

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

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 5 月 28 日 第 27 卷 第 10 期 (Volume 27 Number 10)



10/2019

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

- 605 中医脾胃病的特征肠道菌群在中医诊疗中的作用
何云山, 惠华英, 谭周进

基础研究

- 611 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究
孙洁, 包静瑶, 陈浩祯, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢

临床研究

- 618 残胃癌和原发性胃癌临床病理特点与生存状况的比较
朱晓宇, 朱飞, 徐朝晖, 赵亮亮
- 624 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析
韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃
- 632 患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响
施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟

文献综述

- 637 中医药防治胃癌研究进展
许婉, 刘宁宁, 朱梅萍, 孙明瑜
- 643 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展
李建基, 杨哲, 黄赞松
- 651 经动脉化疗栓塞术对肝癌乙型肝炎病毒再激活的影响及抗病毒药物的治疗作用
周倩, 周晓晴, 张涛

临床实践

- 656 TACE联合索拉非尼治疗后原发性肝细胞癌的血流灌注变化
梅桂丽, 葛业红, 陈杰

病例报告

- 661 胆囊十二指肠瘘继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克: 病例报告
曹友红, 徐冬, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊

消 息

- 610 《世界华人消化杂志》栏目设置
636 《世界华人消化杂志》参考文献要求
642 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
655 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

吴巧凤, 女, 41岁, 博士, 研究员, 博士生导师, 四川省中医药管理局学术和技术带头人, 霍英东青年教师基金及四川省科技青年奖获得者. 主要采用代谢组学、生态学、分子生物学等多种宏观与微观相结合的方法对胃肠道疾病的代谢免疫机制以及传统中医学的干预作用进行研究. 先后主持国家自然科学基金3项, 参与完成国家973计划课题等近20余项. 公开发表学术论文多篇, 编写出版教材、专著6部. 获得四川省科技进步二等奖、国家科技进步二等奖各1项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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 2019-05-28

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 10 May 28, 2019

EDITORIAL

- 605 Role of intestinal flora characteristics in traditional Chinese medicine-based diagnosis and treatment of spleen and stomach diseases

He YS, Hui HY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 611 Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

Sun J, Bao JY, Chen HY, Chen HN, Cui BX, Wang HH

CLINICAL RESEARCH

- 618 Comparison of clinicopathological features and survival status between patients with residual and primary gastric cancer

Zhu XY, Zhu F, Xu ZH, Zhao LL

- 624 Clinical features of acute pancreatitis in people of different age groups: A retrospective analysis

Wei HF, Tang GD, Liang ZH, Qin MB, Yang HY, Wu Q, Tang YF, Zhang QY, Xu MT

- 632 Impact of patient education on bowel preparation quality before water-aided colonoscopy

Shi H, Chen SY, Huang H, Huang R, Jiang Y, Huang JY, Lin J

REVIEW

- 637 Progress in prevention and treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine

Xu W, Liu NN, Zhu MP, Sun MY

- 643 Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma

Li JJ, Yang Z, Huang ZS

- 651 Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization and therapeutic effect of antiviral drugs

Zhou Q, Zhou XQ, Zhang T

CLINICAL PRACTICE

- 656 Blood perfusion changes after transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma

Mei GL, Hao YH, Chen J

CASE REPORT

- 661 Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula with gallbladder pseudoaneurysm: A case report

Cao YH, Xu D, Ling TS, Xing YM, Ding S, Gu L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 10 May 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiaofeng Wu, Professor, Cheng du University of Traditional Chinese Medicine, Shi'er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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 May 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.

中医脾胃病的特征肠道菌群在中医诊疗中的作用

何云山, 惠华英, 谭周进

何云山, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学微生物教研室 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生物生态学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由何云山与惠华英完成; 谭周进审校.

