雄飞, 张声生. 低FODMAP饮食在肠易激综合征治疗中作用的研究进展. 胃肠病学 2016; 21:701-704 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2016.11.011]
- Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 165-174 [PMID: 19392860 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04018.x]
- 徐心田, 陆为民. 低FODMAPs饮食改善肠易激综合征症状对中医药治疗的启示. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2289-2295 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i25.2289]
- Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients* 2015; 7: 8020-8035 [PMID: 26393648 DOI: 10.3390/nu7095380]
- Koven NS, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:

- 385-394 [PMID: 25733839 DOI: 10.2147/NDT.S61665]
- 18 谷亚美. 肠易激综合征低FODMAPs饮食干预研究. 扬州大学, 2017
- 19 蒋烨, 刘俊, 任宏宇. 益生菌和胃肠道疾病. 世界华人消化杂志 2011; 19:1813-1818 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i17.1813]
- 20 Ghoshal UC, Kumar S, Mehrotra M, Lakshmi C, Misra A. Frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome and chronic non-specific diarrhea. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 40-46 [PMID: 20535325 DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.40]
- 21 舒小闯, 王少东, 汪芳裕. 肠易激综合征与肠道细菌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1808-1812 [DOI: 10.11569/wjcd.v19.i17.1808]
- 22 Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100 [PMID: 25016597 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307264]
- 23 唐昊, 韩奇鹏, 张佩华. 丁酸梭菌的研究与应用. 饲料博览 2018; 3: 8-12; 15
- 24 Barrett JS, Gibson PR. Development and validation of a comprehensive semi-quantitative food frequency questionnaire that includes FODMAP intake and glycemic index. *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 1469-1476 [PMID: 20869485 DOI: 10.1016/j.jada.2010.07.011]
- 25 Chumpitazi BP, Lim J, McMeans AR, Shulman RJ, Hamaker BR. Evaluation of FODMAP Carbohydrates Content in Selected Foods in the United States. *J Pediatr* 2018; 199: 252-255 [PMID: 29706489 DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.038]
- 26 Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MCE. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet* 2018; 31: 239-255 [PMID: 29336079 DOI: 10.1111/jhn.12530]
- 27 谢忱, 汤玉蓉, 林琳. 可酵解的低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食对肠易激综合征症状的影响及其机制. 中华消化杂志 2015; 35: 870 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.12.021]
- 28 吴高珏, 林琳. FODMAP饮食与肠道菌群失调在肠易激综合征中的作用研究进展. 中国临床研究 2016; 29:123 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.01.039]
- 29 Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 819-834 [PMID: 24830318 DOI: 10.1586/17474124.2014.917956]
- 30 Wong WM. Restriction of FODMAP in the management of bloating in irritable bowel syndrome. *Singapore Med J* 2016; 57: 476-484 [PMID: 27664186 DOI: 10.11622/smedj.2016152]

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》参考文献要求

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

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事业的发展和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>

<https://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>

<https://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: <https://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, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax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, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *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 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*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、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、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% CO₂应为50 mL/L CO₂; 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*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±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 of Medical 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致谢中. 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 , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 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: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

