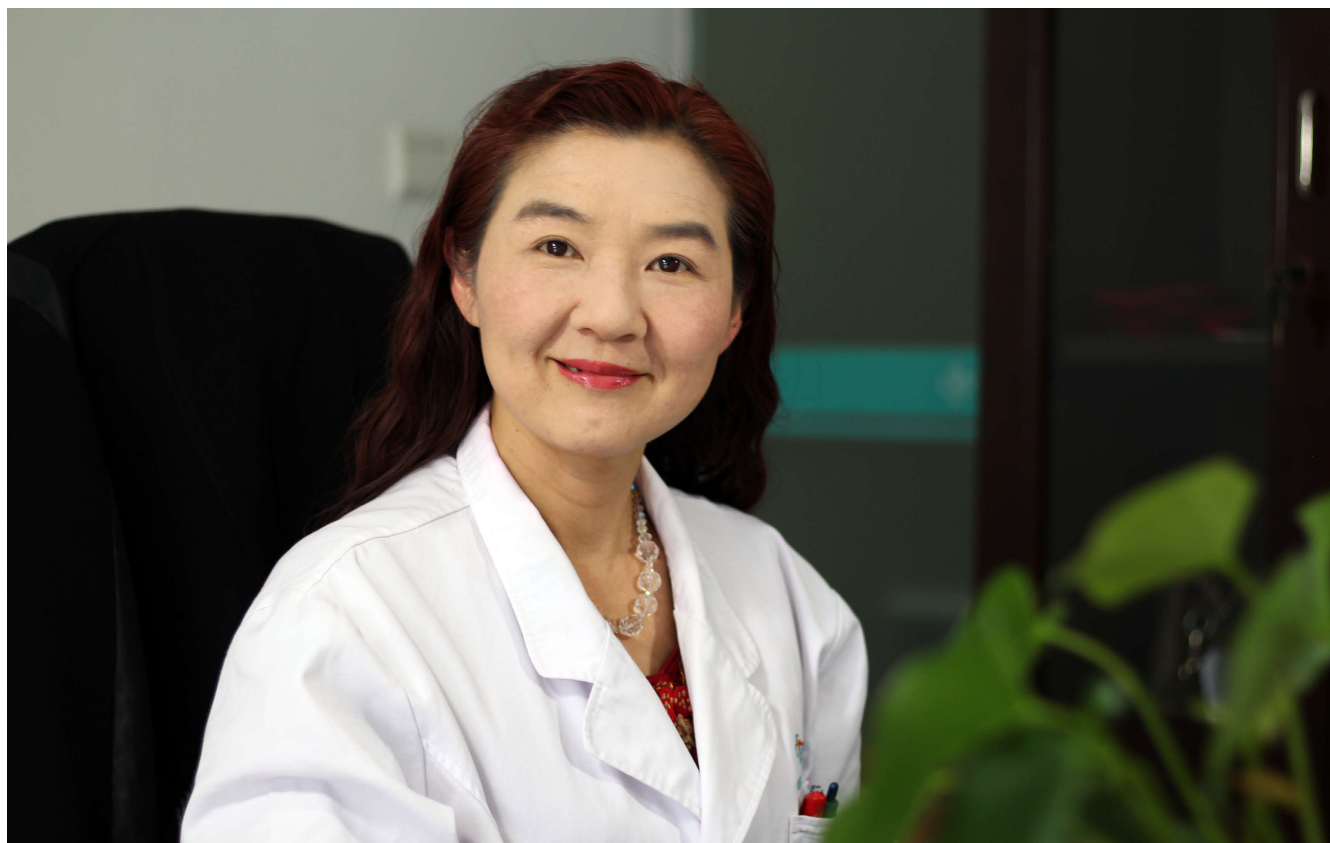


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 28 日 第 27 卷 第 4 期 (Volume 27 Number 4)



4/2019

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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

基础研究

- 220 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

- 228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

临床研究

- 238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

文献综述

- 245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

- 252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

- 260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 李英兰, 江勇

临床实践

- 267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

- 276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

- 282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

消 息

- 244 《世界华人消化杂志》参考文献要求
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准
266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

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

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

EDITORIAL

- 209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Zhang L, Zhang FK

BASIC RESEARCH

- 220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF

- 228 Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT

REVIEW

- 245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Zhen JH, Huang GR

- 252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Li KY, Liu G

- 260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

- 267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L

- 276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

- 282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Lu YM, Cheng P, Zhang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2019

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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 主任医师, 主要研究方向为肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗等.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2018-10-02

修回日期: 2018-11-01

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2019-02-28

Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Corresponding author: Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2018-10-02

Revised: 2018-11-01

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2019-02-28

Abstract

This paper reviews the recent advances in the assessment and treatment of chronic hepatitis B with regard to predicting inflammation and fibrosis with non-invasive biomarkers and transient elastography, clinical benefits of long-term nucleos(t)ide analog (NA) antiviral therapy, serological benefits (HBeAg and HBsAg loss) of concurrent or sequential NAs and pegylated interferon, as well as risk

factors for the development of hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues; Pegylated interferon; Hepatocellular carcinoma; Transient elastography

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 209-219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209>

摘要

应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以更加精准地评估慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的疾病严重程度, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期抗病毒治疗, 可以使患者临床获益, 选择合适的患者, 通过优化治疗方案, 诸如应用NA和聚乙二醇干扰素联合或序贯治疗, 可以提高HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 应用患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素、治疗应答情况和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以预测CHB患者发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理的重大挑战.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素; 肝细胞癌; 瞬时弹性成像

核心提要: 应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以准确评估慢性乙型肝炎患者的疾病严重程度, 确定抗病毒治疗的时机. 通过核苷(酸)类似物长期治疗, 可使患者临床获益, 联合应用聚乙二醇干扰素治疗, 有助于提高患者的血清学应答率.

张莉, 张福奎. 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 209-219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209>

0 引言

应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疾病严重程度进行准确评估, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义. 应用恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(Tenofovir, TDF)等核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生风险, 提高患者的生存率. 现对CHB的评估和治疗研究进展综述如下.

1 疾病严重程度评估

肝活检为评估肝病严重度的金标准, 然而, 其为有创性, 并且存在取样误差等局限性, 使其临床应用受到限制. 应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 准确评估CHB患者的肝脏炎症和纤维化严重程度, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义(表1).

血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平是最常用的肝脏炎症损伤标志物. 韩国一项研究对12486例CHB患者随访9年, 血清ALT水平与肝脏相关死亡率正相关, 男性和女性ALT水平用于预测肝脏相关死亡风险的最佳切点值分别为34 U/L和30 U/L^[1]. 我国一项研究联合应用定量抗-HBc和ALT水平, 对CHB患者显著肝脏炎症的诊断性能优于单用ALT水平^[2]. 然而, CHB患者的血清ALT水平与肝脏炎症坏死程度往往并不平行, 对评估肝脏炎症或纤维化具有局限性. 研究人员探讨采用血小板计数(platelet count, PLT)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、胆碱酯酶、球蛋白等其他肝功能指标或者联合病毒学指标, 建立预测模型, 对肝脏炎症或纤维化进行评估^[3-7].

对于HBV DNA $\geq 4 \log 10$ copies/mL、ALT水平轻度升高(40-80 IU/L)的CHB患者, 应用球蛋白-PLT模型预测显著肝纤维化的性能, 与FIB-4指数[基于ALT、天

冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、PLT和患者年龄]相当, 对肝硬化的预测性能优于FIB-4或AST/PLT比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)^[3]; 应用GGT/PLT比值, 用于预测CHB患者显著肝脏炎症的性能优于ALT、AST和GGT水平^[4]; 联合应用GGT/PLT比值和胆碱酯酶建立模型, 对CHB患者显著肝纤维化或肝硬化的预测性能优于GGT/PLT比值^[5]; 联合应用抗-HBc定量水平、PLT和白蛋白/球蛋白比值建立的预测模型, 可以准确评估CHB患者的显著肝纤维化^[6]; 应用抗-HBe、核心启动子-A1762T突变和PLT建立评分系统, 用于检出肝硬化的性能优于APRI或FIB-4指数^[7].

此外, 一些研究对新型血清标志物用于评估CHB肝纤维化分期的价值进行了探讨^[8-12]: 血清游离甲状腺素(free tetraiodothyronine, FT4)水平可以反映CHB患者的肝纤维化分期, 应用FT4、PLT、胆碱酯酶、GGT和年龄建立的模型, 可以预测显著肝纤维化及肝硬化^[8]; 血清多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白(wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein, WFA+ -M2BP)水平与瞬时弹性成像检测的肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)相关, 用于诊断显著肝纤维化的性能优于FIB-4、APRI或AST/ALT比率(aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio, AAR)指数^[9]; 血清高尔基体糖蛋白73水平与肝脏炎症坏死严重程度分级和肝纤维化分期相平行^[10]; 血管生成素样蛋白2是一种慢性炎症介质, 可以促使细胞外基质的重构, 血清血管生成素样蛋白2水平可作为CHB患者的新型肝纤维化标志物^[11]; 血清补体5a水平、AST、层黏蛋白、IV型胶原、PLT、白蛋白和HBsAg与肝纤维化分期独立相关, 基于上述指标建立的积分模型, 可以评估显著肝纤维化和早期肝硬化^[12].

然而, 有研究表明, 肝纤维化指数并不适用于对CHB患者的纤维化分期进行评估^[13,14]. 美国一项研究表明, CHB患者的APRI和FIB-4指数评分与肝纤维化分期相关, 但是, 纤维化各期的评分分布存在很大重叠, 妨碍了对分期的准确评估, 使81%-89%的进展期肝纤维化或肝硬化患者漏诊, 71%无肝纤维化的患者被错误分类为显著肝纤维化^[13]. 德国一项研究也表明, FIB-4、AAR、APRI和年龄-PLT指数等无创性评分系统的临床效用并不可靠, 高达35%-82%的进展期肝纤维化病例被错误分类为轻微肝纤维化^[14].

肝脏瞬时弹性成像对CHB肝纤维化分期的评估价值, 得到越来越多的研究证实. 一项荟萃分析纳入27项研究, 包括4386例CHB患者, 肝脏瞬时弹性成像对于诊断纤维化 \geq F2、 \geq F3和F4期的汇总灵敏度和特异度均

表 1 不同研究应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术评估慢性乙型肝炎患者的肝脏疾病严重程度

作者	研究应用指标	预测价值
Li等 ^[2]	抗-HBc+ALT	显著肝脏炎症
Li等 ^[3]	球蛋白+PLT	肝硬化
Wang等 ^[4]	GGT/PLT比值	显著肝脏炎症
Liu等 ^[5]	GGT/PLT比值+胆碱酯酶	显著肝纤维化和肝硬化
Li等 ^[6]	抗-HBc+PLT+白蛋白/球蛋白比值	显著肝纤维化
Yeh等 ^[7]	抗-HBe+核心启动子-A1762T突变+PLT	肝硬化
Wu等 ^[8]	FT4+PLT+胆碱酯酶+GGT+年龄	显著肝纤维化和肝硬化
Zou等 ^[9]	多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白	显著肝纤维化
Xu等 ^[10]	高尔基体糖蛋白73	肝脏炎症和肝纤维化
Deng等 ^[11]	血管生成素样蛋白2	肝纤维化
Deng等 ^[12]	补体5a	肝纤维化
Li等 ^[15]	肝脏瞬时弹性成像	肝纤维化分期
Li等 ^[16]	APRI或FIB-4指数+肝脏瞬时弹性成像	显著肝纤维化

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; PLT: 血小板计数; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; FT4: 游离甲状腺素。

超过0.80^[15]。我国一项研究表明, 联合应用APRI或FIB-4指数和肝脏瞬时弹性成像, 检出显著肝纤维化的性能明显提高^[16]。

因此, 目前的研究趋势为联合应用肝功能、病毒学指标等生物学标志物或无创性肝纤维化指数和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以提高对CHB患者肝脏疾病严重度的诊断性能。然而, 不同研究的结果并不一致, 上述无创性检测方法用于诊断CHB肝纤维化分期的最佳切点值尚未得到充分验证, 肝活检对于评估CHB的疾病严重度仍然具有重要价值。

2 应用NA长期治疗的抗病毒效果

ETV、TDF和替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF, 我国大陆近期可望批准上市)均为高耐药基因屏障NA, 为CHB一线治疗药物。

韩国一项研究表明, 1009例NA初治患者应用ETV治疗1、3和5年时的累积病毒学应答率分别为79.0%、95.6%和99.4%, 3年和5年时的累积耐药率分别为1.0%和2.1%^[17]。我国香港一项真实世界的队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗7年, HBV DNA检测不出率、ALT复常率和HBeAg血清学转换率分别高达98.7%、98.3%和82.1%, 基因型耐药率仅为1.2%^[18]。日本一项研究表明, CHB初治患者应用ETV治疗长达10年时, HBV DNA检测不出率维持于96%以上, 病毒学突破率和ETV耐药率分别为2.5%和1.1%^[19]。

德国一项研究表明, NA初治和经治患者应用TDF治疗36 mo时, 达到HBV DNA水平<69 IU/mL的比例分别高达91%和96%, HBeAg阳性和阴性患者的HBsAg清除率分别为5.7%和2.2%^[20]。美国一项研究表明, CHB患

者应用TDF治疗8年, 可持续抑制HBV DNA, 无耐药或保守位点变化累积的证据^[21]。澳大利亚一项研究表明, HBeAg阳性患者应用TDF治疗8年时的HBeAg血清学转换率为52%, 治疗24 wk时的HBeAg水平下降, 与HBeAg血清学转换有关, 预测HBeAg血清学转换的最佳阈值为治疗24 wk时HBeAg水平下降 $\geq 2.2 \log_{10}$, 达到该阈值患者的HBeAg血清学转换率高达76%^[22]。对ETV等发生耐药的患者换用TDF治疗, 仍然可以获得满意的抗病毒效果。日本一项回顾性研究纳入40例NA治疗失败的CHB患者, 应用基于TDF的挽救方案治疗1、2、3和4年时, 病毒学应答率分别为78%、88%、81%和100%^[23]。韩国一项研究表明, 对ETV和(或)阿德福韦(adeфовир, ADV)耐药的CHB患者应用TDF单药治疗至144 wk, 达到HBV DNA<15 IU/mL的患者比例为79.4%^[24]。韩国另外一项研究纳入对NA发生耐药, 应用TDF+ETV、拉米夫定(lamivudine, LAM)或替比夫定(telbivudine, LdT)联合治疗后获得完全病毒学应答的76例CHB患者, 转换至TDF单药治疗, 中数随访时间为24.7 mo, 所有患者均维持完全病毒学应答^[25]。

我国台湾一项研究表明, 和无肝硬化的CHB患者相比, 肝硬化患者应用ETV治疗2年时, HBV DNA检测不出率或HBeAg清除率无显著性差异, 因此, 肝硬化状态对NA的长期抗病毒效果并无影响^[26]。

应用NA长期治疗的CHB患者有望获得HBsAg清除, 实现“功能性治愈”, 治疗期间快速达到病毒学应答、HBsAg水平较低和下降速度较快, 为获得HBsAg清除的预测因素^[27,28]。我国台湾一项研究纳入411例应用LAM(110例)或ETV(301例)治疗, 停药后随访至少12 mo的无肝硬化的CHB患者, HBeAg阳性和阴性患者

的8年累积HBsAg清除率分别为19.6%和33.1%。HBV基因型为C型以及治疗结束时的HBsAg水平较低, 为获得HBsAg清除的独立预测因素^[27]。我国台湾另外一项大型研究总共纳入1075例应用NA治疗的HBeAg阴性患者, 6例患者于治疗期间获得HBsAg清除, 估计每年HBsAg清除率为0.15%, 691例患者根据亚太地区指南标准而停用NA, 中数随访155 wk, 42例患者证实发生HBsAg清除, 6年累积HBsAg清除率为13%, 估计每年HBsAg清除率为1.78%。Cox回归分析表明, 达到HBV DNA检测不出的时间较短(<12 wk)、治疗期间的HBsAg下降更多(>1 log₁₀ IU/mL)、治疗结束时的HBsAg水平更低(<100 IU/mL)、停药后维持应答以及复发者未予再治疗, 是发生HBsAg清除的预测因素, 临床复发后未予治疗者的HBsAg清除率比接受再治疗者高7.34倍, 表明未予治疗的短暂临床复发可促使充分的免疫控制, 从而实现功能性治愈^[28]。德国一项研究表明, 应用TDF治疗≥4年, 抑制HBV DNA≥3.5年, 无肝硬化的21例HBeAg阴性CHB患者停药144 wk时, 中数HBsAg下降0.59 log₁₀ IU/mL, 4例(19%)患者获得HBsAg清除^[29]。

3 应用NA长期治疗的临床获益

应用NA长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 显著提高患者的生存率。

韩国一项研究表明, 对于HBeAg阳性、HBV DNA >20000 IU/mL、ALT水平<40 IU/L、无肝硬化证据的患者, 应用抗病毒治疗, 可以使HCC和肝硬化风险显著降低^[30]。一项大型多中心队列研究纳入年龄≥16岁, 接受ETV或TDF治疗≥12 mo的1951例白人CHB患者, 包括526例(27%)代偿期肝硬化患者, 患者1年、3年、5年和8年的总体累积生存率分别为99.7%、97.8%、95.9%和94.1%, 与国家、年龄、性别和年度相匹配的普通人群相比, 这些患者的总体生存率无显著差异^[31]。一项大型观察性研究对应用ETV或TDF长期治疗患者的临床转归进行直接比较, 在降低死亡、HCC、肝移植或肝脏失代偿风险方面, ETV和TDF治疗患者的临床获益无显著性差异^[32]。

我国台湾一项研究纳入基线HBV DNA≥2000 IU/mL的1315例CHB肝硬化初治患者, 应用ETV治疗4年, 与503例未治疗的CHB肝硬化患者历史队列相比, 发生HCC、静脉曲张出血或自发性细菌性腹膜炎等肝硬化事件和死亡风险均显著降低^[33]。一项观察性研究纳入发生失代偿后立即开始接受ETV(179例)或LAM(116例)治疗的CHB肝硬化患者, 平均随访62.3 mo±36.5 mo, 患者的中数生存期为7.7年, 不需要肝移植的生存期达到5年

和10年的患者比例分别为60.1%和45.7%, 116例(39.3%)患者维持病毒学应答, 维持病毒学应答患者的Child-Turcotte-Pugh和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分显著改善, 不需要肝移植的长期生存率显著提高, 因此, 即使患者已经发生失代偿期肝硬化, 仍然可以从NA长期治疗中获益^[34]。

4 NA停药后的复发风险预测

NA停药后复发是CHB治疗尚未解决的重要问题, 尤其是HBeAg阴性患者停用NA后的复发风险更高, 许多临床研究对NA停药后的复发风险和复发预测因素进行了探讨。

一项系统评价总共纳入25项研究, 包括停用NA后随访≥12 mo的1716例患者, 停用NA后1年、2年和3年时, 最初为HBeAg阳性患者的病毒学复发率分别为37.5%、46.6%和48.5%, 最初为HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为56.3%、68.7%和69.9%, HBeAg阳性患者的病毒学复发率有低于HBeAg阴性患者的趋势($P=0.064$)^[35]。我国台湾一项研究纳入143例应用TDF治疗、无肝硬化的CHB患者, 符合2012年APASL标准而停药后104 wk时, HBeAg阳性患者的病毒学和临床复发率分别为66.6%和59.1%, HBeAg阴性患者的病毒学和临床复发率分别为72.3%和55.9%^[36]。我国一项研究对停用NA治疗的223例CHB患者进行随访, 1年、3年、5年和10年时, HBeAg阳性患者的累积复发率分别为20.3%、23.4%、27.9%和30.9%, 显著低于HBeAg阴性患者的44.7%、52.5%、57.4%和62.3%(P 值均<0.001)^[37]。

患者年龄、巩固治疗时间以及一些病毒学因素可能与NA停药后的病毒学或临床复发风险有关。比利时一项研究表明, 应用NA治疗获得HBeAg血清学转换的62例患者经巩固治疗(中数时间8 mo)停药后, 有30例发生复发, 治疗开始和发生HBeAg血清学转换时的GGT水平较高, 与临床复发风险增加有关^[38]。我国台湾一项研究表明, HBeAg阳性和阴性患者停用TDF时的HBsAg水平较高, 是病毒学复发的独立预测因素, HBeAg阳性和阴性患者停药时的HBsAg水平分别为200 IU/mL和80 IU/mL, 为病毒学复发的最佳预测值^[33]。荷兰一项研究对停止NA治疗的100例CHB患者随访2.5年期间, 39例患者发生临床复发, 治疗结束时的抗-HBc水平较低和HBsAg水平较高, 与临床复发风险较高有关^[39]。韩国一项研究表明, CHB患者停用NA治疗后1年内, 半数以上发生病毒学复发。年龄>40岁和治疗前HBV DNA水平>2000000 IU/mL是HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素, 年龄>40岁和治疗结束时HBV核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)水平>3.7 log

IU/mL是HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素^[40]。我国一项研究表明, 对于HBeAg阳性患者, 患者年龄、NA巩固治疗时间和至发生HBeAg血清学转换的时间为复发的预测因素, 对于HBeAg阴性患者, 患者年龄和至HBV DNA转阴的时间为复发的预测因素^[37]。

HBeAg阴性患者获得病毒学应答后, 继续NA巩固治疗>24 mo, 可以降低停药后的复发风险^[35, 41]。一项系统评价表明, HBeAg阴性患者治疗期间获得病毒学应答>24 mo与≤24 mo相比, 停用NA后12 mo时的持续病毒学应答率分别为75.0%和35.6%($P = 0.005$)^[35]。我国台湾一项研究纳入应用TDF治疗, 持续抑制HBV DNA的85例HBeAg阴性患者, 停药后中位数时间39 wk, 38例患者发生临床复发, 1年累积复发率为52%, TDF治疗持续时间>3年和巩固治疗时间>2年, 可使临床复发率降低至30%^[41]。

5 应用NA和聚乙二醇干扰素联合/序贯治疗方案的血清学应答获益

应用NA治疗患者的HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率较低, 研究人员对NA和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PegIFN)联合或序贯治疗方案, 以提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率的益处进行了积极探索^[42-47]。

一项研究对HBeAg阳性患者应用TDF单药治疗72 wk(53例), 或者期间(12-36 wk)加用PegIFN α -2b(1.5 μ g/kg/w)联合治疗24 wk(53例), 第72周时, 联合治疗组的HBeAg清除率显著高于TDF单药治疗组(35.8%对比17%, $P = 0.028$)^[42]。全球ARES研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV治疗24 wk时, 加用PegIFN联合治疗24 wk, 随访至96 wk时的HBeAg血清学转换率显著提高(分别为13%和26%, $P = 0.036$), 然而, 继续随访至226 wk时, 两组的HBeAg清除率并无显著性差异^[43]。

应用NA和PegIFN联合治疗方案, 对于达到HBsAg下降或清除, 可能具有一定优势^[43-45]。意大利一项研究表明, 应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的HBeAg阴性患者加用PegIFN α -2a(180 μ g/w)联合治疗48 wk, 可以使血清HBsAg水平显著下降, 第48周和96周时, 血清HBsAg水平下降≥50%的患者比例分别为67.4%(29/43)和50.9%(28/55)^[44]。上述ARES长期随访研究也表明, 第226周时, 联合治疗组HBsAg下降1 log₁₀的患者比例显著高于ETV单药治疗组(59%对比28%, $P = 0.02$)^[43]。一项开放标签的大型研究表明, CHB患者应用TDF和PegIFN α -2a联合治疗48 wk, 与TDF单药治疗120 wk或PegIFN单药治疗48 wk相比, 120 wk时的HBsAg清除率显著提高(分别为10.4%、0%和3.5%, P 值分别为<0.001

和 $= 0.002$)^[45]。

有些研究探讨了NA和PegIFN序贯治疗策略的效果^[46, 47]。日本一项研究纳入应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的21例HBeAg阴性患者, 分组至换用PegIFN α -2a治疗(10例)或加用PegIFN α -2a联合治疗(11例), 应用PegIFN序贯治疗与加用PegIFN α -2a联合治疗相比, 与治疗1年时的HBsAg水平下降显著相关($P = 0.012$)^[46]。我国香港一项研究纳入应用ETV治疗后发生HBeAg血清学转换的41例患者, 加用PegIFN α -2a(180 μ g/w)治疗4 wk后, 停用ETV, 继续应用PegIFN治疗至48 wk, 第72 wk时, 患者的HBeAg血清学转换率高达76%, HBsAg清除率为15%, 基线HBsAg水平是获得HBsAg清除的最佳预测因素^[47]。

6 HCC的发生风险预测

应用NA长期治疗, 可以降低CHB患者的HCC发生风险, 然而, 并未完全消除这一风险。

对1999-2013年韩国死亡证明数据库肝病和肝癌死亡数据进行分析的一项研究表明, 在HBV流行人群中, 随着普遍抗病毒治疗, 肝病的死亡率显著下降, 每年死于肝病的人数减少62.3%, 预期寿命延长, 然而, 发生肝癌的风险人群增加, 每年死于肝癌的人数增加17.8%, 导致肝癌负担加重^[48]。一项回顾性队列研究表明, 与倾向评分匹配的未治疗患者相比, 应用TDF治疗CHB患者的8年HCC累积发生率显著降低(分别为20.13%和4.69%, $P < 0.0001$), 肝硬化是发生HCC风险增加的显著性预测因素^[49]。韩国一项研究表明, 与非活动性CHB患者相比, 应用NA治疗获得HBV DNA持续抑制的CHB患者发生死亡或其他肝脏相关事件的风险相似, 然而, HCC的发生风险仍然较高[风险比(hazard ratio, HR): 3.44, 95%CI: 1.82-6.52, $P < 0.01$]^[50]。欧洲一项多中心队列研究表明, CHB患者应用ETV或TDF治疗最初5年内和5年后, HCC年发生率分别为1.22%和0.73%($P = 0.050$), 无肝硬化患者的HCC年发生率差异无显著性, 而肝硬化患者5年后的HCC年发生率显著下降(由3.22%降至1.57%, $P = 0.039$)。高龄、基线和5年时PLT较低以及5年时LSM ≥ 12 kPa, 是5年后HCC发生风险增加的显著性预测因素^[51]。韩国一项研究表明, 应用ETV治疗最初5年内和5年后, CHB患者整体队列的HCC发生率分别为2.29/100人·年和1.66/100人·年, 无肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为0.31/100人·年和0.43/100人·年, 肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为4.16/100人·年和2.83/100人·年。对肝硬化亚组队列继续随访至治疗≥7年时, 患者的HCC发生率显著下降, HCC年发生率差异为2.58%($P = 0.020$)^[52]。因此, 亚洲CHB患者长期存

在HCC的发生风险, 凸显长期抗病毒治疗和监测HCC的重要性。

CHB患者即使获得HBeAg血清学转换, 甚至达到HBsAg清除的理想终点, 仍未消除HCC的发生风险^[53-57]。我国香港一项研究纳入723例获得HBeAg清除的患者, 随访至20年时, 患者的累积HCC发生率为7.9%。男性、获得HBeAg清除时年龄较高、肝硬化、白蛋白水平较低、HBV DNA和ALT水平较高, 为HCC发生风险增加的显著因素^[53]。一项荟萃分析纳入16项研究, 包括4910例HBeAg血清学转换的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBeAg持续阳性者[相对危险度(relative risk, RR): 0.58, 95%CI: 0.35-0.97, $P = 0.04$], 然而, 合并的HCC发生率仍然高达3.33%(95%CI: 2.28%-4.58%), 尤其是发生HBeAg血清学转换时已经诊断肝硬化或年龄>40岁者发生HCC的风险显著升高^[54]。一项荟萃分析纳入28项研究, 包括34952例HBsAg清除的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBsAg持续阳性者(RR: 0.34, 95%CI: 0.20-0.56, $P < 0.001$), 然而, 合并的HCC发生率仍然高达2.29%(95%CI: 1.19%-4.37%), 尤其是发生HBsAg清除时已确诊为肝硬化或年龄超过50岁者发生HCC的风险显著升高^[55]。我国香港一项研究纳入获得HBsAg清除的4568例患者, 中数随访3.4年, 54例患者发生HCC, 1年、3年和5年的累积HCC发生率分别为0.9%、1.3%和1.5%, 年龄超过50岁和性别为男性, 与HCC的发生风险增加独立相关^[56]。我国香港另外一项研究纳入1560例HBsAg血清学清除合并糖尿病的患者, 中数随访3.4年期间, 29例(1.9%)患者发生HCC, 糖尿病与HCC发生风险增加有关(校正的HR为1.85, 95%CI: 1.04-3.28, $P = 0.036$), 时间加权的平均糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平是发生HCC的独立风险因素(校正的HR为1.51, 95%CI: 1.20-1.91, $P < 0.001$), 时间加权的平均HbA1c水平 $\geq 7\%$ 和 $< 7\%$ 患者的5年累积HCC发生率分别为4.0%和1.8%($P = 0.035$)^[57]。

研究表明, CHB患者的年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况可能与HCC的发生风险有关^[33,58-62]。美国一项研究纳入应用ETV长期治疗的646例患者, 中数随访4年期间, 17例(2.6%)患者发生HCC, 其中, 无肝硬化和肝硬化患者的HCC发生率分别为1.5%和13.1%, 高龄和肝硬化状态是发生HCC的预测因素^[58]。韩国一项研究纳入接受ETV治疗 ≥ 6 mo的356例CHB初治患者, 中数随访时间为3.6年, 45例(12.6%)患者发生HCC, 高龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症(食管胃底静脉曲张或腹水)是HCC发生风险增加的独立预测因素^[59]。日本一项研究表明, 对于应用NA治疗后达到血清HBV DNA检测不出的CHB患者, 高龄、肝硬化和血清

HBcrAg水平较高, 是HCC发生风险增加的预测因素^[60]。我国台湾一项研究表明, 对于应用ETV治疗的肝硬化患者, 基线时高龄、男性、HBeAg阳性和甲胎蛋白(alfa-fetoprotein, AFP)水平 ≥ 7 ng/mL以及治疗1年时的病毒学应答不佳, 是HCC发生风险增加的预测因素^[33]。韩国一项研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV或TDF治疗2年内达到完全病毒学抑制, 可以降低HCC的发生风险, 累积HCC发生率显著低于未达到完全病毒学抑制者[HR分别为3.38(95%CI: 1.24-9.23, $P = 0.018$)和4.54(95%CI: 1.03-19.93, $P = 0.045$)]^[61]。韩国一项回顾性队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗期间, 低水平病毒血症(HBV DNA水平 < 2000 IU/mL)和维持病毒学应答[HBV DNA持续检测不出(< 12 IU/mL)]患者的5年HCC发生率分别为14.3%和7.5%($P = 0.015$), 对于无肝硬化的患者, 低水平病毒血症和维持病毒学应答者的HCC发生风险并无显著性差异, 然而, 对于肝硬化患者, 低水平病毒血症与HCC发生风险增加显著相关, 低水平病毒血症与维持病毒学应答者的5年HCC发生率分别为23.4%和10.3%($P = 0.002$)^[62]。

FIB-4指数可用于预测CHB患者的HCC发生风险^[63-65]。我国台湾一项研究表明, 对于无肝硬化的CHB患者, FIB-4指数 < 1.29 , 有助于确定患者发生HCC的风险最低^[63]。另外一项研究对1325例应用ETV治疗的NA初治患者中数随访4.1年期间, 105例(7.9%)患者发生HCC, 患者年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数为发生HCC的独立预测因素^[64]。韩国一项研究表明, 对于低水平病毒血症(HBV DNA < 2000 IU/mL)的CHB患者, 以0.5作为切点值的APRI用于预测HCC发生风险的特异度较高而敏感度较低, 以1.45作为切点值的FIB-4指数用于预测HCC发生风险的敏感度较高而特异度较低, 联合应用APRI和FIB-4指数, 可以对低病毒血症CHB患者的HCC风险进行分层^[65]。

日本一项研究纳入应用NA治疗超过1年的141例CHB患者, 血清WFA+-M2BP水平较高和HBcrAg阳性, 可以预测HCC的发生风险^[66]。日本另外一项研究纳入应用ETV或TDF治疗1年以上, HBV DNA控制良好的234例CHB患者, 随访中数时间51 mo期间, 24例患者发生HCC, 男性、治疗48 wk时的AFP水平 ≥ 9.65 ng/mL和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平 ≥ 1.215 , 是HCC发生风险增加的独立预测因素, 基于上述3个因素建立评分系统, 评分为0、1、2和 ≥ 3 组患者的2年累积HCC发生率分别为0、5.4%、23.4%和75%^[67]。

韩国研究人员报告了LSM用于预测CHB患者HCC发生风险的价值^[69-72]。一项研究纳入接受NA长期治疗的CHB患者, 在APRI和FIB-4指数评分较低或不一致

表 2 不同研究对慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌发生风险因素进行评估

作者	研究人群	预测因素
Nguyen等 ^[49]	TDF治疗	肝硬化状态
Papathodoridis等 ^[51]	ETV或TDF治疗	年龄、基线和5年时PLT以及5年时LSM
Fung等 ^[53]	获得HBeAg清除	性别、年龄、肝硬化状态、白蛋白、HBV DNA和ALT水平
Zhou等 ^[54]	获得HBeAg血清学转换	肝硬化状态、年龄>40岁
Liu等 ^[55]	获得HBsAg清除	肝硬化状态、年龄>50岁
Yip等 ^[56]	获得HBsAg清除	男性、年龄>50岁
Cheuk-Fung等 ^[57]	获得HBsAg清除, 合并糖尿病	平均糖化血红蛋白水平
Ahn等 ^[58]	ETV治疗	年龄、肝硬化状态
Shim等 ^[59]	ETV治疗	年龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症
Ando等 ^[60]	获得病毒学应答	年龄、肝硬化和血清HBcrAg水平
Su等 ^[63]	肝硬化, ETV治疗	年龄、性别、HBeAg状态、AFP和治疗1年时病毒学应答
Nam等 ^[61]	HBeAg阳性, ETV或TDF治疗	2年内达到病毒学应答
Kim等 ^[62]	肝硬化, ETV治疗	低水平病毒血症对比维持病毒学应答
Tseng等 ^[63]	无肝硬化的CHB	FIB-4指数
Wang等 ^[64]	ETV治疗	年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数
Paik等 ^[65]	低水平病毒血症	APRI和FIB-4指数
Kawaguchi等 ^[66]	NA治疗	血清WFA+-M2BP水平和HBcrAg阳性
Shinkai等 ^[67]	获得病毒学应答	性别、48 wk时, AFP水平和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平
Song等 ^[68]	NA长期治疗	LSM
Jeon等 ^[69]	肝硬化	年龄、性别、糖尿病、LSM
Jeon等 ^[70]	CHB	LSM+REACH-B评分
Kim等 ^[71]	进展期肝纤维化或肝硬化, 抗病毒治疗	LSM

CHB: 慢性乙型肝炎; TDF: 替诺福韦; ETV: 恩替卡韦; PLT: 血小板计数; LSM: 肝脏硬度值; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; NA: 核苷(酸)类似物; WFA+-M2BP: 多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白。

的患者中, LSM较高(>6 kPa)的比例高达39.9%, LSM<6 kPa、6-9 kPa和>9 kPa患者的3年HCC发生率分别为1.1%、2.0%和6.8%, 因此, LSM可以对包括APRI和FIB-4指数评分较低或不一致的CHB患者进行HCC风险分层^[68]。另外一项研究对540例CHB肝硬化患者进行随访, 肝硬化的诊断基于血小板计数 $<100 \times 10^9/L$, 超声检查显示肝硬化迹象或者已经发生腹水、食管胃底静脉曲张或肝性脑病等肝硬化的并发症, 多变量分析表明, 连同年龄较轻、性别为女性和无糖尿病状态, 与LSM值>13 kPa相比, LSM值 ≤ 13 kPa是HCC发生风险较低的独立预测因素。将LSM值替代HBV DNA水平, 纳入REACH-B评分(基于性别、年龄、ALT水平、HBeAg阳性状态和HBV DNA水平), 改良REACH-B评分对HCC发生风险的预测价值优于REACH-B、CU-HCC(基于患者年龄、白蛋白、胆红素、HBV DNA和肝硬化状态)和LSM-HCC评分系统(基于患者年龄、白蛋白、HBV DNA和LSM值)等其他预测模型^[69]; 研究人员对1397例CHB患者连续检测LSM(间隔>6 mo), 不同时间点的上述四种预测模型均可预测HCC发生风险, 改良REACH-B评分为最适宜的预测模型^[70]。另外一项研究

纳入209例CHB进展期肝纤维化或肝硬化患者, 抗病毒治疗2年后, 140例(67.0%)患者的LSM低于肝硬化切点值(11.6 kPa), 与HCC的发生风险降低独立相关(HR: 0.485, $P = 0.047$), LSM仍然处于肝硬化范围者的HCC发生风险显著增加($P = 0.020$)^[71]。

因此, 应用NA长期治疗, 即使CHB患者已经发生HBeAg血清学转换甚至HBsAg清除, 仍然长期存在HCC的发生风险, 所以, 强调HCC的长期监测, 尤其是对于高龄、男性、肝硬化状态、合并糖尿病、病毒学应答欠佳或LSM较高等因素(表2), 提示为HCC发生风险较高的患者, 更加强调密切监测HCC的重要性。总之, 应用血清标志物或瞬时弹性成像等无创性检测方法, 可以准确评估CHB患者的疾病严重程度, 对存在显著炎症和(或)纤维化者, 及时启动抗病毒治疗。应用ETV或TDF等长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 然而, 并未完全消除HCC风险, 应用NA和PegIFN联合或序贯治疗方案, 对于提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率可能具有一定益处, 根据患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况以及肝脏瞬时弹性成像检测的LSM, 可以预测HCC的发

生风险。

随着对CHB疾病严重度的评估更加精准, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过优化治疗方案, 可以提高患者的HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 改善患者的长期转归, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理工作中的重大挑战。

7 参考文献

- Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, Kim BH, Oh IH. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: A large national cohort study. *Liver Int* 2018; 38: 1751-1759 [PMID: 29377574 DOI: 10.1111/liv.13705]
- Li J, Zhang TY, Song LW, Qi X, Yu XP, Li FH, Zhou P, Qin YL, Yang L, Zhao JH, Mao RC, Zhang YM, Wang JY, Yang FF, Zhu HX, Yang SS, Huang YX, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. *Hepatol Res* 2018; 48: E133-E145 [PMID: 28707778 DOI: 10.1111/hepr.12937]
- Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels. *Clin Exp Med* 2018; 18: 71-78 [PMID: 28884309 DOI: 10.1007/s10238-017-0472-3]
- Wang J, Xia J, Zhang R, Yan X, Yang Y, Zhao X, Chang H, Wang G, Chen G, Liu Y, Chen Y, Jia B, Zhang Z, Ding W, Huang R, Wu C. A novel index using routine clinical parameters for predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1151-1160 [PMID: 29741221 DOI: 10.1111/jvh.12925]
- Liu D, Li J, Lu W, Wang Y, Zhou X, Huang D, Li X, Ding R, Zhang Z. Gamma-glutamyl transpeptidase to cholinesterase and platelet ratio in predicting significant liver fibrosis and cirrhosis of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2018; 6: 2 [PMID: 29906588 DOI: 10.1016/j.cmi.2018.06.002]
- Li J, Mao RC, Li XL, Zheng JW, Qi X, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 482-489 [PMID: 29396134 DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.028]
- Yeh CS, Hsu CW, Liang KH, Chen YC, Lin CL, Chien RN, Hu TH, Lin WR, Lai MW, Chu YD, Yeh CT. Development of a fibrosis index including hepatitis B virus basal core promoter A1762T mutation for pretherapeutic evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1530-1537 [PMID: 29424069 DOI: 10.1111/jgh.14120]
- Wu D, Rao Q, Chen W, Ji F, Xie Z, Huang K, Chen E, Zhao Y, Ouyang X, Zhang S, Jiang Z, Zhang L, Xu L, Gao H, Li L. Development and validation of a novel score for fibrosis staging in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 1930-1939 [PMID: 29654711 DOI: 10.1111/liv.13756]
- Zou X, Zhu MY, Yu DM, Li W, Zhang DH, Lu FJ, Gong QM, Liu F, Jiang JH, Zheng MH, Kuno A, Narimatsu H, Zhang Y, Zhang XX. Serum WFA+ M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2017; 37: 35-44 [PMID: 27300763 DOI: 10.1111/liv.13188]
- Xu Z, Shen J, Pan X, Wei M, Liu L, Wei K, Liu L, Yang H, Huang J. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection. *J Med Virol* 2018; 90: 1053-1062 [PMID: 29424455 DOI: 10.1002/jmv.25045]
- Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Angiopoietin-like protein as a novel marker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to minimally raised ALT. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 650 [PMID: 28962551 DOI: 10.1186/s12879-017-2728-7]
- Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Complement 5a is an indicator of significant fibrosis and earlier cirrhosis in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Infection* 2017; 45: 75-81 [PMID: 27605044 DOI: 10.1007/s15010-016-0942-7]
- Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016; 64: 773-780 [PMID: 26626497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012]
- Lang S, Kütting F, Staub A, Schramowski J, Schramm C, Kasper P, Goesser T, Steffen HM, Demir M. Performance of simple noninvasive scoring systems for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1235-1240 [PMID: 28885276 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000977]
- Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, Liu XE, Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 458-469 [PMID: 26669632 DOI: 10.1111/apt.13488]
- Li Y, Cai Q, Zhang Y, Xie Q, Xu N, Jiang X, Li J, Li X, Zhang Z. Development of algorithms based on serum markers and transient elastography for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: Significant reduction in liver biopsy. *Hepatol Res* 2016; 46: 1367-1379 [PMID: 26970087 DOI: 10.1111/hepr.12696]
- Cho JY, Sohn W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Lee JH. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 636-646 [PMID: 27809454 DOI: 10.3904/kjim.2016.096]
- Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY, Yuen J, Chong CK, Lai CL, Yuen MF. Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e125 [PMID: 29072673 DOI: 10.1038/ctg.2017.51]
- Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182-193 [PMID: 30136216 DOI: 10.1007/s00535-018-1502-y]
- Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, Hartmann H, Wiese M, Boeker K, Loehr HF, John C, Leuschner M, Trautwein C, Felten G, Trein A, Krause W, Ruppert S, Warger T, Hueppe D. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year Prospective Field Practice Study in Germany. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3061-3071 [PMID: 26576555 DOI: 10.1007/s10620-015-3960-x]
- Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, Kitrinis KM, Marcellin P, Gane EJ. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg-

- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017; 24: 68-74 [PMID: 27658343 DOI: 10.1111/jvh.12613]
- 22 Wong D, Littlejohn M, Yuen L, Jackson K, Mason H, Bayliss J, Rosenberg G, Gaggar A, Kitrinis K, Subramanian M, Marcellin P, Buti M, Janssen HLA, Gane E, Locarnini S, Thompson A, Reville PA. HBeAg levels at week 24 predict response to 8 years of tenofovir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 114-122 [PMID: 29023803 DOI: 10.1111/apt.14362]
 - 23 Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 641-651 [PMID: 27699721 DOI: 10.1007/s00535-016-1270-5]
 - 24 Lim YS, Lee YS, Gwak GY, Byun KS, Kim YJ, Choi J, An J, Lee HC, Yoo BC, Kwon SY. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial. *Hepatology* 2017; 66: 772-783 [PMID: 28370419 DOI: 10.1002/hep.29187]
 - 25 Kim DY, Lee HW, Song JE, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Park JY. Switching from tenofovir and nucleoside analogue therapy to tenofovir monotherapy in virologically suppressed chronic hepatitis B patients with antiviral resistance. *J Med Virol* 2018; 90: 497-502 [PMID: 29077211 DOI: 10.1002/jmv.24986]
 - 26 Wang PC, Wei TY, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Cirrhosis has no impact on therapeutic responses of entecavir for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 946-950 [PMID: 28538267 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000897]
 - 27 Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 425-434 [PMID: 29108132 DOI: 10.1002/hep.29640]
 - 28 Berg T, Simon KG, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, Eisenbach C, Welzel TM, Zachoval R, Felten G, Schulze-Zur-Wiesch J, Cornberg M, Op den Brouw ML, Jump B, Reiser H, Gallo L, Warger T, Petersen J; FINITE CHB study investigators [First investigation in stopping TDF treatment after long-term virological suppression in HBeAg-negative chronic hepatitis B]. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017; 67: 918-924 [PMID: 28736139 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.012]
 - 29 Chen CH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Lee CM. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 997-1003 [PMID: 29288020 DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.013]
 - 30 Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, Shim JJ, Jun DW, Park SY, Nam JY, Cho EJ, Yu SJ, Lee DH, Lee JM, Kim YJ, Kwon SY, Paik SW, Yoon JH. Nucleos(t)ide Analogue Treatment for Patients With Hepatitis B Virus (HBV) e Antigen-Positive Chronic HBV Genotype C Infection: A Nationwide, Multicenter, Retrospective Study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1407-1414 [PMID: 29029102 DOI: 10.1093/infdis/jix506]
 - 31 Papatheodoridis GV, Sympsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Gatselis N, Keskin O, Lehretz M, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Berg T, Lampertico P. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018; 68: 1129-1136 [PMID: 29427727 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.031]
 - 32 Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1565-1575 [PMID: 29998592 DOI: 10.1111/jvh.12971]
 - 33 Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, Wang CC, Su WW, Chen MY, Peng CY, Chien RN, Huang YW, Wang HY, Lin CL, Yang SS, Chen TM, Mo LR, Hsu SJ, Tseng KC, Hsieh TY, Suk FM, Hu CT, Bair MJ, Liang CC, Lei YC, Tseng TC, Chen CL, Kao JH; C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-1764 [PMID: 27634134 DOI: 10.1111/liv.13253]
 - 34 Jang JW, Choi JY, Kim YS, Yoo JJ, Woo HY, Choi SK, Jun CH, Lee CH, Sohn JH, Tak WY, Lee YR, Han KH. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1954-1963.e3 [PMID: 29753085 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063]
 - 35 Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitis E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, Petersen J. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-1492 [PMID: 27100145 DOI: 10.1002/hep.28438]
 - 36 Chen CH, Hsu YC, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Lee CM, Hu TH. The incidence and predictors of HBV relapse after cessation of tenofovir therapy in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 590-597 [PMID: 29274189 DOI: 10.1111/jvh.12851]
 - 37 Liu F, Liu ZR, Li T, Liu Y, Zhang M, Xue Y, Zhang LX, Ye Q, Fan XP, Wang L. Varying 10-year off-treatment responses to nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B according to their pretreatment hepatitis B e antigen status. *J Dig Dis* 2018; 19: 561-571 [PMID: 30098114 DOI: 10.1111/1751-2980.12654]
 - 38 Van Hees S, Bourgeois S, Van Vlierberghe H, Sersté T, Francque S, Michielsens P, Sprengers D, Reynaert H, Henrion J, Negrin Dastis S, Delwaide J, Lasser L, Decaestecker J, Orlent H, Janssens F, Robaey G, Colle I, Stärkel P, Moreno C, Nevens F, Vanwolleghem T; Belgian NA Stop Study Group. Stopping nucleos(t)ide analogue treatment in Caucasian hepatitis B patients after HBeAg seroconversion is associated with high relapse rates and fatal outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1170-1180 [PMID: 29498078 DOI: 10.1111/apt.14560]
 - 39 Chi H, Li Z, Hansen BE, Yu T, Zhang X, Sun J, Hou J, Janssen HLA, Peng J. Serum Level of Antibodies Against Hepatitis B Core Protein Is Associated With Clinical Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 182-191.e1 [PMID: 29902645 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.047]
 - 40 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2016; 51: 830-839 [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
 - 41 Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, Liaw YF. Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol* 2016; 14: 1813-1820.e1 [PMID: 27404969 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.002]
- 42 Jindal A, Vyas AK, Kumar D, Kumar G, Sharma MK, Sarin SK. Higher efficacy of pegylated interferon- α 2b add-on therapy in hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy. *Hepatol Res* 2018; 48: 451-458 [PMID: 29314573 DOI: 10.1111/hepr.13049]
 - 43 van Campenhout MJH, Brouwer WP, Xie Q, Guo S, Chi H, Qi X, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Zhang NP, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Akdogan M, Mazur W, de Knecht RJ, Verhey E, Hansen BE, Janssen HLA; ARES Study Group. Long-term follow-up of patients treated with entecavir and peginterferon add-on therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B infection: ARES long-term follow-up. *J Viral Hepat* 2019; 26: 109-117 [PMID: 30187612 DOI: 10.1111/jvh.12997]
 - 44 Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, Gaeta GB, Rizzetto M, Rozzi A, Colombo M; HERMES Study Group. Add-on peginterferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy for Caucasian patients with hepatitis B 'e' antigen-negative chronic hepatitis B genotype D. *J Viral Hepat* 2019; 26: 118-125 [PMID: 30187599 DOI: 10.1111/jvh.12999]
 - 45 Ahn SH, Marcellin P, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Chuang WL, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Guyer W, Jump B, Chan A, Subramanian M, Crans G, Fung S, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HLY. Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a: Week 120 Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3487-3497 [PMID: 30136045 DOI: 10.1007/s10620-018-5251-9]
 - 46 Tatsukawa Y, Tsuge M, Kawakami Y, Hiyama Y, Murakami E, Kurihara M, Nomura M, Tsushima K, Uchida T, Nakahara T, Miki D, Kawaoka T, Abe-Chayama H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Kawakami H, Chayama K. Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside/nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: a pilot study. *Antivir Ther* 2018 [PMID: 29856363 DOI: 10.3851/IMP3240]
 - 47 Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, Li MKK, Chan KH, Wong GLH, Loo CK, Chim AML, Tse CH, Wong VWS. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir - A prospective study. *J Viral Hepat* 2019; 26: 126-135 [PMID: 30187604 DOI: 10.1111/jvh.13000]
 - 48 Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017; 66: 1454-1463 [PMID: 28628942 DOI: 10.1002/hep.29321]
 - 49 Nguyen MH, Yang HI, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee MH, Zhang J, Wong C, Wong C, Trinh H. Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Tenofovir-A Propensity Score-Matched Study. *J Infect Dis* 2019; 219: 10-18 [PMID: 29982737 DOI: 10.1093/infdis/jiy391]
 - 50 Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, Lee JM, Kim YJ, Yoon JH. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1161-1171 [PMID: 29741286 DOI: 10.1111/jvh.12927]
 - 51 Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, Calleja JL, Sympa V, Goulis J, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Keskin O, Gatselis N, Hansen BE, Lehretz M, de la Revilla J, Savvidou S, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Yurdaydin C, Berg T, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Lampertico P. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66: 1444-1453 [PMID: 28622419 DOI: 10.1002/hep.29320]
 - 52 Kim BG, Park NH, Lee SB, Jeon S, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. The risk of hepatocellular carcinoma within and beyond the first 5 years of entecavir in Korean patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 2269-2276 [PMID: 30052303 DOI: 10.1111/liv.13938]
 - 53 Fung J, Cheung KS, Wong DK, Mak LY, To WP, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Long-term outcomes and predictive scores for hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface antigen seroclearance after hepatitis B e-antigen seroclearance. *Hepatology* 2018; 68: 462-472 [PMID: 29534307 DOI: 10.1002/hep.29874]
 - 54 Zhou TC, Lai X, Feng MH, Tang Y, Zhang L, Wei J. Systematic review and meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis e antigen seroconversion. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1172-1179 [PMID: 29741285 DOI: 10.1111/jvh.12928]
 - 55 Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1253-1261 [PMID: 27117732 DOI: 10.1111/apt.13634]
 - 56 Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017; 67: 902-908 [PMID: 28652084 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019]
 - 57 Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, Tse YK, Pik-Shan Kong A, Long-Yan Lam K, Chung-Yan Lui G, Lai-Hung Wong G. Effects of Diabetes and Glycemic Control on Risk of Hepatocellular Carcinoma After Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 765-773.e2 [PMID: 29246694 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.009]
 - 58 Ahn J, Lim JK, Lee HM, Lok AS, Nguyen M, Pan CQ, Mannalithara A, Te H, Reddy KR, Trinh H, Chu D, Tran T, Lau D, Leduc TS, Min A, Trong Le L, Bae H, Van Tran S, Do S, Hann HW, Wong C, Han S, Pillai A, Park JS, Tong M, Scaglione S, Woog J, Kim WR. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entecavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1297-1304 [PMID: 27325221 DOI: 10.1038/ajg.2016.257]
 - 59 Shim JJ, Oh CH, Kim JW, Lee CK, Kim BH. Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1029-1036 [PMID: 28562104 DOI: 10.1080/00365521.2017.1335773]
 - 60 Ando Y, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Ishikawa T, Nakano I, Hirooka Y, Goto H. Cumulative incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B who achieved sustained disappearance of viremia by nucleos(t)ide analog treatment. *Hepatol Res* 2018; 48: E240-E251 [PMID: 28865403 DOI: 10.1111/hepr.12976]
 - 61 Nam JY, Chang Y, Cho H, Kang SH, Cho YY, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 552-560 [PMID: 29194870 DOI: 10.1111/jvh.12838]
 - 62 Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017; 66: 335-343 [PMID: 28622419 DOI: 10.1002/hep.29320]

- 28012257 DOI: 10.1002/hep.28916]
- 63 Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1564-1574 [PMID: 28853728 DOI: 10.1038/ajg.2017.254]
 - 64 Wang HW, Lai HC, Hu TH, Su WP, Lu SN, Lin CH, Hung CH, Chuang PH, Wang JH, Lee MH, Chen CH, Peng CY. Stratification of hepatocellular carcinoma risk through modified FIB-4 index in chronic hepatitis B patients on entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 442-449 [PMID: 29968933 DOI: 10.1111/jgh.14372]
 - 65 Paik N, Sinn DH, Lee JH, Oh IS, Kim JH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018; 38: 68-75 [PMID: 28581248 DOI: 10.1111/liv.13489]
 - 66 Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, Terashima T, Shimakami T, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Komura T, Unoura M, Kaneko S. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2018; 53: 740-751 [PMID: 28849280 DOI: 10.1007/s00535-017-1386-2]
 - 67 Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y. High levels of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues. *J Gastroenterol* 2018; 53: 883-889 [PMID: 29288305 DOI: 10.1007/s00535-017-1424-0]
 - 68 Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1447-1452 [PMID: 30063482 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001226]
 - 69 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Heo JY, Han S, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Subcirrhotic liver stiffness by FibroScan correlates with lower risk of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Hepatol Int* 2017; 11: 268-276 [PMID: 28224351 DOI: 10.1007/s12072-017-9789-y]
 - 70 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Feasibility of dynamic risk prediction for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 676-686 [PMID: 28865176 DOI: 10.1111/liv.13583]
 - 71 Kim BS, Seo YS, Kim YS, Lee CH, Lee HA, Um SH, Yoo JJ, Kim SG, Suh SJ, Jung YK, Ahn SH, Han KH, Yim HJ, Kim SU; Korean Transient Elastography Study Group. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 503-510 [PMID: 28666070 DOI: 10.1111/jgh.13854]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

周振锋, 浙江省人民医院麻醉科 浙江省杭州市 310000

高亮, 周鹏飞, 浙江省人民医院肿瘤科 浙江省杭州市 310000

贾秀萍, 主治医师, 研究方向为临床麻醉.

作者贡献分布: 贾秀萍与陈晓贞对此文所作贡献均等; 此课题由贾秀萍与高亮设计; 研究过程由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由周鹏飞提供; 数据分析由陈晓贞、楼群兵及周振锋完成; 本论文写作由贾秀萍、陈晓贞及楼群兵完成.

通讯作者: 贾秀萍, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市江东中路699号, 义乌市中心医院麻醉科. jsl0006@126.com
电话: 0579-85209661

收稿日期: 2018-10-13
修回日期: 2018-11-08
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Zhen-Feng Zhou, Liang Gao, Peng-Fei Zhou

Xiu-Ping Jia, Xiao-Zhen Chen, Qun-Bin Lou, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhen-Feng Zhou, Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Liang Gao, Peng-Fei Zhou, Department of Oncology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiu-Ping Jia, Attending Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong

Middle Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. jsl0006@126.com

Received: 2018-10-13
Revised: 2018-11-08
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

Abstract AIM

To investigate the effect of sevoflurane on cell migration and invasion in gastric cancer (GC) cells, and to explore the underlying mechanism.

METHODS

After SGC7901 cells were transfected with siCARMA3 (siCARMA3 group), siControl (NC group), pcDNA 3.1-CARMA3 (CARMA3 group), or pcDNA 3.1 (vector group) by liposome method, the expression of CARMA3 mRNA in cells was detected by qRT-PCR, and the protein expression of CARMA3, p-p65, and p65 was detected by Western blot.

RESULTS

Compared with the control group, sevoflurane inhibited the migration and invasion of GC cells and down-regulated the expression of CARMA3. Silencing of CARMA3 inhibited the migration and invasion of GC cells, while overexpression of CARMA3 promoted the migration and invasion of GC cells. CARMA3 targeted the NF- κ B pathway. Thus, sevoflurane regulated CARMA3 to inhibit migration and invasion of GC cells by targeting the NF- κ B pathway.

CONCLUSION

Sevoflurane could inhibit the migration and invasion of GC cells *via* mechanisms that may be related to the regulation of CARMA3 to target the NF- κ B pathway.

This finding will provide a basis for clinical treatment of GC with sevoflurane.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sevoflurane; CARMA3; NF- κ B pathway; Gastric cancer cells; Migration; Invasion

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF. Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 220-227
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220>

摘要

目的

研究七氟烷对胃癌(gastric cancer, GC)细胞迁移、侵袭的影响,并探讨其作用机制。

方法

运用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量;将siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1)均用脂质体法转染至SGC7901细胞;用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达;Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65蛋白表达。

结果

与对照组相比,七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭,且抑制CARMA3表达;沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭,过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭,且CARMA3靶向NF- κ B通路;七氟烷可抑制CARMA3失活NF- κ B通路抑制GC细胞迁移、侵袭。

结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭,其机制可能与失活CARMA3/NF- κ B信号通路有关,将可为七氟烷用于临床治疗GC提供依据。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 七氟烷; CARMA3; NF- κ B通路; 胃癌细胞; 迁移; 侵袭

核心提要: 七氟烷可以抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞的迁移和侵袭,其中的作用机制与下调CARMA3失活NF- κ B通路有关。七氟烷有望成为治疗GC的新药物。

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞. 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 220-227

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/220.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.220>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道常见癌症之一,其发病率在全球范围内位居第四,仅2012年诊断出95.2万新病例,且新增病例数呈逐年增加趋势^[1]。近年来GC的早期筛查和治疗技术有较大提高,但其预后仍不佳。目前临床上仍迫切需要寻找能够诊断和治疗GC的新型药物。七氟烷(Sevoflurane)作为一种吸入麻醉药,凭借其麻醉诱导简单、平稳的优点在临床上广泛应用。报道显示,七氟烷吸入法用于老年GC根治手术患者麻醉,对患者的血流动力学影响小,术后患者苏醒质量高^[2,3]。七氟烷可调节乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]、胶质瘤^[6]、肺癌、肾癌^[7]的癌细胞发展。黎真真等^[8]报道,七氟烷可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭。但七氟烷对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全阐明。含半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(coactivator-associated arginine methyltransferase, CARMA)蛋白家族有三个成员,分别为CARMA1、CARMA2、CARMA3。该家族三成员均广泛参与调节各种疾病的发生发展^[9]。CARMA3在乳腺癌^[10]、卵巢癌^[11]、结直肠癌^[12]、肾癌^[13]、膀胱癌^[13]、胰腺癌等^[14]癌组织均高表达,且与癌细胞的恶性生物学行为关系密切。CARMA3调节乳腺癌、大肠癌细胞的增殖、侵袭、迁移,其机制与激活NF- κ B有关^[15-17]。而NF- κ B与细胞增殖分化、肿瘤侵袭转移、上皮-间充质化和肿瘤血管生成密切相关^[18]。CARMA3可促进GC细胞增殖、抑制凋亡^[19]。但CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的作用机制尚未完全清楚。本研究拟以人GC细胞SGC7901为研究对象,观察七氟烷、沉默CARMA3、过表达CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响,其机制可能与失活NF- κ B通路有关,可为七氟烷用于GC的临床治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞SGC7901购自中国科学院上海细胞库;信号通路特异性激活剂PMA、信号通路特异性抑制剂PTDC、pcDNA 3.1、siCARMA3、Matrigel基质胶购自美国Invitrogen公司;Transwell小室购自美国Coming公司;PVDF膜、Lipofectamine™ 2000脂质体、SDS-PAGE 试剂盒、ECL发光液和RIPA蛋白裂解液均购于

碧云天公司; DMEM培养基、胎牛血清、BCA蛋白定量试剂盒、逆转录试剂盒均购于大连Takara公司; 半干转膜仪购自美国BIO-RAD公司; 实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司; 紫外分光光度计购自美国Thermo公司; 细胞培养箱购自美国Forma Scientific公司; PCR仪购自美国BIO-RAD公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 用含10%胎牛血清的DMEM培养液培养GC细胞SGC7901, 于37℃, 5% CO₂的培养箱中进行常规培养。每2-3 d更换培养液或消化传代一次。

1.2.2 转染: 将siCARMA3、siControl、pcDNA 3.1-CARMA3和pcDNA 3.1用Lipofectamine™2000脂质体转染GC细胞SGC7901, 分别标记为siCARMA3组、NC组、CARMA3组、Vector组。将转染后的细胞培养至对数生长期进行qRT-PCR实验、Western blot实验和Transwell实验。

1.2.3 Transwell: 取适量对数生长期的转染细胞, 调整细胞密度为10⁶个/孔接种于6孔板, 常规培养至细胞融合度达到70%, 更换为无血清培养基培养过夜。调整各组细胞密度为10⁵个/mL, 取100 μ L加入上室内, 600 μ L含血清的培养基加入下室内, 继续培养过夜。取出小室, 用棉签擦去上室内的细胞, PBS洗涤2次, 甲醇固定30 min, 0.1%结晶紫染色20 min, PBS洗涤2次。显微镜下观察小室下表面附着的迁移细胞, 随机取5个视野拍照计数, 取平均数。

将小室的上室涂适量基质胶后再加入100 μ L适当密度的转染胰腺癌细胞, 其他操作与检测细胞迁移数一样, 最后显微镜下观察小室下表面附着的细胞数量, 随机取5个视野拍照计算, 取平均值。

1.2.4 qRT-PCR: 取适量对数生长期的转染细胞, Trizol裂解液裂解细胞, RNA抽提试剂盒提取RNA, 并进行分光光度计定量。立即用逆转录试剂盒合成cDNA, qRT-PCR试剂盒进行CARMA3 mRNA的检测, 以2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算定量结果。实验重复3次。

1.2.5 Western blot: 取适量对数生长期的转染细胞, RIPA裂解后, 提取总蛋白, BCA法蛋白定量后变性, 然后进行SDS蛋白电泳, 之后进行PVDF转膜, 脱脂奶粉封闭2 h, 然后用I抗, 4℃孵育过夜。次日, 洗膜后用辣根过氧化物酶标记的II抗37℃孵育2 h。结束后加入显影混合液, 显影曝光。以GADPH为内参, 以目的条带灰度值与GADPH灰度值的比值表示目的蛋白的表达情况。

统计学处理 实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析。计量资料用mean \pm SD表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两数据比较采用SNK-*q*检验, 以

$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 七氟烷抑制GC细胞迁移、侵袭 运用Transwell法检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭量。高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞迁移量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞迁移量显著降低(图1A和B); 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, 细胞侵袭量均显著降低, 高剂量组于中剂量组, 细胞侵袭量显著降低(图1A和C)。可见, 七氟烷抑制为癌细胞迁移、侵袭且呈浓度依赖性。

2.2 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达 运用qRT-PCR法检测不同浓度组GC细胞中CARMA3 mRNA表达, 高剂量组、中剂量组、低剂量组于对照组, CARMA3 mRNA表达均为显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3 mRNA表达显著降低(图2A); CARMA3蛋白表达均显著降低, 高剂量组于中剂量组, CARMA3蛋白表达显著降低(图2B)。可见, 七氟烷抑制GC细胞中CARMA3表达。

2.3 CARMA3对GC细胞迁移、侵袭的影响 si-CARMA3组于NC组, SGC7901细胞迁移数、侵袭数均显著降低, CARMA3组于NC组, 细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B)。CARMA3于Vector组细胞迁移数、侵袭数均显著升高(图3A和B), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移、侵袭。

2.4 CARMA3靶向NF- κ B信号通路 运用Western blot检测si-CARMA3组、CARMA3组GC细胞中p-p65、p65蛋白表达。si-CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A和B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C); CARMA3组于NC组, p-p65蛋白表达显著降低(图4A、B), p65蛋白表达差异不显著(图4A和C), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, CARMA3靶向NF- κ B信号通路。

2.5 NF- κ B通路对GC细胞迁移、侵袭的影响 将用1 μ mol/L的NF- κ B通路激活剂处理48 h的GC细胞标记为PMA组, 用20 μ mol/L的NF- κ B通路抑制剂处理48 h的GC细胞标记为PTDC组。PMA组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著升高(图5A和B), PTDC组于NC组, 细胞迁移数、细胞侵袭数均显著降低(图5A和B), 均具有统计学意义($P<0.05$)。可见, NF- κ B的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关。

2.6 七氟烷可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭 将用七氟烷处理过的Vector组、CARMA3组、CARMA3+PBS组和CARMA3+PTDC组与未做任何处理的NC组相比, Vector组细胞迁移量、

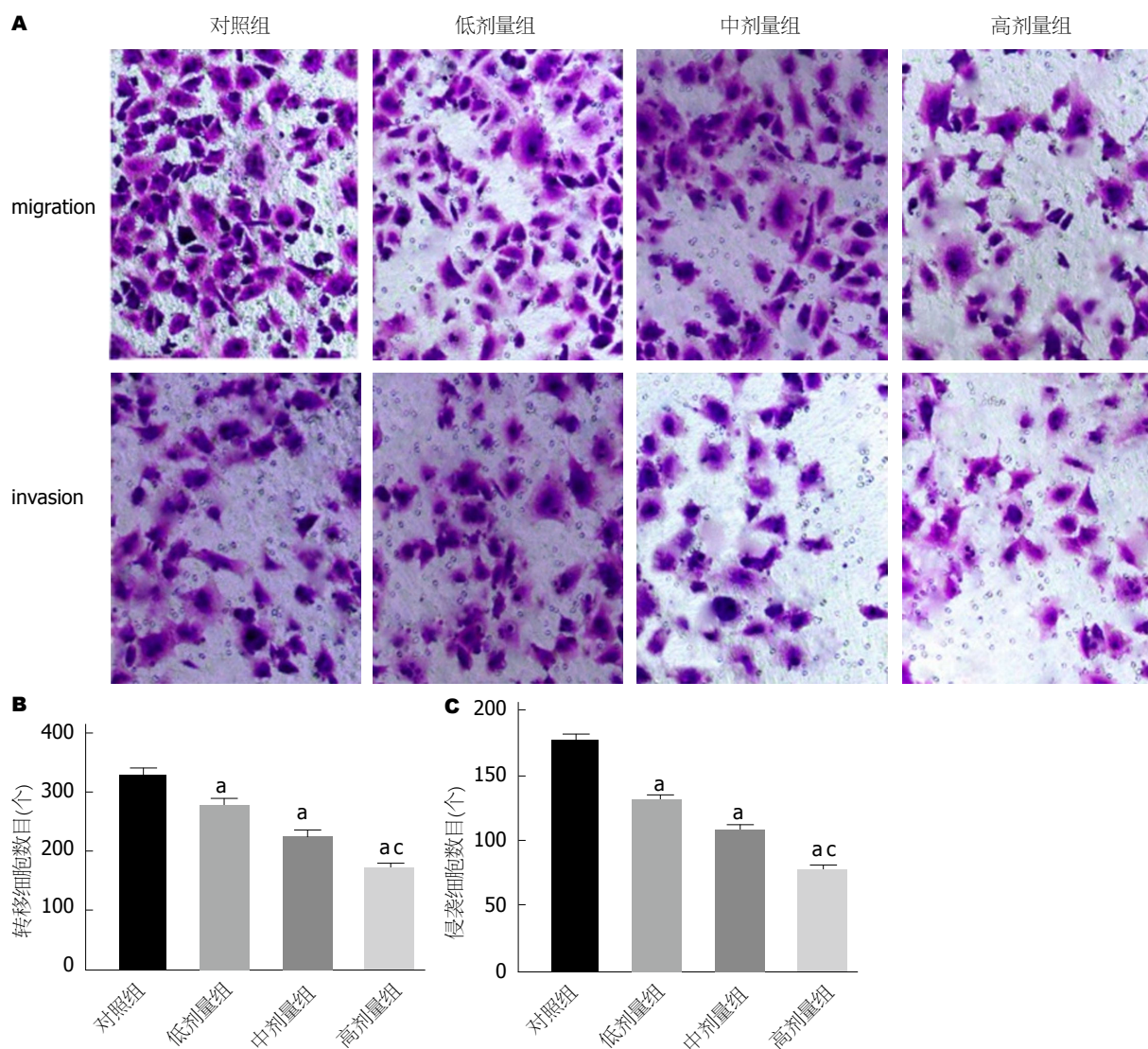


图 1 七氟烷抑制胃癌细胞迁移、侵袭: A: 七氟烷对胃癌细胞迁移、侵袭的影响; B: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞的细胞迁移量影响(对照组: 323.33 ± 20.55 ; 低剂量组: 276.67 ± 8.18 ; 中剂量组: 224.33 ± 11.09 ; 高剂量组: 170.00 ± 12.83); C: 不同浓度的七氟烷对胃癌细胞转移量影响(对照组: 176.00 ± 8.98 ; 低剂量组: 131.00 ± 6.16 ; 中剂量组: 107.67 ± 4.78 ; 高剂量组: 75.67 ± 8.58); * $P < 0.05$, 与对照组比较; * $P < 0.05$, 与中剂量组比较。

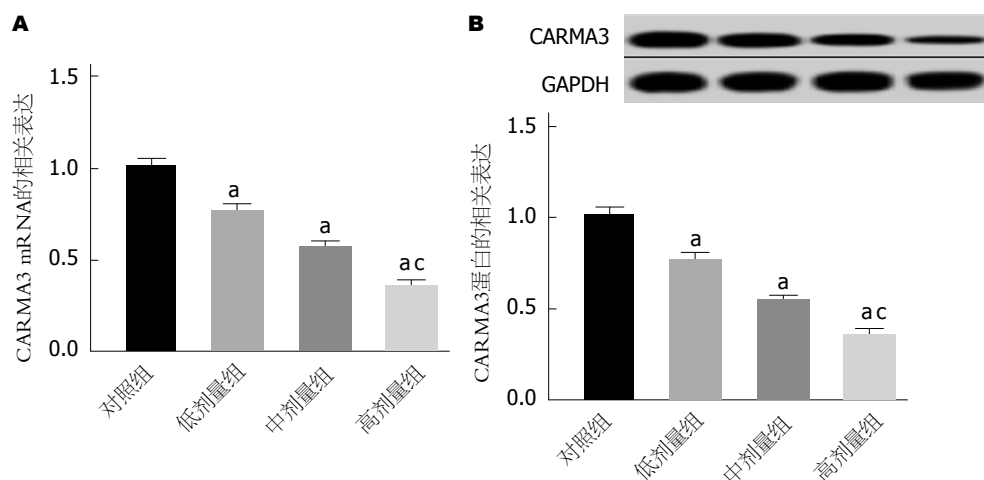


图 2 七氟烷抑制胃癌细胞中CARMA-3表达: A: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3 mRNA表达的影响(对照: 1.01 ± 0.04 ; 低剂量组: 0.77 ± 0.09 ; 中剂量组: 0.57 ± 0.05 ; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); B: 不同浓度七氟烷对胃癌细胞中CARMA3蛋白表达的影响(对照组: 1.01 ± 0.04 ; 低剂量组: 0.77 ± 0.10 ; 中剂量组: 0.55 ± 0.05 ; 高剂量组: 0.35 ± 0.08); * $P < 0.05$, 与对照组比较; * $P < 0.05$, 与中剂量组比较。

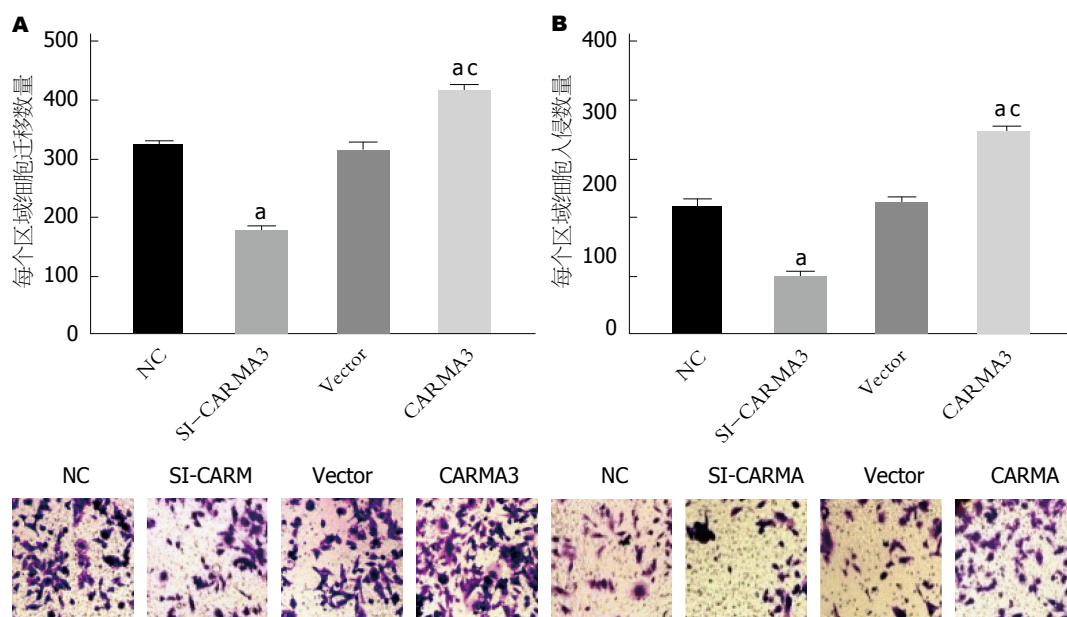


图 3 CARMA3对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞迁移量的影响(NC: 318.33 ± 22.29 ; si-CARMA3: 178.00 ± 14.97 ; Vector: 311.00 ± 24.91 ; CARMA3: 414.00 ± 13.95); B: 不同处理方式对胃癌细胞的细胞侵袭量的影响(NC: 174.67 ± 5.73 ; si-CARMA3: 78.67 ± 8.58 ; Vector: 177.67 ± 17.17 ; CARMA3: 274.67 ± 13.27); $^aP < 0.05$, 与NC组比较; $^cP < 0.05$, 与Vector组比较.

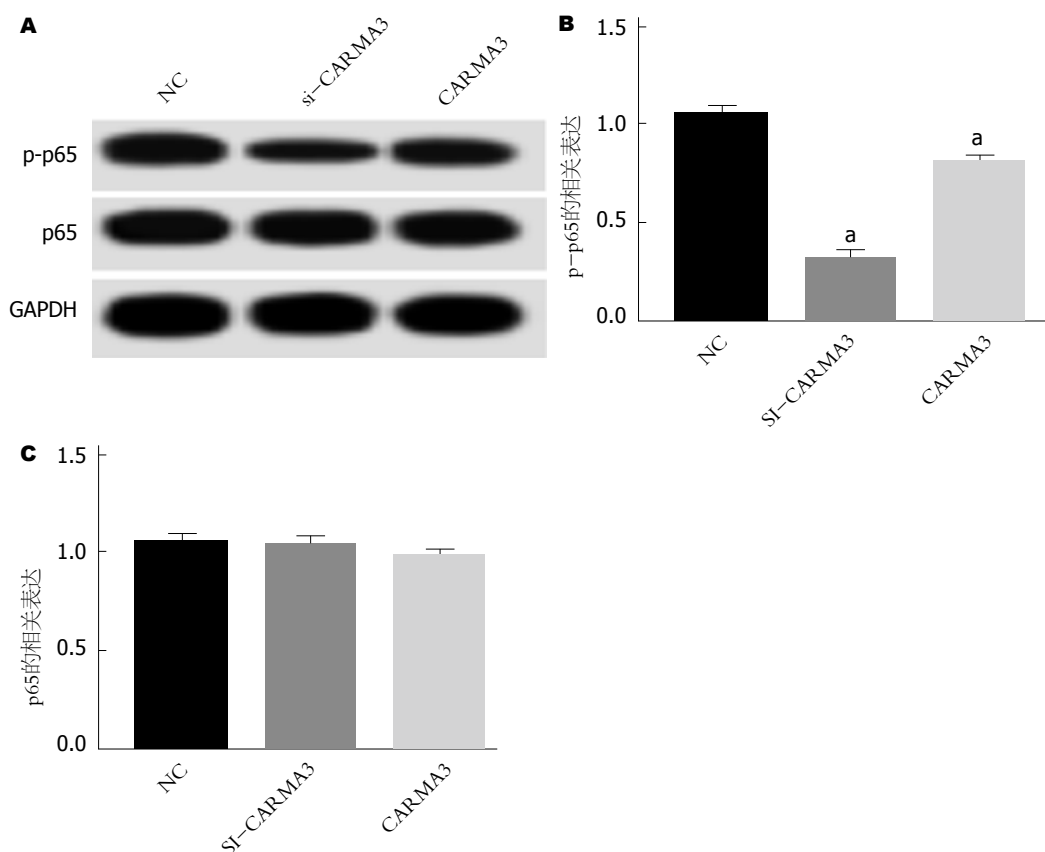


图 4 CARMA3靶向NF- κ B信号通路. A: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65、p65蛋白表达的影响; B: 不同处理方式对胃癌细胞中p-p65蛋白表达量的影响(NC: 1.05 ± 0.13 ; si-CARMA3: 0.31 ± 0.07 ; CARMA3: 0.80 ± 0.62); C: 不同处理方式对胃癌细胞中p65蛋白表达量的影响(NC: 1.04 ± 0.09 ; si-CARMA3: 1.05 ± 0.12 ; CARMA3: 0.97 ± 0.04); $^aP < 0.05$, 与NC组比较.

侵袭量均显著降低; CARMA3组与Vector组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著升高; CARMA3+PTDC组与

CARMA3+PBS组相比, 细胞迁移量、侵袭量均显著降低(图6A和B), 均具有统计学意义($P < 0.05$). 可见, 七氟烷

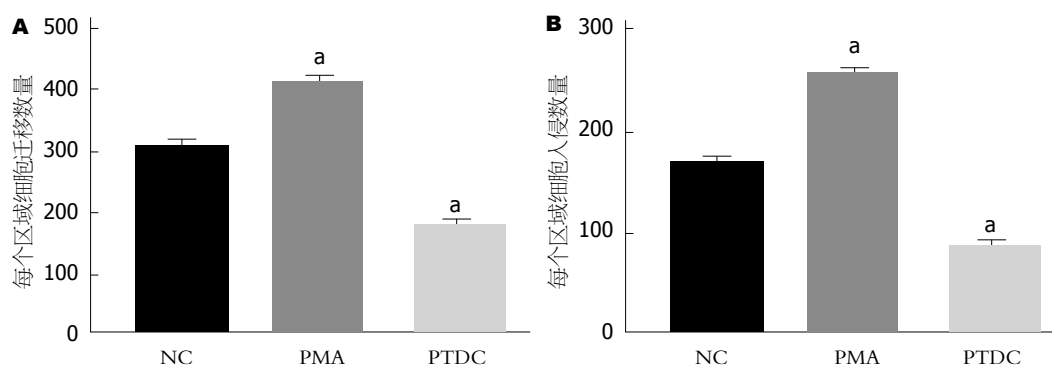


图 5 NF- κ B通路对胃癌细胞迁移、侵袭的影响. A: NF- κ B通路对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC: 308.67 ± 23.80; PMA: 411.00 ± 13.14; PTDC: 178.00 ± 14.97); B: NF- κ B通路对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 168.67 ± 13.72; PMA: 255.33 ± 6.60; PTDC: 87.67 ± 8.18), * P <0.05, 与NC组比较.

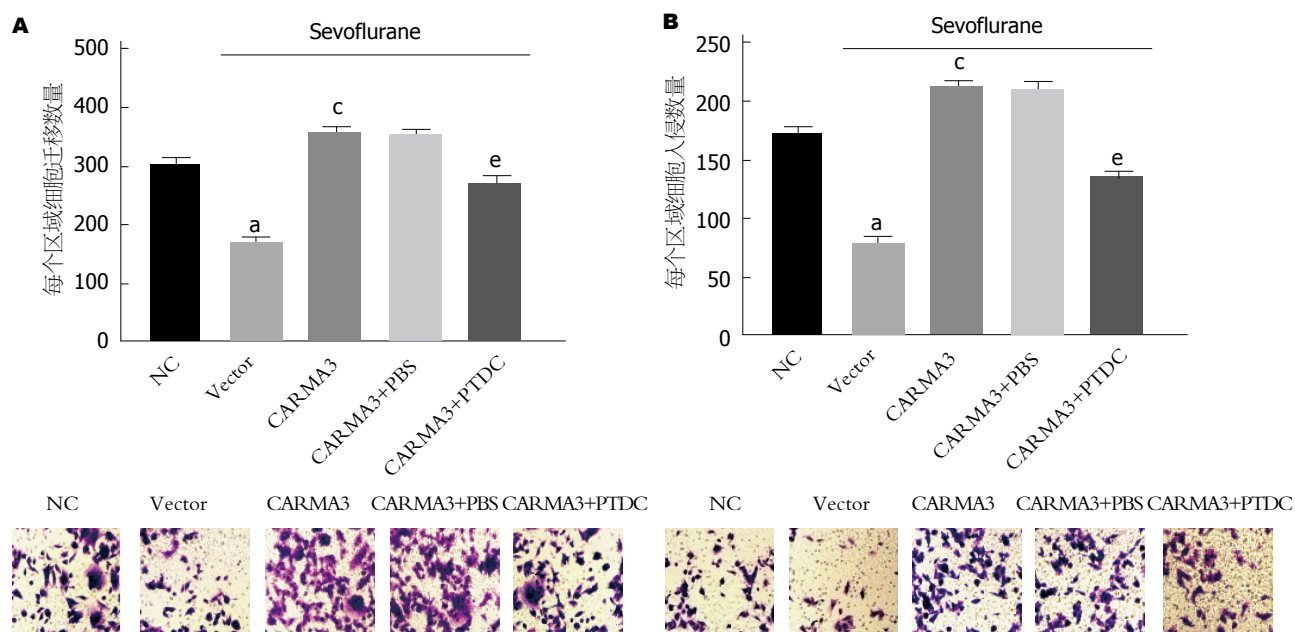


图 6 七氟烷可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制胃癌细胞迁移、侵袭. A: 不同处理组对胃癌细胞的细胞迁移量影响(NC:307.33 ± 7.54; Vector: 170.00 ± 12.83; CARMA3: 359.00 ± 12.83; CARMA3+PBS: 358.67 ± 18.79; CARMA3+PTDC: 274.33 ± 12.47); B: 不同处理组对胃癌细胞的细胞侵袭量影响(NC: 173.00 ± 8.83; Vector: 79.33 ± 3.68; CARMA3: 214.33 ± 5.31; CARMA3+PBS: 213.67 ± 8.65; CARMA3+PTDC: 135.33 ± 7.41); * P <0.05, 与NC组比较; * P <0.05, 与Vector组比较; * P <0.05, 与CARMA3+PBS组相比.

可调节靶向NF- κ B信号通路的CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭.

3 讨论

七氟烷曾为吸入麻醉的里程碑药物, 其为维持儿童全麻的首选药物^[20]. 近几年七氟烷在多种癌症中的治疗作用均得到证实. 最近Yang等^[21]在研究头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中发现, 七氟烷可抑制头颈部鳞状细胞癌细胞增殖、促进凋亡, 激活HIF-1 α 途径, 揭示了七氟烷可降低HNSCC细胞的恶性行为, 其机制与激活HIF-1 α 途径有关. 本研究运用Transwell检测不同浓度七氟烷处理的GC细胞的细胞迁移、侵袭发现, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 且呈

浓度依赖性; 又运用qRT-PCR、Western blot检测七氟烷处理的GC细胞中CARMA3的mRNA、蛋白表达发现, 七氟烷可抑制CARMA3表达.