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学微生物教研室. tanzhijin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2019-02-28

修回日期: 2019-03-20

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-05-28

Role of intestinal flora characteristics in traditional Chinese medicine-based diagnosis and treatment of spleen and stomach diseases

Yun-Shan He, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yun-Shan He, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Department of Microbiology, Hunan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

Received: 2019-02-28

Revised: 2019-03-20

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-05-28

Abstract

Abnormal rise and fall of spleen and stomach Qi will lead to a series of spleen and stomach diseases. Spleen-deficiency syndrome and damp-heat syndrome are important traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of spleen-stomach diseases, and they also correlate with imbalance of intestinal flora. Given the correlation between spleen and stomach diseases and intestinal flora, this paper discusses the changes of intestinal flora in common spleen and stomach diseases by reviewing the relevant literature, in order to demonstrate the role of intestinal flora in the diagnosis and treatment of TCM syndromes and promote the objectification of TCM syndromes.

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

Key Words: Intestinal flora; Objectification of traditional Chinese medicine; Spleen-stomach disease; Spleen deficiency; Damp-heat syndrome

He YS, Hui HY, Tan ZJ. Role of intestinal flora characteristics in traditional Chinese medicine-based diagnosis and treatment of spleen and stomach diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 605-610

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i10.605>

摘要

脾胃是人体升降的枢纽, 升降失常会导致一系列脾胃疾病的产生. 脾虚证、湿热证是脾胃病重要的中医(traditional chinese medicine, TCM)证候, 而脾虚、湿热与肠道菌群的失衡有着相关性. 因此本文以脾胃病与肠道菌群的相关性为切入点, 通过大量的文献寻找肠道菌群在常见脾胃病中的变化, 旨在论证

肠道菌群在TCM证型诊治中的作用, 促进TCM证型的客观化。

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

关键词: 肠道微生态; 中医客观化; 脾胃病; 脾虚证; 湿热证

核心提要: 脾胃升降失常是许多胃肠道疾病的发病病机。人体胃肠道栖息着大量的微生物, 与脾胃病的发生亦有很强的相关性。以脾胃病与肠道菌群关系为切入点, 结合中医(traditional chinese medicine, TCM)理论知识, 揭示菌-病-证的相关性, 对促进TCM客观化具有重要的意义。

何云山, 惠华英, 谭周进. 中医脾胃病的特征肠道菌群在中医诊疗中的作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(10): 605-610

URL: <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v27/i10/605.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.605>

0 引言

脾胃归为后天之本, 气血生化之源, 主受纳、腐熟、运化水谷^[1]。脾胃互为表里, 《景岳全书·饮食门》中记载: “胃司受纳, 脾司运化, 一纳一运, 化生精气”。因此, 脾胃病机为脾胃升降异常, 即脾气当升而不升, 胃气当降而不降。脾虚证、湿热证是脾胃病常见的两大中医(traditional chinese medicine, TCM)证型, 与许多胃肠道疾病的发生有着密切的联系, 如泄泻、炎症性肠炎、肠易激综合征等。脾胃病在临床体征、病因方面都有着独特的治疗特性^[2], 因此对肠胃病的治疗应从疾病的整体出发, 辨证施治, 充分达到“理、法、方、药”等完整性、系统性。

肠道微生物是指人体消化道系统中栖息的微生物总称, 按照对人体的作用可大致分为3类: 共生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)、条件致病菌(如肠杆菌、肠球菌)以及病原菌(如变形杆菌、金黄色葡萄球菌)。肠道微生物对人体有着不容质疑的作用, 被誉为“人类的第二基因组^[3]”、“人体最大的分泌的分泌器官^[4]”、“超级生物体”等, 在维持人类健康方面扮演着不可或缺的角色。许多疾病的发生发展都是因为肠道微生态的平衡遭到了破坏^[5], 如肥胖、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、功能性胃肠病、代谢综合征、肝硬化等疾病患者体内的肠道菌群均处于失衡状态。而许多疾病的治疗都是通过促进肠道微生态平衡而进行的, 药物(抗生素)及益生菌、益生元等在对肠道微生态平衡的恢复方面具有重要的调节作用^[5]。

1 肠道菌群与TCM脾胃病证型

TCM整体观念与现代微生物学的生物与环境统一论、阴阳学说与微生物学的平衡与失调论、调整阴阳扶正祛邪理论与微生态调节论的都有相通之处。TCM药理学在理、法、方、药的整个理论体系中涉及了大量微生物学的内容, 特别是天人相应、正邪交争、阴阳失调及气机失常等理论, 都包含着微生态的内容和机制^[6]。“证”是辨证论治的中心环节^[7], 是疾病病理变化的本质所在, 肠道菌群作为人体免疫的重要部分因“证”的改变而受到影响, 并进而显示出特殊的菌群失调规律。大量的研究表明肠道微生态与脾虚证、湿热证关系密切^[8,9], 而脾虚、湿热等TCM证候与TCM脾胃病关系密切。探讨肠道微生态紊乱与TCM证型之间的对应关系, 能给传统的“证”以客观的、微观的、动态的微生物学新内涵, 为辨证提供客观化、规范化的新指标^[7]。

1.1 肠道菌群与脾虚证 脾虚证患者会出现纳差、便溏、腹泻、消瘦等症状^[10], 机体各脏器间的平衡遭到破坏进而导致菌群失调, 而肠道菌群失调又可加重脾虚症状。研究发现脾虚泄泻患者粪便中双歧杆菌明显减少, 经健脾治疗后粪便中双歧杆菌数量明显增加。动物实验显示采用大黄煎汁制备的脾虚小鼠模型亦存在显著的微生态失调, 肠道乳酸杆菌和双歧杆菌均有不同程度的下降^[11], 采用参苓白术散可改善大黄水煎液所致脾虚小鼠肠道菌群的失调情况^[12]。同时四君子汤及理中汤^[13]等健脾方剂亦可增加肠道菌群的多样性及益生菌数量。

1.2 肠道菌群与湿热证 湿热证是指湿热之邪蕴结体内, 脏腑经络运行受阻, 以出现全身湿热症状为主的一种证型, 是TCM辨证体系中的重要证型之一, 在脏腑病变中占有重要地位。湿为阴邪, 具有重浊、黏滞、趋下特性, 易损伤阳气, 阻遏气机; 热为阳邪, 燔灼迫急, 易伤津耗气。研究发现湿热证与肠道微生物紧密相关, 王婷等^[14]人通过模拟外湿热环境建立温病湿热证小鼠模型, 发现大肠杆菌属、肠球菌属、梭菌属等条件致病菌过度增长, 而双歧杆菌属、乳杆菌属等益生菌的含量受湿热发病机制的影响出现含量表达的差异, 另一项研究亦有与此类似的发现^[15]。清热利湿中药可以通过抑制胃肠道的有害菌群的增长、调节菌群结构来发挥治疗作用^[16]。

2 常见类型脾胃病的特征肠道菌群

2.1 IBD患者的特征肠道菌群 IBD在脾胃病中属于“腹痛”、“泄泻”、“肠癖”、“痢疾”等范畴^[17], 主要包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 多与先天禀赋不足、脾胃虚弱、

饮食不节、内伤脾胃、情志内伤、肝脾失调等有关^[18]。2010年中华医学会脾胃病分会^[19]提出了IBD的TCM证候分类: 大肠湿热证、寒热错杂证、脾虚湿蕴证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证。近年来IBD的发病率和患病率在世界范围内呈持续上升趋势^[20], 其发病机制可能与遗传易感基因、免疫、肠道微生态、环境、饮食等多因素有关^[21]。其中肠道微生物在揭示IBD的发病机制过程中扮演着重要的角色, 随着宏基因组检测、蛋白组学、代谢组学及分子生物学技术的进展, 越来越多的研究表明UC、CD与肠道菌群失调有关^[22]。这是因为: (1) 无菌动物不会出现肠道炎症^[23]; (2) IBD时肠道微生物群落多样性显著降低^[24]; (3) 使用益生菌、益生元及合生素可以起到治疗IBD的作用^[25]。有研究显示IBD患者肠道内柔嫩梭菌会显著减少^[20], 而柔嫩梭菌梭菌是产生丁酸盐的一种重要梭菌^[26]。丁酸盐是短链脂肪酸的重要一员, 同时丁酸盐是结肠上皮最好的氧化底物, 占结肠细胞氧耗量的80%, 能降低环氧合酶、过氧化物酶的表达, 减轻炎症反应^[27], 抑制组蛋白去乙酰化及核因子NF- κ B活化, 保护肠黏膜屏障。因此可将柔嫩梭菌作为IBD的特征菌, 辅助IBD的诊断。急性IBD患者肠道内柔嫩梭菌、梭菌、双歧杆菌、梭杆菌显著降低, 而拟杆菌的数量显著升高, 这些菌群的变化可用于UC的分型^[28](表1^[29-38])。