半胱天冬酶募集结构域的膜相关鸟苷酸激酶蛋白(CARMA)归属于膜相关鸟苷酸激酶(MAGUK)家族. MAGUK家族蛋白在特定的细胞膜区域具有组装蛋白复合物的支架作用. CARMA的肽链末端有一个半胱氨酸蛋白酶结构域和一个卷曲螺旋结构域, CARMA羧基末端有一个MAGUK区域(PDZ结构域、SH3结构域、GUK结构域)^[22]. GARMA蛋白家族的分布非常广泛, 但其家族成员间的分布具有一定特异性, CARMA3主要分布于心、肝、肾、膀胱、卵巢等器官组织中^[23]. McAuley等^[24]在研究CARMA3在实体肿瘤发病机制的作用中揭

示, CARMA-Bcl 10-MALT1(CBM)信号通路在实体肿瘤细胞中具调节作用, 而含有CARMA3的CBM复合物在G蛋白偶联受体(GPCRs)和生长因子受体酪氨酸激酶(PTKs)的下游起作用, GPCRs和PTKs的异常激活是大部分实体肿瘤发病机理的基础, 阐明了CARMA3介导的信号通路在恶性肿瘤中具有重要意义。刘枋等^[25]在研究结肠癌时, 构建敲减CARMA3基因的HCT116细胞, 并对其进行细胞增殖、凋亡、EMT、迁移、侵袭的检测分析发现, 敲减CARMA3可抑制细胞EMT、增殖、迁移、侵袭, 揭示了CARMA3可调节细胞周期、EMT影响结肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 其机制与NF- κ B通路有关。本研究运用Transwell检测了沉默CARMA3和过表达CARMA3的GC细胞迁移数、侵袭数发现, 沉默CARMA3抑制GC细胞迁移、侵袭, 过表达CARMA3促进GC细胞迁移侵袭。

CARMA3在淋巴和非淋巴细胞中与Ikappa激酶 γ /NF κ B必需调节(IkappaKgamma-NEMO)物理结合, 且CARMA3的NEMO结合区的表达失活Bcl10介导的NF- κ B^[26]。Jiang等^[16]研究EGFR激活NF- κ B的作用机制中发现, CARMA3具有EGF诱导的NF- κ B活化所必需的caspase募集域(CARD), 敲减CARMA3抑制EGF刺激后IKK复合物的活化, 导致EGF诱导的I κ B α 磷酸化和NF- κ B的失活, 揭示CARMA3有助于体内肿瘤的生长、转移。Ekambaram等^[27]在乳腺癌的研究中发现, 血管紧张素II受体(AGTR1)介导CARMA3-Bcl10-MALT1(CBM通路)信号通路的激活, 促进癌细胞增殖、迁移、侵袭, NF- κ B的CBM依赖性激活促进肿瘤血管生成, 揭示AGTR1可激活CBM/ NF- κ B信号通路促进乳腺癌的恶化。本研究检测了沉默CARMA3、过表达CARMA3对NF- κ B信号通路的表达发现, 沉默CARMA3可失活NF- κ B信号通路, 过表达CARMA3可激活NF- κ B信号通路; 进一步运用通路激活剂PMA、通路抑制剂PTDC处理GC细胞发现, NF- κ B的活性与GC细胞迁移、侵袭量成正相关, 且过表达CARMA3的GC细胞与七氟烷、通路抑制剂PTDC共处理后可抑制GC细胞迁移、侵袭。

总之, 七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其机制可能与下调CARMA3失活NF- κ B信号通路有关, 为七氟烷治疗GC的临床应用提供理论依据。

文章亮点

实验背景

七氟烷在多种癌症中均可调节癌细胞的增殖、迁移和侵袭。但七氟烷在胃癌(gastric cancer, GC)细胞中的作用机制国内外尚未有人研究。

实验动机

本研究旨在研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期望为解决GC治疗的问题提供线索。

实验目标

探讨七氟烷抑制GC细胞迁移侵袭的作用, 及其机制, 以期GC的治疗提供新方向。

实验方法

将GC细胞SGC7901分成siCARMA3组(转染siCARMA3)、NC组(转染siControl)、CARMA3组(转染pcDNA 3.1-CARMA3)、Vector组(转染pcDNA 3.1), 用Transwell法检测细胞迁移、侵袭量; 用qRT-PCR检测细胞中CARMA3 mRNA表达; Western blot检测细胞中CARMA3、p-p65、p65的蛋白表达。

实验结果

本研究成功构建过表达CARMA3和沉默CARMA3的GC细胞发现, GC细胞的迁移侵袭能力与CARMA3的表达量呈正相关; 七氟烷能够抑制GC细胞的迁移侵袭及CARMA3表达, 且CARMA3靶向NF- κ B信号通路。

实验结论

七氟烷可抑制GC细胞迁移、侵袭, 其可能与七氟烷下调CARMA3进而失活NF- κ B信号通路有关, 提示七氟烷可用于治疗GC。

展望前景

本研究仅在体外研究七氟烷对GC细胞迁移侵袭的抑制作用, 后期还需增加七氟烷在动物体内对GC转移的研究实验, 以更清晰的展示七氟烷对GC的治疗价值, 也为七氟烷的临床应用提供更充分的理论依据。

4 参考文献

- 1 宋菲, 刘明. miRNA与胃癌的相关性研究进展. 中华临床医师杂志 2012; 24: 8258-8260 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.24.062]
- 2 任长松, 何用. 七氟烷吸入麻醉对老年胃癌根治术患者血流动力学和苏醒质量的影响. 临床医学工程 2013; 20: 1535-1536 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.12.1535]
- 3 王永宏, 崔晓岗, 李斌, 陈海燕. 七氟烷丙泊酚复合麻醉对老年胃癌患者术后早期认知功能的影响. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 1230-1232 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.11.034]
- 4 Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. BMC Cancer 2018; 18: 159 [PMID: 29415668 DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8]
- 5 刘宏强, 张欣, 安振平, 肖航. 七氟醚对前列腺癌细胞比卡鲁

- 胺抵抗的影响及其机制. 广东药科大学学报 2018; 34: 480-484 [DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2018041702]
- 6 Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857-1863 [PMID: 27840895 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2797]
- 7 Ciechanowicz S, Zhao H, Chen Q, Cui J, Mi E, Mi E, Lian Q, Ma D. Differential effects of sevoflurane on the metastatic potential and chemosensitivity of non-small-cell lung adenocarcinoma and renal cell carcinoma in vitro. *Br J Anaesth* 2018; 120: 368-375 [PMID: 29406185 DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.066]
- 8 黎真真, 邹定全. 七氟醚对卵巢癌干细胞特性及增殖、侵袭迁移能力的影响. 药物评价研究 2018; 41: 1030-1034 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.06.016]
- 9 叶木妹, 梁坚, 周宇. CARMA蛋白家族与疾病关系的研究进展. 中国实用医药 2016; 2: 286-288 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.02.215]
- 10 Xia ZX, Li ZX, Zhang M, Sun LM, Zhang QF, Qiu XS. CARMA3 regulates the invasion, migration, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells by activating NF- κ B and suppressing the P38 MAPK signaling pathway. *Exp Mol Pathol* 2016; 100: 353-360 [PMID: 26526492 DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.10.004]
- 11 Xie C, Han Y, Fu L, Li Q, Qiu X, Wang E. Overexpression of CARMA3 is associated with advanced tumor stage, cell cycle progression, and cisplatin resistance in human epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 7957-7964 [PMID: 24833094 DOI: 10.1007/s13277-014-2070-2]
- 12 Wang L, Qian L, Li X, Yan J. MicroRNA-195 inhibits colorectal cancer cell proliferation, colony-formation and invasion through targeting CARMA3. *Mol Med Rep* 2014; 10: 473-478 [PMID: 24787958 DOI: 10.3892/mmr.2014.2178]
- 13 Wu GL, Yuan JL, Huang XD, Rong JF, Zhang LX, Liu YP, Wang FL. Evaluating the expression of CARMA3 as a prognostic tumor marker in renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013; 34: 3431-3435 [PMID: 23771851 DOI: 10.1007/s13277-013-0917-6]
- 14 Du S, Jia L, Zhang Y, Fang L, Zhang X, Fan Y. CARMA3 is upregulated in human pancreatic carcinoma, and its depletion inhibits tumor proliferation, migration, and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 5965-5970 [PMID: 24633921 DOI: 10.1007/s13277-014-1791-6]
- 15 威杨, 辉马. CARMA3过表达促进乳腺癌细胞生长. 解剖科学进展 2013; 19: 528-530 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2013.06.027]
- 16 Jiang T, Grabiner B, Zhu Y, Jiang C, Li H, You Y, Lang J, Hung MC, Lin X. CARMA3 is crucial for EGFR-Induced activation of NF- κ B and tumor progression. *Cancer Res* 2011; 71: 2183-2192 [PMID: 21406399 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3626]
- 17 Miao Z, Zhao T, Wang Z, Xu Y, Song Y, Wu J, Xu H. CARMA3 is overexpressed in colon cancer and regulates NF- κ B activity and cyclin D1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 781-787 [PMID: 22884800 DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.152]
- 18 阮妙华, 王凯, 王丹, 周爱华, 褚茂平, 陈其, 钱燕. 病毒性心肌炎小鼠心肌中MMP-2和NF- κ B的表达. 中国病理生理杂志 2016; 32: 1704-1707; 1712 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.09.029]
- 19 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤, 杨芳, 张兰芳. miRNA-24通过靶向CARMA3基因调控胃癌AGS细胞的增殖和凋亡. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 1093-1100
- 20 刘梅芳, 吴凤家, 张丽雅, 袁燕珊, 杨满芳, 谢沛敏. 整体护理在七氟醚诱导全麻后麻醉恢复期的临床效果研究. 中国现代药物应用 2018; 12: 189-190 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.08.109]
- 21 Yang Y, Hu R, Yan J, Chen Z, Lu Y, Jiang J, Jiang H. Sevoflurane inhibits the malignant potential of head and neck squamous cell carcinoma via activating the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway in vitro. *Int J Mol Med* 2018; 41: 995-1002 [PMID: 29207062 DOI: 10.3892/ijmm.2017.3306]
- 22 Blonska M, Lin X. NF- κ B signaling pathways regulated by CARMA family of scaffold proteins. *Cell Res* 2011; 21: 55-70 [PMID: 21187856 DOI: 10.1038/cr.2010.182]
- 23 Fuchs-Telem D, Sarig O, van Steensel MA, Isakov O, Israeli S, Nussbeck J, Richard K, Winnepeninckx V, Vernooij M, Shomron N, Uitto J, Fleckman P, Richard G, Sprecher E. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 163-170 [PMID: 22703878 DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010]
- 24 McAuley JR, Freeman TJ, Ekambaram P, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. CARMA3 Is a Critical Mediator of G Protein-Coupled Receptor and Receptor Tyrosine Kinase-Driven Solid Tumor Pathogenesis. *Front Immunol* 2018; 9: 1887 [PMID: 30158935 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01887]
- 25 刘枋, 林万松, 陈淑萍, 叶韵斌. CARMA3基因敲减对结肠癌细胞HCT116生长和侵袭转移的抑制. 中国病理生理杂志 2017; 33: 1021-1030 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.06.011]
- 26 Stilo R, Liguoro D, Di Jeso B, Formisano S, Consiglio E, Leonardi A, Vito P. Physical and functional interaction of CARMA1 and CARMA3 with Ikappa kinase gamma-NFkappaB essential modulator. *J Biol Chem* 2004; 279: 34323-34331 [PMID: 15184390 DOI: 10.1074/jbc.M402244200]
- 27 Ekambaram P, Lee JL, Hubel NE, Hu D, Yerneni S, Campbell PG, Pollock N, Klei LR, Concel VJ, Delekta PC, Chinnaiyan AM, Tomlins SA, Rhodes DR, Friedigkeit N, Lee AV, Oesterreich S, McAllister-Lucas LM, Lucas PC. The CARMA3-Bcl10-MALT1 Signosome Drives NF κ B Activation and Promotes Aggressiveness in Angiotensin II Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2018; 78: 1225-1240 [PMID: 29259013 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1089]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

陈晓军, 沈鑫宁, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

陈亮, 义乌市中心医院肿瘤科 浙江省义乌市 322000

陈晓军, 住院医师, 主要从事麻醉方面的研究.

作者贡献分布: 由陈晓军与陈亮共同设计; 研究过程由陈晓军、陈亮及沈鑫宁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由陈晓军与沈鑫宁提供; 数据分析由陈晓军与陈亮完成; 本论文写作由陈晓军、陈亮及沈鑫宁完成.

通讯作者: 陈晓军, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院麻醉科. 916555076@qq.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2018-12-07

修回日期: 2019-01-08

接受日期: 2019-01-29

在线出版日期: 2019-02-28

Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Xiao-Jun Chen, Xin-Ning Shen, Liang Chen

Xiao-Jun Chen, Xin-Ning Shen, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Liang Chen, Department of Oncology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Jun Chen, Resident Physician, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, 699 Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. 916555076@qq.com

Received: 2018-12-07

Revised: 2019-01-08

Accepted: 2019-01-29

Published online: 2019-02-28

Abstract

BACKGROUND

Remifentanyl is a commonly used anesthetic in

clinical practice. In recent years, its new efficacy has been continuously discovered, especially its anti-cancer function. However, the role and mechanism of remifentanyl in gastric cancer (GC) are still not clear.

AIM

To investigate the effect of remifentanyl on the expression of miR-206, GOLPH3, cell proliferation, and apoptosis in human GC cell lines AGS and MKN-45.

METHODS

The expression of miR-206 and GOLPH3 and the viability and apoptosis of AGS and MKN-45 cells after treatment with 40 nmol/L remifentanyl were detected by qRT-PCR, Western blot, MTT assay, and flow cytometry, respectively. Cell viability and apoptosis of AGS and MKN-45 cells with overexpression of miR-206 or knockdown of GOLPH3 were detected by MTT assay and flow cytometry, respectively. The targeting relationship between miR-206 and GOLPH3 was verified by Targetscan online prediction, dual-luciferase assay, and Western blot. After transfection with miR-206 inhibitor or pcDNA-GOLPH3, AGS and MKN-45 cells were treated with 40 nmol/L remifentanyl and then detected for cell viability and apoptosis.

RESULTS

After treatment with remifentanyl, the expression of miR-206 and apoptosis rate were increased while the expression of GOLPH3 and cell viability were decreased in AGS and MKN-45 cells. Cell viability was decreased and apoptotic rate was increased in AGS and MKN-45 cells after overexpression of miR-206 or knockdown of GOLPH3. The results of Targetscan online prediction, dual-luciferase assay, and Western blot indicated that miR-206 could regulate the expression of GOLPH3 protein. Down-regulation of miR-206 or overexpression of GOLPH3 could reverse the inhibition of proliferation

and apoptosis of AGS and MKN-45 cells by remifentanyl.

CONCLUSION

Remifentanyl could inhibit the proliferation and induce apoptosis of AGS and MKN-45 cells by regulating the expression of miR-206 and GOLPH3.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Remifentanyl; Gastric cancer; miR-206; GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L. Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 228-237
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/228.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.228>

摘要

背景

瑞芬太尼为临床上常用的麻醉药, 近几年其新功效不断被发现, 尤其是抗癌功能. 但瑞芬太尼在胃癌 (gastric cancer, GC) 中的作用及机制尚未清楚.

目的

探讨瑞芬太尼对AGS、MKN-45人GC细胞中miR-206、GOLPH3表达及细胞增殖、凋亡的影响.

方法

以40 nmol/L瑞芬太尼干预AGS、MKN-45细胞, qRT-PCR、Western blot、MTT和流式细胞仪分别检测细胞中miR-206和GOLPH3表达及细胞活力、凋亡. 在AGS、MKN-45细胞中过表达miR-206或敲减GOLPH3, MTT和流式细胞仪检测细胞活力和凋亡. Targetscan在线预测、双荧光素酶报告基因实验和Western blot实验验证miR-206和GOLPH3的靶向关系. 将miR-206 inhibitors或pcDNA-GOLPH3转染至AGS、MKN-45细胞并以40 nmol/L瑞芬太尼进行处理, 检测细胞活力和凋亡.

结果

瑞芬太尼干预的AGS、MKN-45细胞中miR-206高表达而GOLPH3低表达, 细胞活力降低而凋亡率升高. 过表达miR-206或敲减GOLPH3, 细胞活力下降、凋亡率升高. Targetscan在线预测、双荧光素酶报告基因实验和Western blot实验结果表明, miR-206可靶向调控GOLPH3蛋白表达. 下调miR-206或过表达GOLPH3能够逆转瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖的抑制和凋亡的促进作用.

结论

瑞芬太尼能够通过调节miR-206和GOLPH3表达抑制AGS、MKN-45细胞增殖并诱导凋亡.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 瑞芬太尼; 胃癌; miR-206; GOLPH3

核心提要: 瑞芬太尼能够通过调节miR-206和GOLPH3表达抑制AGS细胞增殖并诱导凋亡.

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮. 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 228-237
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/228.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.228>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界常见的消化道恶性肿瘤, 据统计^[1], 2015年全球GC新发病例约130万, 死亡82万例; 其中, 仅我国GC新发病例就高达67万, 死亡50万例, 已成为继肺癌之后的第二大常见恶性肿瘤^[2]. 采用手术、放化疗等综合治疗方式治疗早期GC患者效果显著, 5年生存率达90%^[3-5]; 但因GC早期缺乏明显症状, 多数患者就诊时已处于进展期, 大大增加了治疗难度, 导致患者预后较差, 仅有10-12 mo的中位生存期, 总体5年生存率约10%^[6]. 针对晚期GC治疗的瓶颈是易产生耐药性. 因此, 新药的研发对晚期GC治疗具有重要意义. 瑞芬太尼(Remifentanyl)是一种 μ 型受体激动剂, 具镇痛作用, 能够通过组织和血液中的非特异性酯酶进行代谢, 为临床上常用的麻醉剂^[7]. 多项研究^[8,9]表明, 瑞芬太尼能够有效体外抑制结肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞增殖, 同时促进细胞凋亡. 本研究通过使用40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS、MKN-45人GC细胞检测细胞活力和凋亡, 以探讨瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖、凋亡的影响及其作用靶点.

1 材料和方法

1.1 材料 AGS、MKN-45人GC细胞购自ATCC; 胎牛血清、RPMI1640培养液、胰蛋白酶购自美国Gibco-BRL公司; MTT购自美国Sigma公司; 二甲基亚砜(DMSO)、ECL发光液、RIPA裂解液、PVDF膜购自北京Solarbio公司; Lipofectamine TM 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司; GOLPH3 siRNA、control siRNA由山东维真生物科技有限公司设计合成; pcDNA-GOLPH3过表达载体由金瑞斯生物科技有限公司构建; miR-206 mimics、control mimics、miR-206 inhibitors、control inhibitors由上海吉玛基因公司设计合成; 兔抗GOLPH3、GAPDH多克隆抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG购自美国Abcam公司; Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒购自上海前尘

生物科技有限公司; 双荧光素酶报告基因检测系统购自美国Promega公司; Trizol试剂购自北京天根生化科技有限公司; TaKaRa反转录试剂盒、TaKaRa实时荧光定量试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司; NanoDrop微量核酸测定仪购自美国赛默飞世尔科技公司; ELx808吸收光酶标仪购自赛默飞世尔科技有限公司; Forma TM Steri-cycle TM i160 CO2细胞培养箱购自美国Thermo公司; CFX96 Touch TM荧光定量PCR检测系统、ChemiDoc TM MP凝胶成像系统购自美国Bio-Rad公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将AGS、MKN-45细胞放入37℃恒温水浴锅中以融化细胞, 800 g离心收集。使用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液于37℃、5% CO₂饱和湿度条件下培养, 取对数生长期的细胞, 胰酶消化后重悬, 调整细胞悬液浓度为 1×10^5 个/mL并接种于24孔板。待细胞生长至汇合度约45%, 按照Lipofectamine 2000转染试剂说明书分别将miR-206 mimics、control mimics、miR-206 inhibitors、control inhibitors、GOLPH3 siRNA、control siRNA、pcDNA、pcDNA-GOLPH3转染至AGS、MKN-45细胞, 并依次标记为miR-206组、miR-NC组、anti-miR-206组、anti-miR-NC组、si-GOLPH3组、si-NC组。

将AGS、MKN-45细胞分为Re组、Con组、Re+anti-miR-206组、Re+anti-miR-NC组、Re+pcDNA-GOLPH3组、Re+pcDNA组。处理方法: 使用0.9%氯化钠完全溶解瑞芬太尼并使用无菌过滤器过滤。Re组: 细胞培养液中加入瑞芬太尼溶液并调整终浓度为40 nmol/L^[9]; Con组: 细胞培养液中加入等量0.9%氯化钠; Re+anti-miR-206组: 转染miR-206 inhibitors的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+anti-miR-NC组: 转染control inhibitors的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+pcDNA-GOLPH3组: 转染pcDNA-GOLPH3的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养; Re+pcDNA组: 转染pcDNA的细胞使用含终浓度为40 nmol/L瑞芬太尼的培养液培养。每组6个复孔, 实验重复3次。

1.2.2 qRT-PCR: 收集各组对数生长期的细胞, 充分研磨后加入Trizol试剂提取总RNA, 微量核酸测定仪检测其纯度和浓度。使用TaKaRa反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA, 按照TaKaRa 荧光定量试剂盒使用说明配制反应体系, 以GAPDH为内参置于实时荧光定量PCR仪上进行扩增, 每个样品重复3次, 实验结果分析采用 $F = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法。GAPDH引物: 正向: 5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTTC-3', 反向: 5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3'; miR-206

引物: 正向: 5'-AGTTCACCTTGATGCCGTTCT-3', 反向: 5'-CAGTGCTTCAGCC GCTACCC-3'; GOLPH3引物: 正向: 5'-AAGCCGTTCTTGACAAATGG-3', 反向: 5'-AGGGGCCATCCACAGTCCTTC-3'。

1.2.3 MTT法检测细胞活力: 分别在各组细胞培养24 h、48 h、72 h时加入20 μL浓度为5 mg/mL的MTT, 继续孵育4 h; 去除多余培养液后加入150 μL DMSO振荡反应10 min, 酶标仪检测490 nm处吸光度(OD)值。细胞活力 = (对照组OD值-实验组OD值)/实验组OD值×100%。

1.2.4 细胞凋亡检测: 取生长状态良好的各组细胞, 0.25%胰蛋白酶消化后4℃、300 g离心10 min, 弃上清收集细胞。使用Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI, 轻轻混匀后室温避光孵育15 min, 流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.5 Western blot: 收集各组细胞, 加入RIPA裂解液置于冰上裂解, 4℃、12000 g离心10 min, 取上清液。将蛋白样品进行SDS-PAGE电泳后转至PVDF膜上, 5%脱脂奶粉封闭液室温封闭1 h。分别加入兔抗GOLPH3(1:1000)和GAPDH(1:1000)多克隆抗体4℃孵育过夜, TBST洗膜3次, 每次10 min; 加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:5000)室温孵育2 h, TBST洗涤; ECL发光显影, 每个蛋白样品重复3次。

1.2.6 双荧光素酶报告基因实验: Targetscan在线预测发现GOLPH3 3'UTR上存在miR-149的结合位点, 为进一步验证GOLPH3是否是miR-206的靶基因, 按照Lipofectamine 2000使用说明书, 将构建好的野生型GOLPH3 3'UTR-WT(含GOLPH3 3'UTR片段)和突变型GOLPH3 3'UTR-MUT(GOLPH3 3'UTR片段突变体)载体分别与miR-206 mimics、control mimics共转染至AGS细胞, 培养24 h后检测荧光素酶活性, 相对荧光强度 = 萤火虫荧光强度/海肾荧光强度。

统计学处理 使用GraphPad Prism 7和SPSS 22.0进行数据分析, 实验数据以mean±SD表示, 两组间数据比较采用LSD-*t*检验, 多组间数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞miR-206表达和细胞增殖及凋亡的影响 以40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS和MKN-45细胞, 细胞中miR-206表达均上调($P < 0.05$), 对比Con组, Re组细胞活力均显著降低($P < 0.05$), 凋亡率均显著升高($P < 0.05$)(图1)。

2.2 过表达miR-206抑制AGS和MKN-45细胞增殖并诱导凋亡 将miR-206 mimics转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中miR-206表达水平均升高($P < 0.05$), 细胞活

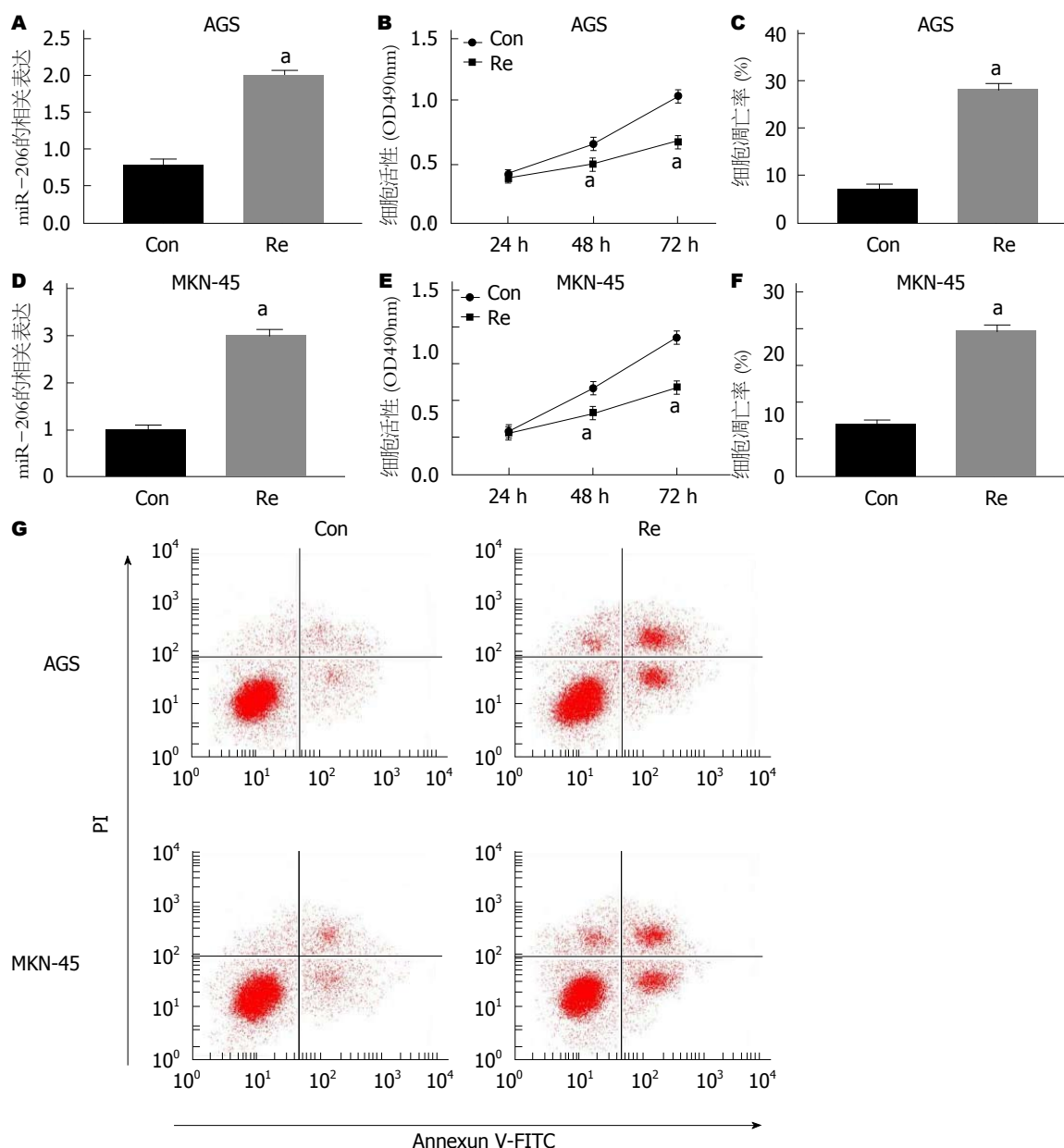


图1 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞miR-206表达和增殖、凋亡的影响。A-C: 瑞芬太尼对AGS细胞中miR-206表达、增殖和凋亡的影响; D-F: 瑞芬太尼对MKN-45细胞中miR-206表达、增殖和凋亡的影响; G: 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞凋亡的影响。* $P<0.05$, 与Con组比较。

力均显著降低($P<0.05$), 同时细胞凋亡率均显著上升($P<0.05$)(图2)。

2.3 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响 由图3可知, 40 nmol/L瑞芬太尼能够有效促进AGS和MKN-45细胞中miR-206表达($P<0.05$), 抑制细胞活力($P<0.05$)并诱导细胞凋亡($P<0.05$), 而将miR-206 inhibitors转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中miR-206表达水平、细胞活力和凋亡率均有所恢复($P<0.05$)。

2.4 miR-206靶向调控GOLPH3蛋白表达 通过Target scan预测发现, GOLPH3 3'UTR上存在miR-206的结合位点, 同时, miR-206 mimics与GOLPH3 3'UTR野生型质

粒共转染, 荧光素酶活性降低($P<0.05$), 而与GOLPH3 3'UTR突变型质粒共转染, 荧光素酶活性无明显变化; 并且miR-206可把调控GOLPH3蛋白表达($P<0.05$)(图4)。

2.5 瑞芬太尼抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达 以40 nmol/L瑞芬太尼处理AGS和MKN-45细胞, 细胞中GOLPH3在mRNA和蛋白水平的表达较Con组均显著下调($P<0.05$)(图5)。

2.6 敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响 将GOLPH3 siRNA转染至AGS和MKN-45细胞后, 细胞中GOLPH3蛋白表达均下调($P<0.05$), 对比si-NC组, si-GOLPH3组细胞活力均显著降低($P<0.05$)而凋亡率均显著升高($P<0.05$)(图6)。

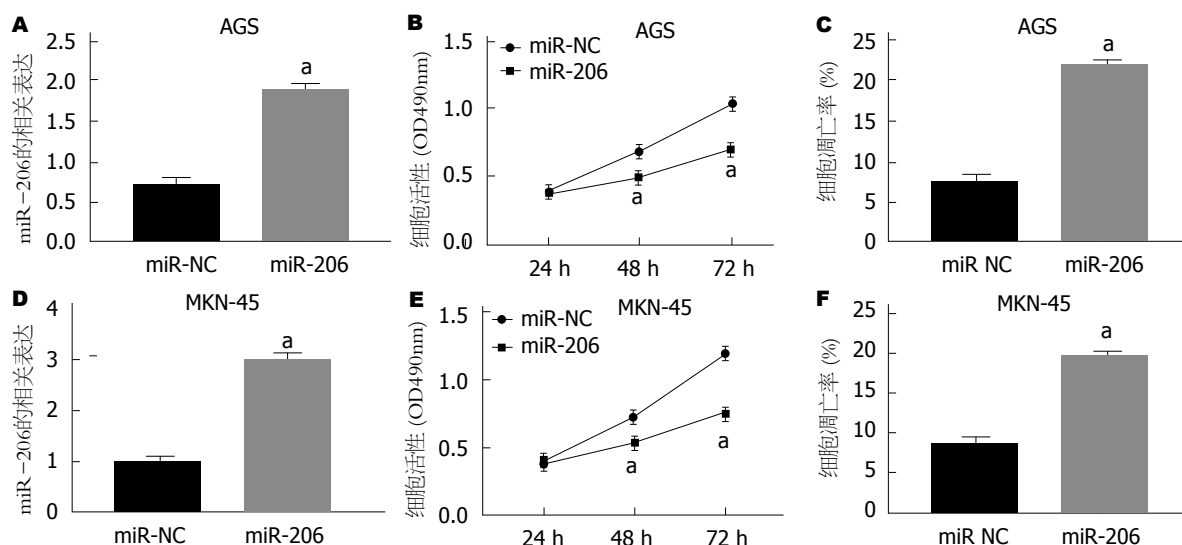


图 2 过表达miR-206对AGS细胞增殖和凋亡的影响. A-C: 过表达miR-206对AGS细胞增殖、凋亡的影响; D-F: 过表达miR-206对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. * $P < 0.05$, 与miR-NC组比较.

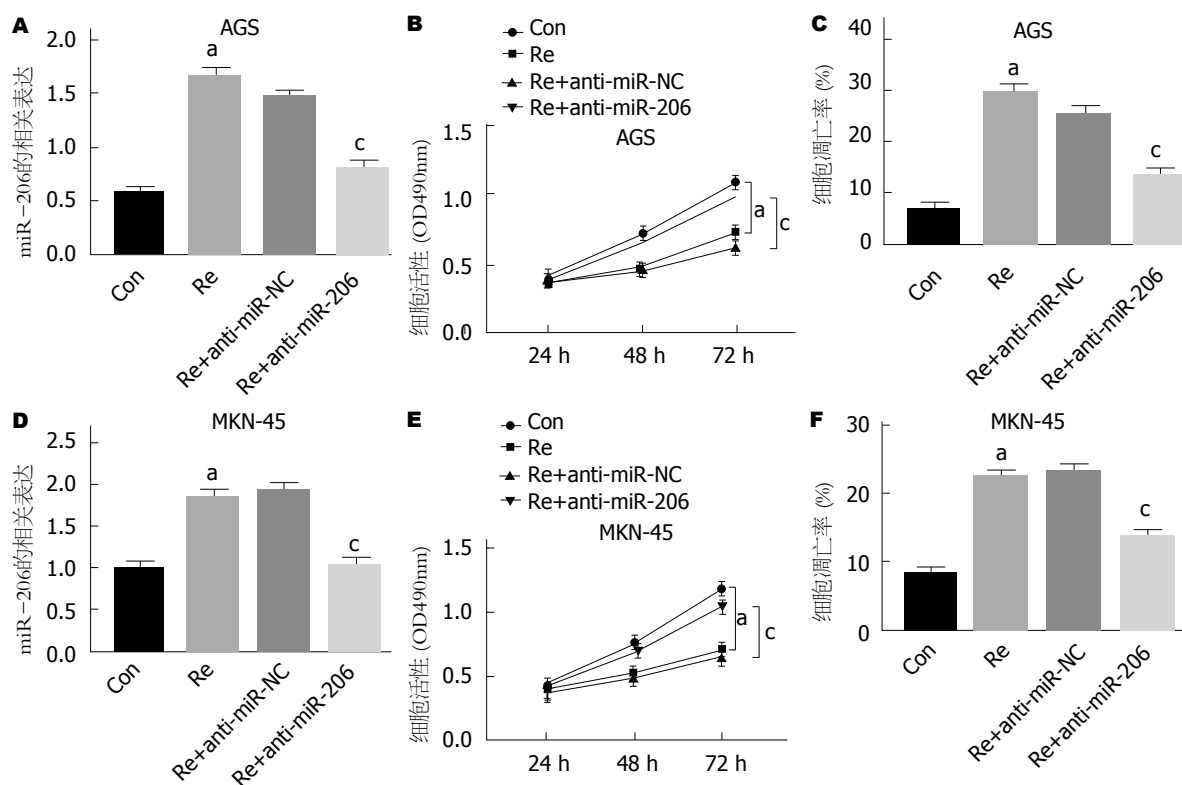


图 3 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. A-C: 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的AGS细胞增殖、凋亡的影响; D-F: 抑制miR-206表达对瑞芬太尼介导的MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. * $P < 0.05$, 与Con组比较; ^a $P < 0.05$, 与Re+anti-miR-NC组比较.

2.7 过表达GOLPH3可逆转瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞的增殖抑制和凋亡促进作用 由图7可知, 40 nmol/L 瑞芬太尼能够有效抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达和细胞活力($P < 0.05$)、促进细胞凋亡($P < 0.05$); 而将pcDNA-GOLPH3转染至AGS和MKN-45细胞进行预处理后, 细胞中GOLPH3蛋白表达水平、细胞活力和凋亡

率均基本恢复至正常水平($P < 0.05$).

3 讨论

阿片类镇痛药在癌症患者手术治疗中具有广泛的应用, 其除镇痛外, 还具调节癌细胞增殖的作用^[10,11]. 有研究报道, 吗啡具有促进癌细胞凋亡的作用, 瑞芬太尼可

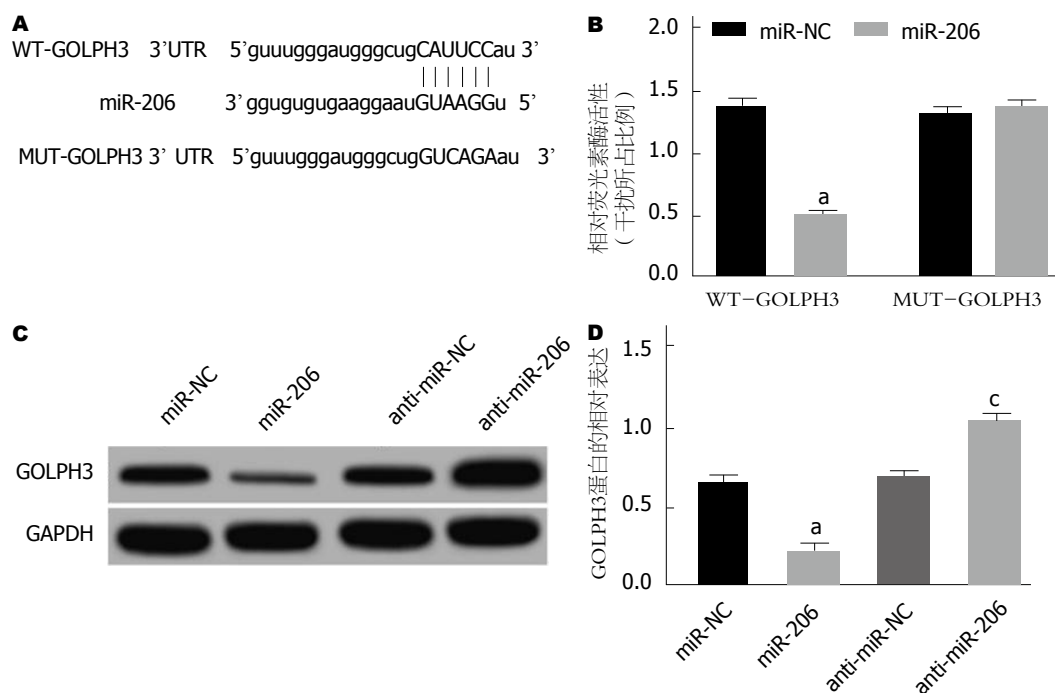


图 4 miR-206靶向调控GOLPH3蛋白表达。A: GOLPH3 3'UTR上含有miR-206的互补序列; B: 双荧光素酶活性检测; C: GOLPH3蛋白表达检测; D: miR-206调控GOLPH3蛋白表达。^a $P<0.05$, 与miR-NC组比较; ^c $P<0.05$, 与anti-miR-NC组比较。

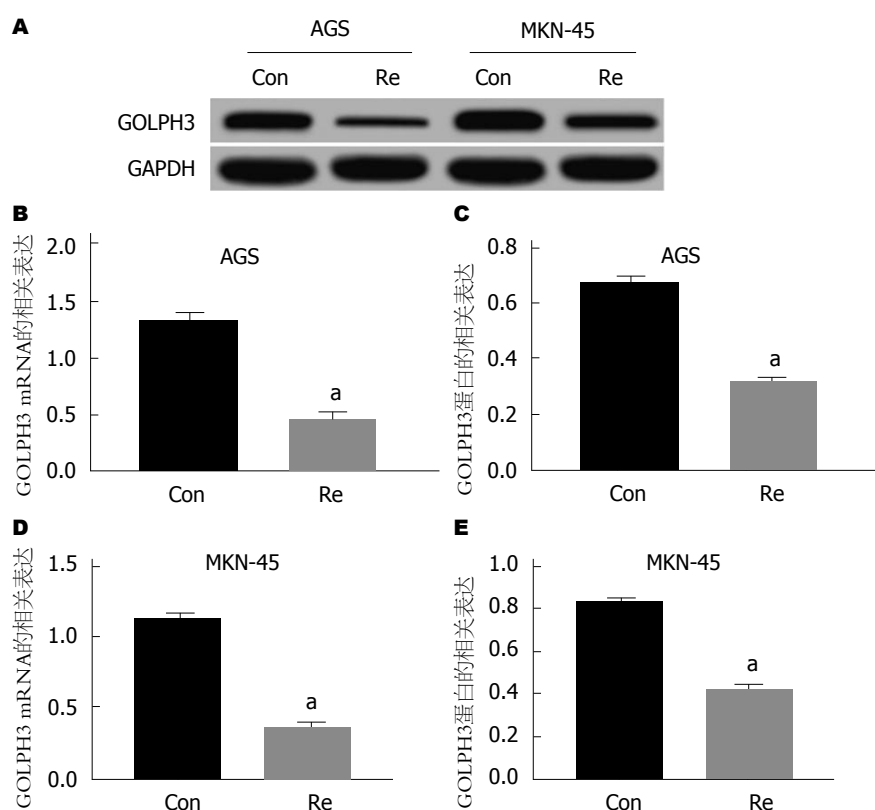


图 5 瑞芬太尼抑制AGS和MKN-45细胞中GOLPH3表达。A: 瑞芬太尼对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B和C: 瑞芬太尼对AGS细胞中GOLPH3 mRNA和蛋白表达的影响; D: 瑞芬太尼对MKN-45细胞中GOLPH3 mRNA和蛋白表达的影响。^a $P<0.05$, 与Con组比较。

抑制肺癌细胞生长^[12]。本研究运用qRT-PCR、Western blot检测了瑞芬太尼处理的GC细胞AGS、MKN-45中miR-206、GOLPH3的表达发现, 瑞芬太尼可上调

miR-206的表达, 下调GOLPH3的表达。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类长度约18~22nt的内源性非编码RNA分子, 能够通过靶

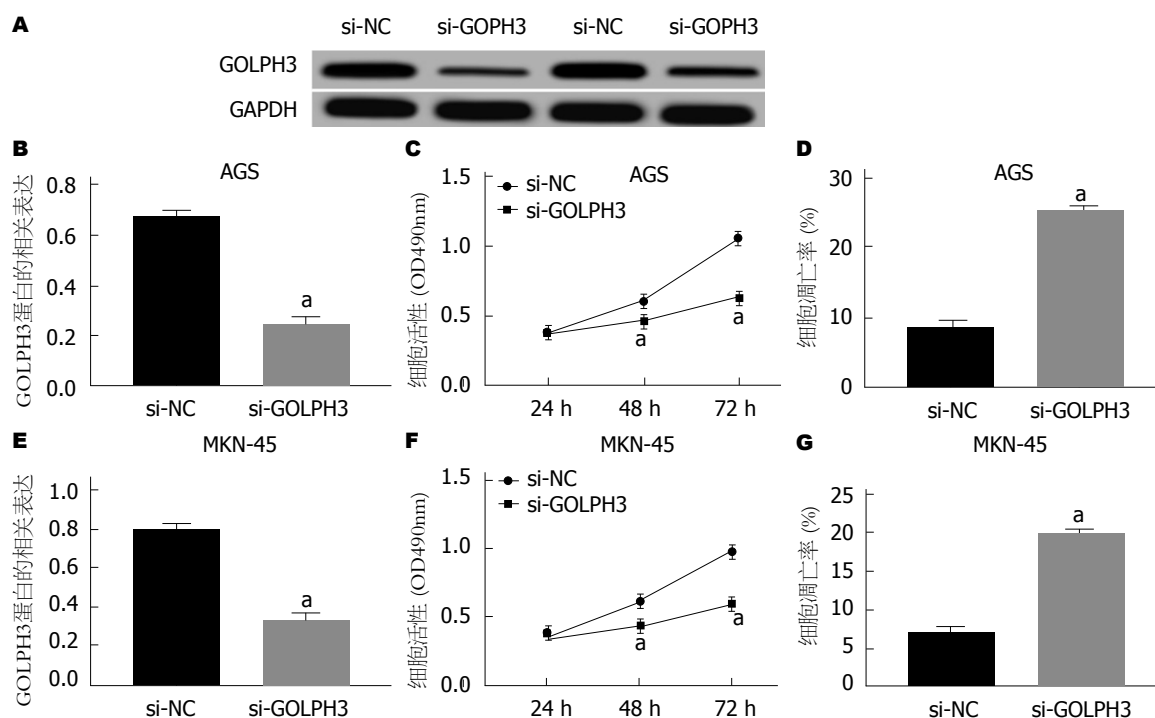


图6 敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞增殖、凋亡的影响。A: 敲减GOLPH3对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B-D: 敲减GOLPH3对AGS细胞增殖、凋亡的影响; E-G: 敲减GOLPH3对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响。^a $P < 0.05$, 与pcDNA组比较。

mRNA 3'UTR区互补配对使其降解或抑制其翻译过程, 从而调控多种基因表达, 参与细胞生长、分化、胚胎发育、炎症反应、免疫应答等生理过程, 与人类肿瘤的发生发展密切相关^[13]。已有证据^[14,15]显示, miR-519d、miR-138和miR-204等多种RNA分子在GC组织中异常表达, 其表达水平与肿瘤临床分期、淋巴结转移有关, 能够通过调节细胞周期、基质金属蛋白酶表达抑制细胞增殖和转移, 从而发挥抑癌作用。而miR-206由于首次在骨骼肌中被发现, 被认为与骨骼肌的生理病理过程有关, 其在骨骼肌发育及相关疾病中的研究较多^[16]。但近年来发现, miR-206在肺脏、肝脏等组织器官中也有表达, 并且在非小细胞肺癌、肺腺癌、肝癌、鼻咽癌等肿瘤组织或细胞中低表达, 上调miR-206表达可通过阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、抑制细胞转移和血管生成发挥抑癌作用^[17-19]。此外, Wang等^[20]研究发现, miR-206能够通过靶向调节三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(ABCB1)表达降低乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药性。而在GC中, 已有研究^[21]表明, miR-206在GC组织中低表达, 过表达miR-206能够抑制肿瘤起始细胞的形成, 并增强5-氟尿嘧啶的抗肿瘤作用。

本文检测发现, 过表达miR-206同样能够抑制细胞活力并诱导凋亡; 而下调miR-206表达则逆转瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞活力的抑制和凋亡的促进作用。提示, 瑞芬太尼对AGS、MKN-45细胞增殖和凋亡的抑制或促进作用可能是通过调节miR-206表达来完

成。进一步预测miR-206的靶基因发现, miR-206能够与GOLPH3 3'UTR区的部分序列互补配对; 同时, 双荧光素酶报告基因实验和Western blot结果显示, miR-206能够靶向调控GOLPH3蛋白表达。提示, GOLPH3可能在瑞芬太尼调节miR-206表达抑制AGS、MKN-45细胞增殖并诱导凋亡的过程中发挥重要作用。

GOLPH3是一种新型癌基因, 定位于人染色体5p13.3, 主要存在于高尔基体囊泡反面的膜外围、小管、质膜等部位, 参与蛋白糖基化修饰、促进蛋白从高尔基体到细胞膜的囊泡运输、维持高尔基体结构并影响高尔基体分泌功能^[22]。多项研究^[23,24]表明: GOLPH3在结肠癌、上皮性卵巢癌等多种实体瘤组织中高表达, 其表达水平与肿瘤生长、患者预后有关。GOLPH3能够通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)复合体的特定底物激活mTOR信号传导, 而mTOR信号通路细胞生长、增殖、能量代谢等有关; 并激活Wnt信号通路, 促进癌细胞增殖, 减少细胞凋亡; 对食管鳞状细胞癌、肝癌等消化道肿瘤发挥促进作用^[25,26]。已有证据^[27]表明, miR-134能靶向抑制GOLPH3表达从而抑制GC细胞增殖, 过表达GOLPH3则逆转miR-134对细胞增殖的抑制作用。本文中, 沉默GOLPH3表达可有效抑制细胞活力并促进细胞凋亡; 过表达GOLPH3则逆转瑞芬太尼对细胞活力的抑制和凋亡的促进作用。

总之, 瑞芬太尼可能是通过miR-206靶向调控GOLPH3表达、同时下调GOLPH3表达, 从而抑制

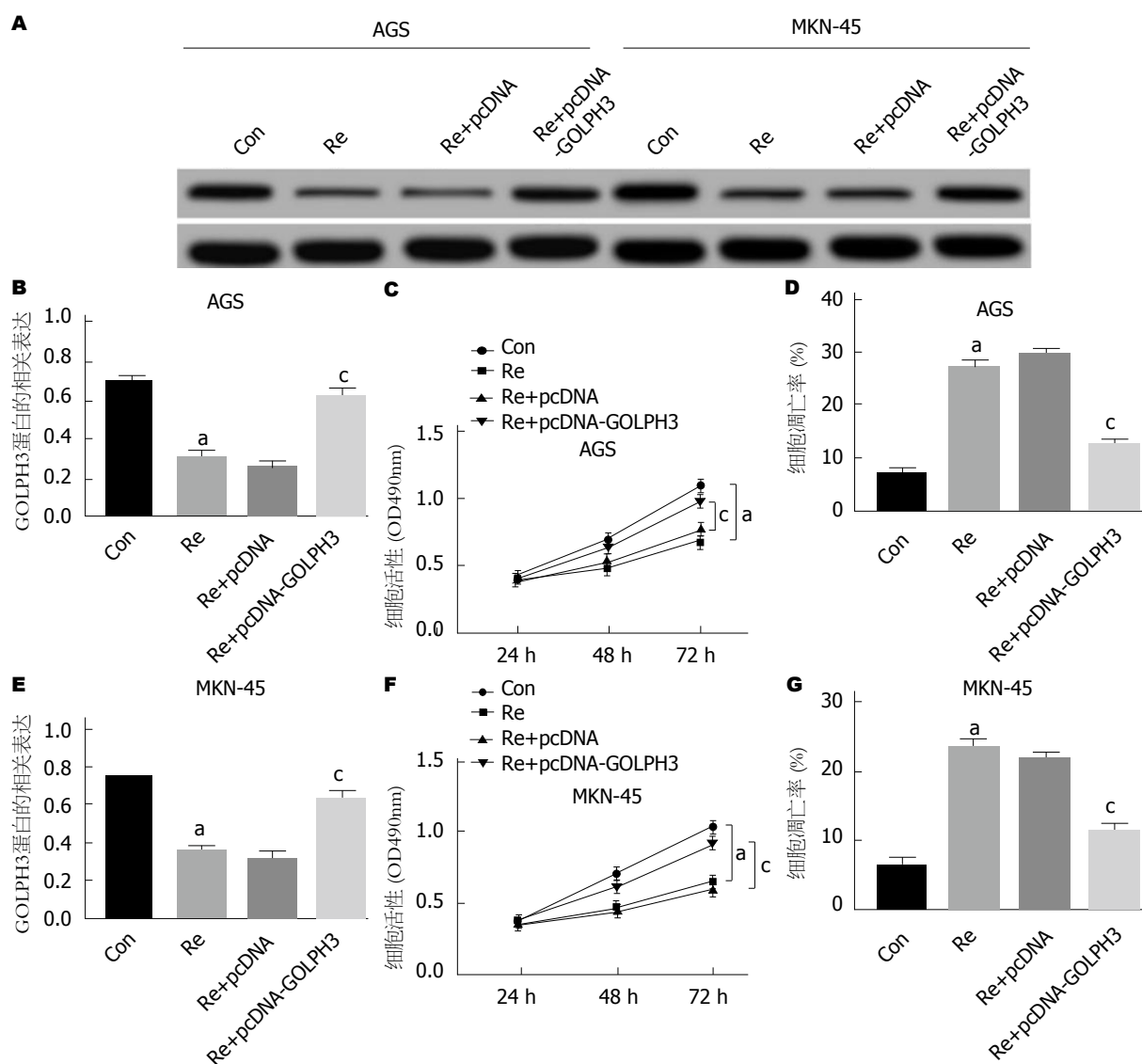


图 7 过表达GOLPH3可逆转瑞芬太尼对AGS细胞增殖的抑制和凋亡的促进作用. A: 过表达GOLPH3对AGS和MKN-45细胞中GOLPH3蛋白表达的影响; B-D: 过表达GOLPH3对AGS细胞增殖、凋亡的影响; E-G: 过表达GOLPH3对MKN-45细胞增殖、凋亡的影响. ^a $P<0.05$, 与Con组比较; ^c $P<0.05$, 与Re+pcDNA组比较.