2.2 功能性胃肠道疾病患者的特征肠道菌群 临床上常见的功能性胃肠道疾病主要包括腹泻、便秘和肠易激综合征, 属于脾胃病中“痞满”、“胃脘痛”、“腹痛”、“泄泻”、“便秘”等范畴, 以肝郁脾虚、脾虚湿阻、脾胃虚弱及肝胃不和4个证型最为常见^[39], 对患者的身体健康和生活质量造成巨大的影响, 甚至对幼儿的正常身体发育造成重大的威胁^[40]。功能性胃肠道疾病与肠道菌群失衡有关, 当肠道菌群发生紊乱时, 致病菌及其释放的内毒素增加会使肠黏膜生物学屏障受到损伤, 致病菌及其抗原释放多种活性物质易使患者出现腹泻、便秘和肠易激综合征等胃肠道疾病。从表2中常见类型的胃肠道病患者肠道菌群变化。我们不难看出无论是腹泻还是便秘亦或是肠易激综合征患者的肠道菌群均是有益菌减少而有害菌增加, 但各种疾病增加或减少的菌群种类并不一样。例如大肠埃希菌的增加是导致腹泻的主要病因, 而肠杆菌、脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌的增加则是肠易激综合征发生的主要病因。肠道菌群失衡与腹泻、便秘以及肠易激综合征的发生机制可能为: (1) 菌群失衡与肠黏膜屏障受损^[41]; (2) 菌群失衡与肠黏膜免疫异常; (3) 菌群失衡与产气增加和肠道动力紊乱^[42]。临床上常用中药或者微生态制剂(益生菌、益生元和合生素)来治疗腹泻、便秘和肠易激综合征等胃肠道疾病^[43,44], 无论是中药还是微生态制剂在腹泻、便秘和

肠易激综合征等肠道疾病得到改善的同时, 肠道菌群的紊乱亦得到调节, 充分论证肠道微生态失衡与胃肠道疾病关系十分密切(表2^[45-60])。

2.3 慢性胃炎患者的特征肠道菌群 慢性胃炎泛指不同病因所致的慢性胃黏膜炎性病变, 属于临床常见病, 发生率居于脾胃病之首。多与劳倦太过、饮食不节、先天禀赋不足、情志不畅等病因有关, 属于脾胃病中“胃脘痛”、“痞满”、“嘈杂”等范畴^[61]。慢性胃炎与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染有关^[62], 许多研究表明*H. pylori*感染对胃肠道菌群的多样性有着重要的影响, 其中有部分学者认为*H. pylori*感染可以增加胃内菌群的多样性^[63], 而有些学者反之^[64]。例如, 萎缩性胃炎病人较健康对照组链球菌属升高, 普氏菌属数量下降^[65]; 通过采用高通量测序平台, 对慢性胃炎肠上皮以及胃癌病人胃黏膜菌群构成、多样性以及丰度进行分析, 发现胃癌组bacilli纲、链球菌科数量明显增加, 胃癌组菌群密度及多样性增加, 而螺旋菌科数量下降^[66]。总之*H. pylori*感染会导致胃内原有菌群的失衡, 而胃内菌群失衡又会刺激炎症的产生、增加细胞增殖及一些代谢物的产生等, 导致胃炎甚至是胃癌的发生。例如硝酸盐能在某些细菌的催化下转化为亚硝酸盐^[67], 亚硝酸盐是一种强致癌剂, 容易导致胃癌的发生。