AGS、MKN-45细胞活力、诱导细胞凋亡; 单独过表达miR-206或敲减GOLPH3, 同样能够抑制细胞活力并诱导凋亡. 这一研究结果有望为瑞芬太尼用于GC的治疗及miR-206和GOLPH3作为GC治疗的新靶点提供实验基础.

文章亮点

实验背景

近些年, 瑞芬太尼在癌症治疗中的新功能得到不断开发, 但其对胃癌(gastric cancer, GC)细胞的作用机制国内外尚未有人研究.

实验动机

本研究旨在研究瑞芬太尼对GC细胞增殖、凋亡的影响, 并探讨其分子作用机制, 以期为解决GC治疗过程中的耐药问题提供线索.

响, 并探讨其分子作用机制, 以期为解决GC治疗过程中的耐药问题提供线索.

实验目标

探讨瑞芬太尼抑制为癌细胞增殖, 促进凋亡的作用及其机制, 以期对GC的治疗提供新药.

实验方法

将用40 nmol/L的瑞芬太尼处理的AGS和MKN-45细胞, 分别随机分成miR-206组、miR-NC组、anti-miR-206组、anti-miR-NC组、GOLPH3组、si-NC组、pcDNA-GOLPH3组、pcDNA组、Re组、Con组、Re+anti-miR-206组、Re+anti-miR-NC组、Re+pcDNA-GOLPH3组、Re+pcDNA组, 用MTT法、流式细胞术分析GC细胞的增殖、凋亡, Western blot检测GC细胞中GOLPH3的

蛋白表达, 双荧光素酶报告基因检测实验验证miR-206与GOLPH3的靶向关系。

实验结果

本研究建立瑞芬太尼治疗的GC细胞发现, 瑞芬太尼通过上调miR-206, 下调GOLPH3, 发挥抑制GC细胞增殖, 诱导其凋亡的治疗作用。上调GOLPH3或下调miR-206均能逆转瑞芬太尼对GC的治疗功效。

实验结论

瑞芬太尼可抑制GC细胞的增殖, 诱导为癌细胞的凋亡, 其可能与调控miR-206/GOLPH3通路有关, 提示瑞芬太尼具有治疗GC的潜力。

展望前景

本研究仅在体外研究瑞芬太尼对GC细胞增殖、凋亡的影响, 后期还需增加瑞芬太尼对GC细胞的增殖、凋亡的裸鼠体内对比实验, 以更清晰的展示瑞芬太尼对GC细胞的治疗价值, 也为瑞芬太尼治疗GC提供更充分的理论依据。

4 参考文献

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, Dicker DJ, Chimed-Orchir O, Dandona R, Dandona L, Fleming T, Forouzanfar MH, Hancock J, Hay RJ, Hunter-Merrill R, Huynh C, Hosgood HD, Johnson CO, Jonas JB, Khubchandani J, Kumar GA, Kutz M, Lan Q, Larson HJ, Liang X, Lim SS, Lopez AD, MacIntyre MF, Marczak L, Marquez N, Mokdad AH, Pinho C, Pourmalek F, Salomon JA, Sanabria JR, Sandar L, Sartorius B, Schwartz SM, Shackelford KA, Shibuya K, Stanaway J, Steiner C, Sun J, Takahashi K, Vollset SE, Vos T, Wagner JA, Wang H, Westerman R, Zeeb H, Zocckler L, Abd-Allah F, Ahmed MB, Alabed S, Alam NK, Aldahri SF, Alem G, Alemayohu MA, Ali R, Al-Raddadi R, Amare A, Amoako Y, Artaman A, Asayesh H, Atnafu N, Awasthi A, Saleem HB, Barac A, Bedi N, Bensenor I, Berhane A, Bernabé E, Betsu B, Binagwah A, Boneya D, Campos-Nonato I, Castañeda-Orjuela C, Catalá-López F, Chiang P, Chibueze C, Chitheer A, Choi JY, Cowie B, Damtew S, das Neves J, Dey S, Dharmaratne S, Dhillon P, Ding E, Driscoll T, Ekwueme D, Endries AY, Farvid M, Farzadfar F, Fernandes J, Fischer F, G/Hiwot TT, Gebru A, Gopalani S, Hailu A, Horino M, Horita N, Hussein A, Huybrechts I, Inoue M, Islami F, Jakovljevic M, James S, Javanbakht M, Jee SH, Kasaeian A, Kadir MS, Khader YS, Khang YH, Kim D, Leigh J, Linn S, Lunevicius R, El Razek HMA, Malekzadeh R, Malta DC, Marcenes W, Markos D, Melaku YA, Meles KG, Mendoza W, Mengiste DT, Meretoja TJ, Miller TR, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S, Moradi-Lakeh M, Nagel G, Nand D, Le Nguyen Q, Nolte S, Ogbo FA, Oladimeji KE, Oren E, Pa M, Park EK, Pereira DM, Plass D, Qorbani M, Radfar A, Rafay A, Rahman M, Rana SM, Søreide K, Satpathy M, Sawhney M, Sepanlou SG, Shaikh MA, She J, Shiue I, Shore HR, Shrimme MG, So S, Soneji S, Stathopoulou V, Stroumpoulis K, Sufiyan MB, Sykes BL, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA,

- Tessema GA, Thakur JS, Tran BX, Ukwaja KN, Uzochukwu BSC, Vlassov VV, Weiderpass E, Wubshet Terefe M, Yebyo HG, Yimam HH, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Zaidi Z, Zaki MES, Zenebe ZM, Murray CJL, Naghavi M. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3: 524-548 [PMID: 27918777 DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5688]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Quan Y, Huang A, Ye M, Xu M, Zhuang B, Zhang P, Yu B, Min Z. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 939-950 [PMID: 26216579 DOI: 10.1007/s10120-015-0516-x]
- Yuan DD, Zhu ZX, Zhang X, Liu J. Targeted therapy for gastric cancer: Current status and future directions (Review). *Oncol Rep* 2016; 35: 1245-1254 [PMID: 26718131 DOI: 10.3892/or.2015.4528]
- Izuishi K, Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 87-94 [PMID: 27014758 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.rv2]
- Digklia A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2403-2414 [PMID: 26937129 DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2403]
- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: S7-14 [PMID: 10511072]
- 唐优仕, 王龙, 马浩文, 夏中元, 赵博. 瑞芬太尼对胰腺癌BxPC-3细胞增殖、凋亡的影响及其机制. *中国热带医学* 2017; 17: 1193-1197 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2017.12.07]
- 赵莉, 王志红, 李学斌, 徐桂萍. 瑞芬太尼对人结肠癌COL0205细胞增殖及凋亡的影响 2017; 38: 401-403 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.05.004]
- 刘思同, 翟志超, 左明明, 刘金锋. 非阿片类镇痛药物在癌痛中的应用. *中国疼痛医学杂志* 2016; 22: 223-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.03.014]
- 周成茂, 阮林. 阿片类受体在蛋白激酶B通路相关肿瘤复发中的作用. *国际麻醉学与复苏杂志* 2015; 36: 479-480 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.05.023]
- 孟俊青. 芬太尼和瑞芬太尼对人肺癌细胞A549细胞活力的影响. *河北医科大学*, 2012 [DOI: 10.7666/d.y2105588]
- Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 203-222 [PMID: 28209991 DOI: 10.1038/nrd.2016.246]
- Li YY, Shao JP, Zhang SP, Xing GQ, Liu HJ. miR-519d-3p Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Downregulating B-Cell Lymphoma 6. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154: 12-19 [PMID: 29510377 DOI: 10.1159/000487372]
- Wang Y, Zhang H, Ge S, Fan Q, Zhou L, Li H, Bai M, Ning T, Liu R, Wang X, Deng T, Zhang L, Ying G, Ba Y. Effects of miR-138-5p and miR-204-5p on the migration and proliferation of gastric cancer cells by targeting EGFR. *Oncol Rep* 2018; 39: 2624-2634 [PMID: 29693184 DOI: 10.3892/or.2018.6389]
- 张霖, 廉姜芳, 周建庆. MicroRNA-206功能的研究进展. *中国细胞生物学学报* 2015; 37: 1046-1052 [DOI: 10.11844/cjcb.2015.07.0083]

- 17 Pan JY, Sun CC, Bi ZY, Chen ZL, Li SJ, Li QQ, Wang YX, Bi YY, Li DJ. miR-206/133b Cluster: A Weapon against Lung Cancer? *Mol Ther Nucleic Acids* 2017; 8: 442-449 [PMID: 28918043 DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.002]
- 18 Pang C, Huang G, Luo K, Dong Y, He F, Du G, Xiao M, Cai W. miR-206 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells via targeting CDK9. *Cancer Med* 2017; 6: 2398-2409 [PMID: 28940993 DOI: 10.1002/cam4.1188]
- 19 Wang T, Dong XM, Zhang FL, Zhang JR. miR-206 enhances nasopharyngeal carcinoma radiosensitivity by targeting IGF1. *Kaohsiung J Med Sci* 2017; 33: 427-432 [PMID: 28865599 DOI: 10.1016/j.kjms.2017.05.015]
- 20 Wang R, Zhang T, Yang Z, Jiang C, Seng J. Long non-coding RNA FTHIP3 activates paclitaxel resistance in breast cancer through miR-206/ABCB1. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4068-4075 [PMID: 29971911 DOI: 10.1111/jcmm.13679]
- 21 Gong YC, Ren GL, Liu B, Li F, Zhao HP, Chen JB, Li YP, Yu HH. miR-206 inhibits cancer initiating cells by targeting EHF in gastric cancer. *Oncol Rep* 2017; 38: 1688-1694 [PMID: 28714026 DOI: 10.3892/or.2017.5794]
- 22 Rizzo R, Parashuraman S, D'Angelo G, Luini A. GOLPH3 and oncogenesis: What is the molecular link? *Tissue Cell* 2017; 49: 170-174 [PMID: 27378035 DOI: 10.1016/j.tice.2016.06.008]
- 23 Zhou B, Wang G, Gao S, Chen Y, Jin C, Wang Z, Yang Y, Ma Z, Zhang W, Feng X. Expression of GOLPH3 protein in colon cancer tissues and its association with the prognosis of patients. *Oncol Lett* 2016; 12: 3936-3940 [PMID: 27895752 DOI: 10.3892/ol.2016.5215]
- 24 Sun J, Yang X, Zhang R, Liu S, Gan X, Xi X, Zhang Z, Feng Y, Sun Y. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer. *Cancer Med* 2017; 6: 834-844 [PMID: 28332316 DOI: 10.1002/cam4.1040]
- 25 Wang JH, Yuan LJ, Liang RX, Liu ZG, Li BH, Wen ZS, Huang ST, Zheng M. GOLPH3 promotes cell proliferation and tumorigenicity in esophageal squamous cell carcinoma via mTOR and Wnt/ β -catenin signal activation. *Mol Med Rep* 2017; 16: 7138-7144 [PMID: 28901498 DOI: 10.3892/mmr.2017.7495]
- 26 Liu H, Wang X, Feng B, Tang L, Li W, Zheng X, Liu Y, Peng Y, Zheng G, He Q. Golgi phosphoprotein 3 (GOLPH3) promotes hepatocellular carcinoma progression by activating mTOR signaling pathway. *BMC Cancer* 2018; 18: 661 [PMID: 29914442 DOI: 10.1186/s12885-018-4458-7]
- 27 Liu Y, Sun Y, Zhao A. MicroRNA-134 suppresses cell proliferation in gastric cancer cells via targeting of GOLPH3. *Oncol Rep* 2017; 37: 2441-2448 [PMID: 28260021 DOI: 10.3892/or.2017.5488]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

基金项目: 天津市科委慢性病防治科技重大专项项目, No. 17ZXMFYSY00210; 天津市卫计委卫生行业重点攻关项目, No. 15KG149; 国家自然科学基金资助项目, No. 81600509.

作者贡献分布: 本课题设计与开展由刘会敏、张洪文与刘文天完成; 临床数据收集与整理由刘会敏、张洪文、林睿、宋岩及周璐完成; 数据分析由刘会敏、王邦茂及刘文天完成; 本文写作由刘会敏、林睿、王邦茂及刘文天完成。

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. lwentian64@163.com
电话: 022-60362255

收稿日期: 2018-11-30
修回日期: 2018-12-23
接受日期: 2019-01-22
在线出版日期: 2019-02-28

Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu

Hui-Min Liu, Hong-Wen Zhang, Rui Lin, Yan Song, Lu Zhou, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2018-11-30
Revised: 2018-12-23
Accepted: 2019-01-22
Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics of refractory

primary biliary cholangitis (PBC) and explore the factors affecting the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA), so as to provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of PBC.

METHODS

A retrospective analysis was performed on 53 patients with PBC following UDCA treatment. Fifteen patients (28.30%) who had a poor response were included in a refractory group, and 38 patients (71.70%) who had a complete response were included in a typical group. Clinical characteristics, biochemical parameters, autoantibodies, abdominal ultrasonography, liver pathology, and response to treatment were analyzed and compared between the two groups.

RESULTS

There was a female predominance in both groups. There was no significant difference between the two groups in the gender distribution, the average age of onset, or general conditions such as concomitant extrahepatic autoimmune diseases. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), and anti-mitochondrial antibodies (AMA) in the refractory group were significantly higher than those in the typical group before treatment ($P < 0.05$). The proportion of patients with intrahepatic cirrhosis was 46.7% in the refractory group and 18.4% in the typical group; the proportion of patients with splenomegaly was 60% and 26.3%, respectively; the proportion of patients with intrahepatic cholestasis was 66.7% and 5.3%, respectively; the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that ALP and cholestasis were independent risk factors affecting the efficacy of initial treatment of UDCA.

CONCLUSION

High levels of ALT, AST, ALP, GGT, TBIL, DBIL and AMA at the initial treatment as well as concomitant cirrhosis, splenomegaly, and intrahepatic cholestasis may be closely related to a poor response to UDCA-based treatment.

Key Words: Primary biliary cholangitis; Ursodeoxycholic acid; Autoimmune disease; Refractory

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT. Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 238-244
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238>

摘要

目的

分析难治型原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis PBC)患者的临床特征, 探讨影响熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗效果的相关因素, 为制定合理的治疗方案提供依据。

方法

回顾性分析53例经UDCA治疗后的PBC患者, 其中15例(28.30%)应答不良, 为难治组, 38例(71.70%)获得良好应答, 为典型组, 比较分析两组患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征及治疗应答反应。

结果

难治组与典型组均以女性为主, 两组男女比例、平均发病年龄及伴肝外自身免疫性疾病等一般状况无明显差异。治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)均明显高于典型组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。难治组与典型组肝硬化比例分别为46.7%和18.4%; 脾大的发病率分别为60%和26.3%; 肝内胆管淤积的比例分别为66.7%和5.3%, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。二元Logistics回归分析发现ALP和肝内胆管淤积为影响UDCA初始治疗疗效的独立危险因素。

结论

初治时ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA水平较高, 伴有肝硬化、脾大并有肝内胆管淤积的组织特征可能是PBC患者对UDCA应答不良的重要影响因素。

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 熊去氧胆酸; 自身免疫性疾病; 难治型

核心提要: 原发性胆汁性胆管炎患者初治时高水平的谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、直接胆红素及抗线粒体抗体(及伴有肝硬化、脾大且有肝内胆管淤积的组织特征可能会对熊去氧胆酸治疗应答不良。

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天. 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 238-244

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/238.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.238>

0 引言

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种以肝内中、小胆管非化脓性炎症及小胆管的破坏、消失为特征的慢性肝内胆管淤积性自身免疫性疾病^[1]。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)能够竞争性的抑制有毒有害的内源性的胆酸的吸收, 同时增加胆汁酸的分泌, 使体内淤积胆汁减少, 是目前被美国肝病协会和欧洲肝病协会指南推荐的治疗PBC的一线药物。但仍有证据表明多达40%的PBC患者对UDCA治疗应答不良, 这部分患者我们在此称为难治型PBC(下称难治组), 应答良好的我们称之为典型PBC(下称典型组)。本文对难治型和典型PBC患者的临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等进行对比分析, 探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 旨在为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集天津医科大学总医院2012-09、2017-06住院被诊断为PBC的53例病例, 全部接受UDCA13-15 mg/kg/d治疗并随访1年以上。纳入的患者全部符合美国肝脏学会2009年修订的临床实践指南中的诊断标准: (1)胆汁淤积升高的生化组证据如碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)和谷氨酰转肽酶(Glutamyltransferase, GGT)水平的升高; (2)抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)或抗线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性; (3)肝穿刺病理存在非化脓性破坏性胆管炎及小叶间胆管破坏的组织学特征。符合2项即可确诊。排除标准: (1)血清肝炎病毒标志物阳性者; (2)有酗酒史者(≥ 20 g/d); (3)服用肝脏、胆管毒性或者导致胆道梗阻的药物者; (4)合并自身免疫性肝炎者; (5)肝移植术后患者。

治疗应答良好的定义为经过UDCA治疗1年以上, 其生化学指标ALP ≤ 3 正常上限(upper limit of normal,

ULN), AST \leq 2 ULN, 胆红素正常^[2], 否则为治疗应答不良。53例经UDCA治疗的PBC患者中, 15例(28.30%)应答不良, 为难治组; 38例(71.7%)获得良好应答, 为典型组。

1.2 方法 观察指标: (1)临床表现: 观察有无黄疸、乏力、皮肤瘙痒、肝硬化、脾大等症状及体征, 有无合并肝外自身免疫性疾病; (2)实验室指标: 生化指标及免疫学指标, 其中AMA采用间接免疫荧光法检测(滴度 $>1:40$ 判断为阳性), AMA-M2采用ELISA法, 免疫印迹法检测抗GP210、抗SP100抗体; (3)肝脏穿刺病理学检查: 评价PBC组织病理学特点; (4)腹部B型超检查: 观察肝脏及腹腔淋巴结等异常表现。

统计学处理 应用SPSS 20.0软件进行统计分析, 计量资料用mean \pm SD表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 计数资料以率或百分比表示, 采用 χ^2 检验, 影响因素分析采用二元logistic回归分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及实验室检查结果 两组患者均以女性为主, 难治组和典型组性别比例分别为4/34(男/女)和3/12(男/女), 平均发病年龄分别为60.42岁 \pm 9.40岁和57.20岁 \pm 9.76岁(表1)。难治组生化指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALP、GGT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(Direct bilirubin, DBIL)及AMA均高于典型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2), 而ANA、抗Gp210抗体及抗sp100抗体阳性率无明显差异($P > 0.05$)(表3)。经过UDCA治疗之后, 难治组较典型组生化指标有上抬趋势(图1)。

2.2 临床表现 在53例PBC患者中, 有黄疸28例(52.8%)、肝硬化14例(26.4%)、脾大19例(35.8%)、乏力24例(45.3%)、纳差20例(37.7%)、皮肤瘙痒18(34%)。其中合并系统性红斑狼疮2例(3.8%), 合并类风湿性关节炎1例(1.9%), 干燥综合征6例(11.3%)。难治组与典型组系统性红斑狼疮的比例分别为0%和5.3%; 类风湿性关节炎的比例分别为6.7%和0%; 干燥综合征的比例分别为13.3%和10.5%; 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.3 肝脏影像学及组织学特征 在腹部超声检查中, 在难治组和典型组肝硬化所占比例分别为46.7%和18.4%; 脾大在两组之间所占比例分别为60%和26.3%, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。两组PBC患者中肝内胆汁淤积的比例分别为66.7%和2%, 差异也具有统计学意义($P < 0.05$), 难治组和典型组肝纤维化的比例分别为46.7%和26.3%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)(表5)。

2.4 多重影响因素的二元logistic回归分析 多因素分析

比较难治组与临床指标之间的关系, 将以上统计存在组间差异及存在相关性的指标进行Logistic分析, 结果显示ALP和肝内胆汁淤积与PBC患者治疗应答不良呈独立相关性(表6)。

3 讨论

PBC是一种具有明显的家族聚集倾向性的慢性自身免疫性疾病, 临床上以中老年女性多见。UDCA是被美国FDA批准用于治疗PBC的一线药物。文献报道其可改善肝功能, 减轻肝脏损害, 提高生存率, 减少肝移植的需求。治疗效果比较满意, 规律口服用药能够延缓疾病的进展程度^[3], 尽管UDCA治疗效果如此明显, 但对UDCA应答不良的患者, 有一半在10年内进展至肝移植^[2], 患者的应答情况很大程度上还反映了患者的预后, 因此对治疗应答不良的患者早期识别显得至关重要。

PBC是一种以肝内胆汁淤积为主要表现的自身免疫性疾病, 且可出现淤胆性肝损伤, 本研究中PBC患者均存在不同程度的肝功能损伤, 主要是ALP和(或)GGT升高, 大部分患者还存在胆红素的升高, 以TBil升高为主。本研究中难治组比典型组PBC的患者有较高的ALP、GGT水平, AST、ALT、TBIL、DBIL水平也较高。Zhang等^[4]等随诊187例患者, 观察1年后生化应答不良和应答良好的患者基线资料, 结果发现两组患者在AST、ALT、ALP、GGT、TBIL等方面差异均具有统计学意义, 这也与本研究结果基本一致。ALT、AST的升高提示肝细胞的损伤, 损伤严重的PBC患者, 更容易进展为肝纤维化而出现应答不良^[5]。本研究提示难治组ALP、GGT水平更高, 与Azemoto等^[6]研究一致, 且本研究结果提示高ALP为PBC患者应答不良的独立危险因素, 由此高ALP、GGT的患者在UDCA治疗时多会出现治疗应答不良。血清中TBil在经UDCA治疗后的水平可以预测出PBC患者10年的存活率, TBil明显异常的PBC患者预后更差^[7]。本研究中难治组TBil、DBil及肝内胆汁淤积水平较典型组高, 且肝内胆汁淤积为UDCA治疗应答不良的独立危险因素, 这也与Lammers等^[8]的研究相一致。由此提示高ALP、TBil、DBil及存在胆汁淤积的PBC患者在初始治疗时应反复评估UDCA治疗效果, 如出现应答不良应及时转换治疗方案。

自身抗体的(AMA、ANA、抗GP210、抗SP100)检测对PBC的诊断、治疗及预后判断具有重要价值, AMA阳性是诊断PBC的特征性免疫标志。在PBC中AMA的显著降低仅限于对UDCA治疗有反应的患者^[9], 对UDCA反应不良的患者, 一般无明显变化, 但其滴度的变化一般不反映疾病的严重性及预后^[5]。抗GP210抗体的出现与肝组织学上严重的界面性炎及小叶炎症相关, 也是进

表 1 两组原发性胆汁性胆管炎患者一般资料

临床特点	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	检验值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	3/12	4/34	0.842	0.359
年龄(岁)	57.20 ± 9.763	60.42 ± 9.400	-1.093	0.285
系统性红斑狼疮 <i>n</i> (%)	0	2 (5.3)	0.011	0.916
类风湿性关节炎 <i>n</i> (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	2.582	0.108
干燥综合征 <i>n</i> (%)	2 (13.3)	4 (10.5)	0.084	0.771

表 2 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前生化资料

生化指标	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
PLT(10 ⁹ /L)	167.67 ± 54.41	193.05 ± 63.98	-1.354	0.182
ALB(g/L)	41.93 ± 4.77	43.32 ± 5.18	-0.894	0.375
ALT(U/L)	118.80 ± 86.35	57.95 ± 35.75	3.660	0.018
AST(U/L)	91.13 ± 76.40	46.84 ± 20.91	3.315	0.043
ALP(U/L)	436.80 ± 293.24	167.47 ± 78.55	5.271	0.003
GGT(U/L)	488.60 ± 337.80	193.95 ± 112.42	4.802	0.005
TBIL(μmol/L)	32.73 ± 23.88	14.13 ± 7.62	4.328	0.010
DBIL(μmol/L)	18.68 ± 23.13	4.69 ± 3.01	3.704	0.035

PLT: 血小板; ALB: 白蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: 谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素.

表 3 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前免疫学资料

免疫指标	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	检验值	<i>P</i> 值
IgM(g/L)	531.27 ± 422.83	376.26 ± 175.22	1.903	0.063
IgG(g/L)	1347.67 ± 349.00	1243.58 ± 251.32	1.212	0.231
ANA <i>n</i> (%)	14 (93.3)	36 (94.7)	0.040	0.842
AMA <i>n</i> (%)	12 (80)	38 (100)	8.056	0.005
抗SP100抗体阳性 <i>n</i> (%)	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
抗GP210抗体阳性 <i>n</i> (%)	3 (20)	4 (10.5)	0.842	0.359

IgM: 免疫球蛋白M; IgG: 免疫球蛋白G; ANA: 抗核抗体; AMA: 抗线粒体抗体; 抗SP100抗体: 抗可溶性酸性磷酸化核蛋白; 抗GP210抗体: 抗核膜糖蛋白210.

表 4 两组原发性胆汁性胆管炎患者治疗前腹部超声资料

超声表现	难治组(<i>n</i> = 15)	典型组(<i>n</i> = 38)	χ^2 值	<i>P</i> 值
肝颗粒增粗 <i>n</i> (%)	6 (40)	24 (63.2)	2.348	0.125
肝脏弥漫性病变 <i>n</i> (%)	3 (20)	6 (15.8)	0.135	0.713
肝硬化 <i>n</i> (%)	7 (46.7)	7 (18.4)	4.414	0.036
脾大 <i>n</i> (%)	9 (60)	10 (26.3)	5.306	0.021
腹腔淋巴结肿大 <i>n</i> (%)	4 (26.7)	18 (47.4)	1.898	0.168

展至肝功能衰竭的危险因素^[10], Nakamura等^[11]研究结果更进一步证实了此观点. 这些结果提示抗GP210抗体阳性的患者疾病更严重, 相对的预后也更差. 抗SP100抗体

阳性的患者一般疾病进展较快, 预后较差^[12]. 然而这些抗体在本研究中难治组和典型组的差异未得出统计学意义. 国内也缺乏抗GP210和抗SP100抗体对生化应答

表 5 两组原发性胆汁性胆管炎治疗前的组织病理表现

病理表现	难治组 (n = 15)	典型组 (n = 38)	χ^2 值	P值
汇管区周围炎淋巴-浆细胞浸润n(%)	8 (21.1)	3 (20.0)	0.007	0.932
胆管改变n(%)	3 (20)	8 (21.1)	0.007	0.932
肝纤维化n(%)	7 (46.7)	10 (26.3)	2.044	0.153
肝内胆汁淤积n(%)	10 (66.7)	2 (5.3)	23.151	0.000

表 6 原发性胆汁性胆管炎患者应答不良的多因素Logistic回归分析

指标 B	SE	Wals (χ^2)	Sig	Exp (B)
ALP 0.013	0.006	4.079	0.043	1.013
肝内胆汁淤积 4.967	1.633	9.247	0.002	143.594

ALP: 碱性磷酸酶.

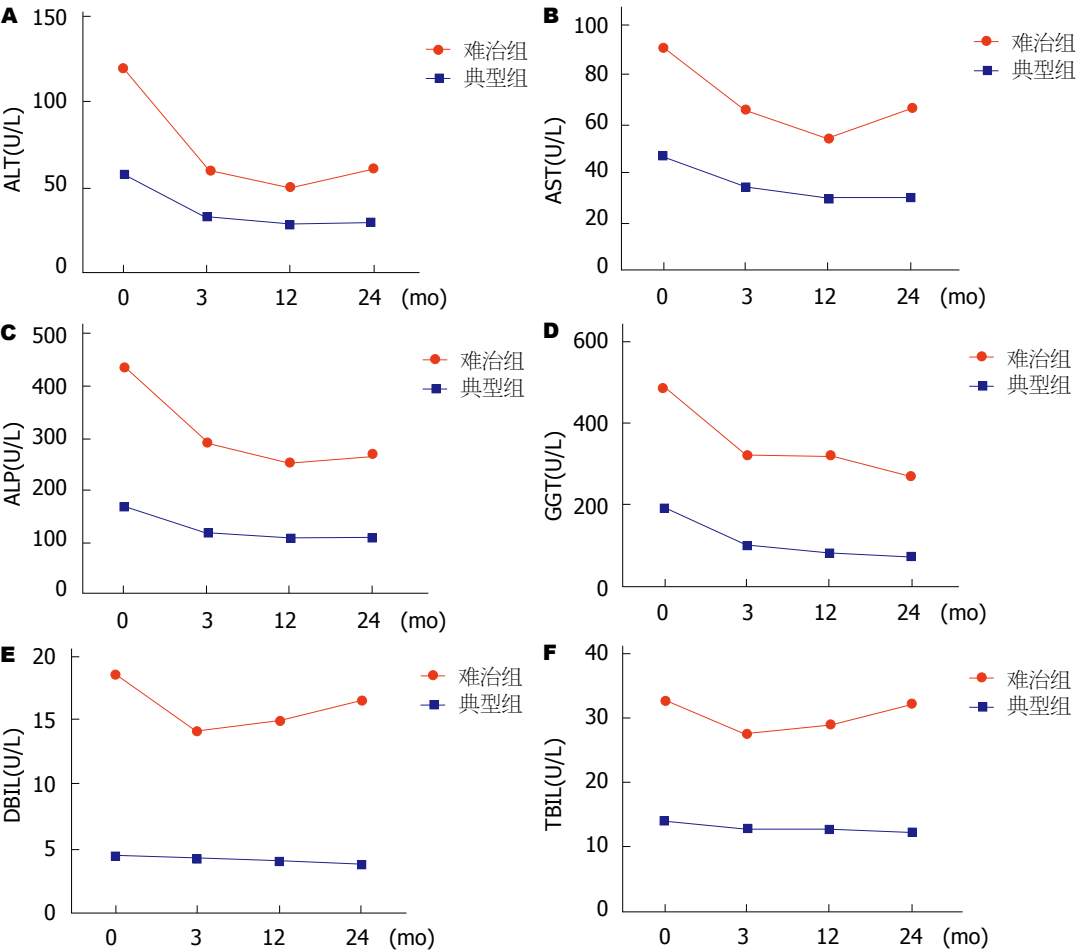


图 1 两组原发性胆汁性胆管炎患者生化指标变化. A: 谷丙转氨酶经熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗前后变化情况; B: 谷草转氨酶经UDCA治疗前后变化情况; C: 碱性磷酸酶经UDCA治疗前后变化情况; D: 谷氨酰转氨酶经UDCA治疗前后变化情况; E: 直接胆红素经UDCA治疗前后变化情况; F: 总胆红素经UDCA治疗前后变化情况.

的相关研究, 国外的文献报道也较少. 因此, 对于自身抗体对生化应答的意义仍需要进一步的研究.

本研究显示难治组肝硬化及脾大比例高于典型组,

肝硬化脾大表明患者疾病已经进行到了晚期阶段, 且患者发展到肝硬化, 更容易增加肝硬化相关并发症. 肝硬化的存在本身就与应答不良有关, 这与Loghmari等^[13]的

报道一致. 这些结果提示疾病进展到晚期时一般多发对UDCA的治疗出现应答不良.

总之, 肝功能指标如胆红素、ALP、AST、ALT和肝硬化、脾大在预测PBC对UDCA的治疗反应的过程中显得尤为重要. 因此, 对于PBC患者初诊时, 我们首先应该对其肝功能指标、血清免疫指标、影像学特征以及组织病理学检查全面分析, 对肝功能明显异常及合并有肝硬化、脾大、胆汁淤积的PBC患者应进行系统的评估, 早期优化治疗方案, 对于改善患者预后, 延缓疾病进程具有重要意义.

文章亮点

实验背景

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者对熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗反应不尽相同, 应答不良是难治性的重要原因, 对比分析患者治疗前临床特点、生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征等, 寻找难治性相关影响因素, 以帮助我们早期选择和调整适合患者的治疗方案.

实验动机

本研究通过难治组和典型组的对比分析, 探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 为临床治疗提供参考及治疗依据.

实验目标

探究影响UDCA治疗效果的相关因素, 为难治型PBC患者早期转换治疗方案提供参考依据.

实验方法

回顾性分析难治型和典型PBC患者的临床特点, 比较两组间生化指标、自身抗体、腹部超声检查、肝脏组织学特征的差异.

实验结果

治疗前难治组谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转肽酶(glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)与直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibodies, AMA)脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化均明显高于典型组, 差异具有统计学意义. 且ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素.

实验结论

治疗前难治组ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化高于典型组. ALP和肝内胆汁淤积为影响UDCA疗效的独立危险因素, 上述指标对早期及时调整相关治疗方案, 提高患者预后具有重要意义.

展望前景

本研究旨在探究影响UDCA治疗应答不良的危险因素, 结果表明初治时高ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、AMA、脾大、肝内胆汁淤积、肝硬化患者更易对UDCA的治疗应答不良, 但本研究纳入的样本较少, 仍需要进一步扩大样本例数.

4 参考文献

- Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565-1575 [PMID: 26364546 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3]
- Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48: 871-877 [PMID: 18752324 DOI: 10.1002/hep.22428]
- Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, Huang GQ, Lin YQ, Zhou ZR, Braddock M, Chen YP, Zheng MH. Network meta-analysis of randomized controlled trials: efficacy and safety of UDCA-based therapies in primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e609 [PMID: 25789951 DOI: 10.1097/MD.0000000000000609]
- Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, Gao LX, Shuai ZW, Kong F, Chen H, Han W, Han SM, Fei YY, Cui QC, Wang Q, Shen M, Xu D, Zheng WJ, Li YZ, Zhang W, Zhang X, Zhang FC. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 264-272 [PMID: 23408380 DOI: 10.1002/hep.26322]
- Nakamura M, Kondo H, Tanaka A, Komori A, Ito M, Yamamoto K, Ohira H, Zeniya M, Hashimoto E, Honda M, Kaneko S, Ueno Y, Kikuchi K, Shimoda S, Harada K, Arai K, Miyake Y, Abe M, Tani M, Saibara T, Sakisaka S, Takikawa H, Onji M, Tsubouchi H, Nakanuma Y, Ishibashi H. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2015; 45: 846-855 [PMID: 25220608 DOI: 10.1111/hepr.12423]
- Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y, Hamada M, Matsuura B, Onji M. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 630-634 [PMID: 19370305 DOI: 10.1007/s00535-009-0051-9]
- ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2044-2050 [PMID: 16848809 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x]
- Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot

- C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, Trivedi PJ, Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I, Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE; Global PBC Study Group. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-1349.e5; quiz e15 [PMID: 25160979 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029]
- 9 Tang L, Zhong R, He X, Wang W, Liu J, Zhu Y, Li Y, Hou J. Evidence for the association between IgG-antimitochondrial antibody and biochemical response to ursodeoxycholic acid treatment in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 659-666 [PMID: 27529417 DOI: 10.1111/jgh.13534]
- 10 Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsuhashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 386-392 [PMID: 15710222 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.016]
- 11 Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsuhashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118-127 [PMID: 17187436 DOI: 10.1002/hep.21472]
- 12 Mytilinaiou MG, Meyer W, Scheper T, Rigopoulou EI, Probst C, Koutsoumpas AL, Abeles D, Burroughs AK, Komorowski L, Vergani D, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1211-1216 [PMID: 22503841 DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.020]
- 13 Loghmari MH, Jemmali D, Ben Mansour W, Guediche A, Bouhlel W, Safer L. Primary biliary cholangitis : therapeutic and evolving aspects about 46 cases. *Tunis Med* 2018; 96: 12-17 [PMID: 30324986]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

甄建华, 黄光瑞, 北京中医药大学生命科学院 北京市 100029

甄建华, 中西医结合专业在站博士后, 主要从事中医免疫学相关研究.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目, No. 81430099; 国家国际科技合作专项, No. 2014DFA32950; 国家自然科学基金青年基金项目, No. 31500704.

作者贡献分布: 本论文的文献整理及写作由甄建华完成; 论文的审核、润色及修改由黄光瑞完成.

通讯作者: 黄光瑞, 副教授, 100029, 北京市朝阳区北三环东路11号, 北京中医药大学生命科学院. hgr@bucm.edu.cn
电话: 010-64286526

收稿日期: 2018-11-08

修回日期: 2018-11-29

接受日期: 2019-01-22

在线出版日期: 2019-02-28

Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang

Jian-Hua Zhen, Guang-Rui Huang, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81430099 and No. 31500704; National Special Program for International Cooperation in Science and Technology, No. 2014DFA32950.

Corresponding author: Guang-Rui Huang, Associate Professor, School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, 11 Beisanhuan East Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China. hgr@bucm.edu.cn

Received: 2018-11-08

Revised: 2018-11-29

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-28

Abstract

According to the modern medical research on ulcerative colitis (UC), many factors, including environmental and psychological factors as well as hereditary susceptibility, participate in the pathogenesis of UC, which is a complex process involving chronic inflammation. Intestinal mucosal barrier damage and disorder of neuroendocrine immune network, such as dysfunction of biological barrier, immune barrier, and brain-gut peptide, play a critical role in this process. Meanwhile, we suggest that the microbiome-gut-brain axis is the key to elucidating the pathogenesis of UC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Etiology; Pathogenesis

Zhen JH, Huang GR. Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 245-251

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245>

摘要

通过整理现代医学研究文献, 总结溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的发病是以遗传易感性为背景, 环境、心理等多种因素共同作用的结果, 是以肠黏膜屏障(以生物屏障、免疫屏障为核心)损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络(以脑肠肽为代表)的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 病因学; 发病机制

核心提要: 本文主要通过文献查阅与总结, 认为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生是以肠黏膜屏障损伤为核心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程, 并提出“菌-肠-脑轴”或可成为阐释UC发病机制的突破点。

甄建华, 黄光瑞. 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 245-251

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/245.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.245>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的范畴, 是主要累及直肠、结肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症, 临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要表现, 以发作、缓解及复发交替为疾病特点, 好发于直肠和乙状结肠, 多见于20-40岁青壮年人群, 是消化系统的常见病、多发病、疑难病。目前有关UC的病因、发病机制尚不明确, 现代医学认为其是在遗传、环境、心理等多种因素的共同影响下, 导致肠黏膜屏障损伤, 神经内分泌功能失调和免疫失衡, 从而引起肠黏膜局部溃疡而发病。

1 现代医学对UC病因的认识

目前认为UC的发生是多因素共同作用的结果, 主要与遗传易感性、环境因素及心理因素有关, 现分述如下。

1.1 遗传易感性 UC的发病具有种族差异性和家族聚集性, 多见于白种人, 而黄种人和黑种人的发病率则相对较低, 且不同人种的病变程度、患病部位及肠外表现亦有所差别。据一项来自泰国某国际医院的就诊资料显示, 在2005至2010年间, 白种人的UC发病率为2.82%, 黑种人的UC发病率仅为0.92%, 且前者中有11.90%的患者表现为重度UC, 45.35%为全结肠炎, 9.30%伴发肠外症状, 而后者中则几乎全部为轻中度UC, 但有60%的患者为全结肠炎, 40%伴发肠外症状^[1]。另有文献研究表明, UC患者中IBD家族史阳性率高达12%^[2]。近年来的遗传学研究显示UC具有多基因联合的复杂遗传背景, 基因的多态性和异质性与其易感性密切相关, 如白介素(interleukin, IL)及其受体、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)及其受体的基因多态性均在UC的发病密切相关。目前已有研究证据支持的与UC发病相关的基因包括HLA-DR₂、HLA-DRB₁、IL-6R、IL-10、IL-17、IL-23R、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、死

亡受体4(death receptor 4, DR4)、维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)、溶质相关载体26A3(solute-linked carrier family 26 member A3, SLC26A3)、岩藻糖基转移酶3(fucosyltransferase 3, FUT3)、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶(methionine synthetase, MS)、酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2, PTPN2)、PTPN-22、MT-ND4、MAGI3、PTEN、TJP1、GSTM1等^[3-19]。

1.2 环境因素 UC发病率的种族差异, 除与遗传易感性有关外, 当属环境因素的影响最为明确, 其中又以饮食结构和吸烟状态的作用最为突出。如有研究表明, UC患者的高脂饮食率显著高于健康对照组(49.73%与20.13%, $P<0.01$)^[20], 且卡拉胶摄入量是UC复发的诱因^[21], 另外以反式脂肪、饱和脂肪为代表的促炎性饮食亦是UC发病的危险因素^[22,23]; 而吸烟对于UC发病率的影响则是与GSTP1基因的多态性相关: 吸烟对UC发病的促进作用主要表现在GSTP1(GG/AG)个体中, 而在GSTP1(AA)个体中则表现得不甚明显^[24]。

1.3 心理因素 目前尚无明确的证据证明精神心理因素是UC发病的直接原因, 但不可否认的是, 精神心理状态与UC的病情之间具有双向作用^[25]。情绪紧张或低落抑郁均可加重UC患者的肠易激样症状^[26], 而UC患者的消极应对情绪和压力感知水平也明显高于健康对照者^[27,28], 并且也表现出更加明显的不安全感和依赖感^[29]。

2 现代医学对UC发病机制的认识

上已述及, UC的发病具有复杂的遗传背景, 在基因多态性和异质性的基础上, 环境、心理等多种因素共同作用, 导致肠黏膜局部屏障功能受损, 上皮通透性改变, 神经内分泌调节紊乱, 肠道菌群易位, 其代谢产物侵入肠黏膜, 甚至入血, 激发或加重肠黏膜局部炎症反应, 最终导致溃疡形成。

2.1 肠道局部免疫紊乱 UC患者结肠黏膜固有层内可见大量炎性细胞浸润, 且在其发病过程中伴随有多种IL、TNF等炎症因子的表达异常, 由此可见, 免疫失衡是UC发病的重要环节。

2.1.1 免疫细胞: 作为机体免疫调节的核心环节, T淋巴细胞据其功能的不同可分为辅助性T细胞(help T cell, Th)、抑制性T细胞(regulatory T cell, Treg)和细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc), 目前有关UC发病机制的研究中主要涉及前两者, 即Th细胞和Treg细胞。Th细胞通过分泌相关细胞因子, 分别参与调节细胞免疫(Th1)、体液免疫(Th2)及自身免疫(Th17), 且各种细胞因子间保持动态平衡。Treg细胞则具有抑制炎症反应、避免免疫过

度损伤机体的作用。在正常肠道黏膜中, T淋巴细胞各组分处于动态平衡, 从而保持肠道黏膜免疫反应的稳定性, 若其中任何一种组分出现功能紊乱, 表现为亢进或低下, 均可导致平衡状态被打破而引起炎症的发生。如有研究指出, UC患者肠黏膜炎症组织中可检测出Th17、Treg细胞的富集, 且伴随有Th1、Th2、Th17细胞相关转录因子(T-bet、GATA-3、ROR γ t)含量的增高, 但外周血中Th17与Treg细胞含量的变化则不甚一致, 表现为Th17细胞比例的上调和Treg细胞比例的下调^[30-34]。

树突状细胞(Dendritic cells, DC)是目前所知功能最强大的抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC), 通过高效摄取、加工处理和递呈抗原, 激活T细胞从而参与机体的免疫应答, 处于启动、调控、维持免疫的中心环节。据其来源可分为髓样DC(myeloid Dendritic cells, mDC)和浆细胞样DC(Plasmacytoid dendritic cells, pDC)。未成熟的DC通常分布于与外界接触的皮肤黏膜部位, 包括结肠黏膜上皮, 当其被外界抗原活化时即可迁移至肠黏膜淋巴组织中, 通过多种共刺激因子、跨膜糖蛋白的表达, 如CD11c、CD80、CD83、CD86、CD200/CD200R1等, 与其他免疫细胞相互作用, 刺激细胞因子的分泌, 从而导致炎症的发生。已有研究表明, UC患者外周血中mDC和pDC的含量均较健康对照者明显减少, 但其细胞表面的CD80、CD86、CD200表达率明显上升^[34-36]; 另有研究表明, UC患者肠黏膜局部的CD83mRNA含量明显上升, 表明活化的DC于肠黏膜内聚集并启动免疫反应^[37,38]。

2.1.2 细胞因子: 作为免疫反应中的重要信号传递者, 长期而持久的细胞因子分泌失衡可使炎症反应呈现慢性化表现。目前已知与UC发病密切相关的细胞因子主要涉及IL、TNF、干扰素(interferon, IFN)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF), 如已知UC模型大鼠结肠组织及血清中的促炎性因子IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-23、TNF- α 及IFN- γ 含量均显著升高, 而IL-4、IL-13、TGF- β 1含量显著降低^[39-42], 结肠组织中IL-8含量显著升高^[43,44], 外周血清中IL-8、IL-17、IL-18含量显著升高, 而IL-10含量显著降低^[45-47]; UC患者中也表现出相同的变化趋势^[48-52]。

2.2 神经内分泌功能失调 神经内分泌功能主要由神经内分泌细胞分泌的神经激素介导调控, 是神经系统与内分泌系统之间协同作用、维持机体内部稳态的表现, 其既可以神经递质的形式调节神经反馈, 又能发挥内分泌激素的局部调节作用, 同时还可结合免疫细胞上的相关受体参与免疫应激, 因此又称为“神经-内分泌-免疫”网络。目前UC相关发病机制研究中涉及的神经内分泌

激素以脑肠轴相关多肽, 即脑肠肽, 为主要切入点。如已有研究表明, UC患者血清中的胃动素(motilin, MTL)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)较之对照者显著升高, 而神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)则显著降低, 其结肠黏膜组织中的VIP mRNA含量却显著降低^[53,54]。脑肠肽分泌紊乱, 一方面作用于肠神经系统, 导致肠道平滑肌收缩、痉挛, 肠黏膜缺血, 另一方面以自分泌或旁分泌的形式作用于肠黏膜免疫系统, 促进其对肠道菌群的免疫应答, 引起多种促炎性因子的释放, 从而导致局部炎症的形成。

2.3 肠黏膜屏障损伤 肠黏膜屏障分为机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障四部分, 各屏障之间既相互独立, 又相互影响, 形成了一个能够共同抵抗外来致病物质侵害的复杂防御体系。

2.3.1 机械屏障: 机械屏障是指完整的彼此紧密连接的肠黏膜上皮细胞及其分泌的黏液, 其结构基础为肠黏膜上皮细胞的完整性及其之间的紧密连接, 可有效防止外源性物质侵入组织深部, 是肠黏膜屏障的重要组成部分。肠黏膜上皮为单层柱状上皮, 其间分布有杯状细胞, 可分泌由水分、黏蛋白(mucin, MUC)、肠三叶因子(intestinal trefoil factor, ITF)等为主要成分的粘液^[55], 除润滑肠道之外, 尚可避免肠道微生物与肠上皮直接接触, 减少机械性、化学性损伤的风险; 肠黏膜上皮细胞间的紧密连接由咬合蛋白occludin、闭合蛋白claudin、连接黏附分子(junction adhesion molecule, JAMs)三种完整的跨膜蛋白和闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2、ZO-3)等外周胞浆蛋白组成, 能有效阻止病原微生物通过上皮细胞, 是固有免疫的主要组成部分。既往研究提示, 在UC的发病过程中, 伴随有肠黏膜上皮细胞损伤, 杯状细胞数量明显减少, 且伴有线粒体肿胀、内质网扩张等结构破坏, 黏蛋白合成量也明显降低, 同时伴有紧密连接蛋白occludin、claudin及ZO-1表达异常^[56-61]。

2.3.2 生物屏障: 肠道微生态, 即定植于肠道内的正常细菌、病毒、真菌等微生物的总称, 总数可达 10^{14} , 共同参与宿主的营养代谢与免疫应激, 并具有生物屏障功能。其中以肠道菌群为当前研究的热点。一方面, 肠道菌群可将饮食中的植物纤维分解为多种氨基酸、维生素及短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)等, 除为宿主提供必需的营养成分之外, 以丁酸为代表的SCFAs亦是肠黏膜上皮细胞合成紧密连接蛋白的必要条件, 且可通过肠黏膜上皮细胞表面蛋白受体参与炎症反应; 另一方面, 肠道菌群亦可分泌多种抗菌肽抑制外来致病菌的定植与生长; 此外, 肠道菌群作为原驻优势微生物, 占据了主要的生存、定植空间, 在维持群落微生物稳态的情况下, 产生定植抗力以抵抗致病菌的侵袭。已有研究证实,

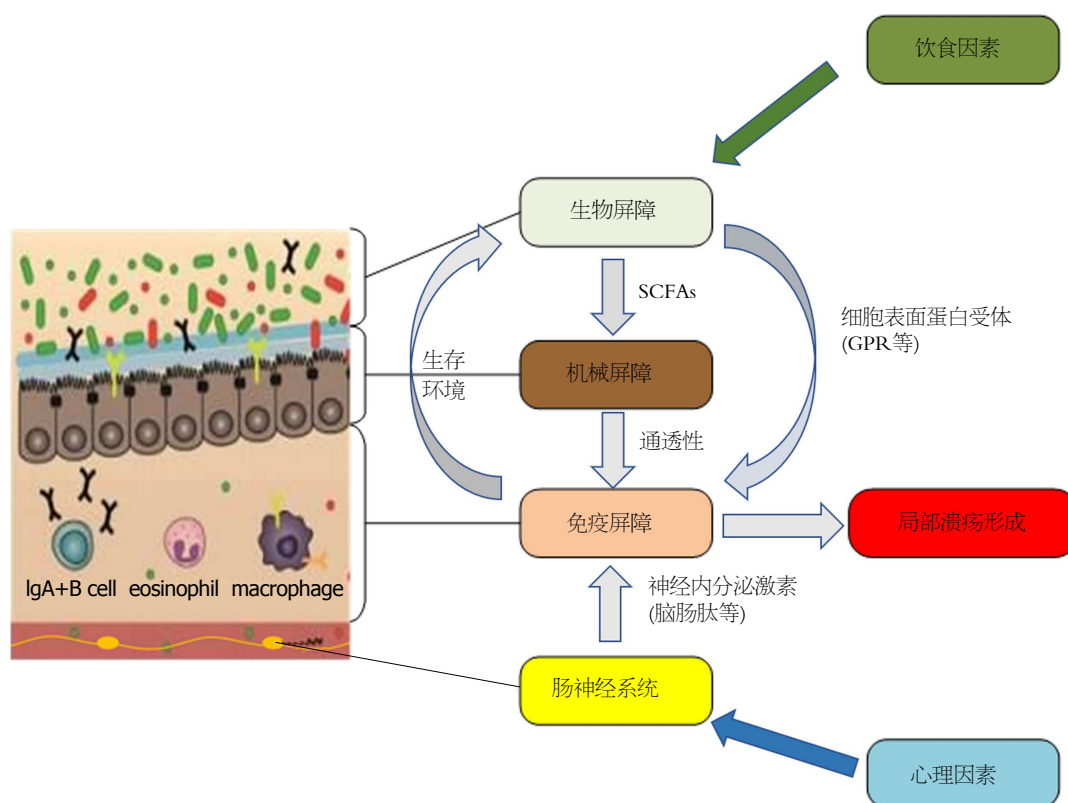


图1 溃疡性结肠炎发病机制推测导图。

UC患者伴有肠道菌群失调, 主要表现为菌群多样性的减少及优势菌群丰度的变化, 优势菌群涉及厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门及梭杆菌门^[62-65], 其中以Faecalibacterium为代表的丁酸产生菌丰度显著下降, 即可导致肠道机械屏障障碍、免疫失衡而引起UC发病。

2.3.3 免疫屏障: 肠黏膜免疫屏障由肠相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissue, GALT) 构成, 包含有黏膜相关淋巴样组织及弥散免疫细胞, 前者主要是指分布于消化道内的集合淋巴小结, 即Peyer结, 及黏膜下淋巴组织, 后者主要是指分布于黏膜固有层及上皮下的相对密集或散在的免疫细胞, 以上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)和固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs)为代表^[66,67]。Peyer结内包含B细胞及Th细胞, 主要行使免疫诱导与活化作用; IELs主要为Tc细胞, 具有较强的细胞毒性作用, 并能分泌多种细胞因子, 如IL、TNF- α 、IFN- γ 、TGF等, 参与炎症免疫; LPLs包括B细胞、T细胞、巨噬细胞等, 主要功能为合成、分泌免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)和IgM, 其中部分IgA以外分泌的形式与黏膜上皮细胞的分泌片(secretory component, SC)结合形成分泌型IgA(secretory immunoglobulin A, sIgA), 与肠腔内的病原微生物形成抗原抗体复合物, 继而发挥免疫效应, 是肠黏膜局部免疫的重要组分^[67,68]。已有研究表明, 较之健康对照者,

UC患者肠黏膜固有层中的CD3⁺ T细胞明显增多, IELs增高虽无统计学意义, 但其主导分泌的IL-1 β 含量明显升高^[69,70]; 而在UC动物模型中, IELs亚群比例发生改变, LPLs凋亡率降低, 且结肠组织内的sIgA含量明显降低^[71-74]。由此可知, 肠道免疫屏障受损是UC炎症持续存在的关键。

2.3.4 化学屏障: 消化系统内分泌的肠液、胆汁、胰液及各种消化酶等均汇聚于肠道内, 共同构成化学屏障, 发挥一定的抗菌作用。但由于取样方法的限制及肠道环境的复杂性等因素, 目前尚无相关研究涉及于此。

前已述及, 肠黏膜屏障各部分之间存在相互联系; 如化学屏障构成的酸碱平衡为保持机械屏障完整性的重要条件, 也是免疫屏障中sIgA发挥效用的外环境, 直接影响其生物活性; 生物屏障产生的SCFAs既参与了机械屏障中紧密连接蛋白的合成^[61], 亦是构成化学屏障的组分, 同时还可通过肠黏膜上皮细胞表面的蛋白受体参与炎症调节, 此外, 生物屏障中的微生物个体本身亦可作为免疫刺激源介导GALT内的免疫应答, 参与免疫屏障功能的发挥, 而化学屏障、机械屏障、免疫屏障也共同构成了生物屏障的生存环境, 对其群落结构具有调节作用。由此可知, 肠黏膜屏障是一个复杂的防御体系, 而以肠道菌群为代表的生物屏障及免疫屏障处于其核心地位。

在上述UC相关病因、发病机制研究的基础上, 我们推测: 在遗传易感性的背景下, 饮食、心理等因素或直接作用于肠道菌群, 引起肠黏膜生物屏障损伤, 进而导致机械屏障功能障碍, 肠黏膜通透性增高, 外源性致病菌或肠道正常菌群及其代谢产物侵入肠黏膜上皮, 诱发免疫屏障紊乱而形成局部溃疡; 或通过影响神经内分泌激素参与调节免疫应答, 导致肠黏膜免疫屏障功能损伤, 进而引起肠道微环境的改变, 影响肠道菌群在肠黏膜及肠腔内的定植, 诱发生物屏障障碍, 加重免疫炎症损伤, 形成闭合环路反应而促进局部溃疡的发生(图1)。由此可见, UC的发生是以肠黏膜屏障损伤为中心, 涉及“神经-内分泌-免疫”网络的复杂慢性炎症过程; 但当前研究多局限于单一视角、单一环节、单一靶点, 并未将肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络作为统一整体进行研究及阐述, 从而导致研究结果的不全面性与偏颇性。

3 结论

前已述及, UC发病过程中伴随着脑肠肽的分泌紊乱, 并通过“神经-内分泌-免疫”网络调节炎症反应, 导致局部溃疡形成; 肠道菌群失调亦可通过对肠黏膜机械、免疫屏障的影响, 诱发免疫失衡而形成局部溃疡。但近年来有研究提示, 肠道菌群可通过分泌神经递质, 如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)等, 直接作用于肠神经系统, 调控脑肠轴相关活动; 而脑肠轴分泌的多种肽类物质, 如MTL、VIP等, 亦可通过调节炎症因子的合成与分泌, 影响肠腔内环境, 从而对肠道菌群结构产生一定的影响^[75]。因此, “菌-肠-脑轴”(microbiome gut brain axis, MGBA)这一双向调节概念应运而生, 为肠黏膜屏障与“神经-内分泌-免疫”网络的结合性研究提供了一个可能的切入点。目前关于MGBA的研究多为理论探索, 预期所涉疾病主要涵盖消化系统疾病及神经系统疾病, 如肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、帕金森病(parkinson's disease, PD)、抑郁症等^[76-78], 但尚无临床证据对其相关内容进行系统阐释。既往研究中提示, UC患者的疾病活动与情绪心理障碍之间具有双向作用, 焦虑情绪可将UC复发风险提高6倍以上, UC患者的焦虑抑郁情绪也较之健康人明显升高^[25,27-29], 因此, MGBA或可成为阐释UC发病机制的突破口。

4 参考文献

- 1 Permpoon V, Pongpirul K, Anuras S. Ethnic variations in ulcerative colitis: Experience of an international hospital in Thailand. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 428-433 [PMID: 27602244 DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i3.428]
- 2 Childers RE, Eluri S, Vazquez C, Weise RM, Bayless TM,

- Huttlless S. Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1480-1497 [PMID: 24974207 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.05.008]
- 3 Venkateswaran S, Prince J, Cutler DJ, Marigorta UM, Okou DT, Prahalad S, Mack D, Boyle B, Walters T, Griffiths A, Sauer CG, LeLeiko N, Keljo D, Markowitz J, Baker SS, Rosh J, Pfefferkorn M, Heyman MB, Patel A, Otley A, Baldassano R, Noe J, Rufo P, Oliva-Hemker M, Davis S, Zwick ME, Gibson G, Denson LA, Hyams J, Kugathasan S. Enhanced Contribution of HLA in Pediatric Onset Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 829-838 [PMID: 29562276 DOI: 10.1093/ibd/izx084]
- 4 王丽英, 王江滨, 杨俊玲. HLA基因多态性与溃疡性结肠炎遗传易感关系的研究. *中国免疫学杂志* 2007; 23: 131-133 [DOI: 10.3321/j.issn:1000-484X.2007.02.010]
- 5 Parisinos CA, Serghiou S, Katsoulis M, George MJ, Patel RS, Hemingway H, Hingorani AD. Variation in Interleukin 6 Receptor Gene Associates With Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2018; 155: 303-306.e2 [PMID: 29775600 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.022]
- 6 沈凤, 李德中. IL-10基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系及对临床预后的影响. *中国免疫学杂志* 2016; 32: 1369-1373 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2016.09.028]
- 7 侯江涛, 曾志荣, 陈斌, 柯斌. IL-17F 7488A/G基因多态性与溃疡性结肠炎发病及虚实证候关系研究. *广州中医药大学学报* 2016; 33: 159-163 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2016.02.001]
- 8 崔旻, 谭芳, 王海昆, 姚萍, 谭庆华. 新疆维吾尔族和汉族溃疡性结肠炎患者IL-23R基因多态性的初步研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2109-2116 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i23.2109]
- 9 常廷民, 张超贤, 张利利, 李秀敏. 溃疡性结肠炎患者TNF- α 基因启动子-308G/A单核苷酸多态性观察. *山东医药* 2017; 57: 20-23 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.47.006]
- 10 姜利佳, 朱丽明, 胡向跃, 李成安, 金捷, 杜君彦, 黄志养, 黄春伟, 蔡静, 周晴接. 溃疡性结肠炎患者DR4和DR5基因单核苷酸多态性分析. *实用医学杂志* 2015; 31: 3684-3687 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.22.017]
- 11 蓝德云, 焦军强, 王永波, 陶学育. 死亡受体DR4基因多态性与溃疡性结肠炎易感性的关系. *中国现代医生* 2015; 53: 4-7
- 12 郑波, 闵小彦, 王建璋, 裴继华, 徐昌隆, 蒋益. 维生素D受体基因Bsm I、Apa I、Taq I单核苷酸多态性与溃疡性结肠炎的相关性分析. *中华全科医学* 2016; 14: 368-370 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.009]
- 13 陈一鹏, 杨威, 吴超群, 吴小丽, 金捷, 余俐琴, 蒋益. 291例溃疡性结肠炎患者中溶质相关载体26A3基因多态性分析. *医学研究杂志* 2017; 46: 105-111 [DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.027]
- 14 吴昊, 叶方鹏, 王文星, 林秀清, 林道波, 金捷, 蒋益. FUT2和FUT3基因多态性及其表达与溃疡性结肠炎的关系. *解放军医学杂志* 2017; 42: 34-40 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.01.07]
- 15 鞠红艳, 白洋. 同型半胱氨酸及代谢酶基因遗传多态性、叶酸和维生素B12与溃疡性结肠炎的相关性. *中国老年学杂志* 2014; 8: 2113-2115 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.08.043]
- 16 刘昌恩, 黄玉红, 孙明军. PTPN22基因单核苷酸多态性与中国东北地区人群溃疡性结肠炎的关系. *解剖医学进展* 2015; 21: 522-526 [DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2015.05.016]
- 17 Dankowski T, Schröder T, Möller S, Yu X, Ellinghaus D, Bär F, Fellermann K, Lehnert H, Schreiber S, Franke A, Sina C, Ibrahim SM, König IR. Male-specific association between MT-ND4 11719 A/G polymorphism and ulcerative colitis: a mitochondria-wide genetic association study. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 118 [PMID: 27716073 DOI: 10.1186/s12876-016-0509-1]
- 18 Norén E, Almer S, Söderman J. Genetic variation and expression levels of tight junction genes identifies association between MAGI3 and inflammatory bowel disease. *BMC*

- Gastroenterol* 2017; 17: 68 [PMID: 28545409 DOI: 10.1186/s12876-017-0620-y]
- 19 Moini M, Saadat M, Saadat H, Esmailnejad A, Safarpour A. Association Study of Glutathione S-transferases Gene Polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the South of Iran. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 67 [PMID: 28626742 DOI: 10.4103/2277-9175.190981]
 - 20 张超贤, 郭李柯, 郭晓凤. 环氧合酶-2-1195G/A和锰超氧化物歧化酶9A1a/Val基因多态性与高脂饮食的交互作用及其与溃疡性结肠炎的关系. *中国医学科学院学报* 2015; 37: 37-43 [DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2015.01.007]
 - 21 Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging* 2017; 4: 181-192 [PMID: 28447072 DOI: 10.3233/NHA-170023]
 - 22 Shivappa N, Hébert JR, Rashvand S, Rashidkhani B, Hekmatdoost A. Inflammatory Potential of Diet and Risk of Ulcerative Colitis in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer* 2016; 68: 404-409 [PMID: 27030369 DOI: 10.1080/01635581.2016.1152385]
 - 23 Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689-1696 [PMID: 23941862 DOI: 10.1017/S1368980013002115]
 - 24 Ananthakrishnan AN, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic polymorphisms in metabolizing enzymes modifying the association between smoking and inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 783-789 [PMID: 24651583 DOI: 10.1097/MIB.000000000000014]
 - 25 Gracie DJ, Guthrie EA, Hamlin PJ, Ford AC. Bi-directionality of Brain-Gut Interactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1635-1646.e3 [PMID: 29366841 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.027]
 - 26 Jonefjäll B, Öhman L, Simrén M, Strid H. IBS-like Symptoms in Patients with Ulcerative Colitis in Deep Remission Are Associated with Increased Levels of Serum Cytokines and Poor Psychological Well-being. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2630-2640 [PMID: 27636379 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000921]
 - 27 Kuroki T, Ohta A, Aoki Y, Kawasaki S, Sugimoto N, Ootani H, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 522-527 [PMID: 17653646 DOI: 10.1007/s00535-007-2042-z]
 - 28 潘淑慧, 杨丽萍, 颜伟萍, 王飞. 溃疡性结肠炎患者生存质量调查及心理社会影响因素分析. *医学与社会* 2012; 25: 80-82 [DOI: 10.3870/YXYSH.2012.05.028]
 - 29 Agostini A, Spuri Fornarini G, Ercolani M, Campieri M. Attachment and perceived stress in patients with ulcerative colitis, a case-control study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2016; 23: 561-567 [PMID: 27624586 DOI: 10.1111/jpm.12331]
 - 30 Globig AM, Hennecke N, Martin B, Seidl M, Ruf G, Hasselblatt P, Thimme R, Bengsch B. Comprehensive intestinal T helper cell profiling reveals specific accumulation of IFN- γ +IL-17+coproducing CD4+ T cells in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2321-2329 [PMID: 25248005 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000210]
 - 31 吴昊, 夏盛隆, 夏宣平, 徐昌隆, 胡定元, 邵晓晓, 蒋益. 结肠组织中Th1/Th2和Th17细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系. *解放军医学杂志* 2017; 42: 793-798 [DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2017.09.08]
 - 32 Li J, Ueno A, Fort Gasia M, Luider J, Wang T, Hirota C, Jijon HB, Deane M, Tom M, Chan R, Barkema HW, Beck PL, Kaplan GG, Panaccione R, Qian J, Iacucci M, Gui X, Ghosh S. Profiles of Lamina Propria T Helper Cell Subsets Discriminate Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1779-1792 [PMID: 27243594 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000811]
 - 33 陈孝国, 王荣芋, 施培华. Th17、Treg细胞及其相关细胞因子对溃疡性结肠炎发病的影响. *皖南医学院学报* 2018; 37: 325-327; 331 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2018.04.006]
 - 34 Elshal MF, Aldahlawi AM, Saadah OI, McCoy JP. Reduced Dendritic Cells Expressing CD200R1 in Children with Inflammatory Bowel Disease: Correlation with Th17 and Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 28998-29010 [PMID: 26690123 DOI: 10.3390/ijms161226143]
 - 35 郑天送, 贾妮娜, 王香莉, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 树突状细胞及TLR2、TLR9表达在溃疡性结肠炎中的作用研究. *临床医药实践* 2016; 25: 7-10 [DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2016.01.002]
 - 36 王香莉, 郑天送, 贾妮娜, 肖晋美, 高虹, 张继萍, 张桓虎. 活动期溃疡性结肠炎患者外周血中CD11c+髓样树突状细胞频数和细胞表型的变化. *中国继续医学教育* 2016; 8: 33-35 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2016.05.022]
 - 37 田志颖, 王丽华, 苏新爱, 李炜, 班海玲, 王彦红, 孙建顺, 袁双珍. 溃疡性结肠炎患者树突状细胞及IL-6、IL-12研究. *胃肠病学和肝病学杂志* 2010; 19: 1036-1039 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.11.026]
 - 38 巫华志, 蔡曼妮, 谭玲婵, 肖倩, 孙晓宁. RunX3基因调节TGF- β 1介导的树突状细胞在溃疡性结肠炎中的作用. *海南医学院学报* 2014; 20: 1305-1308; 1312 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20140616.026]
 - 39 殷银霞, 许雅清, 李海龙, 邱家权, 程小丽, 明海霞, 梁永林, 吴玉泓. IL-1、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清及组织中的表达. *中国实验动物学报* 2015; 23: 139-142 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.007]
 - 40 Zhang H, Gong C, Qu L, Ding X, Cao W, Chen H, Zhang B, Zhou G. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1 β expression in a mouse model of ulcerative colitis. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1279-1286 [PMID: 27588050 DOI: 10.3892/etm.2016.3490]
 - 41 何兰娟, 朱向东, 王燕, 郭婷婷, 王迪. 相关炎症因子在脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠血清和结肠组织的动态表达. *中国中医药信息杂志* 2017; 24: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.01.015]
 - 42 Pervin M, Hasnat MA, Lim JH, Lee YM, Kim EO, Um BH, Lim BO. Preventive and therapeutic effects of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. *J Nutr Biochem* 2016; 28: 103-113 [PMID: 26878787 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.10.006]
 - 43 丁凌辉, 贾育新, 成映霞, 马文, 段永强, 明海霞, 万生芳, 程小丽. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠IL-13、IL-23及COX-2、CREB表达的影响. *中国实验方剂学杂志* 2018; 24: 67-72 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20181058]
 - 44 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦, 姜威, 韩宇鹏, 杨川江. 美沙拉嗪联合布拉氏酵母菌散对大鼠溃疡性结肠炎IL-8、IFN- γ 的表达. *黑龙江医药科学* 2018; 41: 73-75
 - 45 周天宇, 王宏利, 宫照东. 中药清肠愈疡汤对TNBS溃疡性结肠炎大鼠血清IL-17、IL-18、IL-23影响. *辽宁中医药大学学报* 2018; 20: 5-8 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.03.001]
 - 46 赵欣. 平溃灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠双歧杆菌mRNA、IL-8、IL-13影响的实验研究. *南京中医药大学*, 2018
 - 47 张瑞芳, 陈朝晖, 李灿, 刘海棠, 刘漪沁, 刘卫华. 白头翁复方灌肠对溃疡性结肠炎模型大鼠MUC2、IL-6及IL-10的影响. *成都医学院学报* 2018; 13: 135-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.02.004]
 - 48 张海峰, 周国雄, 张彬. IL-1 β 在溃疡性结肠炎中的表达及意义. *南通大学学报(医学版)* 2016; 36: 417-420 [DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2016.05.014]
 - 49 王青, 沃铭毅, 沈彦, 贾鹏强. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群变化及与TNF- α 、IL-10、NO的关系. *现代实用医学* 2018; 30:

- 320-322 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2018.03.017]
- 50 马旭园, 代志峰, 王慧超, 杨静楠, 唐向阳, 康玉华, 丁春生, 李玉霞, 杨瑞林, 林旭红. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与IL-23/IL-17轴的关系. 中国病理生理杂志 2018; 34: 884-892 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.05.017]
 - 51 刘明军, 王升. 血清IL-23、IL-17、Hcy、D-二聚体水平的变化在溃疡性结肠炎的早期诊断价值. 实验与检验医学 2018; 36: 196-198 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.02.020]
 - 52 Spagnuolo R, Dattilo V, D'Antona L, Cosco C, Talerico R, Ventura V, Conforti F, Camastra C, Mancina RM, Catalogna G, Cosco V, Iuliano R, Carbone E, Perrotti N, Amato R, Doldo P. Deregulation of SGK1 in Ulcerative Colitis: A Paradoxical Relationship Between Immune Cells and Colonic Epithelial Cells. *Inflamm Bowel Dis* 2018 [PMID: 29788407 DOI: 10.1093/ibd/izy158]
 - 53 吕飞, 田书芳, 卢光新. 溃疡性结肠炎患者中神经肽Y的检测意义分析. 中国实验诊断学 2017; 21: 967-970 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.06.011]
 - 54 徐敏仪, 郑丰平, 彭小婕, 陶金, 吴斌. VIP通过VPAC1/AKT通路抑制溃疡性结肠炎的肠道炎症反应. 新医学 2017; 48: 87-93 [DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2017.02.005]
 - 55 董文道, 曹海龙, 王邦茂. 杯状细胞在肠道疾病发病中作用的研究进展. 国际消化病杂志 2015; 35: 244-246; 269 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2015.04.005]
 - 56 洪流东, 黄会云, 陈玉, 陈思羽, 张涛. 健脾清热活血类方药对溃疡性结肠炎肠黏膜功能障碍及claudin-2、claudin-5的影响. 中国中西医结合消化杂志 2015; 23: 599-603; 607 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2015.09.01]
 - 57 Poritz LS, Harris LR 3rd, Kelly AA, Koltun WA. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2802-2809 [PMID: 21748286 DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9]
 - 58 谭悦, 郑长清. 紧密连接蛋白occludin、ZO-1在溃疡性结肠炎中的表达及其临床意义. 现代药物与临床 2018; 33: 1803-1808 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.055]
 - 59 卫江鹏, 刘刚, 张霆, 王建林, 刘彤. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与STAT3信号通路关系的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2016; 25: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.01.011]
 - 60 Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Kondratiuk RB. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 431231 [PMID: 23737764 DOI: 10.1155/2013/431231]
 - 61 Devriese S, Eeckhaut V, Geirnaert A, Van den Bossche L, Hindryckx P, Van de Wiele T, Van Immerseel F, Ducatelle R, De Vos M, Laukens D. Reduced Mucosa-associated Butyricococcus Activity in Patients with Ulcerative Colitis Correlates with Aberrant Claudin-1 Expression. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 229-236 [PMID: 27484096 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw142]
 - 62 余今菁, 李欢, 胡邱宇, 魏舒, 王强, 方沈应, 吴清明. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究. 华中科技大学学报(医学版) 2018; 47: 460-465 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2018.04.015]
 - 63 姜洋, 赵秋枫, 王实, 罗灵和, 徐平珍. 基于16S rRNA序列分析肠道菌群失调与溃疡性结肠炎的相关性. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3191-3202 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i36.3191]
 - 64 Shah R, Cope JL, Nagy-Szakal D, Dowd S, Versalovic J, Hollister EB, Kellermayer R. Composition and function of the pediatric colonic mucosal microbiome in untreated patients with ulcerative colitis. *Gut Microbes* 2016; 7: 384-396 [PMID: 27217061 DOI: 10.1080/19490976.2016.1190073]
 - 65 Duranti S, Gaiani F, Mancabelli L, Milani C, Grandi A, Bolchi A, Santoni A, Lugli GA, Ferrario C, Mangifesta M, Viappiani A, Bertoni S, Vivo V, Serafini F, Barbaro MR, Fugazza A, Barbara G, Gioiosa L, Palanza P, Cantoni AM, de'Angelis GL, Barocelli E, de'Angelis N, van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiol Ecol* 2016; 92 [PMID: 27604252 DOI: 10.1093/femsec/fiw191]
 - 66 颜帅, 乐音子, 杨丽丽, 卞尧尧, 曾莉. 活血通腑方对术后腹腔粘连大鼠肠黏膜免疫屏障功能的影响. 南京中医药大学学报 2017; 33: 519-523 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0519]
 - 67 余树山, 于庆生, 彭辉, 张琦, 刘举达, 周富海, 范文华. 中医药保护肠黏膜免疫屏障研究进展. 安徽中医药大学学报 2017; 36: 93-96 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2017.04.027]
 - 68 于庆生, 袁以洋, 刘举达, 张琦, 王振, 黄龙. 芪黄煎剂对大鼠胃切除后肠黏膜免疫屏障的影响. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 1358-1363 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1358]
 - 69 Torrente F, Barabino A, Bellini T, Murch SH. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 300-307 [PMID: 24813533 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000432]
 - 70 Regner EH, Ohri N, Stahly A, Gerich ME, Fennimore BP, Ir D, Jubair WK, Görg C, Siebert J, Robertson CE, Caplan L, Frank DN, Kuhn KA. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 149 [PMID: 30029674 DOI: 10.1186/s13075-018-1639-3]
 - 71 蒲爱民, 张治草, 韩宾, 杨桦. 姜黄素通过调节肠道IEL亚群缓解DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎. 第三军医大学学报 2016; 38: 1276-1280 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201511154]
 - 72 李志晋, 詹丽英, 胡俊, 郑国, 徐燕琴, 马春曦. 地塞米松对溃疡性结肠炎鼠外周血及肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡的影响. 江西医药 2013; 48: 386-387; 396 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2013.05.005]
 - 73 韩桂华, 王春敏, 孙雪丹, 遇常红, 郑强, 陈刚, 颜玉, 鲍秀琦. 低聚果糖对溃疡性结肠炎模型小鼠肠黏膜屏障影响的研究. 中国微生态学杂志 2017; 29: 139-141 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201702004]
 - 74 傅永锦, 张小收, 连大卫, 吕俊华, 梁基智, 潘竞骅. 肠炎清对溃疡性结肠炎模型大鼠中分泌型免疫球蛋白A和P选择素的影响. 中国实验方剂学杂志 2014; 20: 148-152 [DOI: 10.11653/syjf2014030148]
 - 75 黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2017; 25: 3032-3037 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i34.3032]
 - 76 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
 - 77 Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: [PMID: 29882798 DOI: 10.3390/ijms19061689]
 - 78 Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29: 39-44 [PMID: 27539375 DOI: 10.1176/appi.neuropsych.15120410]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

李凯钰, 刘刚, 天津医科大学总医院普通外科 天津市 300052

李凯钰, 住院医师, 主要从事结直肠肛门外科领域的临床及研究工作.

作者贡献分布: 本文综述由李凯钰构思完成; 刘刚审校.

通讯作者: 刘刚, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院普通外科. landmark1503@163.com
电话: 022-60363901

收稿日期: 2018-10-05

修回日期: 2018-11-05

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2019-02-28

Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Kai-Yu Li, Gang Liu

Kai-Yu Li, Gang Liu, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Gang Liu, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. landmark1503@163.com

Received: 2018-10-05

Revised: 2018-11-05

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2019-02-28

Abstract

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominant genetic disease with a high tendency to develop colorectal cancer. The timing and choice of preventive surgical interventions should be based on the number, size and severity of adenomas, combined with a variety of considerations, in order to effectively prevent cancer and make patients easy to accept. Total proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis (IPAA)

procedure, which could minimize the residual rectal mucosa and reduce the risk of adenoma recurrence, has become the first choice for patients with FAP. Besides, laparoscopic IPAA has obvious advantages such as cosmetic appearance, quick recovery, little adhesion and high pregnancy rate. Patients with FAP should be managed by experienced surgeons working in specialized medical centers in order to get the most reasonable treatment at the best time and achieve long-term effective outcomes.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; Ileal pouch-anal anastomosis; Ileorectal anastomosis; Surgical treatment; Laparoscopic techniques

Li KY, Liu G. Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(4): 252-259
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/252.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.252>

摘要

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种癌变倾向较高的常染色体显性遗传病. 预防性外科干预的时机和手术方式的选择在以腺瘤的数量、大小和严重程度为主要决定因素的同时, 应结合多方面情况综合考虑, 在有效预防癌变的同时使患者易于接受. 全结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)已经成为FAP患者的首选治疗方案. IPAA能够最大限度减少直肠黏膜残留、降低腺瘤复发癌变风险, 而腹腔镜IPAA具有美观、恢复快、黏连少、妊娠率高等明显优势. FAP患者应由在专业的医疗中心工作的经验丰富的外科医生进行管理, 以便在最佳的时机得到最合理的治疗, 达到长期有效的治疗结果.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 家族性腺瘤性息肉病; 回肠贮袋肛管吻合术; 回肠直肠吻合术; 外科治疗; 腹腔镜技术

核心提要: 本文是一篇关于家族性腺瘤性息肉病患者外科手术治疗时机、方案选择策略相关的文献综述, 总结了目前该疾病外科领域的治疗进展, 帮助读者深入认识该疾病的复杂性和外科治疗的有效性, 以便读者了解该疾病并作为参考。

李凯钰, 刘刚. 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 252-259

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/252.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.252>

0 引言

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)又名腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC), 是由5号染色体上的APC基因突变引起的常染色体显性遗传病^[1,2], 其经典表现以结肠和直肠中发生成百上千枚腺瘤性息肉为特征, 具有左半优势^[3,4]. FAP癌变倾向较高, 如不进行预防性干预, 在40岁以后几乎100%发生癌变^[5]. 临床症状、息肉数量和患者年龄是FAP癌变的主要高危因素, 而在低危个体中腺瘤癌变的可能性依然存在^[6]. 衰减型FAP(attenuated form, aFAP)在发病年龄、整体息肉负荷(通常为10-100)和癌症风险^[7]等方面表现都更为良性, 并且具有右半优势^[8]. 对FAP患者的临床管理的目的在于预防癌症死亡和保证生活质量. 迄今为止, 唯一合理的且具有良好预后的预防性手段仍是预防性手术切除^[9]. 由于FAP病变主要发生于结肠和直肠, 几乎很少发生于小肠, 这为外科手术根治提供了可能. FAP外科手术的发展近半个世纪发生着巨大变化, 本文就其外科治疗进展作如下综述.

1 FAP的外科手术时机

通过外科手术切除FAP患者部分肠段实际上是一种预防性治疗手段, 其手术时机在不同中心甚至不同外科医生间存在差异, 目前尚无明确指南. 在防止癌变发生的基础上, 还应充分考虑患者遗传背景、身体一般情况、教育水平、社会情感、财务状况等多方面综合因素以决定手术时机^[10]. 由于突变基因携带者从青春期开始就需要进行结肠镜检查, 故患者的教育、社交需求和财务状况等方面因素在决定手术时机时显得尤为突出, 应予以充分考虑合理规划手术^[11].

1.1 临床症状 临床症状作为FAP癌变的高危因素影响

着手术时机的决策. FAP的“特异性”症状包括血便、贫血、黏液便、腹泻、反复便秘腹泻交替等^[12]. 有症状患者的结直肠癌的发生率约为60%^[13], 当患者出现临床症状时往往表明癌变可能已经发生, 故即使是结直肠癌发病率较低的青少年FAP患者, 一旦出现症状也应尽早进行手术治疗^[14].

1.2 肠镜表现 特定的肠镜下和组织病理学特征可能给予预防性结直肠切除充分的理由. 研究表明^[6], 结肠息肉数量>1000枚的患者较<1000枚的患者癌症风险增加2.3倍. 且由于息肉较多的患者(>1000枚)内镜下检测和预防癌变存在困难, 故即使无症状的严重FAP患者(结肠息肉>1000枚和/或直肠息肉>20枚)一经发现也应尽早手术^[14]. 中等量息肉患者(100-1000枚)及少量息肉患者(<100枚)需每年复查结肠镜, 若腺瘤直径<9 mm且无高度不典型增生, 可逐年推迟手术. 若腺瘤数量迅速增多、存在高度不典型增生、或腺瘤直径超过10 mm, 应立即手术治疗.

1.3 年龄 年龄同样决定着手术时机的把握. 年龄低于20岁的患者中, 癌症患病风险约为1%^[15], 而在40岁以上的患者中, 65%被诊断为结直肠癌^[12]. 此外, 每增加10岁年龄组的癌症风险增加2.4倍, 故FAP患者最好在25岁前行手术治疗^[16]. 对于有明确家族史的儿童, 手术可推迟至十几岁^[17], 待身体和心智发育成熟后再考虑手术治疗^[18].

1.4 硬纤维瘤 硬纤维瘤是影响FAP患者生活质量的最具破坏性的因素, 也是FAP患者死亡的重要原因. 所有FAP患者必须被视为对于硬纤维瘤(肠系膜性纤维瘤病)具有潜在的敏感性. 由于手术创伤会触发硬纤维瘤的生长, 对于已发现硬纤维瘤家族史或个人病史的患者, 建议尽可能安全地推迟预防性结直肠手术^[19].