3 肠道菌群在TCM诊疗中的作用

辨证论治是TCM理论的核心内容, 不同的TCM证型中肠道菌群会有略微的改变, 因此肠道菌群可以辅助TCM的证型诊断。但目前关于具体的肠道菌群在TCM证型的变化中的文献还比较少, 而且所做的工作量特别大, 但这为广大的肠道微生态工作者以及TCM临床工作指明方向。例如李舒等^[68]人对不同证候的UC患者的肠道菌群进行了结构性差异研究, 该研究显示湿热内蕴证患者肠道内变形杆菌门中的嗜血杆菌显著高于脾虚湿证和脾胃气虚证患者。另一项研究显示UC中脾胃湿热证病人的粪便中双歧杆菌的含量低于脾胃气虚证^[69]。除开脾胃病, 亦有大量的研究显示肠道菌群在不同的TCM证型中有不同的分布。习婧^[70]硕士论文中将痤疮细分为痰湿组和湿热组, 通过16S rDNA高通量测序法对肠道菌群进行定性和定量分析, 结果发现*Melanigenica*在湿热组的丰度较高, 而在痰湿组中几乎接近为0。则对不同证候原发性失眠患者肠道菌群进行差异性研究, 结果显示不同TCM证候原发性失眠患者所具有的优势菌属不一样, 证明了肠道菌群可能影响着不同TCM证候的发生、发展^[71]。因此以脾胃病与肠道菌群的相关性研究为切入点, 应用现代生物学、仪器科学、计算机科学等理论与技术建立TCM证型形成及方

表 1 炎症性肠病患者的特征肠道菌群

升高的肠道菌群		降低的肠道菌群	
克罗恩病	溃疡性结肠炎	克罗恩病	溃疡性结肠炎
大肠杆菌、分支杆菌 ^[29] 、艰难梭菌 ^[30] 、沙门菌属、空肠弯曲菌属、分枝杆菌属、李斯特菌及普通拟杆菌 ^[31]	普通拟杆菌 ^[32] 、肠杆菌科 ^[33] 、空肠弯曲菌 ^[34]	拟杆菌属、真细菌属及乳杆菌属 ^[35] 、拟杆菌门和硬壁菌门 ^[36]	柔嫩梭菌、球形梭菌 ^[37] 、双歧杆菌、乳酸杆菌 ^[33] 、丁酸梭菌 ^[38]

表 2 常见胃肠道疾病的特征菌群

常见的胃肠道疾病	升高的肠道菌群	降低的肠道菌群
腹泻	柯萨奇病毒 ^[45] 、诺瓦克病毒 ^[46] 、埃可病毒 ^[47] 、致泻性大肠埃希菌 ^[48] 、志贺菌 ^[48] 、副溶血性弧菌 ^[49]	乳杆菌、类杆菌、双歧杆菌、肠球菌等 ^[50]
便秘	腐败梭菌 ^[51] 、大肠埃希菌、肠球菌 ^[52] 、甲烷菌 ^[53] 、葡萄球菌 ^[54]	乳酸杆菌 ^[55] 、双歧杆菌 ^[51] 、酪酸梭菌 ^[56] 、草杆菌 ^[57]
肠易激综合征	肠杆菌 ^[58] 、脆弱拟杆菌、产气荚膜梭菌 ^[59]	双歧杆菌 ^[58] 、乳杆菌属、拟球梭菌属 ^[60]

剂干预的肠道特征菌群图谱，建立TCM证型诊疗客观化的肠道菌群技术体系，有望揭示TCM证型形成及方剂干预的机制，促进TCM药现代化发展及临床推广应用。

中药具有多成分、多作用靶点的特点，其治疗疾病的作用机制一直是TCM药领域的研究的热点。通过灌胃大黄药汁建立脾胃虚弱证小鼠模型，然后用四君子汤进行治疗，结果显示四君子汤能显著增加小鼠肠道内的乳酸杆菌和双歧杆菌的数量^[72]，发现四君子汤在恢复肠道菌群失衡的同时对肠道黏膜的恢复也有一定的促进作用。江月斐等^[73]用清热化湿复方治疗21例脾胃湿热证的患者，发现患者的肠杆菌及肠球菌数量有所下降，双歧杆菌、乳杆菌及消化球菌明显上升。李丹丹等^[74]用四磨汤对脾虚便秘型小鼠进行治疗，结果显示四磨汤对于双歧杆菌的增殖有一定的促进作用，而对大肠埃希菌较明显的抑制作用。除了中药方面，其他一些TCM治疗中常用的外加刺激因素亦对肠道微生态有着调节作用。有研究显示运用针灸对单纯性肥胖患者进行治疗后，发现针灸对肠球菌及类杆菌数量有着明显的调节作用。在对UC大鼠的相关穴位进行电针刺激，发现电针能明显改善模型大鼠肠道菌群多样性以及有益菌群的含量。因此肠道菌群可能是健脾、清热化湿等中药复方的重要作用靶点，但其具体机制还有待于进一步研究^[50]。