1.5 遗传信息 遗传信息是否能够指导手术时机的选择尚未达成共识. APC基因型可能与FAP的严重程度有关. 重度FAP患者基因突变多存在于密码子1250和1464之间, 尤其是密码子1309突变; 而轻度FAP患者的基因突变多发生于基因的末端和外显子9的可变剪接部分^[20]. 但由于疾病的发生发展过程相当多变, 即使在同一家系的不同个体间也存在着较大差异, 治疗时机的把握应该根据个体患者的结肠镜检查结果决定, 而非单纯基于基因突变位点^[21]. Lynch等^[22]人提出了一项以标准化FAP疾病进展为基础的评分系统以期明确阶段特异性干预措施. 该评分系统纳入了临床症状、组织病理学、年龄、职业、社会活动、硬纤维病史或家族史、既往手术、括约肌或骨盆功能障碍等诸多因素, 在标准化结直肠疾病进展的评估方面显示出了巨大的潜能, 但其能否在实际应用中实现标准化测量以及干预策略的有效性, 仍需

表 1 决定FAP手术时机的影响因素

影响因素	手术时机
出现明显临床症状者(具有高CRC风险)	尽快手术
少量息肉的无症状患者	可观察随访
息肉较大或伴高度不典型增生	立即手术
重度FAP肠镜表现/家族史/基因型	尽快手术
衰减型FAP肠镜表现/家族史/基因型	根据患者意愿(建议25岁前)
存在硬纤维瘤家族史或遗传易感性	延迟手术(需评估CRC风险)

FAP: 家族性腺瘤性息肉病; CRC: 结直肠癌。

大量研究评估(表1)。

2 FAP外科治疗的术式选择

FAP外科手术的目的在于通过切除已存在病变和可能发生病变的肠段预防结直肠癌的发生发展。最初, 在结直肠全部切除后直接在腹壁进行永久性末端回肠造口术, 这种方法虽然切除了全部病变肠段, 有效预防了息肉的复发及结直肠癌的发生, 但永久性回肠造口严重影响了患者术后的生活质量, 降低了其社交参与与社会融入感, 由此引发的情感心理问题也随之而来。尤其对于年龄较小的患者及其家属, 永久性回肠造口多无法被接受。而作为一种预防性治疗措施, 永久性回肠造口也并不理想, 目前已很少应用于FAP的预防性治疗。

为了保留肛门功能, 全结直肠切除、回肠-肛管吻合术^[23], 部分结直肠切除、盲肠/升结肠-直肠吻合术等术式随后被引入FAP的治疗, 但由于术后便次较多严重降低患者生存质量、存在息肉复发及癌变高风险等原因, 在FAP的临床治疗上并未得到广泛应用。目前, FAP手术方式的选择主要是结直肠次全切除、回肠-直肠吻合术(ileorectal anastomosis, IRA)和全结直肠切除、回肠贮袋-肛管吻合术(ileal pouch anal anastomosis, IPAA)的选择^[24,25]。

2.1 结直肠次全切除、回肠-直肠吻合术 IRA手术切除了全部结肠, 只保留了部分直肠, 在有效预防了残余结直肠过多带来的FAP复发及癌变高风险的基础上, 保留了直肠的粪便存贮功能防止术后排便次数过多。它避免了直肠周围神经损伤带来的危险和后遗症, 且手术操作相对简单, 并发症较少, 术后肠功能恢复更接近正常^[26]。但残余直肠仍存在复发风险, 需终身进行结肠镜检查, 及时内镜下切除直肠残留息肉, 且最终可能仍需切除直肠。1996年, Vasen等人提出^[27]1250位点前基因突变的患者疾病发展更缓慢, 推荐此类患者行IRA手术治疗。IRA被推荐用于直肠腺瘤较少且有轻度表型家族

史的年轻患者和轻度FAP患者, 前提是需终身接受结肠镜检查。

2.2 全结直肠切除、回肠贮袋-肛管吻合术 对于重度FAP患者及直肠息肉较多的患者, 切除全部结直肠是十分必要的, 任何直肠黏膜的残留都会带来腺瘤癌变的风险, 而为了减少回肠内容物对肛门的直接刺激, IPAA应运而生(图1)。该术式去除了几乎所有结直肠黏膜, 直肠癌风险最小^[28], 既避免了永久性回肠造口, 又有效控制了便秘情况, 患者术后生存质量得到明显改善^[29]。IPAA在儿童FAP患者中应用的安全性也得到了证实^[30]。但其手术操作相对复杂, 直肠周围神经保护相当重要, 尤其对于年轻患者。且较低位的吻合往往需要预防性造口, 二次手术打击也应在决定手术方式时予以考虑。演变而来的还有回肠贮袋-直肠残端吻合术, 在一定程度上降低了手术难度, 但残留的直肠仍存在复发风险, 而手术操作较IRA复杂, 临床已很少使用(表2)。

3 相关问题的探讨

3.1 IPAA vs IRA 对于直肠中存在较大息肉的经典表型FAP患者, 推荐首选IPAA手术治疗。IPAA可以更彻底地清除肠黏膜, 最大限度地降低直肠癌的风险, 但由于技术的复杂性, 这一术式对外科医生手术技术要求较高^[31,32], 且存在较高的并发症发生率^[3,33], 如盆神经损伤, 可能导致泌尿功能和性功能障碍, 女性的生育能力下降^[34], 术后贮袋失败废弃风险^[35,36]等。外科医生的经验和技术可能会影响最终的术式选择及预后^[37]。

IRA作为保留直肠的预防性结肠切除术, 术后具有良好的功能结果, 但术后残余直肠腺瘤复发癌变风险较高, 需要终生进行肠镜检查, 监测直肠疾病进展。在IPAA出现以后, 术后直肠癌的发生率从15%-40%降低至不到10%^[38,39]。IRA通常推荐用于直肠息肉少的患者、aFAP、轻度表型家族史以及有怀孕需求的年轻女性, 其余患者均应接受IPAA^[39,40]。

IPAA和IRA的选择实际上是是否切除直肠的抉择。

表 2 IPAA与IRA的比较

术式	IPAA	IRA
适应证	直肠腺瘤数量较多(>20枚)或较大(>2 cm)或伴高度不典型增生者; 结直肠癌变者; 经典表型FAP; 重度表型家族史	直肠腺瘤 <20枚者; aFAP; 轻度表型家族史; 有生育需求的年轻女性
优势	癌变风险低, 生存质量较高	操作相对简单, 功能恢复良好; 并发症较少
劣势	操作复杂, 并发症风险较大; 多需预防性回肠造口, 行二期手术	终生直肠癌风险, 再次手术直肠切除可能较大
并发症	盆腔神经损伤, 远期贮袋炎等	肠梗阻、吻合口瘘等
随访	肠镜监测贮袋状况	肠镜监测直肠有无癌变

IPAA: 回肠贮袋肛管吻合术; IRA: 回肠-直肠吻合术。

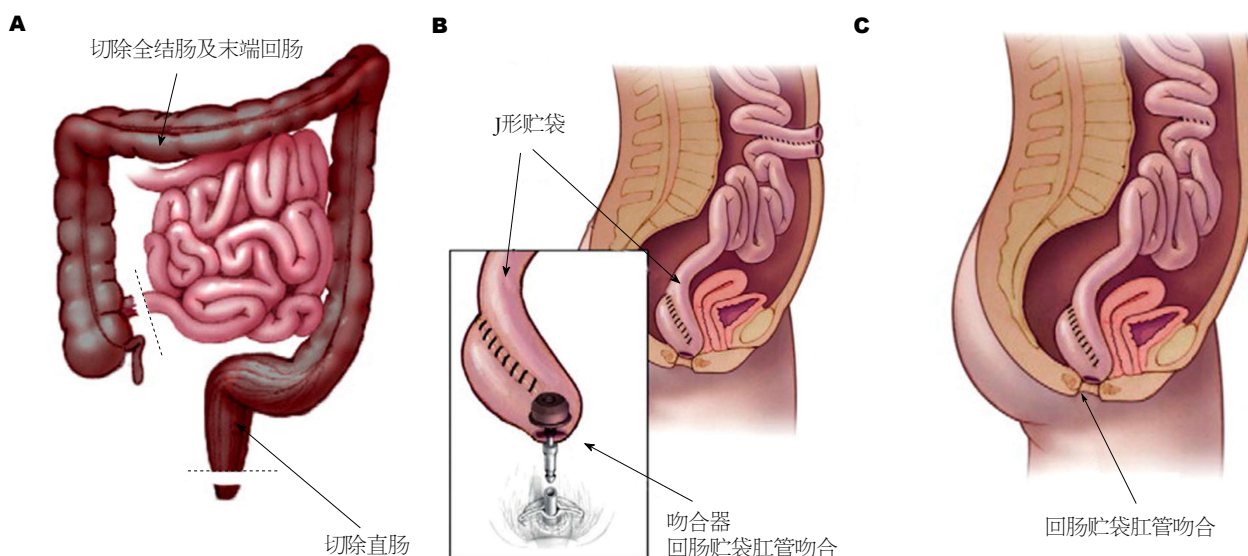


图 1 回肠贮袋肛管吻合术手术示意图^[3]。A: 全结直肠切除术; B: 回肠贮袋肛管吻合术和预防性回肠造口术; C: 回肠造口还纳术。

芬兰一项研究表明^[41], 结肠切除30年后, 二次行直肠切除术的累积风险为53%。尽管长期监测, 仍有44%的人发生癌变。这种风险与息肉的严重程度密切相关^[42], 20个直肠腺瘤的阈值是决定是否切除直肠的合理方法^[43]。在经验丰富的FAP治疗中心推荐直肠息肉大于20枚的患者行IPAA术。而手术治疗多年后腺瘤仍可能在回肠贮袋内发生^[44], 同时存在一定的恶变风险^[40,45]。

2016年, Church等^[11]人提出存在硬纤维瘤高风险的患者应行腹腔镜IRA手术, 其术后硬纤维瘤发生风险可能较低, 应尽量避免使用IPAA术, 尤其是避免使用腹腔镜IPAA。因为在13%的案例中硬纤维瘤很可能在全结直肠切除后影响贮袋下拉至盆腔行IPAA手术, 但还没有数据表明术后发生硬纤维瘤会影响IRA以后的直肠切除^[28]。如果已患有硬纤维瘤的患者需要行全结直肠切除术, 肠切除后多采用末端回肠造口术。

3.2 开腹手术 vs 腹腔镜手术 微创技术的出现减轻了腹部结直肠切除术后患者的虚弱和痛苦程度, 腹腔镜手术的优势显而易见。腹腔镜技术在直肠癌治疗中的应用价

值已得到证实^[46], 一些研究也验证了其在溃疡性结肠炎和FAP患者治疗中的有效性、可行性及安全性^[47]。而这些疾病通常累及年轻、有活力、自身形象意识较强的患者, 是微创技术应用的理想领域。因其较开腹手术后瘢痕小、更加美观而易被年轻人接受^[48]。除了能减小体表瘢痕外, 腹腔镜技术还可能具有其他潜在优势。

回顾腹腔镜手术相关文献, 尽管手术时间可能相对较长, 但在生存率^[49]、并发症发生率、再次手术概率等方面与开腹手术组相比无明显差异^[50]。腹腔镜对术野的放大作用使得解剖层面能够显现得更加清晰, 无血管平面的游离使手术失血更少^[51,52]。此外, 由于腹腔镜手术创伤小, 感染风险更小^[53], 患者术后恢复较快, 能够更快地恢复肠道的连续性^[54]。有大量证据表明^[55], 腹腔镜手术对组织骚扰小, 术后腹腔和盆腔粘连较少, 可降低术后肠梗阻风险^[56]、提高生育能力^[57]。术后妊娠率较高^[57,58]使腹腔镜IPAA手术成为年轻女性FAP患者的最佳选择。一项前瞻性随机对照研究表明^[59], 通过腹腔镜进行结直肠切除、回肠贮袋肛管吻合术似乎没有任何

缺点, 尽管这项研究因受试者多要求入腹腔镜手术组而被迫提前终止。

3.3 吻合器吻合 vs 手工缝合 1978年, Parks等^[60]首次描述了在黏膜切除术后, 于齿状线高度进行手工缝合的方法, 完成回肠贮袋-肛管吻合术。这种方法理论上可以去除所有具有肿瘤潜能的黏膜, 但仍可能残存部分黏膜岛的报道一出, 证明在溃疡性结肠炎和FAP患者中除去所有风险黏膜的假设优势证明并不充分。尽管黏膜切除可以降低腺瘤和癌症形成的风险, 但却会影响术后肛门功能^[61]。1986年, Heald^[62]提出了双吻合器吻合法, 除了技术上更容易、更快捷以外, 与手工缝合相比, 由于括约肌操作较少、吻合口上方保留了部分直肠袖带, 这一方法能达到较好的吻合效果且术后肛门功能恢复更好。但同时, 术后腺瘤复发风险可能更高, 也可能提高直肠癌的发病率^[63,64]。长久以来, 吻合器吻合和手工缝合利弊的比较一直受到学者们的关注。一项Meta分析显示^[61], 吻合器组的整体功能效果和可控性更好, 但吻合口愈合不良的发生率较高, 这在一项仅包含FAP患者的研究中得到证实^[59]。有研究表明^[65,66], 手缝组的脓毒性并发症发生率较高, 可能产生肛门刺激症状, 且存在一定的吻合口瘘和吻合口狭窄发生率。

总体来说, 吻合器IPAA的优点在于它比手工缝合更简单, 吻合更确切, 并发症少, 具有较高的安全性^[61]。而其缺点是残余直肠或肛管移行区(anal transition zone, ATZ)易导致腺瘤复发, 这种风险约为手缝IPAA的两倍^[67], 而不予干预复发腺瘤的ATZ最终可能导致癌变^[68]。但无论手缝还是吻合器吻合, 残余的直肠黏膜都可能导致腺瘤复发, 故每年进行结肠镜检查对所有回肠贮袋患者都是十分必要的^[68]。此外, 而由于目前研究随访时间较短, 且缺乏大规模的前瞻性研究, 残余直肠相关腺瘤形成的远期风险尚不清楚。但随着近期FAP患者腺瘤复发率较高的报道的出现, 一些学者可能改变其对于吻合器技术的偏好。

4 结论

FAP作为一种潜在恶变风险极高的癌前病变, 其预防性外科干预不容忽视。手术时机的把握需要根据临床表现、腺瘤负荷、患者年龄等癌变高危因素, 联合患者教育、社会、经济情况综合考虑。在有经验的中心, 全结肠切除、回肠贮袋肛管吻合术已经成为外科医生治疗FAP的首选而安全的治疗方案^[69]。在微创外科技术迅猛发展的今天, 腹腔镜系统的不断革新大大降低了结直肠手术的风险, 越来越多得到学者和大众认可, 但其是否能替代开腹手术还需要大量临床研究长期随访观察。随着机器人医疗技术的发展, FAP外科治疗又将迈入全

新的时代^[70]。

5 参考文献

- 1 Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scambler P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-616 [PMID: 3039373 DOI: 10.1038/328614a0]
- 2 Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125 [PMID: 8199592 DOI: 10.1002/humu.1380030206]
- 3 Ganschow P, Pfeiffer U, Hinz U, Leowardi C, Herfarth C, Kadmon M. Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1381-1387 [PMID: 20847619 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181e56feb]
- 4 Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, Ruo L. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg* 1999; 36: 217-323 [PMID: 10212621]
- 5 Rhodes M, Bradburn DM. Overview of screening and management of familial adenomatous polyposis. *Gut* 1992; 33: 125-131 [PMID: 1310949]
- 6 Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1028-1030 [PMID: 8612989]
- 7 Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22 [PMID: 19822006 DOI: 10.1186/1750-1172-4-22]
- 8 Aretz S, Vasen HF, Olschwang S. Clinical Utility Gene Card for: Familial adenomatous polyposis (FAP) and attenuated FAP (AFAP)—update 2014. *Eur J Hum Genet* 2015; 23 [PMID: 25248397 DOI: 10.1038/ejhg.2014.193]
- 9 Yamadera M, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Inoue Y, Kanemitsu Y, Tomita N, Ishida H, Sugihara K. Current status of prophylactic surgical treatment for familial adenomatous polyposis in Japan. *Surg Today* 2017; 47: 690-696 [PMID: 27770209 DOI: 10.1007/s00595-016-1431-4]
- 10 Chittleborough TJ, Warrier SK, Heriot AG, Kalady M, Church J. Dispelling misconceptions in the management of familial adenomatous polyposis. *ANZ J Surg* 2017; 87: 441-445 [PMID: 28266097 DOI: 10.1111/ans.13919]
- 11 Church JM. Controversies in the surgery of patients with familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2016; 15: 447-451 [PMID: 26869170 DOI: 10.1007/s10689-016-9886-4]
- 12 Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, Hohenberger W, Guenther K. Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer* 2005; 5: 24 [PMID: 15740631 DOI: 10.1186/1471-2407-5-24]
- 13 Bülow S. Results of the national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-746 [PMID: 12692062]
- 14 Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 887-889 [PMID: 12130875]
- 15 Vasen HF, Möslin G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Mecklin JP, Möller P, Myrhaei T, Nagengast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen J. Guidelines for

- the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713 [PMID: 18194984 DOI: 10.1136/gut.2007.136127]
- 16 Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. *Surg Today* 2017; 47: 470-475 [PMID: 27506752 DOI: 10.1007/s00595-016-1398-1]
 - 17 McGrath DR, Spigelman AD. In the beginning there was colectomy: current surgical options in familial adenomatous polyposis. *Hered Cancer Clin Pract* 2004; 2: 153-160 [PMID: 20233459 DOI: 10.1186/1897-4287-2-4-153]
 - 18 Warrier SK, Kalady MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment. *Clin Colon Rectal Surg* 2012; 25: 83-89 [PMID: 23730222 DOI: 10.1055/s-0032-1313778]
 - 19 Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5: 275-285; discussion 287-288 [PMID: 16998673 DOI: 10.1007/s10689-005-5675-1]
 - 20 Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, Griffioen G, Nagengast FM, Schouten WR, Kleibeuker JH, Vasen HF. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 374-378 [PMID: 17368237 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.12.014]
 - 21 Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Möslin G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521 [PMID: 11247896]
 - 22 Lynch PM, Morris JS, Wen S, Advani SM, Ross W, Chang GJ, Rodriguez-Bigas M, Raju GS, Ricciardiello L, Iwama T, Rossi BM, Pellise M, Stoffel E, Wise PE, Bertario L, Saunders B, Burt R, Belluzzi A, Ahnen D, Matsubara N, Bülow S, Jespersen N, Clark SK, Erdman SH, Markowitz AJ, Bernstein I, De Haas N, Syngal S, Moeslein G. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 115-125.e4 [PMID: 26769407 DOI: 10.1016/j.gie.2015.12.029]
 - 23 Kolster CE, Moore D, Carpenter S, Filler R, Shandling B, Wesson D, Sherman P. [Ileocolic anastomosis with and without reservoir in children and adolescents with ulcerative rectocolitis and familial polyposis]. *GEN* 1989; 43: 261-265 [PMID: 2562503]
 - 24 Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen HJ, Bülow S. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231-235 [PMID: 11454800]
 - 25 Wolthuis AM, Leonard D, Kartheuser A, Bruyninx L, Van De Stadt J, Van Cutsem E, D'Hoore A. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileorectal anastomosis? *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74: 435-437 [PMID: 22103050]
 - 26 Church JM, Fazio VW, Lavery IC, Oakley JR, Milsom J, McGannon E. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1404-1408 [PMID: 8969666]
 - 27 Vasen HF, van der Luijt RB, Slors FJ, Buskens E, de Ruiter P, Baeten CG, Schouten WR, Oostvogel HJ, Kuipers JH, Tops CM, Meera Khan P. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348: 433-435 [PMID: 8709782]
 - 28 Church JM, Xhaja X, Warrier SK, Laguardia L, O'Malley M, Burke C, Kalady MF. Desmoid tumors do not prevent proctectomy following abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 343-347 [PMID: 24509457 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182a85d9f]
 - 29 Köhler LW, Pemberton JH, Zinsmeister AR, Kelly KA. Quality of life after proctocolectomy. A comparison of Brooke ileostomy, Kock pouch, and ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 679-684 [PMID: 1650316]
 - 30 Diederer K, Sahami SS, Tabbers MM, Benninga MA, Kindermann A, Tanis PJ, Oomen MW, de Jong JR, Bemelman WA. Outcome after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. *Br J Surg* 2017; 104: 1640-1647 [PMID: 28940230 DOI: 10.1002/bjs.10678]
 - 31 Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-1619 [PMID: 22914296 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0]
 - 32 Rencuzogullari A, Stocchi L, Costedio M, Gorgun E, Kessler H, Remzi FH. Characteristics of learning curve in minimally invasive ileal pouch-anal anastomosis in a single institution. *Surg Endosc* 2017; 31: 1083-1092 [PMID: 27412123 DOI: 10.1007/s00464-016-5068-6]
 - 33 Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, Manilich E, Shen B, Martin ST. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 2013; 257: 679-685 [PMID: 23299522 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827d99a2]
 - 34 Olsen KØ, Juul S, Bülow S, Järvinen HJ, Bakka A, Björk J, Oresland T, Laurberg S. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227-231 [PMID: 12555301 DOI: 10.1002/bjs.4082]
 - 35 Sahami S, Bartels SA, D'Hoore A, Young Fadok T, Tanis PJ, de Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, Buskens CJ, Bemelman WA. External validation of a prognostic model of preoperative risk factors for failure of restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2017; 19: 181-187 [PMID: 27315787 DOI: 10.1111/codi.13414]
 - 36 Quinn KP, Lightner AL, Pendegraft RS, Enders FT, Boardman LA, Raffals LE. Pouchitis Is a Common Complication in Patients With Familial Adenomatous Polyposis Following Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1296-1301 [PMID: 27085760 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.010]
 - 37 Tanaka M, Kanemitsu Y, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Inoue Y, Tomita N, Ishida H, Sugihara K. Prognostic impact of hospital volume on familial adenomatous polyposis: a nationwide multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1489-1498 [PMID: 28831607 DOI: 10.1007/s00384-017-2885-6]
 - 38 Smith KD, Rodriguez-Bigas MA. Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 705-715 [PMID: 19793576 DOI: 10.1016/j.soc.2009.07.006]
 - 39 Bülow S, Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1318-1323 [PMID: 18523824 DOI: 10.1007/s10350-008-9307-3]
 - 40 Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, Seid VE, Nahas SC, Cecconello I. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy? *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 294-299 [PMID: 20232009]
 - 41 Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Lepistö A.

- Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 225-230 [PMID: 24292488 DOI: 10.1007/s00384-013-1796-4]
- 42 Church J, Burke C, McGannon E, Patean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1175-1181 [PMID: 12972960 DOI: 10.1097/01.DCR.0000084362.12488.48]
 - 43 Church J, Burke C, McGannon E, Patean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1249-1254 [PMID: 11584194]
 - 44 Wasmuth HH, Tranø G, Myrvold HE, Aabakken L, Bakka A. Adenoma formation and malignancy after restorative proctocolectomy with or without mucosectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 288-294 [PMID: 23392141 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827c970f]
 - 45 Tonelli F, Ficari F, Bargellini T, Valanzano R. Ileal pouch adenomas and carcinomas after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 322-329 [PMID: 22469800 DOI: 10.1097/DCR.0b013e318241e6f2]
 - 46 Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E; COLOR II Study Group. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 194 [PMID: 26154803 DOI: 10.1056/NEJMc1505367]
 - 47 da Luz Moreira A, Church JM, Burke CA. The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1481-1486 [PMID: 19617764 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ab58fb]
 - 48 Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Kanemitsu Y, Inoue Y, Tomita N, Matsubara N, Komori K, Ozawa H, Nagasaka T, Hasegawa H, Koyama M, Akagi Y, Yatsuoka T, Kumamoto K, Kurachi K, Tanakaya K, Yoshimatsu K, Watanabe T, Sugihara K, Ishida H. Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 713-722 [PMID: 26820718 DOI: 10.1007/s10147-016-0953-5]
 - 49 Seshadri RA, Swaminathan R, Srinivasan A. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: Long-term outcomes of a propensity score matched study. *J Surg Oncol* 2018; 117: 506-513 [PMID: 29044538 DOI: 10.1002/jso.24868]
 - 50 Campos FG, Real Martinez CA, Monteiro de Camargo MG, Cesconetto DM, Nahas SC, Ceconello I. Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy for Familial Adenomatous Polyposis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 47-52 [PMID: 29125801 DOI: 10.1089/lap.2017.0397]
 - 51 Zhang X, Wu Q, Hu T, Gu C, Bi L, Wang Z. Laparoscopic Versus Conventional Open Surgery in Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 189-200 [PMID: 29232537 DOI: 10.1089/lap.2017.0495]
 - 52 Hida K, Okamura R, Sakai Y, Konishi T, Akagi T, Yamaguchi T, Akiyoshi T, Fukuda M, Yamamoto S, Yamamoto M, Nishigori T, Kawada K, Hasegawa S, Morita S, Watanabe M; Japan Society of Laparoscopic Colorectal Surgery. Open versus Laparoscopic Surgery for Advanced Low Rectal Cancer: A Large, Multicenter, Propensity Score Matched Cohort Study in Japan. *Ann Surg* 2018; 268: 318-324 [PMID: 28628565 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002329]
 - 53 Quintana JM, Anton-Ladislao A, Lázaro S, Gonzalez N, Bare M, de Larrea NF, Redondo M, Briones E, Escobar A, Sarasqueta C, Garcia-Gutierrez S; REDISSEC-CARESS/CCR group. Outcomes of open versus laparoscopic surgery in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2018; 33: 99-103 [PMID: 29110087 DOI: 10.1007/s00384-017-2925-2]
 - 54 Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, Mutch MG. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 377-383 [PMID: 20800195 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.05.018]
 - 55 Indar AA, Efron JE, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc* 2009; 23: 174-177 [PMID: 18855064 DOI: 10.1007/s00464-008-0139-y]
 - 56 Dolejs S, Kennedy G, Heise CP. Small bowel obstruction following restorative proctocolectomy: affected by a laparoscopic approach? *J Surg Res* 2011; 170: 202-208 [PMID: 21474147 DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.004]
 - 57 Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282 [PMID: 23360923 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182813741]
 - 58 Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, Bensdorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048 [PMID: 22609840 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318250caa9]
 - 59 Ganschow P, Treiber I, Hinz U, Leowardi C, Büchler MW, Kadmon M. Residual rectal mucosa after stapled vs. handsewn ileal J-pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis coli (FAP)—a critical issue. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 213-219 [PMID: 25586093 DOI: 10.1007/s00423-014-1263-x]
 - 60 Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 1978; 2: 85-88 [PMID: 667572]
 - 61 Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244: 18-26 [PMID: 16794385 DOI: 10.1097/01.sla.0000225031.15405.a3]
 - 62 Heald RJ, Allen DR. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. *Br J Surg* 1986; 73: 571-572 [PMID: 3730791]
 - 63 von Roon AC, Will OC, Man RF, Neale KF, Phillips RK, Nicholls RJ, Clark SK, Tekkis PP. Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011; 253: 314-317 [PMID: 21173697 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3183f498]
 - 64 Friederich P, de Jong AE, Mathus-Vliegen LM, Dekker E, Krieken HH, Dees J, Nagengast FM, Vasen HF. Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1237-1242 [PMID: 18848811 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.06.011]
 - 65 Kirat HT, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW. Comparison of outcomes after hand-sewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis in 3,109 patients. *Surgery* 2009; 146: 723-729; discussion 729-730 [PMID: 19789032 DOI: 10.1016/j.surg.2009.06.041]
 - 66 Lewis WG, Kuzu A, Sagar PM, Holdsworth PJ, Johnston D. Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 120-125 [PMID: 8306830]

- 67 Ozdemir Y, Kalady MF, Aytac E, Kiran RP, Erem HH, Church JM, Remzi FH. Anal transitional zone neoplasia in patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy and IPAA: incidence, management, and oncologic and functional outcomes. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 808-814 [PMID: 23739186 DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829005db]
- 68 Church J. Ileoanal pouch neoplasia in familial adenomatous polyposis: an underestimated threat. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1708-1713 [PMID: 15937627 DOI: 10.1007/s10350-005-0057-1]
- 69 Dafnis G. Early and late surgical outcomes of ileal pouch-anal anastomosis within a defined population in Sweden. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 842-849 [PMID: 26945126 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000618]
- 70 Lightner AL, Kelley SR, Larson DW. Robotic Platform for an IPAA. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 869-874 [PMID: 29878953 DOI: 10.1097/DCR.0000000000001125]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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}, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学学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}, *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。

淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

齐凤祥, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病, 特别是慢性肝病的诊疗。

作者贡献分布: 文献检索由张颖、季英兰及江勇完成; 论文写作由齐凤祥完成。

通讯作者: 齐凤祥, 副主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化科。qifx018@163.com

收稿日期: 2018-11-07

修回日期: 2018-12-29

接受日期: 2019-01-22

在线出版日期: 2019-02-28

Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Feng-Xiang Qi, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Yong Jiang

Feng-Xiang Qi, Ying Zhang, Ying-Lan Ji, Yong Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Feng-Xiang Qi, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Avenue, Hexi District, Tianjin 300211, China. qifx018@163.com

Received: 2018-11-07

Revised: 2018-12-29

Accepted: 2019-01-22

Published online: 2019-02-28

Abstract

Amyloidosis is a group of diseases which are caused by the extracellular deposition of amyloid fibrils, which have a beta lamella structure and are positive for Congo red staining. The diagnosis of amyloidosis still relies on histology. Brick red coloration in Congo red staining of biopsy tissue and apple green double refraction under a polarizing microscope are diagnostic features

of amyloidosis. Patients with systemic amyloidosis often exhibit gastrointestinal symptoms, which have complicated patterns of manifestations, including giant tongue, dysphagia, constipation, diarrhea, abdominal pain, bleeding, malabsorption, and different levels of gastrointestinal bleeding. Clinical symptoms of amyloidosis are atypical and easy to be misdiagnosed, which often causes delayed treatment. In this review, we will briefly introduce the clinical and endoscopic features of gastrointestinal manifestations of amyloidosis as well as its treatment.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal amyloidosis; Amyloidosis; Light chain primary amyloidosis; Secondary amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 260-266
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/260.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.260>

摘要

淀粉样变性是指具有β片层结构且刚果红染色阳性的淀粉样纤维结构物质在细胞外沉积而导致的一组疾病, 目前仍是一个通过组织学做出诊断的疾病, 活检组织刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断性特征。系统性淀粉样变性患者, 常出现消化道症状, 表现形式复杂多样, 包括巨舌、吞咽困难、腹痛、出血、便秘、腹泻、吸收不良和不同程度的消化道出血。淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 导致治疗延迟。本文就淀粉样变性累及消化系统的临床表现、内镜特征及相关治疗进展进行综述。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠道淀粉样变性; 淀粉样变性; 原发性淀粉样变性; 继发性淀粉样变性

核心提要: 本文就消化系统淀粉样变性的临床表现及内镜下表现进行了系统的综述. 总结了消化道淀粉样变性的经典诊断方法, 介绍了生物标志物及蛋白亚型精准分型等新的诊断方法. 回顾了近年来淀粉样变性治疗的进展, 及其对临床预后的改善.

齐凤祥, 张颖, 季英兰, 江勇. 淀粉样变性的消化系统表现. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 260-266

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/260.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.260>

0 引言

淀粉样变性是指具有 β 片层结构且刚果红染色阳性的淀粉样纤维结构物质在细胞外沉积而导致的一组疾病, 临床上分为: 原发性淀粉样变性(light chain primary amyloidosis, AL)、继发性淀粉样变性(secondary amyloidosis, AA)、透析相关性、遗传性、老年性和局限性^[1]. 发病率6-10/百万/年, 平均65岁, 10%小于50岁^[2]. 淀粉样变性发病的共同病理生理机制为异常蛋白前体分子可引起系统性蛋白质毒性, 蛋白分子错误折叠后, 形成一种中间体, 聚集沉积为淀粉样蛋白间质纤维. 间质纤维对细胞和组织具有毒性, 最终导致广泛的器官功能障碍. 目前淀粉样变性仍是一个通过组织学做出诊断的疾病, 必须通过对受累器官或替代部位组织活检, 活检组织刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断性特征^[3].

系统性淀粉样变性的临床表现包括乏力、体重减轻、神经病变、心脏病、肾病和关节病等^[4]. 系统性淀粉样变性患者, 出现消化道症状也是很常见的. 但这些症状通常是非特异性的, 且表现形式复杂多样, 包括巨舌、吞咽困难、腹痛、出血、便秘、腹泻、吸收不良和不同程度的消化道出血^[5]. 淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 导致治疗延迟. 本文就淀粉样变性累及消化系统的临床表现、内镜特征及相关治疗原则进行综述.

1 消化系统淀粉样变性的临床特点

胃肠道淀粉样变性最常见的是AL型, 其中 λ 轻链异常多于 κ 轻链. Freudenthaler等^[6]一项纳入542例淀粉样变性患者共663例胃肠道活检组织的回顾性观察性研究, 显示了不同类型淀粉样变性在胃肠道各个部分的分布及其在黏膜到黏膜下层的解剖分布(图1和2). 胃肠道AL和AA淀粉样变性表现出不同的临床症状, 由于独特的受

累模式. AA淀粉样蛋白的黏膜浸润可引起腹泻和吸收不良综合征, 而AL淀粉样蛋白的肌层黏膜沉积常伴有便秘或假性梗阻. 此外, 在AL淀粉样变患者中, 100%有十二指肠受累, 70%有食管受累. AL和AA淀粉样变均有神经肌肉浸润, 导致肠收缩功能受损或紊乱^[7].

1.1 食管 食管症状包括: 吞咽困难、胸骨后痛、烧心及呕血, 部分病人伴有气管误吸症状, 偶见类似贲门失迟缓症的表现. 常见的影像学表现为食管扩张、蠕动减弱. 有时可以表现为远端狭窄, 近端扩张^[8].

1.2 胃 淀粉样变性胃受累的症状包括: 恶心、呕吐、上腹痛及消化道出血等^[9,10]. 淀粉样蛋白沉积在黏膜肌层、黏膜下层、肌层固有层, 导致正常胃皱襞减少或消失, 息肉状突起, 黏膜细颗粒外观. 胃溃疡可以表现为边缘不规则隆起、基底整洁, 有时形状似恶性肿瘤. 淀粉样物质侵犯黏膜下血管时, 可以出现血肿. 超声内镜可见发现胃壁不规则增厚, 黏膜及黏膜下层回声减低^[11-13].

1.3 小肠 小肠是消化系统淀粉样变性最常受累的部位, 主要临床表现为腹泻、脂肪泻、蛋白丢失、出血、肠梗阻、肠系膜缺血、穿孔以及便秘等. 吸收不良、营养不良以及蛋白丢失可以引起低白蛋白血症、缺铁性贫血等^[14]. 由于侵袭血管, 影响小肠血供, 可表现为缺血、溃疡、梗死和穿孔. 内镜下表现为弥漫的黏膜受累, 孤立的病变比较少见^[12,15]. 腹泻形成的机制有几种可能: (1)小肠绒毛受累影响物质吸收; (2)肠壁神经丛和神经节受累引起自主神经功能异常, 胃肠运动障碍导致小肠细菌过度生长, 导致胆酸结合不良等, 可发生腹泻和脂肪泻. (3)当供应胰腺的血管受累时, 胰腺外分泌功能障碍也是引起腹泻的一个可能原因^[12,15].

1.4 结肠 淀粉样变性的表现包括结肠扩张、狭窄、出血、梗死和穿孔. 当淀粉样蛋白侵及肠壁和神经导致结肠功能紊乱, 可出现腹泻与便秘交替^[15,16]. 内镜下表现为息肉样病变、溃疡、结节样隆起或弥散的黏膜淤血. 其镜下表现与炎症性肠病、肿瘤、缺血性肠病或胶原性肠病相似^[11,17].

结肠淀粉样变性的内镜下表现取决于淀粉样物质沉积的部位. 按血管是否受累分为两型. I型血管未受累, 少量组织沉积于黏膜及黏膜下层, 黏膜层完整, 内镜检查可能无异常发现. II型血管受累, 淀粉样物质沉积在肠内膜或外膜的血管壁, 黏膜下血管最常受累血管管壁增厚, 管腔狭窄, 直至闭塞. 相应肠道缺血坏死, 类似缺血性肠病的表现^[18].

1.5 肝脏 尸检结果显示, 约有56%-95%淀粉样变性患者肝脏受累. 这些患者中有半数曾出现肝脏受累表现, 临床表现大多较轻. 最常见的临床表现是肝脏肿大和ALP水平升高. 肝脏肿大见于约57%-83%的患者. 肝酶异常

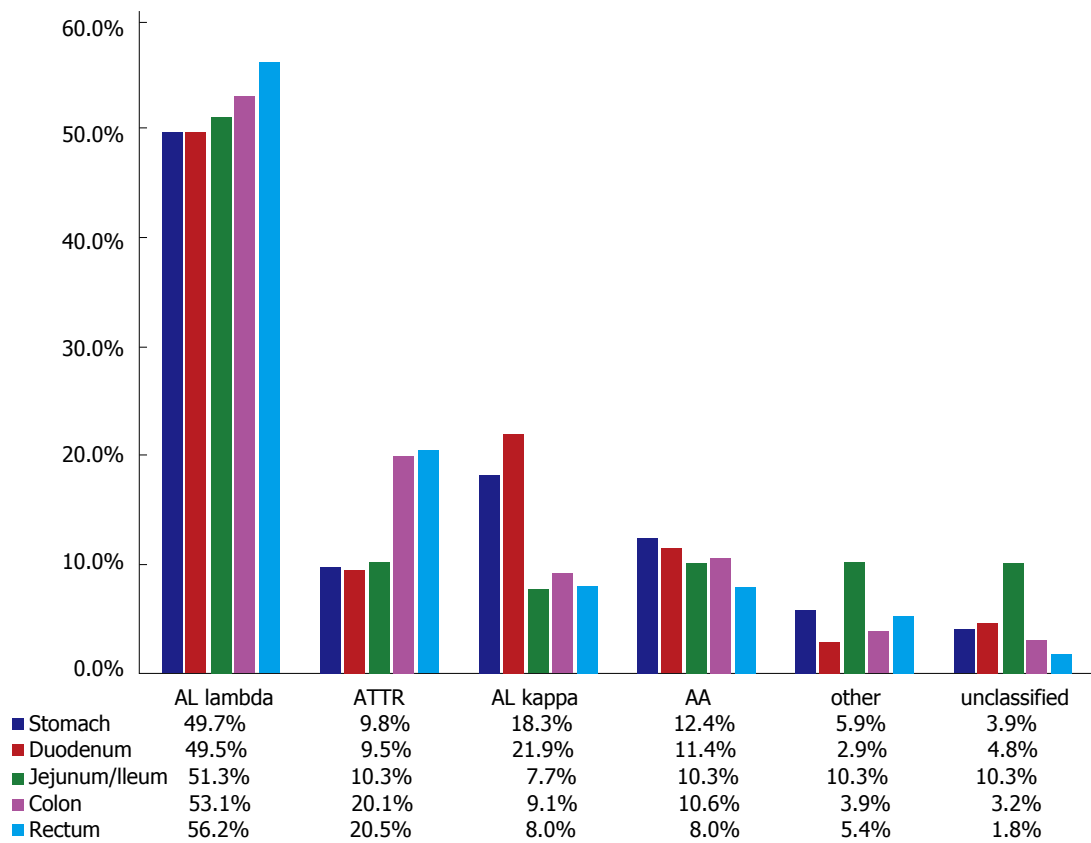


图 1 不同类型淀粉样蛋白在胃肠道活检中的比例分布.

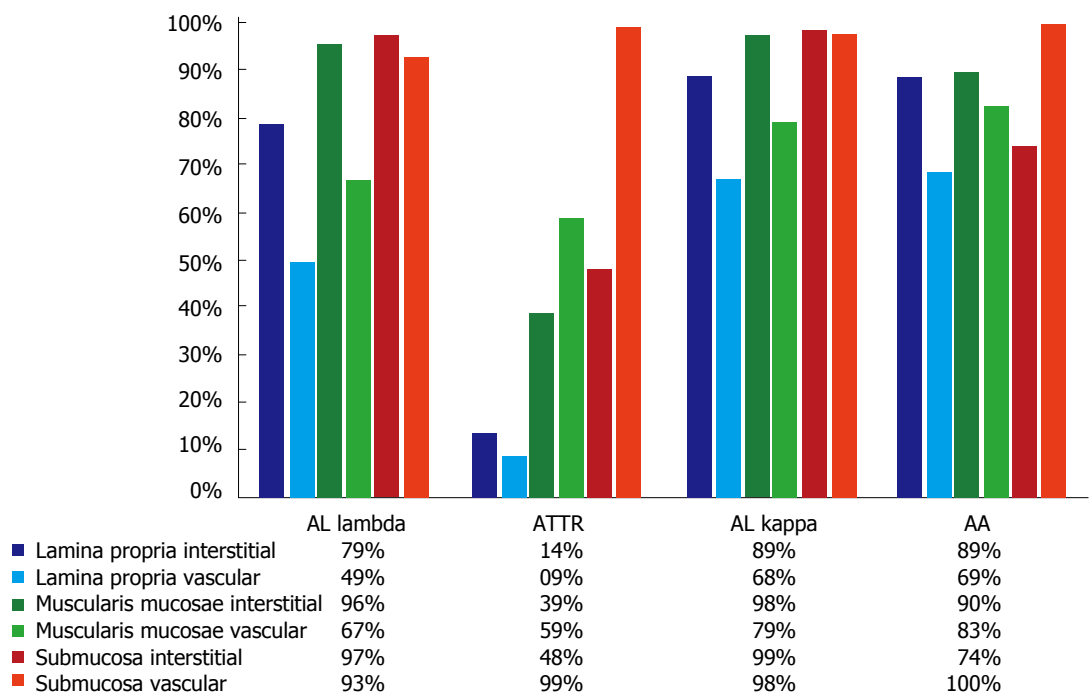


图 2 不同淀粉样蛋白在胃肠道活检中的比例分布: 从黏膜到黏膜下的解剖分布.

是非特异性的, 与肝脏受侵程度、肝脏实质还是血管受累等无明确相关性. 腹水往往由于心力衰竭和低白蛋白血症引起, 而非肝脏病变所致^[19-21]. 约有5%的患者出现

高胆红素血症, ALP和胆红素的水平具有重要意义, 后期指标的升高预示着生存期的缩短^[22,23].

肝淀粉样变无特异性的影像学改变, 最常见的表

现为肝脏弥漫性增大, 超声检查回声改变很大. CT平扫淀粉样物质沉积部位表现为灶性低密度改变, 称为“淀粉样假瘤”, MR检查也无特异性改变, FibroScan一般 $>75^{[24,25]}$.

2 消化道淀粉样变性的诊断

淀粉样变性诊断的金标准是对受累器官进行组织活检, 刚果红染色呈砖红色, 偏光显微镜下为苹果绿双折光是淀粉样变性的诊断特征^[3]. 对于淀粉样变性与内镜检查结果之间的相关性, 内镜检查结果可能存在很大差异. 一项涉及30名患者的研究发现, 原发性淀粉样变更多地与堆积沉积有关, 导致黏膜突出和肠皱褶增厚, 而继发性淀粉样变更多地与弥漫性沉积有关, 导致黏膜糜烂和溃疡^[26]. 然而, 另一项单独的研究发现淀粉样变性与内镜检查结果^[11]没有相关性.

关于系统性淀粉样变性在不同组织中的活检阳性率, 各文献报道不一. Freudenthaler等^[6]回顾了542例胃肠道淀粉样变性活检结果, 其阳性率为结肠38.3%、胃23.1%、直肠16.9%、十二指肠15.8%、空肠/回肠5.9%. 国外一项纳入35例原发性系统性淀粉样变性患者的研究显示活检阳性率以受累组织器官为高, 分别为淋巴结100%、肝脏80.0%、肾脏66.7%、胃十二指肠黏膜60.0%、腹壁脂肪55.6%、直肠黏膜40.0%^[27]. 在肝脏淀粉样变性患者中由于淀粉样物质易沉积于血管壁, 使血管的脆性增加, 且血浆中淀粉样变性纤维能特异性地与X因子结合并在组织中沉积, 导致X因子下降, 出现凝血功能异常, 使得肝穿刺致肝脏破裂出血的风险大大增高, 故而针对肝淀粉样变性并不推荐肝穿刺活组织检查^[23,28]. 最新的国外指南对于此病亦不推荐行多器官的活组织检查, 而更推荐皮肤脂肪抽吸活组织检查, 直肠活组织检查、骨穿也为可行方案^[29,30].

生物标志物: 有研究表明, 血清游离轻链差值(free light chains, dFLC)大于20 mg/dL或复发时dFLC比基线增加20%或dFLC比最低点增加50%以上的患者被定义为高危dFLC进展, 这些患者的预后较差, 高危dFLC患者在可能出现器官进展前就出现需要抢救的危重症^[31]. 另一个新的方法是使用锝99m(99mTc)标记的丝氨酸蛋白酶抑制剂(抑肽酶), 它可能检测到身体重要器官中的早期淀粉样蛋白沉积. 但是这些新方法尚需要进一步的研究和验证^[32].

淀粉样蛋白沉积的蛋白质亚基的精确分型也非常重要, 因为它可以指导治疗. 只有系统性免疫球蛋白轻链淀粉样变性可以通过化疗或干细胞移植进行治疗. 在所有其他形式的淀粉样蛋白中, 无论是系统性的还是局部性的, 化疗都是禁忌. 全身¹²⁵I标记的血清淀粉样蛋

白P闪烁显像对全身性AA淀粉样变的诊断灵敏度高达90%, 可显示除心脏外的器官受累程度^[33]. 此外用质谱分析蛋白质组仍然是鉴定淀粉样蛋白亚基的金标准, 尽管价格昂贵且不是所有实验室都能做到^[34].

3 消化道淀粉样变性的治疗

AL的治疗目的是清除克隆性浆细胞产生的毒性蛋白前体, 治疗的目标是血液学完全缓解.

3.1 免疫调节治疗 免疫调节治疗的目的是使患者尽快达到充分、长期的血清学缓解. 经典治疗方案为采用马法兰与泼尼松联合治疗方案. 免疫调节剂, 包括沙利度胺、来那度胺和波马度胺, 可以克服烷基化药物治疗的耐药性, 在复发的难治性AL患者中显示出了显著的活性^[31], 少部分患者可达到完全缓解^[35].

3.2 自体外周血造血干细胞移植 目前公认疗效最好的AL型淀粉样变性治疗方案, 大剂量药物化疗后行自体外周血干细胞移植, 可清除克隆性增生的浆细胞, 改善受累器官的功能. 研究表明, 移植后60%以上的患者受累器官可获得症状缓解, 超过30%的患者可获得血液学完全缓解, 单独进行自体外周血造血干细胞移植完全缓解患者中远期生存时间可超过10年^[36,37].

3.3 淀粉样物质抗体和新型蛋白酶体抑制剂 淀粉样变性的克隆浆细胞利用蛋白酶体, 蛋白酶体抑制剂硼替佐米是一种潜在的靶向治疗方法. 两项研究表明, 在接受环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松(CyBOR-D)治疗的患者中, 有较高的治疗反应率并可以延长无进展生存期^[38,39]. 在以硼替佐米为基础的治疗中, $t(11; 14)$ 患者的应答率很低, 而 $t(11; 14)$ 可以出现在近50%的AL淀粉样变患者中如果出现. 如果 $t(11; 14)$ 存在应考虑干细胞移植而不是硼替佐米, 因为这种基因异常不会对移植患者产生不利影响^[40].

3.4 免疫治疗 达雷木单抗Daratumumab是一种针对浆细胞表面CD 38抗原的人免疫球蛋白G1 κ (IgG 1 κ)单克隆抗体, 以往用于多发性骨髓瘤有良好的治疗作用^[41]. AL中的克隆性浆细胞表达表面CD 38, 为Daratumumab在AL淀粉样变中的应用提供了理论依据, 研究对标准化疗未达到完全反应的患者用达雷木单抗治疗8 wk, 总有效率为76%, CR 36%, 部分反应良好24%. 中位应答时间为1 mo, 且治疗耐受性好^[31]. 托珠单抗(Tocilizumab)和肿瘤坏死因子也常用于AL的治疗, 有研究显示其治疗5年后临床和实验室缓解率为72.7%, 而抗肿瘤坏死因子治疗的患者中缓解率为40.7%^[42].