4 参考文献

1 毛正辉. 浅析中医对脾胃病的认识及辨证施治的原则. 临床医药文献电子杂志 2018; 5: 62 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.62.063]
2 姚登程. 中医疗法在脾胃病治疗中的应用. 科技风 2017; 3 [DOI: 10.19392/j.cnki.1671-7341.201703230]
3 Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human

microbiome. *Genome Med* 2016; 8: 51 [PMID: 27122046 DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y]
4 Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 2014; 28: 1221-1238 [PMID: 24892638 DOI: 10.1210/me.2014-1108]
5 Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336: 1262-1267 [PMID: 22674330 DOI: 10.1126/science.1223813]
6 刘又嘉, 贺璐, 龙承星, 谭周进, 袁振仪. 中医阴阳平衡与微生态平衡契合性探析. 中国中医药信息杂志 2017; 24: 5-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.04.002]
7 吴佳佳, 李晓娟, 陈家旭. 肠道微生态与中医证候的相关性研究概况. 中医杂志 2018; 59: 1247-1251 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.14.019]
8 程成, 张军峰, 史丽云. 湿热证与肠道微生态. 南京中医药大学学报 2018; 34: 210-213 [DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0210]
9 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态. 世界华人消化杂志 2012; 20: 3287-3291 [DOI: 10.11569/wcjd.v20.i34.3287]
10 张晓明. 温肾健脾法治疗肠道菌群失调性腹泻临床体会. 内蒙古中医药 2016; 35: 119-120 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2016.17.112]
11 李秋明, 张亚杰, 张大方, 刘佳, 李丽静. 健脾止泻颗粒对脾虚证及抗生素肠道菌群失调模型小鼠的微生态调节作用. 中国中医基础医学杂志 2010; 16: 1119-1120
12 沙薇. 参苓白术散治疗脾虚泄泻经验总结. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 180
13 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 王惠国. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究. 中国微生态学杂志 2008; 2: 159-160 [10.13381/j.cnki.cjm.2008.02.007]
14 王婷, 郑锋玲, 骆欢欢. 岭南温病湿热证小鼠模型的建立及肠道菌群的研究分析. 中华中医药学刊 2017; 35: 1361-1365 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.06.004]
15 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 傅肖岩, 卞兆祥. 腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道菌群的变化. 中国中西医结合杂志 2006; 3: 218-220 [DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2006.03.007]
16 冯新格, 严育忠, 曾艺鹏, 郭亚芳. 葛根芩连汤对2型糖尿病湿热证肠道菌群的影响. 世界中西医结合杂志 2016; 11: 1110-1112 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.160820]
17 罗杏, 唐永祥. 从五脏相关角度探讨炎症性肠病的中医证候及病机. 亚太传统医药 2017; 13: 74-76 [DOI: 10.13935/j.cnki.