3.5 手术治疗 胃肠道局限性淀粉样变性经手术治疗可获得长期缓解, 但系统性淀粉样变性累及胃肠道患者的总体预后较差^[43]. 对于遗传因素所致的重症肝病而言,

表 1 器官受累与位生存时间的关系

分期	中位生存时间(mo)
I (0)	94.1
II (1)	40.3
III(2)	14.0
IV(3)	5.8

肝移植也是一个可行的治疗方法^[44,45]。

3.6 抗纤维形成 强力霉素是一种抑菌抗生素, 可与 30-50核糖体亚基结合, 抑制蛋白质合成。在临床前研究中, 它已经被证明可以干扰淀粉样纤维的形成。在标准化疗中加入强力霉素, 可以提高生存率^[46]。

3.7 支持治疗 对于胃肠道淀粉样变性, 支持治疗针对包括吸收不良、腹泻或梗阻的患者补充营养和维生素, 治疗相关的免疫损害而导致的感染。奥曲肽可用于难治性腹泻和蛋白丢失性肠病^[5]。

4 结论

AL预后差, 患者平均存活 12-15 mo^[31]。梅奥2012年分期显示其中器官受累与位生存时间的关系(表1), 而出现胃肠道受累者, 中位生存时间更短^[47]。

心肌肌钙蛋白>0.025 ng/mL, N端脑钠肽前体(NT-proBNP)>1800 pg/mL, dFLC≥180 mg/L, 满足1项得1分。

但是近十年来, 随着蛋白酶体抑制剂和自体造血干细胞移植等治疗方法的开展, AL淀粉样变性伴晚期疾病预后所改善。最近对1551例AL淀粉样变患者的报告显示, 大约三分之一的患者的中位生存期超过10-34年。近年来, 早期死亡率似乎从6 mo的40%降到了6 mo的24%^[48,49]。

总之, 胃肠道淀粉样变性临床症状不典型, 容易漏诊, 即使这种疾病的治疗已经取得重大进展, 但仍无法帮助晚期诊断的病人。因此在临床工作中应该提高对该病的认识, 以期早期发现、早期诊断、早期干预, 改善患者生活质量。

5 参考文献

1 Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221-224 [PMID: 25263598 DOI: 10.3109/13506129.2014.964858]

2 Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 369-377 [PMID: 25378951 DOI: 10.2147/CLEP.S39981]

3 Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, Quellard N, Lacombe C, Goujon JM, Laverge D, Abraham J, Touchard G, Fermand JP, Jaccard A; Centre national de référence pour l'amylose AL et les autres maladies par

dépôts d'immunoglobulines monoclonales. *Al amyloidosis. Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 54 [PMID: 22909024 DOI: 10.1186/1750-1172-7-54]

4 Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371 [PMID: 17554117 DOI: 10.1056/NEJMoa070265]

5 Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus* 2017; 9: e1228 [PMID: 28611935 DOI: 10.7759/cureus.1228]

6 Freudenthaler S, Hegenbart U, Schönland S, Behrens HM, Krüger S, Röcken C. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract-a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Arch* 2016; 468: 569-577 [PMID: 26915034 DOI: 10.1007/s00428-016-1916-y]

7 Hoscheit M, Kamal A, Cline M. Gastroparesis in a Patient with Gastric AL Amyloidosis. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12: 317-321 [PMID: 30022922 DOI: 10.1159/000489297]

8 Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1109-1121 [PMID: 27362550 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000695]

9 Cowan AJ, Skinner M, Seldin DC, Berk JL, Lichtenstein DR, O'Hara CJ, Doros G, Sanchorawala V. Amyloidosis of the gastrointestinal tract: a 13-year, single-center, referral experience. *Haematologica* 2013; 98: 141-146 [PMID: 22733017 DOI: 10.3324/haematol.2012.068155]

10 Khan Z, Darr U, Renno A, Tiwari A, Sofi A, Nawras A. Massive Upper and Lower GI Bleed from Simultaneous Primary (AL) Amyloidosis of the Stomach and Transverse Colon in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Rep Gastroenterol* 2017; 11: 625-631 [PMID: 29282382 DOI: 10.1159/000480073]

11 Hokama A, Kishimoto K, Nakamoto M, Kobashigawa C, Hirata T, Kinjo N, Kinjo F, Kato S, Fujita J. Endoscopic and histopathological features of gastrointestinal amyloidosis. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 157-161 [PMID: 21954412 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]

12 刘继喜, 王晓娣. 淀粉样变性的消化系统表现. 中日友好医院学报 2011; 25: 362-364 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2011.06.013]

13 Grape T, Wurm Johansson G, Eriksson M, Toth E, Thorlacius H. Primary gastroduodenal amyloidosis. *Endoscopy* 2011; 43 Suppl 2 UCTN: E288 [PMID: 21915830 DOI: 10.1055/s-0030-1256420]

14 Inayat F, Hurairah A. Duodenal Amyloidosis Masquerading as Iron Deficiency Anemia. *Cureus* 2016; 8: e725 [PMID: 27625911 DOI: 10.7759/cureus.725]

15 Gaduputi V, Badipatla K, Patel H, Tariq H, Ihimoyan A. Primary systemic amyloidosis with extensive gastrointestinal involvement. *Case Rep Gastroenterol* 2013; 7: 511-515 [PMID: 24474901 DOI: 10.1159/000357589]

16 刘晓霞, 武金宝. 胃肠道淀粉样变性研究进展. 胃肠病学 2018; 23: 116-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2018.02.013]

17 Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 776-787 [PMID: 18076735 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x]

18 刘继喜, 刘芳, 史艳芬, 罗杰, 王晓娣. 消化道淀粉样变性患者17例临床及内镜特征分析. 疑难病杂志 2017; 16: 84-86 [DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x]

19 刘继喜, 张明刚, 王秀红, 王晓娣, 赵洪川. 结肠淀粉样变性的临床及内镜表现: 3例报道并文献复习. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 1240-1242 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2014.10.038]

20 Hasan SM, Ahmed NN, Ahmed Z, Seibert A. Response of Bortezomib Chemotherapy in Hepatic Amyloidosis. *J Investig*

- Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618760079 [PMID: 29552568 DOI: 10.1177/2324709618760079]
- 21 王家健, 莫南勋, 陶然, 尹自长, 侯晓涛, 李连青. 1例肝淀粉样变性的临床表现及病理特征. *实用检验医师杂志* 2016; 8: 61-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.01.018]
 - 22 Sonthalia N, Jain S, Pawar S, Zanwar V, Surude R, Rath PM. Primary hepatic amyloidosis: A case report and review of literature. *World J Hepatol* 2016; 8: 340-344 [PMID: 26962400 DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.340]
 - 23 Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, Lacy MQ, Buadi FK, Dingli D, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Hwa YL, Fonder A, Hobbs M, Chakraborty R, Gonsalves W, Kourelis TV, Warsame R, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA. Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: grading the organ response criteria. *Leukemia* 2018; 32: 2240-2249 [PMID: 29581546 DOI: 10.1038/s41375-018-0060-x]
 - 24 余思邈, 王亚超, 朱云, 王立福, 杜宁, 孙永强, 许文涛, 王丽苹, 景婧, 张帆, 王睿林. 12例肝淀粉样变性患者临床特征分析. *临床肝胆病杂志* 2018; 34: 836-839 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.028]
 - 25 王慧慧, 田宇彬, 丁雪丽, 荆雪, 孔心娟, 张翠萍, 魏良洲, 赵清喜. 中国人肝淀粉样变性的临床特点. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 1261-1265 [DOI: 10.11569/wjcd.v21.i13.1261]
 - 26 Matsuda S, Motosugi U, Kato R, Muraoka M, Suzuki Y, Sato M, Shindo K, Nakayama Y, Inoue T, Maekawa S, Sakamoto M, Enomoto N. Hepatic Amyloidosis with an Extremely High Stiffness Value on Magnetic Resonance Elastography. *Magn Reson Med* 2016; 15: 251-252 [PMID: 27001387 DOI: 10.2463/mrms.ci.2015-0133]
 - 27 Alcalde-Vargas A, Leo-Carnerero E, Rojas-Mercedes N, Trigo-Salado C, Herrera-Justiniano JM, Márquez-Galán JL. Correlation between location of amyloid deposits and endoscopic and clinical manifestations in symptomatic gastrointestinal amyloidosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 49-51 [PMID: 25603335 DOI: 10.4253/wjge.v3.i8.157]
 - 28 吕红, 杨立新, 王志刚, 钱家鸣. 原发性系统性淀粉样变的消化系统临床表现和诊断. *胃肠病学* 2006; 11: 404-407 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2006.07.005]
 - 29 闫文姬, 罗小洋, 杨云生, 郭明洲. 7例肝淀粉样变性的临床分析. *胃肠病学和肝病学杂志* 2012; 21: 339-341 [DOI: 10.3969/j.issn.10065709.2012.04.014]
 - 30 Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Pratt G; BCSH Committee. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 207-218 [PMID: 25312307 DOI: 10.1111/bjh.13156]
 - 31 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8: 44 [PMID: 29795248 DOI: 10.1038/s41408-018-0080-9]
 - 32 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP, Rapezzi C, Hawkins PN. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412 [PMID: 27143678 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612]
 - 33 Badar T, D'Souza A, Hari P. Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. *F1000Res* 2018; 7 [PMID: 30228867 DOI: 10.12688/f1000research.15353.1]
 - 34 Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Schmidt HHJ, Merlini G. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2451-2466 [PMID: 26610878 DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.075]
 - 35 Winter M, Tholey A, Kristen A, Röcken C. MALDI Mass Spectrometry Imaging: A Novel Tool for the Identification and Classification of Amyloidosis. *Proteomics* 2017; 17 [PMID: 28994248 DOI: 10.1002/pmic.201700236]
 - 36 Palladini G, Milani P, Folli A, Basset M, Russo F, Merlini G. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017; 129: 2120-2123 [PMID: 28130212 DOI: 10.1182/blood-2016-12-756528]
 - 37 Sher T, Gertz MA. Stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 129-137 [PMID: 28457657 DOI: 10.1016/j.cuprproblcancer.2017.03.001]
 - 38 Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-1933 [PMID: 21483018 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271]
 - 39 Yim B, Kertowidjojo E, Zhang Y, Patel P. Poor Outcomes in Hepatic Amyloidosis: A Report of 2 Cases. *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 7625940 [PMID: 27774327 DOI: 10.1155/2016/7625940]
 - 40 Cohen AD, Scott EC, Liedtke M, Kaufman JL, Landau H, Vesole DH, Gomes CL, Gasparetto C, Lentzsch S, Rosenzweig M, Sanchurawala V, Smith DD, Comenzo RL, Durie BG. A Phase I Dose Escalation Study of Carfilzomib in Patients with Previously Treated Systemic Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Blood* 2014; 124: 4741
 - 41 Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejci J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1207-1219 [PMID: 26308596 DOI: 10.1056/NEJMoa1506348]
 - 42 Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130: 900-902 [PMID: 28615223 DOI: 10.1182/blood-2017-01-763599]
 - 43 Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, Mokuda S, Murata Y, Takasugi K. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 137-143 [PMID: 24261770 DOI: 10.3109/14397595.2013.854048]
 - 44 贾陌杨, 王要军. 胃肠道淀粉样变性二例并文献复习. *中华消化内镜杂志* 2015; 32: 121-122 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2015.02.013]
 - 45 Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S. Liver Transplantation Is a Potential Treatment Option for Systemic Light Chain Amyloidosis Patients with Dominant Hepatic Involvement: A Case Report and Analytical Review of the Literature. *Intern Med* 2016; 55: 1585-1590 [PMID: 27301510 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6675]
 - 46 Shin JK, Jung YH, Bae MN, Baek IW, Kim KJ, Cho CS. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with octreotide in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 406-411 [PMID: 22815005 DOI: 10.1007/s10165-012-0675-0]
 - 47 Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017; 7: e546 [PMID: 28338670 DOI: 10.1038/bcj.2017.26]

- 48 Lim AY, Lee JH, Jung KS, Gwag HB, Kim DH, Kim SJ, Lee GY, Kim JS, Kim HJ, Lee SY, Lee JE, Jeon ES, Kim K. Clinical features and outcomes of systemic amyloidosis with gastrointestinal involvement: a single-center experience. *Korean J Intern Med* 2015; 30: 496-505 [PMID: 26161016 DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.496]
- 49 Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dingli D, Buadi

FK, Grogan M, Hayman SR, Kapoor P, Leung N, Fonder A, Hobbs M, Hwa YL, Gonsalves W, Warsame R, Kourelis TV, Russell S, Lust JA, Lin Y, Go RS, Zeldenrust S, Kyle RA, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017; 129: 2111-2119 [PMID: 28126928 DOI: 10.1182/blood-2016-11-751628]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳, 郑州大学第一附属医院
消化内科 河南省郑州市 450052

王照地, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81001103, 81472325.

作者贡献分布: 此文资料总结、数据分析及论文撰写由王照地完成; 资料收集由王照地、焦笑笑、彭孝倩及刘璐完成; 张连峰与周琳负责全文理论指导.

通讯作者: 周琳, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. zlj372@126.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2018-12-10

修回日期: 2019-01-15

接受日期: 2019-01-21

在线出版日期: 2019-02-28

Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Zhao-Di Wang, Xiao-Xiao Jiao, Xiao-Qian Peng, Lu Liu, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou

Zhao-Di Wang, Xiao-Xiao Jiao, Xiao-Qian Peng, Lu Liu, Lian-Feng Zhang, Lin Zhou, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81001103 and No. 81472325.

Corresponding author: Lin Zhou, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. zlj372@126.com

Received: 2018-12-10

Revised: 2019-01-15

Accepted: 2019-01-21

Published online: 2019-02-28

Abstract BACKGROUND

In recent years, the incidence of gastric neuroendocrine neoplasms (NENs) is on the rise. Gastric NENs have obvious heterogeneity. The clinicopathological characteristics and prognosis of gastric NEN of different clinical classifications are different. According to the diagnostic criteria developed by both Chinese and foreign scholars, Chinese clinical classification experts suggest four types of gastric NENs. Studying the clinicopathological characteristics of gastric NENs of different clinical classifications is of great significance for the diagnosis and treatment of patients with gastric NENs.

AIM

To investigate the clinicopathological characteristics, to screen risk factors for metastasis, and to analyze the prognosis of gastric NENs of different clinical classifications.

METHODS

Clinicopathological and follow-up data of 160 patients with gastric NENs admitted to The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2011 to 2017 were retrospectively analyzed. Gastric NENs were classified into four basic types by using the four-type classification. The χ^2 and t tests were used to analyze differences in clinicopathological characteristics of gastric NENs of different clinical classifications. Logistics regression method was used to analyze the risk factors for metastasis. Kaplan-Meier method and Log-rank test were used for survival analysis.

RESULTS

The average age of 160 patients with gastric NENs was 58.3 years \pm 10.8 years. Of 160 gastric NEN cases, there were two cases that were not clearly classified, 41 cases (25.9%) of type I, 8 cases (5.1%) of type II, 25 cases (15.8%) of type III, and 84 cases (53.2%) of type IV. The median (lower quartile, upper quartile) diameter of types I, II, III, and IV tumors was 0.5 cm (0.3 cm, 0.7 cm), 1.5 cm (1.0 cm, 1.9 cm), 3.5 cm (2.0 cm, 4.8 cm), and 5.0 cm (3.0 cm, 7.0 cm), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 64.532$, $P = 0.000$). Of 150 patients, 83 had metastasis. Of 158 cases, 156 patients were followed, with a follow-up rate being 98.7%, and the follow-up period was 1 to 62 mo. At the end of follow-up (December 31, 2017), the overall survival rate was 97.6%, 85.7%, 64.0%, and 55.4% for types I, II, III, and IV tumors, respectively.

CONCLUSION

The maximum diameter of tumor is an important predictor of metastasis. The prognosis of patients with gastric NENs of different types is different. The prognosis of types I and II is better than that of types III and IV, and type IV is more common in male patients.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric neuroendocrine neoplasms; Clinical classification; Clinicopathological characteristics; Prognosis

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L. Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 267-275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/267.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.267>

摘要

背景

近年来,胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的发病率呈上升趋势。胃NEN具有明显的异质性,不同临床分型的胃NEN的临床病理特点及预后各不相同,结合国内外诊断标准,中国临床分型专家建议分4型。研究不同临床分型胃NEN的临床病理特点,对胃NEN患者的诊断和治疗具有重要意义。

目的

探讨不同临床分型胃NEN的临床病理特征,筛选转移危险因素,分析各型患者的预后。

方法

回顾性分析2011-2017年在郑州大学第一附属医院就诊的160例胃NEN患者的临床病理资料及随访资料,采用4型分类法将胃NEN分为4个基本类型,采用 χ^2

检验、*t*检验分析不同分型胃NEN的临床病理特征差异, Logistic回归分析转移危险因素, Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行生存分析。

结果

全组160例胃NEN患者中,平均年龄为(58.3 \pm 10.8)岁, I型41例(25.9%), II型8例(5.1%), III型25例(15.8%), IV型84例(53.2%), 未明确分型者2例。I、II、III、IV型肿瘤最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.7 cm)、1.5 cm(1.0 cm, 1.9 cm)、3.5 cm(2.0 cm, 4.8 cm)、5.0 cm(3.0 cm, 7.0 cm), 四者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 64.532$, $P = 0.000$)。150例报告转移情况的患者中,发生转移者83例,各型胃NEN患者中,有2例患者失访,156例患者获得随访,随访率98.7%,随访时间为1 mo-62 mo。截至随访结束, I型患者总体生存率为97.6%(40/41), II型患者总体生存率为85.7%(6/7), III型患者总体生存率为64.0%(16/25), IV型患者总体生存率为55.4%(46/83)。

结论

肿瘤最大径是转移的重要预测因素,不同分型胃NEN患者的预后不同, I型和II型预后较好, III型和IV型预后较差, 男性患者IV型多见。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃神经内分泌肿瘤; 临床分型; 临床病理特征; 转移; 预后

核心提要: 胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)具有高度异质性, 不同分型的胃NEN的临床病理特点不同, 治疗及预后亦不相同, I型和II型预后较好, III型和IV型预后较差, IV型患者并不少见。男性胃NEN发病率高, 女性以I型多见, 男性则以IV型多见。

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳. 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 267-275

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/267.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.267>

0 引言

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类起源于干细胞且具有神经内分泌标记物、能够产生生物活性胺和/或多肽激素的肿瘤,可发生于全身多个器官^[1]。既往认为, NEN是一种相对少见疾病, 但近30年来发病率呈明显上升趋势。1973年(1.09/10万)至2004年(5.25/10万), 美国的发病率增幅达38%^[2]。消化系统是NEN的主要发病部位, 胃肠胰NEN(gastroenteropan-

reatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)占全部NEN的65%-75%^[3]。既往认为胃NEN相对少见,但近年来胃NEN发病率显著升高,占GEP-NEN的23%左右^[4]。胃NEN具有明显的异质性,不同分型的胃NEN临床病理特点不同,治疗及预后亦不相同^[5]。本研究收集郑州大学第一附属医院2011-01/2017-12收治的160例胃NEN患者的临床资料,采用4型分类法进行分型诊断,探讨各型患者的临床病理特征及预后,筛选转移危险因素,为胃NEN的临床诊治提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2017-12就诊于郑州大学第一附属医院的明确诊断为胃NEN的160例初治患者作为研究对象。本研究通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 参照2010年WHO消化系统肿瘤分类标准^[6], 2013年中国GEP-NEN病理学诊断共识^[7]及AJCC第8版中胃的分期标准^[8], 对胃NEN进行分类、分级和分期。

分级: 根据核分裂象数和Ki-67阳性指数, 将增殖活性分为3级: G1级, 低级别, 核分裂象数为1/10 HPF或Ki-67阳性指数 $\leq 2\%$; G2级, 中级别, 核分裂象数为2-20/10 HPF或Ki-67阳性指数为3%-20%; G3级, 高级别, 核分裂象数 $>20/10$ HPF或Ki-67阳性指数 $>20\%$ 。

分类: 将胃NEN分为3个基本类型: (1)神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET), 包括NET1级和NET2级, (2)神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma NEC), 包括大细胞NEC和小细胞NEC, (3)混合性腺神经内分泌癌(mixed adenoendocrine carcinoma, MANEC), 此类型肿瘤的腺上皮和神经内分泌细胞两种成分至少占30%。将G3级中分化良好、Ki-67阳性指数 $>20\%$ (一般 $\leq 60\%$)的NEN命名为高增殖活性的NET^[7]。

临床分型: 参照国内外诊断标准, 本文采用4型分类法将胃NEN分为4个基本类型^[5]。高分化的胃NET分为3型, I型: 血清胃泌素升高伴胃酸缺乏, 与自身免疫性萎缩性胃炎相关; II型: 血清胃泌素升高伴胃酸分泌增多, 与胃泌素瘤或多发性内分泌腺瘤病I型(MEN-1)相关; III型: 血清胃泌素正常, 胃酸分泌正常, 无相关疾病, 散发性; 低分化的胃NEC以及MANEC属于IV型。

TNM分期: 按照AJCC第8版中胃的分期标准, 将分化好的NET分为: I期、II期、III期、IV期, 分化差的NEC根据胃腺癌的标准进行分期^[8]。

1.2.2 诊断流程: 首先根据胃镜检查及活检, 若结果提示分化良好的胃NEN, 应进行血清胃泌素检测, 如有血清

胃泌素升高者, 应进一步做胃酸检测; 若结果提示分化差的胃NEC以及MANEC, 则直接归于IV型^[5]。肿瘤TNM分期诊断按照AJCC第8版中胃NEN的分期标准, 联合CT、MRI、奥曲肽扫描或PET-CT等检查结果, 综合分析判定分期^[8]。

1.2.3 观察指标: 观察160例胃NEN患者的临床表现、临床分型、病理特征、治疗方法等, 肿瘤最大径是根据手术后大体标本或超声内镜检查获得, 评估转移的方式是根据术中、术后病理结果并结合CT、MRI等影像学检查获得。

1.2.4 随访方法: 采用电话回访、门诊复诊、住院复查等方式对患者或家属进行随访, 随访内容包括患者的复查情况、生存状态、疾病进展及死亡原因等, 随访日期截止至2017-12。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计软件进行分析。呈正态分布的计量资料以mean \pm SD表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 呈偏态分布的计量资料以中位数四分位数表示, 比较采用秩和检验。分类变量资料的比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 预后影响因素的单因素分析采用Log-rank检验, 其中差异有统计学意义的变量纳入多因素Cox回归模型分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃NEN的临床特征 临床分型: 全组160胃NEN患者中, I-III型74例, I型41例(25.9%), II型8例(5.1%), III型25例(15.8%), IV型胃NEC和MANEC 84例(53.2%), 未明确分型者2例。

临床资料: 160例胃NEN患者中, 男112例, 女48例, 男女之比为2.33: 1。不同分型胃NEN患者的性别比例, 结果见表1。各型患者的性别相比, 差异有统计学意义($\chi^2 = 36.811, P = 0.000$)。160例患者中, 年龄为28岁-84岁, 平均年龄为58.3岁 \pm 10.8岁。男女患者平均年龄分别为59.0岁 \pm 10.1岁和56.9岁 \pm 12.3岁, 差异无统计学意义($t = 1.005, P = 0.318$)。其中I型年龄为28岁-76岁, 平均年龄为53.2岁 \pm 11.0岁, II型年龄为31岁-62岁, 平均年龄为46.6岁 \pm 10.8岁; III型年龄为40岁-77岁, 平均年龄为58.1岁 \pm 10.1岁; IV型年龄为31岁-84岁, 平均年龄为62.0岁 \pm 9.2岁。4组平均年龄之间的差别有统计学意义($F = 11.165, P = 0.000$)。进一步两两比较, I型与IV型, II型与III型、IV型之间差异有统计学意义($P = 0.000, 0.030, 0.000$)。患者自发病至首次就诊的中位时间为2 mo(3d-5a)。I型首诊中位时间为2 mo(6d-2a), II型首诊中位时间为2 mo(1mo-3a), III型首诊中位时间为2 mo(9d-

表 1 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的性别特点 n (%)

临床分型	$n = 158$	性别	
		男	女
I 型	41	17 (15.2)	24 (52.2)
II 型	8	2 (1.8)	6 (13.0)
III 型	25	20 (17.9)	5 (10.9)
IV 型	84	73 (65.2)	11 (23.9)

1a), IV型首诊中位时间为2mo(3d-5a), 4组患者首诊时间相比差别无统计学意义($P>0.05$).

临床表现: 全组158例胃NEN患者中, I型41例患者中表现为上腹痛16例(39.0%), 上腹胀者10例(24.4%), 上腹部不适者3例(7.3%), 有贫血史者2例(4.9%), 乏力、纳差、体重下降者10例(24.4%), 恶心、嗝气、吞咽困难者9例(22.0%). II型8例患者中表现为上腹痛、上腹部不适者6例(75.0%), 反酸、烧心者4例(50.0%), PPI治疗有效者2例(25.0%), 腹泻者1例(12.5%). III型和IV型患者临床表现不典型, 主要以腹部不适、消化道出血、体重减轻为主.

胃镜表现: 对不同分型患者的发病部位、肿瘤数目、大小、肿瘤形态、浸润深度等详细描述, 结果见表2. I型中有1例累及胃窦-胃体, III型中有3例累及贲门-胃底, IV型中有1例累及贲门、胃体、胃底, 有5例累及贲门-胃底.

影像学检查: 主要检查手段有消化内镜、消化道造影、CT、MRI、PET-CT, 内镜下主要表现为息肉或溃疡型病变, 检出率100.0%(160/160), 消化道造影主要表现为充盈缺损, 检出率85.9%(61/71), CT、MRI主要表现为占位性病变, 该组病历主要进行CT检查, 检出率86.8%(118/136), PET-CT表现为代谢异常增高, 检出率为100.0%(6/6).

2.2 胃NEN各分型患者的其他病理学特征 肿瘤最大径和转移特征: 全组158例胃NEN患者中, 记录肿瘤大小者117例, 最大径为0.2 cm-12 cm, 其中最大径 ≤ 3 cm(67)例, >3 cm(50)例. 肿瘤分型I、II、III、IV型最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.7 cm)、1.5 cm(1.0 cm, 1.9 cm)、3.5 cm(2.0 cm, 4.8 cm)、5.0 cm(3.0 cm, 7.0 cm). 四者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 64.532, P = 0.000$). 肿瘤分级G1、G2、G3级最大径中位数(下四分位数, 上四分位数)分别为0.5 cm(0.3 cm, 0.9 cm)、0.7 cm(0.4 cm, 2.0 cm)、4.5 cm(3.0 cm, 6.9 cm), 三者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 58.112, P = 0.000$). 全组158胃NEN患者中, 报告转移情况的有150例, 发生转移者83例, 单因素分析结果显示, 肿瘤是否转移与患者的

性别、年龄、肿瘤分级、临床分型及最大径有关, 结果见表3. 对单因素分析差异有统计学意义的指标进行多因素Logistic回归分析, 结果显示肿瘤最大径是转移的重要预测因素($P = 0.010$), 结果见表4.

病理分级及肿瘤分期: 根据病理诊断结果, 158例胃NEN中, NET 74例, NEC 71例, MANEC 13例; 肿瘤分级NET G1(26)例, NET G2(32)例, NET G3(16)例. 胃NEN各分型患者的病理分级及肿瘤分期见表5.

2.3 胃NEN各分型患者的治疗措施及随访 I型41例患者中, 有39例进行手术治疗, 包括根治性手术和姑息性手术, 其中30例为内镜下治疗, 2例进行了生物治疗, 包括生长抑素、奥曲肽等; II型8例患者中, 有7例进行手术治疗; III型25例患者中, 有12例进行手术治疗, 其中2例为内镜下治疗, 6例只进行了单纯化疗, 2例进行了生物治疗, 化疗以依托泊苷+顺铂为主, 其余包括多西他赛+顺铂、伊立替康+顺铂、多西他赛+奥沙利铂等; IV型84例患者中, 有56例进行手术治疗, 均为外科手术, 其中29例进行术后化疗, 3例行术前化疗, 17例只进行了单纯化疗, 2例进行了生物治疗.

158例胃NEN患者中, 156例患者获得随访, 2例患者失访, 随访率98.7%, 随访时间为疾病确诊至2017-12, 随访时间为1 mo-62 mo, 患者中位生存时间为24.0 mo(95%CI: 10.9-37.1). 随访期间, I型患者有1例因合并急性冠脉综合征死亡, II型有1例患者因术后腹腔感染出血死亡, III型9例患者及IV型37例患者均因肿瘤远处转移而死亡, 死亡患者的平均生存时间为12.0 mo(1 mo-41 mo). 截至随访结束, I型患者总体生存率为97.6%(40/41), II型患者总体生存率为85.7%(6/7), III型患者总体生存率为64.0%(16/25), IV型患者总体生存率为55.4%(46/83). Kaplan-Meier法生存率估计, 不同分型胃NEN患者的生存率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 19.667, P = 0.000$), 见图1. 转移组的中位生存时间为15.0 mo, 转移组患者的总体生存率为51.8%(43/83), 未转移组患者的总体生存率为87.9%(58/66), Log-rank检验转移组与未转移组生存曲线差异有统计学意义($\chi^2 = 23.734, P = 0.000$), 见图2.

3 讨论

既往认为, 胃NEN是一种罕见肿瘤, 占有NEN的5.0%^[9], 占GEP-NEN的6.9%^[10], 近年来, 胃NEN的检出率不断上升, 国外近35年里的发病量以每年7.3%的速度增长^[11]. 我国一项较大样本单中心研究分析了699例GEP-NEN, 胃NEN占29.6%^[12]. 在2010-2016年就诊于本中心的440例GEP-NEN中, 胃也是最常见发病部位, 占24.3%^[13]. 由此可见, 胃NEN并非既往认为的少见病.

表 2 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的胃镜表现(*n*)

分组	<i>n</i>	部位					数目			肿瘤大小(cm)			肿瘤形态				浸润深度				
		贲门	胃体	胃底	胃窦	不详	单发	多发	不详	≤3	>3	不详	息肉型	溃疡型	隆起型	不详	T1	T2	T3	T4	不详
I型	41	0	32	6	4	0	14	25	2	38	2	1	39	0	0	2	13	4	0	0	23
II型	8	0	5	1	2	0	4	3	1	6	1	1	6	0	0	2	3	2	0	0	3
III型	25	9	11	6	1	1	20	0	5	7	8	10	12	5	1	7	2	4	8	0	11
IV型	84	41	18	23	8	1	69	0	15	16	39	29	0	55	14	15	2	13	38	3	28

表 3 150例胃神经内分泌肿瘤患者的临床病理特征与转移关系 *n* (%)

临床病理特征	<i>n</i>	转移(<i>n</i> = 83)	未转移(<i>n</i> = 67)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				15.367	0.000
男	107	70 (65.4)	37 (34.6)		
女	43	13 (30.2)	30 (69.8)		
临床分型				59.778	0.000
I型	35	2 (5.7)	33 (94.3)		
II型	7	1 (14.3)	6 (85.7)		
III型	25	17 (68.0)	8 (32.0)		
IV型	83	63 (75.9)	20 (24.1)		
肿瘤分级				49.242	0.000
G1	22	4 (18.2)	18 (81.8)		
G2	29	4 (13.8)	25 (86.2)		
G3	99	75 (75.8)	24 (24.2)		
肿瘤最大径				30.814	0.000
≤3cm	61	13 (21.3)	48 (78.7)		
>3cm	50	37 (74.0)	13 (26.0)		
年龄				9.306	0.002
≤60岁	80	35 (43.8)	45 (56.3)		
>60岁	70	48 (68.6)	22 (31.4)		

表 4 影响150例胃神经内分泌肿瘤转移的多因素回归分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald值	<i>P</i> 值	RR值	95%CI
常数	-3.238	1.191	7.396	0.007	0.039	—
性别	0.706	0.814	0.754	0.385	2.027	0.411-9.984
年龄	0.585	0.523	1.248	0.264	1.794	0.643-5.004
肿瘤最大径	1.419	0.550	6.668	0.010	4.134	1.408-12.139
肿瘤分级	—	—	0.975	0.614	—	—
临床分型	—	—	3.050	0.384	—	—

胃NEN是一种高度异质性的肿瘤,从惰性发展的I型到高度恶性的IV型.分化良好的胃NET分3型,分化差的胃NEC及MANEC归于第4型.本研究分析了158例胃NEN的临床分型及其临床病理特点,在74例分化良好的胃NEN中,I型最常见,III型次之,II型罕见.国内有研究显示,分化差的IV型患者占36.1%^[14],本研究中分化差的IV型占全部患者的一半以上,整体来看,IV型患者并不少见,需引起临床重视.

国外研究显示,女性胃NEN发病率较高^[2],本研究中,男性发病率高于女性,男女患者之比为2.33:1,与国内研究结果相似^[15],这可能与地域差别有关,需要进一步探讨.进一步临床分型显示,女性以I型多见,男性则以IV型多见.本研究160例患者中,男性与女性患者的平均年龄相比较,差异无统计学意义($P = 0.318$),但不同分型胃NEN患者的平均年龄相比较,差异有统计学意义($P = 0.000$),IV型患者的平均发病年龄大于I型

表 5 不同临床分型的胃神经内分泌瘤患者的病理分级及肿瘤分期特点

分组	WHO分级					TNM分期				
	NET G1	NET G2	NET G3	NEC G3	MANEC	I	II	III	IV	不详
I 型	20	21	0	0	0	30	9	2	0	0
II 型	4	4	0	0	0	2	4	1	0	1
III 型	2	7	16	0	0	1	7	5	12	0
IV 型	0	0	0	71	13	2	14	32	32	4

NET: 神经内分泌瘤; NEC: 神经内分泌癌; MANEC: 混合性腺神经内分泌癌.

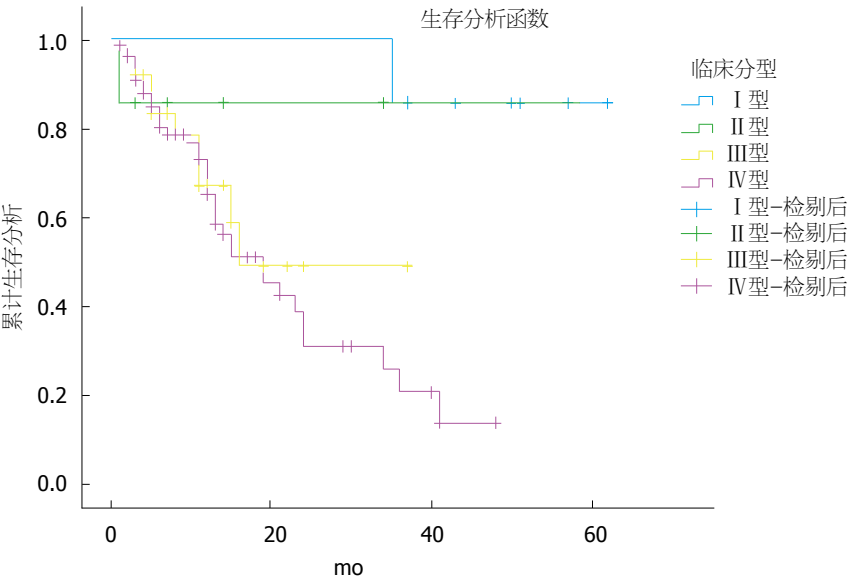


图 1 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤患者的生存曲线比较.

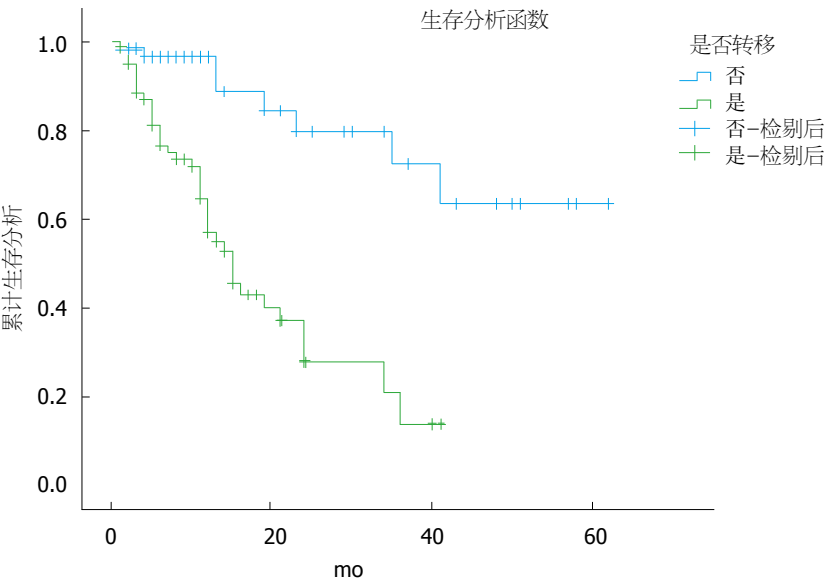


图 2 转移组与非转移组胃神经内分泌肿瘤患者的生存曲线比较.

($P = 0.000$), 提示中老年患者应重视胃镜检查, 首诊尽量避免经验性治疗。

胃NEN的确诊依靠胃镜及病理学诊断。本研究分析了158例胃NEN的内镜下表现, 结果显示, I型、II型、III型主要发生在胃体, 大体分型以息肉型为主, IV型主要发生在胃贲门部, 大体分型以溃疡型为主。I型胃NEN是由于自身免疫性萎缩性胃炎继发胃酸缺乏, 导致胃窦部G细胞增生分泌大量胃泌素, 从而刺激胃底/体部肠嗜铬样细胞增生而形成肿瘤, 胃镜下表现为胃底/体多发小的息肉样隆起^[5], 复发常见, 这可能与胃底/体长期高胃泌素刺激有关。本研究中I型占25.9%, 国外研究报道I型占70%-80%, 差异较大。分析原因, 可能与I型胃NEN在胃镜下主要表现类似于胃底腺息肉样的小隆起, 易导致内镜医师忽视活检而漏诊有关。因此, 对于萎缩性胃炎背景下的息肉样病变, 需加强重视, 积极活检, 避免直接按良性病变处理导致漏诊。II型胃NEN与胃泌素瘤/MEN-1有关。II型患者胃酸分泌增多, 与I型不同的是II型表现为肥厚性胃炎背景下的胃底/体多发的息肉样隆起, 同时伴有胃溃疡或十二指肠溃疡, 治疗效果差。III型胃NEN无相关背景疾病, 血清胃泌素及胃酸分泌正常, 胃镜下呈息肉样或溃疡型, 病灶单发, 直径常>2 cm, 超过50%的III型患者确诊时已有转移^[5]。低分化的胃NEC及MANEC属于IV型胃NEN, 胃镜下表现为单发巨大溃疡或球形息肉, 病灶直径常>5 cm, 确诊时80%-100%的患者已有转移^[5]。上述结果进一步强调胃镜体检及首诊胃镜检查的必要性。

转移与否是影响预后的重要因素。国内外研究发现, I型、II型、III型、IV型胃NEN的转移率分别为2%-5%、10%-30%、50%、80%-100%^[5]。本课题组既往研究发现, 胃NEN首诊转移率高达59.8%(64/107)^[13]。本研究中, I型有2例患者发生转移, 转移率5.7%(2/35); II型有1例患者发生转移, 转移率14.3%(1/7); III型有17例患者发生转移, 转移率68.0%(17/25); IV型有63例患者发生转移, 转移率75.9%(63/83)。结果可见, 3型及4型有较高的转移率, 预后差。本研究中, 危险因素分析结果显示, 是否转移与患者的性别、年龄、肿瘤的临床分型、分级、分类及肿瘤最大径有关。Logistic回归分析结果显示, 肿瘤最大径是转移的重要预测因素($P = 0.009$), 最大径>3 cm的转移率(74.0%)明显高于最大径≤3 cm的转移率(21.3%)。手术治疗是胃NEN的首选方法, 不同分型的胃NEN的治疗方法也不相同。I型患者首选内镜下切除, 对于直径>1 cm的肿瘤应行超声内镜检查, 根据浸润深度及淋巴结转移决定行内镜治疗或外科手术治疗; II型患者主要通过外科手术切除原发灶及转移灶; III型的G3和IV型患者按照胃腺癌的处理原则进行手术和术后

治疗。本研究中114例患者进行手术治疗, 包括根治性手术和姑息性手术, 其中32例为内镜下治疗。术后化疗29例, 以依托泊苷+顺铂为主。生物治疗主要用于I、II、III型治疗, 对于生长抑素受体显像阳性的IV型患者, 生长抑素类似物的作用价值目前仍存在争议^[5]。

本研究对156例患者进行长期随访, Log-rank检验单因素分析结果显示, 肿瘤的临床分型及是否转移影响患者的预后。I型和II型预后较好, III型和IV型预后较差。本研究发现III型、IV型胃NEN患者的生存期差异无统计学意义($P > 0.05$), 这可能与III、IV型在本研究中所占的比例差别较大有关, 需要进一步扩大样本量, 完善分型诊断标准来进一步研究胃NEN的分型诊断及各型患者的临床病理特征, 为胃NEN的诊断和治疗提供参考。

总之, 胃NEN作为一种高度异质性的肿瘤, 表现多样。因临床分型未受到广泛重视, 目前仍存在发现晚、首诊转移率高、治疗不规范等诸多问题。加强对不同分型胃NEN的临床病理特征及内镜表现的认识, 有助于提高胃NEN的早期诊断率, 规范对各型患者的治疗, 进而提高生存及预后。

文章亮点

实验背景

近年来, 随着胃镜检查及影像学诊断技术的不断提高, 胃神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)的检出率逐年升高。胃NEN不同于其他消化系统NEN, 可根据发病机制和临床病理特点分为不同的亚型, 国内外对于胃NEN的临床分型存在争议, 中国胃NEN临床分型专家建议分4型。目前国内尚缺乏不同临床分型胃NEN的大样本数据分析, 本研究旨在提高临床医师对于胃NEN分型诊治的认识, 为其临床诊治提供参考。

实验动机

本文研究了不同临床分型胃NEN的临床病理特征, 发现男性胃NEN发病率高, 女性以I型多见, 男性则以IV型多见, 并且IV型患者的发病年龄明显大于I型, 提示中老年男性应重视胃镜检查。不同临床分型的胃NEN预后不同, IV型患者预后最差, 本研究发现IV型患者并不少见, 说明国内胃NEN患者就诊时大多已处于肿瘤晚期, 需引起临床重视。

实验目标

本文研究的主要目标是不同临床分型胃NEN的临床病理特征及预后的差异, 发现4型胃NEN在患者年龄、性别、肿瘤最大径、是否转移及预后差异明显, 在首诊时间上无明显差异, IV型患者预后最差, 与III型存在明显

差别, 提示4型分类法对胃NEN的分型诊断具有实际的指导意义, 需各级临床医师加强重视, 进一步扩大病例, 得出更符合中国胃NEN临床病理特征及临床分型特点的数据。

实验方法

本文采用的是对临床数据的回顾性分析的方法, 采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 数值变量资料的比较采用 t 检验, 呈偏态分布的计量资料的比较采用秩和检验, 分类变量资料的比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 通过Log-rank检验进行生存率比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 结果提示4型分类法对于胃NEN的分型诊断具有临床意义, 不同临床分型胃NEN的临床病理特点及预后各不相同。在性别比例方面, 男性以IV型多见, 女性以I型多见。在患病年龄上, IV型患病年龄明显大于I型、II型, III型患病年龄大于II型, 提示对于中老年患者应加强胃镜检查及活检, 避免经验性治疗以漏诊。在转移方面, III型和IV型患者的转移率明显高于I型和II型, 并且转移患者的生存率(51.8%)明显低于未转移者(87.9%)。I型和II型预后较好, III型预后较差, IV型预后最差, IV型患者恶性程度高, 本研究中IV型患者并不少见, 可能与本中心就诊患者大多处于肿瘤晚期有关, 提示应加强各级临床医师及患者对该疾病的认识, 早诊断、早治疗, 改善患者的预后。

实验结论

本研究通过对就诊于我院的明确诊断为胃NEN患者的临床数据进行回顾性分析, 采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 发现4型分类法对胃NEN的临床分型具有实际的指导意义, 在分化好的胃NEN中, I型最常见, III型次之, II型罕见, 分化差的IV型患者比例居多, 整体来看, 胃NEN恶性程度偏高者比例居多, 需引起临床重视, 且IV型患者男性发病率远高于女性, 可能与男性患者吸烟、饮酒有关, 需在后续工作中加入患者个人史等相关因素, 进一步完善临床数据分析。同时提出应加强中老年患者的胃镜检查及活检, 注重胃镜体检的重要性, 对萎缩性胃炎背景下小的息肉样病变, 应加强活检, 避免直接按良性病变处理而导致漏诊。转移是肿瘤预后的重要指标, 转移组患者的生存率明显低于未转移组。本研究进一步完善了4型胃NEN的临床病理特点及治疗预后的数据, 从而建立符合我国胃NEN临床病理特征及临床分型特点的数据库, 有助于疾病的早期发现、早期诊

断, 提高患者的生活质量。

展望前景

本研究存在病例数较少、资料不全等局限性, 且分化差的IV型患者比例较高, 可能与就诊我院的大部分病例已处于肿瘤晚期有关, 且本组资料缺乏患者个人营养状况评估等个体化数据, 下一步应扩大病例数, 进行多中心研究, 完善个人史、营养状况评估等资料, 以得出更全面的胃NEN的临床病理特征及临床分型的数据。本研究未来研究的方向是通过对我不同分型胃NEN的临床病理特点的完善, 来制定属于我国各临床分型胃NEN的诊断和治疗方法, 为胃NEN的早期发现、早期诊断及规范化治疗提供理论支持。本研究未来研究的最佳方法是建立全国胃NEN患者的数据库, 对不同分型胃NEN患者进行定期随访, 完善患者的个人史、营养状况评估、家族史等个体化资料, 得出符合我国胃NEN患者的临床病理特点及不同地区患病率的差异, 指导临床医师制定胃NEN的预防策略, 改善患者的预后。

4 参考文献

- 1 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版). 临床肿瘤学杂志 2016; 21: 927-946 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013]
- 2 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072 [PMID: 18565894 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377]
- 3 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959 [PMID: 12569593 DOI: 10.1002/cncr.11105]
- 4 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909-918 [PMID: 20702725 DOI: 10.1677/ERC-10-0152]
- 5 谭煌英, 姜彦妮, 罗杰, 刘继喜, 贾立群. 胃神经内分泌肿瘤的分型诊断和治疗. 中国医学前沿杂志(电子版) 2014; 11: 4-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2014.11.003]
- 6 Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC press; 2010: 13-14
- 7 2013年中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识(2013版). 中华病理学杂志 2013; 42: 691-694 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2013.10.011]
- 8 陈洛海, 周志伟, 陈洁. 美国癌症联合委员会(AJCC)第8版胃肠胰神经内分泌肿瘤分期解读及评价. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 972-976 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.003]
- 9 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-597 [PMID: 25312765 DOI: 10.1002/cncr.29099]
- 10 O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S,

- Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomini N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolessi G, Roca E. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 673-684 [PMID: 25054030 DOI: 10.3892/mco.2014.332]
- 11 Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18, vii [PMID: 21349409 DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005]
- 12 邱旭东, 刘猛, 刘青, 杨志英, 刘继喜, 孟凡强, 王在勇, 史艳芬, 刘立国, 张盼, 罗杰, 谭煌英. 903例神经内分泌肿瘤发病部位与病理特征分析. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 993-996 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.09.008]
- 13 Zhang M, Zhao P, Shi X, Zhao A, Zhang L, Zhou L. Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in a Chinese population: a large, retrospective single-centre study. *BMC Endocr Disord* 2017; 17: 39 [PMID: 28705205 DOI: 10.1186/s12902-017-0190-6]
- 14 张盼, 张雨, 张弛, 史艳芬, 刘继喜, 刘青, 于莉莉, 王淼, 邹国铭, 罗杰, 陈洁, 谭煌英. 241例胃神经内分泌肿瘤的临床分型及其特点. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 1241-1246 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.11.009]
- 15 梁文全, 高云鹤, 李佑阳, 崔建新, 郝洪庆, 蔡爱珍, 陈凛. 104例胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2016; 19: 427-431 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.04.017]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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 修回稿件件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

张心荣, 欧阳骏, 浙江省德清县人民医院B超室 浙江省湖州市 313200

黄敬垣, 树兰(杭州)医院超声科 浙江省杭州市 310022

张心荣, 主治医师, 主要从事腹部超声诊断工作。

作者贡献分布: 此课题由张心荣设计; 研究过程由张心荣、欧阳骏及黄敬垣共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由黄敬垣提供; 数据分析及论文写作由张心荣完成。

通讯作者: 张心荣, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江省德清县人民医院B超室: zhangxinrong2018@163.com
电话: 0572-8067530

收稿日期: 2018-11-27

修回日期: 2019-01-01

接受日期: 2019-01-29

在线出版日期: 2019-02-28

Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Jing-Yuan Huang

Xin-Rong Zhang, Jun Ouyang, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Jing-Yuan Huang, Department of Ultrasonography, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xin-Rong Zhang, Chief Physician, Department of Ultrasonography, Deqing People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town, Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. zhangxinrong2018@163.com

Received: 2018-11-27

Revised: 2019-01-01

Accepted: 2019-01-29

Published online: 2019-02-28

Abstract

AIM

To evaluate the blood perfusion status of residual hepatocellular carcinoma (HCC) tumors after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) by contrast-enhanced ultrasound (CEUS) as well as the application value of CEUS.

METHODS

A total of 45 HCC patients with a total of 57 tumors who underwent TACE at our hospital were selected. CEUS was performed one day before treatment and one month after treatment. The blood perfusion parameters of residual tumors before and after TACE were compared.

RESULTS

The sensitivity, accuracy, and specificity of CEUS in the diagnosis of residual HCC lesions were 95.45%, 94.74%, and 92.31%, respectively. The enhanced intensity ($56.87\% \pm 4.15\%$) of residual HCC tumors after TACE decreased significantly compared with that ($75.09\% \pm 6.42\%$) before TACE ($P < 0.05$). The peak time (25.26 ± 3.83 s) of HCC residual tumors after TACE was significantly longer than that (21.02 ± 3.70 s) before TACE ($P < 0.05$). The area under the curve (581.29 ± 86.43) for residual HCC tumors decreased significantly compared with that (1017.83 ± 111.76) before TACE ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can directly reflect the residual state of HCC after TACE and quantitatively evaluate the blood perfusion change of residual tumors, which can provide hemodynamic information for further clinical treatment.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Hepatocellular carcinoma; Transcatheter arterial chemoembolization; Blood perfusion

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY. Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 276-281

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/276.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.276>

摘要

目的

探讨超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量评估经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)后原发性肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)残留肿瘤的血流灌注状态及其应用价值。

方法

选取浙江省德清县人民医院收治并接受TACE治疗的45例HCC患者作为研究对象, 共57个肿瘤, 分别于治疗前1 d、治疗后1 mo行CEUS, 比较TACE前后残留肿瘤的血流灌注参数。

结果

CEUS判定HCC肿瘤残留的灵敏度 = 95.45%, 准确度 = 94.74%, 特异度 = 92.31%; 术后HCC残留肿瘤的增强强度($56.87\% \pm 4.15\%$)较治疗前($75.09\% \pm 6.42\%$)明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后HCC残留肿瘤的达峰时间($25.26 \text{ s} \pm 3.83 \text{ s}$)较治疗前($21.02 \text{ s} \pm 3.70 \text{ s}$)明显延长, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后HCC残留肿瘤的曲线下面积(581.29 ± 86.43)较治疗前(1017.83 ± 111.76)明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

CEUS能直观反映HCC经TACE治疗后肿瘤残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注变化, 可为临床进一步治疗提供血流动力学信息。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 超声造影; 原发性肝细胞癌; 经导管肝动脉化疗栓塞术; 血流灌注

核心提要: 运用超声造影实时显示经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)后原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的血流灌注状态, 并通过时间-强度曲线定量分析TACE后HCC的血流灌注参数变化, 为临床治疗提供血流动力学信息。

张心荣, 欧阳俊, 黄敬垣. 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 276-281

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/276.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i4.276>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种在我国有着较高发病率和死亡率的恶性肿瘤, 临床上常采用手术和非手术两种方法进行治疗^[1-3]。经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-embolization, TACE)作为一种HCC非手术治疗的主要方法已广泛应用于临床, 故准确评估其治疗效果有着重要意义^[4-6]。超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)不仅能实时动态显示肿瘤组织微循环灌注过程, 而且能精确定量分析感兴趣区微循环血流灌注特征^[7-9]。本研究运用CEUS观察HCC经TACE治疗后的肿瘤残留情况并定量分析其血流灌注状态, 探讨其在TACE疗效评估中的临床应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-07/2018-09期间, 浙江省德清县人民医院收治并接受TACE治疗的45例HCC患者作为研究对象, 男32例, 女13例, 年龄37-68岁。平均年龄 $50.59 \text{ 岁} \pm 7.67 \text{ 岁}$, 纳入标准: (1)符合HCC诊断标准(2009年)^[10]; (2)均经穿刺活检病理确诊; (3)Child-Pugh 分级A级-B级。排除标准: (1)凝血功能障碍、肝肾功能衰竭; (2)并发严重感染; (3)并发其它恶性肿瘤。共计57个肿瘤, 最大直径范围2.1-7.3 cm, 平均 $2.75 \text{ cm} \pm 0.94 \text{ cm}$, 分别于TACE治疗前1 d、治疗后1 mo接受CEUS。

1.2 方法

1.2.1 TACE术: 对股动脉拟穿刺部位进行常规消毒铺巾, 局部浸润麻醉后, 采用Seldinger技术穿刺, 将肝导管送至肝动脉, 超选插管至肿瘤供血动脉, 然后注入碘化油以及化疗药物。术后拔出导管、动脉鞘, 加压包扎穿刺部位。

1.2.2 CEUS检查: 采用Acuson S2000超声诊断仪(Siemens公司), 配有频率为4.0 MHz的4C1探头以及对比脉冲系列成像技术, 机械指数设置为0.08。采用Sono Vue(Bracco公司)作为超声造影剂, 使用前按照说明书注入5 mL生理盐水, 用力震荡摇匀备用。

首先行常规超声检查, 记录肿瘤位置、大小、边界、内部回声、血流等情况, 然后选择肿瘤显示最佳切面, 固定探头, 切换至CEUS模式, 抽取2.4 mL Sono Vue经前臂浅静脉团注, 同步计时, 观察并储存造影全程动态图像, 作后期分析。记录肿瘤的增强特征, 并通

过时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)分析并记录肿瘤TACE治疗前后增强强度、达峰时间、曲线下面积等参数. 肿瘤的动脉相设定为0-30 s、门脉相设定为31-120 s, 延迟相设定为121-360 s(图1和图2).

1.2.3 CEUS判定标准: 肿瘤残留: 肿瘤在动脉相、门脉相存在造影剂填充, 在延迟相消退; 肿瘤完全灭活: 肿瘤在各期相均无造影剂填充, 边缘清晰, 表现为“黑洞征”. 以DSA结果作为肿瘤残留与否的“金标准”.

统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件处理数据. 计量资料以mean±SD表示, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验. 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 DSA诊断情况 TACE治疗后, DSA证实13个肿瘤完全灭活, 44个肿瘤存在不同程度残留.

2.2 CEUS评估肿瘤残留情况 经TACE治疗后, CEUS显示14个肿瘤无残留, 彻底灭活, 表现为肿瘤内部三期均无增强, 呈“黑洞征”; 43个肿瘤存在不同程度残留, 灭活不彻底, 其中动脉期23个肿瘤表现为结节状高增强, 11个肿瘤表现为不规则形高增强, 5个肿瘤表现为团块状高增强, 4个肿瘤表现为周边环形高增强; 门静脉38个肿瘤表现为低增强, 5个肿瘤表现为等增强; 延迟期43个肿瘤均表现为低增强. CEUS判定HCC肿瘤残留时, 灵敏度 = 95.45%(42/44), 准确度 = 94.74%(54/57), 特异度 = 92.31%(12/13)(表1).

2.3 CEUS分析残留肿瘤血流灌注 术后HCC残留肿瘤的增强强度较治疗前明显下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后HCC残留肿瘤的达峰时间较治疗前明显延长, 差异有统计学意义($P<0.05$); 术后HCC残留肿瘤的曲线下面积较治疗前明显减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表2).

3 讨论

HCC是一种常见恶性肿瘤, 早期症状不明显, 隐匿性较强, 被发现时常处于晚期而致使患者错失手术切除最佳时机^[11-13]. 对于晚期HCC患者, 临床常采用非手术方法进行治疗, 而TACE作为一种HCC非手术治疗的主要方法之一, 其主要以阻断肿瘤供血动脉的方式来消除肿瘤, 因其具有创伤小, 效果确切等优点已被广泛用于HCC治疗中^[6,14-16]. 但是TACE后肿瘤仍可通过接受门静脉供血或形成侧支循环, 使部分肿瘤存活下来继续生长, 导致肿瘤灭活不彻底. 因此准确评估肿瘤有无残留及残留肿瘤的血流灌注情况, 对临床进一步制定治疗方案具有重要意义.

超声微泡造影剂是一种理想的血管示踪剂, 经外周

浅静脉注入微泡造影剂后, 微泡能随血流灌注进入各动静脉及其分支血管, 甚至毛细血管内, 通过显著增加含造影剂组织和无造影剂组织的声阻抗差别, 致使含造影剂组织在CEUS模式下清晰显示^[7,17,18]. 因此CEUS可通过实时动态观察造影剂在肿瘤及其周围组织中进入和消退全程, 全面直观反映肿瘤内部及周围的微循环血流灌注状态, 而在临床应用中可根据肿瘤内是否存在造影剂充填进而判断其是否被彻底灭活, 如若肿瘤病灶内探及血流灌注信号, 即表示肿瘤仍然存在活性^[19]. 本研究结果中, CEUS判定HCC肿瘤残留时, 灵敏度 = 95.45%, 准确度 = 94.74%, 特异度 = 92.31%. 提示CEUS能有效监测TACE对HCC的治疗效果, 并具有较高的准确度及应用价值. 值得指出的是本研究结果中, 假阳性1例, 原因可能是肿瘤周围炎性充血带所致, 而假阴性2例, 原因可能是肿瘤位置紧靠膈顶部, 受肺气干扰所致.

实体肿瘤的血管生成是其发生、发展的必要条件. 肿瘤能否彻底灭活与其内部供血动脉网成熟度, 血管结构密切相关^[20]. CEUS不仅能实时显示造影剂在肿瘤中的灌注过程, 而且能通过时间-强度曲线定量评估肿瘤组织内部新生毛细血管生成情况, 间接反映肿瘤的恶性程度、血流动力学状态以及转移复发能力^[21]. 本研究结果中, 经TACE治疗后, HCC残留肿瘤的增强强度较治疗前下降, 而达峰时间较治疗前延长($P<0.05$), 证实了TACE对HCC治疗的有效性, 经TACE治疗后HCC肿瘤内的血流灌注状态反生改变. 肿瘤的血管密度、结构以及血流量与其发生、发展密切相关. CEUS可通过分析时间-强度曲线的曲线下面积定量评估肿瘤内的血流量. 大量研究显示, 在维持仪器设置条件、造影剂使用量不变时, 曲线下面积与肿瘤组织内的血流量成正比^[22]. 本研究结果中, 经TACE治疗后, HCC残留肿瘤的曲线下面积较治疗前明显减少($P<0.05$), 提示经TACE治疗后HCC病灶内的血流量明显下降. TACE可通过直接栓塞HCC的主要供血血管以及注入药物引起肿瘤血管的内皮细胞发生变性坏死, 肿瘤血管发生闭塞, 导致肿瘤内微小血管的分布、密度以及结构发生改变, 最终导致肿瘤血供减少, 血流量下降^[23].

总之, CEUS能实时动态反映HCC经TACE术治疗后肿瘤残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注信息, 可作为一种评估HCC患者TACE疗效的可靠影像学方法, 为临床进一步治疗提供依据.

文章亮点

实验背景

经导管肝动脉化疗栓塞术(transcatheter artery chemo-

表 1 超声造影诊断原发性肝细胞癌肿瘤残留情况(n)

CEUS	DSA		总计
	残留	灭活	
残留	42	1	43
灭活	2	12	14
总计	44	13	57

CEUS: 超声造影; DSA: 数字减影血管造影.

表 2 残留肿瘤治疗前后超声造影参数比较(mean \pm SD, $n = 42$)

参数	增强强度(%)	达峰时间(s)	曲线下面积
治疗前	75.09 \pm 6.42	21.02 \pm 3.70	1017.83 \pm 111.76
治疗后	56.87 \pm 4.15	25.26 \pm 3.83	581.29 \pm 86.43
<i>t</i> 值	14.870	-4.845	23.240
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

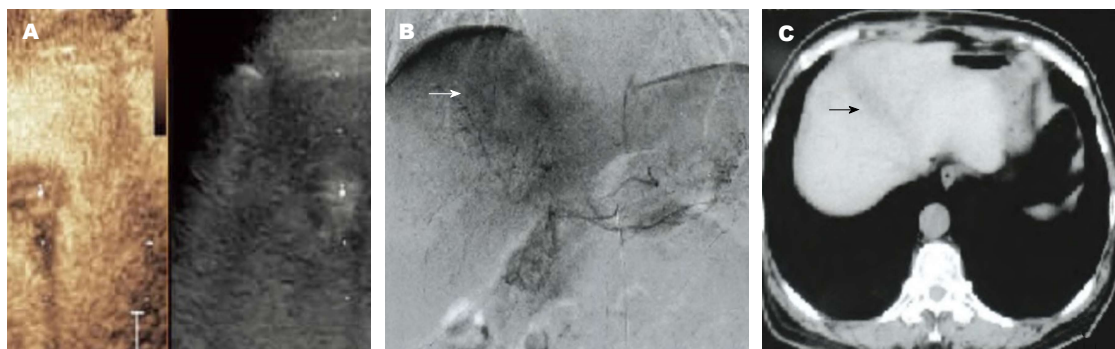


图 1 经导管肝动脉化疗栓塞术后超声造影、数字减影血管造影和CT对同一肿瘤成像. A: 超声造影显示动脉期肿瘤内存在高增强; B: 数字减影血管造影显示肿瘤存在团片状染色; C: CT平扫肿瘤内未见明显碘油沉积.

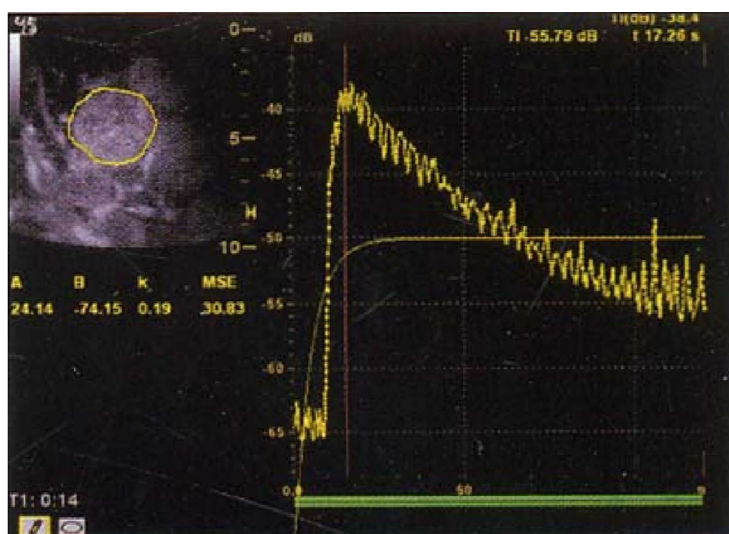


图 2 原发性肝细胞癌时间-强度曲线示意图.

embolization, TACE)是原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)非手术治疗的重要手段之一, 运用超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)定量分析TACE后HCC的血流动力学状态有利于指导临床治疗.

实验动机

运用CEUS判定TACE疗效, 通过时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)定量分析TACE后HCC的血流灌注参数变化, 以期临床治疗提供血流动力学信息.

实验目标

本篇论文研究的主要目标是运用CEUS定量分析TACE后HCC的血流灌注变化, 结果表明CEUS能有效反映TACE后HCC残留状态, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注情况, 具有一定临床价值.

实验方法

本篇论文采用CEUS的TIC定量分析TACE后HCC的血流灌注特征. CEUS是一种敏感度极高的血流检测技术, 而TIC既能定量分析肿瘤的微循环血流灌注状态.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示CEUS判定HCC残留的灵敏度 = 95.45%, 准确度 = 94.74%, 特异度 = 92.31%; 与治疗前比较, 治疗后HCC残留肿瘤的增强强度下降, 达峰时间延长, 曲线下面积减少($P < 0.05$). 本研究结果说明CEUS能有效监测TACE疗效, 并能定量评估残留肿瘤的血流灌注.

实验结论

本研究发现TACE后HCC的血流灌注状态反生改变. CEUS能定量分析TACE后HCC的血流灌注变化, 有效监测TACE疗效, 指导临床治疗. CEUS能有效评估TACE疗效, 为临床治疗提供血流动力学信息. CEUS可用于评估TACE疗效, 分析TACE后肿瘤的血流灌注特征.

展望前景

肿瘤周围炎性充血带可导致假阳性; 肿瘤位置紧靠膈顶部, 受肺气干扰可导致假阴性. 本研究未来研究的方向是三维CEUS分析TACE对HCC的疗效. 本研究未来研究的最佳方法是三维CEUS评估TACE后HCC的血流灌注状态变化.

4 参考文献

- 1 张修平, 李楠, 卫旭彪, 李姗姗, 程树群. 肝细胞癌合并门静脉癌栓诊断与鉴别诊断研究进展. 中国普外基础与临床杂志 2017; 21: 507-511
- 2 Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma:

- Where are we? *World J Exp Med* 2016; 6: 21-36 [PMID: 26929917 DOI: 10.5493/wjem.v6.i1.21]
- 3 Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 77-86 [PMID: 26995632 DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.02.008]
- 4 廖玉波, 赵妍, 胡鸿涛, 郭晨阳, 马俊丽, 蒋丽, 黎海亮. 肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝细胞癌预后影响因素分析. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 729-733 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201704027]
- 5 Huckle F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, Heinzl H, Waneck F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 2014; 60: 118-126 [PMID: 24012941 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.022]
- 6 Geschwind JF, Kudo M, Marrero JA, Venook AP, Chen XP, Bronowicki JP, Dagher L, Furuse J, Ladrón de Guevara L, Papandreou C, Sanyal AJ, Takayama T, Ye SL, Yoon SK, Nakajima K, Lehr R, Heldner S, Lencioni R. TACE Treatment in Patients with Sorafenib-treated Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice: Final Analysis of GIDEON. *Radiology* 2016; 279: 630-640 [PMID: 26744927 DOI: 10.1148/radiol.2015150667]
- 7 Lekht I, Gulati M, Nayyar M, Katz MD, Ter-Oganesyan R, Marx M, Cen SY, Grant E. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in evaluation of thermal ablation zone. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41: 1511-1521 [PMID: 26969495 DOI: 10.1007/s00261-016-0700-4]
- 8 Roccarina D, Garcovich M, Ainora ME, Riccardi L, Pompili M, Gasbarrini A, Zocco MA. Usefulness of contrast enhanced ultrasound in monitoring therapeutic response after hepatocellular carcinoma treatment. *World J Hepatol* 2015; 7: 1866-1874 [PMID: 26207168 DOI: 10.4254/wjh.v7.i14.1866]
- 9 Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otake K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41: 3070-3078 [PMID: 26360976 DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.023]
- 10 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 295-304 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.06.002]
- 11 Burak KW, Kneteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): the Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 643-650 [PMID: 21157578 DOI: 10.1007/s12262-016-1474-1]
- 12 Uhlmann D, Witzigmann H, Geissler F, Tannapfel A, Hauss J. Hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 624-628 [PMID: 10960973 DOI: 10.1055/s-0033-1351783]
- 13 Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107 [PMID: 23213040 DOI: 10.1002/hep.26180]
- 14 Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, Buettner N, Kirste S, Nestle U, Grosu AL, Thimme R, Brunner TB. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 807 [PMID: 30092781 DOI: 10.1186/s12885-018-4696-8]
- 15 Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, Gog C, Lammert F, Schuchmann M, Walter C, Blondin D, Ohmann C, Häussinger D. TACE plus sorafenib for

- the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 947-954 [PMID: 25173458 DOI: 10.1007/s00280-014-2568-8]
- 16 Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N, Osuga K, Takahashi M, Arai Y; Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group-JIVROSG. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci* 2013; 118: 16-22 [PMID: 23167460 DOI: 10.3109/03009734.2012.729104]
 - 17 Schellhaas B, Görtz RS, Pfeifer L, Kielisch C, Neurath MF, Strobel D. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1036-1044 [PMID: 28562394 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000916]
 - 18 Paul SB, Dhamija E, Gamanagatti SR, Greenivas V, Yadav DP, Jain S, Shalimar, Acharya SK. Evaluation of tumor response to intra-arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Comparison of contrast-enhanced ultrasound with multiphase computed tomography. *Diagn Interv Imaging* 2017; 98: 253-260 [PMID: 27692674 DOI: 10.1016/j.diii.2016.09.002]
 - 19 Menozzi G, Maccabrini V, Marini G, Froio E, Garlassi E. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) appearance of hepatic myelolipoma. *J Ultrasound* 2014; 19: 61-65 [PMID: 26941876 DOI: 10.1007/s40477-014-0137-y]
 - 20 刘玉海. 多层螺旋CT评估肝癌射频消融术后肿瘤灭活的临床价值. *中国医学装备* 2016; 12: 77-80 [DOI: 10.3969/J.ISSN.1672-8270.2016.02.024]
 - 21 Haimerl M, Brünn K, Poelsterl S, Beyer LP, Wiesinger I, Stroszczynski C, Jung EM, Wiggemann P. Quantitative evaluation of real-time maximum liver capacity (LiMAx) and time intensity curve (TIC) analysis in CEUS-based microperfusion. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 67: 373-382 [PMID: 28885204 DOI: 10.3233/CH-179217]
 - 22 魏芳, 何晶玲, 龙春艳, 段璐璐, 王莎莎, 李叶阔. 超声造影定量分析失血性休克复苏期肝血流灌注变化的实验研究. *中国医学影像学杂志* 2017; 25: 409-413 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2017.06.003]
 - 23 Wu X, Qin L, Fako V, Zhang JT. Molecular mechanisms of fatty acid synthase (FASN)-mediated resistance to anti-cancer treatments. *Adv Biol Regul* 2014; 54: 214-221 [PMID: 24080588 DOI: 10.1016/j.jbior.2013.09.004]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、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提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。

原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

鲁亚明, 程鹏, 张玲利, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

鲁亚明, 在读硕士, 主要从事胃肠道疾病的临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81802859.

作者贡献分布: 程鹏与张玲利负责设计与审校; 鲁亚明负责数据收集、整理、分析及论文撰写.

通讯作者: 程鹏, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市二七区建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科. cpzxczcc2012@hotmail.com
电话: 0371-66862062

收稿日期: 2018-11-27

修回日期: 2019-01-15

接受日期: 2019-01-29

在线出版日期: 2019-02-28

Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Ya-Ming Lu, Peng Cheng, Ling-Li Zhang

Ya-Ming Lu, Peng Cheng, Ling-Li Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81802859.

Corresponding author: Peng Cheng, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. cpzxczcc2012@hotmail.com

Received: 2018-11-27

Revised: 2019-01-15

Accepted: 2019-01-29

Published online: 2019-02-28

Abstract

BACKGROUND

Adenocarcinoma of the small bowel is rare in

comparison with other gastrointestinal malignancies but its incidence is rising. The non-specific symptoms with which they present often pose a high rate of missed diagnosis and misdiagnosis. It is of great significance to explore the clinical characteristics of small bowel adenocarcinoma in order to improve its early diagnosis and prognosis.

AIM

To analyze the clinical characteristic of primary small bowel adenocarcinoma, in order to improve its early diagnosis and prognosis.

METHODS

From January 2012 to September 2017, 98 patients with pathologically diagnosed primary small bowel adenocarcinoma at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively enrolled.

RESULTS

There were 58, 29, and 11 cases of adenocarcinoma in the duodenum, jejunum, and ileum, respectively. The common clinical manifestations included abdominal pain (47 cases), jaundice (31 cases), intestinal obstruction (25 cases), and gastrointestinal bleeding (7 cases). The examination methods included digestive tract angiography, CT, endoscopy and so on. Preoperative misdiagnosis occurred in 35 (35.7%) cases. Univariate analysis showed that misdiagnosis was related to tumor location, growth pattern, and tumor size ($P < 0.05$). Ninety-six patients underwent surgical treatment.

CONCLUSION

The preoperative misdiagnosis rate of primary small bowel adenocarcinoma is high due to the absence of specific clinical manifestations. The main therapy is still surgery.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary small bowel adenocarcinoma; Small bowel adenocarcinoma; Clinical characteristics

Lu YM, Cheng P, Zhang LL. Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 282-286

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/282.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.282>

摘要

背景

小肠腺癌是消化系统少见病,但近年来发病率呈上升趋势。因其临床表现无明显特异性,漏诊及误诊率仍较高。深入探讨该病的临床特点及诊治对提高早期确诊率、改善预后具有重要意义。

目的

探讨原发性小肠腺癌的临床特点,以提高其早期诊断率,改善预后。

方法

回顾性分析郑州大学第一附属医院2012-01/2017-09收治的98例经组织病理证实为原发性小肠腺癌患者的病例资料。

结果

肿瘤位于十二指肠58例,空肠29例,回肠11例。主要临床症状包括腹痛47例,黄疸31例,肠梗阻25例,消化道出血7例。检查方法有消化道造影、CT、内镜等。误诊35例,误诊率为35.7%。单因素分析提示误诊与肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小有关($P<0.05$)。96例行手术治疗。

结论

原发性小肠腺癌无特异性表现,临床误诊率较高,手术切除是主要治疗方法。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性小肠腺癌; 小肠腺癌; 临床特点

核心提要: 原发性小肠腺癌临床表现无特异性,早期诊断困难,CT、内镜等方法检出率较高,肿瘤位于空回肠、呈溃疡型生长、体积较小者更易误诊,手术仍是主要的治疗方法。

鲁亚明, 程鹏, 张玲利. 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(4): 282-286

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/282.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.282>

0 引言

小肠占全消化道黏膜表面的90%,但仅有2%的恶性肿瘤发生^[1],其病理类型复杂多样,腺癌约占40%^[2],按其生长部位可分为十二指肠腺癌、空肠腺癌和回肠腺癌。由于其隐匿、非特异的临床症状以及缺少特异的检查方法,导致临床上小肠腺癌的早期诊断率低、误诊率较高,诊断时常处于晚期。与其他胃肠道恶性肿瘤相比(如胃癌、结肠癌),关于小肠腺癌的临床病理特点及标准治疗方法的相关文献较少。本研究拟回顾性分析98例原发性小肠腺癌患者的病例资料,旨在探讨小肠腺癌的临床特点,以期提高临床工作对小肠腺癌的认识和诊断,减少误诊,改善预后。

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学第一附属医院2012-01/2017-09收治的98例原发性小肠腺癌患者,所有纳入患者均通过内镜活检组织检查或手术标本病理结果确诊,98例腺癌均为单发。

1.2 方法 回顾性分析98例原发性小肠腺癌患者的病例资料,包括性别、起病年龄、发病病程、临床症状、检查方式、肿瘤部位、肿瘤分期、治疗方式等。

统计学处理 采用SPSS 21.0处理数据,计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述,使用 t 检验比较不同组之间的连续变量,计数资料以例数(百分比)的形式进行表示,使用 χ^2 检验或Fisher精确检验比较不同组之间的非连续变量。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征 98例原发性小肠腺癌患者男52例,女46例,男女比为1.13:1,发病年龄24-85岁,平均年龄56.1岁 ± 12.7 岁,发病病程3d-4年,平均病程3.4 mo。主要的临床症状有腹痛47例,黄疸31例,不同程度肠梗阻25例,消化道出血7例,余症状有纳差、消瘦9例,发热7例,腹胀7例,腹部肿块2例,腹泻1例,肠穿孔1例。

2.2 检查结果 主要的检查方式有超声、消化道造影、CT、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)及内镜等。超声通常将肿瘤呈现为实性低回声,检出率21.7%;消化道造影表现为肠道充盈缺损、管壁狭窄僵硬,检出率37.1%;CT和MRCP表现局部占位性病变,增强CT上表现为病灶的不均匀强化,检出率分别为CT 73.3%和MRCP 50.0%;肿瘤在内镜下多表现管腔狭窄、结节样隆起或新生物形成,检出率76.1%(表1)。

2.3 肿瘤分期及治疗预后 十二指肠腺癌58例(59.2%),空肠腺癌29例(29.6%),回肠腺癌11例(11.2%)。依据美国

表 1 原发性小肠腺癌的影像学特征

检查方法	检查(n)	检出n(%)
超声	60	13 (21.7)
消化道造影	35	13 (37.1)
MRCP	20	10 (50.0)
CT	90	66 (73.3)
内窥镜	46	35 (76.1)

癌症联合委员会指南中TNM分期, I 期12例(12.2%), II 期27例(27.6%), III期46例(46.9%), IV期13例(13.3%). 96例行手术治疗, 其中48例行胰十二指肠切除术, 6例行十二指肠部分切除术, 32例行小肠部分切除术, 10例行姑息性手术(单纯肿物切除、胃空肠吻合术、肠肠吻合术等), 余2例因广泛转移、营养状况等原因未接受手术. 98例患者均行电话或病例资料随访至2018-09, 随访时间2-75 mo, 中位生存时间为29.0 mo, 死亡47例, 其中 I 期3例, II 期10例, III期23例, IV期11例.

2.4 误诊分布特点 98例患者术前确诊63例, 误诊35例, 男女误诊比例为1.06:1, 空回肠误诊率较高($P = 0.046$, 表2). 误诊疾病有肠梗阻12例, 胆胰腺疾病11例, 十二指肠腺瘤4例, 小肠淋巴瘤2例, 肠系膜上动脉压迫综合征、小肠溃疡、小肠血管瘤、泌尿系肿瘤、妇科肿瘤、腹腔转移瘤各1例等.

3 讨论

原发性小肠腺癌是源于小肠的恶性上皮性肿瘤, 是消化道恶性肿瘤中的少见病, 多发生于十二指肠, 其次为空肠、回肠^[3]. 有研究表明小肠腺癌常在50-60岁被诊断, 且在男性中更为普遍^[4], 本组病例发病中位年龄为58岁, 男性患者占总人数的53.1%, 较多于女性患者. 目前由于其罕见性, 小肠腺癌的发病机制尚未得到充分研究, 并且免疫表型和分子机制尚未最终确定, 导致诊断方法和治疗方面存在挑战.

小肠腺癌早期可无明显症状, 中晚期症状呈多样性, 且症状及体征与消化系统常见病、多发病表现类似, 无明显特异性^[5], 常表现为腹痛、黄疸、肠梗阻、消化道出血等. 小肠腺癌腹痛部位不固定, 一般为慢性疼痛, 常于餐后加重, 考虑与小肠盘曲腹部、活动度较大、饮食后肠道蠕动加快有关; 黄疸多见于十二指肠腺癌, 本组十二指肠腺癌患者约53.5%出现黄疸, 常为肿瘤压迫胆总管或十二指肠乳头引起的阻塞性黄疸; 患者可出现不同程度肠梗阻, 常见于空回肠, 与肿瘤腔内生长或浸润肠壁导致局部肠壁僵硬、狭窄、蠕动减慢有关, 常伴有呕吐、腹胀, 呕吐物为胃内容物, 或带有胆汁; 另可有肿瘤表面血管糜烂、破溃、刺激肠壁神经

丛蠕动加快而出现消化道出血、腹泻等. 检查方法中腹部超声和消化道造影因其操作简便是在临床上常用的诊断方法, 但由于小肠重叠、肠内容物影响及不规则肠蠕动, 导致阳性率较低, 敏感性差^[1,6], 本组病例中诊断符合率分别为21.7%和37.1%; MRCP检查可清晰显示胆道系统的形态结构, 常用于诊断十二指肠腺癌; CT包括普通CT和多层螺旋CT, 普通CT有助于判断肿瘤部位、大小, 但对肿瘤分期难以进行准确评估, 多螺旋CT对早期的小肠肿瘤有很好的诊断敏感性(85%-95%)和特异性(90%-96%), 并可准确进行病灶定位以及评估病变与毗邻血管、淋巴结之间的关系^[7]; 传统的胃肠镜由于其可视范围的局限, 仅对十二指肠腺癌有一定的诊断价值, 小肠镜可直视全小肠并对肿块进行活检, 是较为理想的检查方法, 本研究中CT及内窥镜检查诊断阳性率较高. 因此, 对于任何非特异性腹痛或无法解释的贫血都应引起对小肠肿瘤的怀疑, 当粪便中检测到隐血时, 即使胃肠镜检查没有发现异常, 也应怀疑小肠病变, 对于阻塞性黄疸除考虑胰腺、胆道疾病外仍需警惕有无十二指肠肿瘤可能. 对疑为本病者应首选CT、内窥镜等检查, 经上述多项检查仍不能明确诊断者可行剖腹探查手术病理确诊.

由于腹腔内容物多、小肠与腹腔脏器重叠, 病变易分界不清, 小肠肿瘤可误诊为胆胰、妇科肿瘤等, 误诊病例中31.4%误诊为胆胰疾病, 8.6%误诊为其他腹腔脏器肿瘤. 本研究单因素分析显示小肠腺癌患者的肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小等因素与其误诊相关($P<0.05$). 不同的肿瘤部位误诊率不同, 空、回肠腺癌的误诊率较高, 可能与空回肠活动性大、位置不固定, 与多脏器重叠, 且普通胃肠镜不能观察到其结构有关. 因呈溃疡型生长的小肠腺癌出现临床症状时间晚于隆起型、狭窄型, 其误诊率较高(61.1%, 11/18). 本研究显示肿瘤直径越小误诊率越高, 可能由于肿瘤体积较小时多无明显症状, 常易忽略, 随着疾病进展, 瘤体不断增大, 出现肿瘤压迫、梗阻及出血症状后多考虑本病可能.

小肠腺癌患者就诊时多已有淋巴结转移, 处于肿瘤中晚期, 预后差, 本组病例60.2%患者处于III期、IV

表 2 影响原发性小肠腺癌误诊的单因素分析

	确诊(<i>n</i> = 63)	误诊(<i>n</i> = 35)	<i>P</i> 值
男	34	18	0.809
年龄(岁)	57.5 ± 11.9	53.6 ± 13.6	0.139
肿瘤部位			0.046
十二指肠	43	15	
空肠	14	15	
回肠	6	5	
临床症状			
腹痛	26	21	0.075
黄疸	22	9	0.348
肠梗阻	16	9	0.972
消化道出血	5	2	0.514
生长方式			0.023
隆起型	28	19	
狭窄型	20	5	
溃疡型	7	11	
分化程度			0.805
低分化	16	11	
中分化	37	22	
高分化	2	2	
肿瘤大小(cm)			0.034
< 3	20	22	
3-5	25	11	
> 5	10	2	
是否转移			0.975
是	38	21	

期. 其原因一方面由于小肠腺癌起病隐匿, 常规腹部超声、胃肠镜很有可能漏诊或误诊; 另一方面由于小肠黏膜下有丰富淋巴结组织, 病灶早期易于通过淋巴结转移^[8]. 小肠腺癌的治疗方法仍以手术切除为主, 根据肿瘤部位、侵及范围及与周围脏器关系而采用相应术式. 根治性手术包括受累肠管、肠系膜以及区域淋巴结组织清扫, 若肿瘤侵犯范围广, 可行短路手术以解除梗阻. 本研究96例手术治疗患者中50.0%行胰十二指肠切除术, 39.6%行小肠部分切除术, 余10.4%行姑息性手术以减轻临床症状. 目前在临床工作中, 小肠腺癌化疗方案主要是参考结直肠癌以氟尿嘧啶为主的化疗方案, 但疗效尚不明确^[9,10], 也有国外研究证明化疗联合分子靶向药物贝伐单抗治疗对小肠腺癌有一定的疗效^[11], 但仍需大样本研究. 小肠腺癌预后不良, 据报道^[12]总体5年生存率小于30%, 而肿瘤分期是影响小肠腺癌预后的最重要因素^[13], 分期越晚, 生存状况越差, 本研究中Ⅰ、Ⅱ期患者总死亡率33.3%, Ⅲ、Ⅳ期患者总死亡率57.6%, 明显高于前者.

总之, 小肠腺癌的发病率低, 临床表现及检查方法

均无明显特异性, 诊断困难, 易误诊, 延误治疗时机. 对于可疑小肠腺癌者, 应及时行CT、内镜或手术病理检查, 以便早期诊断, 早期治疗, 提高预后生存率.

文章亮点

实验背景

小肠腺癌是消化系统少见病, 但近年来发病率呈上升趋势. 因其临床表现无明显特异性, 漏诊及误诊率仍较高. 深入探讨该病的临床特点及诊治对提高早期确诊率、改善预后具有重要意义.

实验动机

总结小肠腺癌的临床特征、误诊的相关影响因素, 以期提高临床诊断率, 改善疾病预后.

实验目标

归纳描述小肠腺癌的临床特征, 分析其误诊因素及结果, 提高临床对疾病的认知, 提高诊断率, 达到早治疗, 改善预后.

实验方法

回顾性分析小肠腺癌患者的病例资料, 包括年龄、性别构成比、病程、临床症状、检查方式、肿瘤病理特征等, 根据术前诊断的确诊与否分析相关误诊因素。

实验结果

本文归纳总结了小肠腺癌的主要临床特征, 其临床症状无特异性, 以CT、内窥镜检出率较高, 肿瘤部位、生长方式、肿瘤大小影响其确诊, 对不明原因腹痛、黄疸、消化道出血患者及时性CT、内窥镜检查, 必要时手术明确诊断, 减少误诊率, 及早治疗。

实验结论

归纳了小肠腺癌常见临床症状, 进一步论证了其临床症状无特异性, 提出了不明原因腹痛、消化道出血、梗阻性黄疸等症状需警惕有无小肠腺癌发生可能。通过比较常见检查方式, 提出了CT、内窥镜检查检出率较高, 应为首选。明确空回肠腺癌、溃疡型肿瘤、肿瘤直径越小越易误诊。通过本研究, 对小肠腺癌的临床特征有进一步的认知, 对临床工作中减少误诊率、提高早期诊断有一定的指导意义。

展望前景

手术是治疗小肠腺癌的主要方法, 但关于其新辅助化疗及化疗药物选择仍有争论, 需要大量临床疗效观察, 有待于进一步探讨。

4 参考文献

- 1 赵志勋, 关旭, 陈瑛, 王锡山. 原发性小肠恶性肿瘤诊疗进展. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 117-120 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.029]
- 2 Aparicio T, Zaanen A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 97-104 [PMID: 23796552 DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.013]

- 3 Ma JLG, Strauss PN. The elusive small bowel adenocarcinoma in the terminal ileum-A case report. *Int J Surg Case Rep* 2018; 47: 97-99 [PMID: 29754035 DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.04.021]
- 4 Zhang S, Yuan W, Zhang J, Chen Y, Zheng C, Ma J, Jiang Q, Zhao Y, Xu Q, Wang C. Clinicopathological features, surgical treatments, and survival outcomes of patients with small bowel adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7713 [PMID: 28767610 DOI: 10.1097/MD.00000000000007713]
- 5 Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas—existing evidence and evolving paradigms. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 534-544 [PMID: 23897080 DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.132]
- 6 李开春, 杜杰, 程诗宇, 李进. 小肠腺癌诊治进展. 中国肿瘤临床 2016; 43: 585-588 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.13.363]
- 7 王刚, 李志明, 于澜, 周晓明, 赵蕊蕊. 256层螺旋CT小肠造影扫描技术在小肠疾病诊断中的临床应用价值. 中国现代医生 2017; 36: 183-185 [DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.15.183]
- 8 李亮, 隋梁, 刘铮. 原发性小肠腺癌临床诊治和病理特征分析. 消化肿瘤杂志(电子版) 2017; 9: 112-115 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2017.02.008]
- 9 Makino S, Takahashi H, Haraguchi N, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, Ikenaga M, Murata K, Yamamoto H, Doki Y, Mori M, Mizushima T. A Single Institutional Analysis of Systemic Therapy for Unresectable or Recurrent Small Bowel Adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 1495-1500 [PMID: 28314324 DOI: 10.21873/anticancer.11476]
- 10 de Bree E, Rovers KP, Stamatiou D, Souglakos J, Michelakis D, de Hingh IH. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2018; 57: 712-722 [PMID: 29381126 DOI: 10.1080/0284186X.2018.1433321]
- 11 Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, Mitsugi K, Makiyama C, Makiyama A, Uchino K, Shirakawa T, Shibata Y, Shinohara Y, Inadomi K, Tsuchihashi K, Arita S, Ariyama H, Esaki T, Akashi K, Baba E. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 333-342 [PMID: 28653251 DOI: 10.1007/s00280-017-3371-0]
- 12 Chaiyasate K, Jain AK, Cheung LY, Jacobs MJ, Mittal VK. Prognostic factors in primary adenocarcinoma of the small intestine: 13-year single institution experience. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 12 [PMID: 18237404 DOI: 10.1186/1477-7819-6-12]
- 13 Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg* 2010; 199: 797-803 [PMID: 20609724 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.037]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



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, 半月刊, 每月8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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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》要求所有署名人名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350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 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 英文摘要包括背景、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