- sjzx.160820]
- 18 莫红梅, 祝焕杰, 戴世学, 迟宏罡, 郑学宝. 炎症性肠病肠道微生物与中医证型相关性研究进展. 湖南中医杂志 2018; 5: 202-203 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.05.090]
 - 19 张声生. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895
 - 20 裴玲燕, 柯愈诗, 张纯芳, 付鸾卉, 王琳, 刘伟志, 崔箭. 肠道菌群与炎症性肠病关系的研究进展. 实用医药杂志 2018; 35: 553-557; 561 [DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2018.06.026]
 - 21 王岭玉, 吴瑾. 炎症性肠病发病机制的研究进展. 胃肠病学 2018; 23: 630-633
 - 22 孙铭晟, 逮茂洋. 肠道菌群与炎症性肠病研究进展. 世界最新医学信息文摘 2017; 2: 48-49 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.102.021]
 - 23 Fichera A, McCormack R, Rubin MA, Hurst RD, Michelassi F. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 963-969 [PMID: 15785882 DOI: 10.1007/s10350-004-0906-3]
 - 24 Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
 - 25 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-1633 [PMID: 15168372]
 - 26 蒋曼, 姚萍, 杨涛, 高鸿亮, 王磊, 程永波. 实时荧光定量PCR法研究溃疡性结肠炎患者肠道双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属量的变化. 中国微生态学杂志 2013; 25: 1245-1249; 1254
 - 27 艾静, 王承党. 丁酸盐与炎症性肠病的研究进展. 胃肠病学 2014; 19: 47-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2014.01.011]
 - 28 Yao P, Cui M, Wang H, Gao H, Wang L, Yang T, Cheng Y. Quantitative Analysis of Intestinal Flora of Uyghur and Han Ethnic Chinese Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 9186232 [PMID: 26839545 DOI: 10.1155/2016/9186232]
 - 29 Hultén K, El-Zimaity HM, Karttunen TJ, Almasihrawi A, Schwartz MR, Graham DY, El-Zaatari FA. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Crohn's diseased tissues by in situ hybridization. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1529-1535 [PMID: 11374694 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03751.x]
 - 30 Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 53-68 [PMID: 23320050 DOI: 10.1177/1756283X12454590]
 - 31 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 13: 577-594 [PMID: 18242222 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.11.059]
 - 32 Chiu CC, Ching YH, Wang YC, Liu JY, Li YP, Huang YT, Chuang HL. Monocolonization of germ-free mice with *Bacteroides fragilis* protects against dextran sulfate sodium-induced acute colitis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 675786 [PMID: 24971344 DOI: 10.1155/2014/675786]
 - 33 Hakansson A, Tormo-Badia N, Baridi A, Xu J, Molin G, Hagslätt ML, Karlsson C, Jeppsson B, Cilio CM, Ahrné S. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice. *Clin Exp Med* 2015; 15: 107-120 [PMID: 24414342 DOI: 10.1007/s10238-013-0270-5]
 - 34 Kalischuk LD, Buret AG. A role for *Campylobacter jejuni*-induced enteritis in inflammatory bowel disease? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G1-G9 [PMID: 19875702 DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2009]
 - 35 Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, Timmis KN, Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-693 [PMID: 15082587 DOI: 10.1136/gut.2003.025403]
 - 36 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
 - 37 Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, Roca J, Dore J. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55: 205-211 [PMID: 16188921 DOI: 10.1136/gut.2005.073817]
 - 38 Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, de Copet P, Bourreille A, Segain JP. Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 684-695 [PMID: 19774643 DOI: 10.1002/ibd.21108]
 - 39 翟兴红, 赵荣莱. 功能性胃肠病的中医诊治思路与策略. 实用中医内科杂志 2012; 26: 26-27
 - 40 郭思嘉, 姜东京, 李振岚, 张桥, 张丽. 肠道菌群与常见胃肠道疾病关系及中药与微生态制剂治疗方法的研究进展. 中草药 2018; 49: 4424-4431 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.030]
 - 41 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512-519, e114-e115 [PMID: 19903265 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01427.x]
 - 42 Parkes GC, Rayment NB, Hudspeth BN, Petrovska L, Lomer MC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 31-39 [PMID: 22070725 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x]
 - 43 蒲海波. 参苓白术散治疗小儿秋季腹泻临床疗效观察. 亚太传统医药 2017; 13: 114-115
 - 44 魏志堃. 布拉氏酵母菌治疗新生儿感染性肺炎继发腹泻效果及安全性观察. 现代医学与健康研究电子杂志 2018; 2: 62-63 [DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.01.057]
 - 45 张素兰, 张霞平. 柯萨奇病毒感染临床表现的多样性. 中国医学文摘(儿科学) 2007; 2: 87-89
 - 46 田力, 周娜, 马丽娟. 舰船诺瓦克病毒流行现状及预防控制研究进展. 海军医学杂志 2012; 33: 431-432
 - 47 邱旻, 郑雪燕, 柯雪梅, 周军华, 蒋丽娜, 钟雪珊, 陈少威, 熊益权, 马淑娟, 陈清. 广州和厦门鼠类携带3种致腹泻病毒检测分析. 中国公共卫生 2018; 34: 438-441 [DOI: 10.11847/zgggws1115005]
 - 48 Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 822-880 [PMID: 24092857 DOI: 10.1128/CMR.00022-13]
 - 49 林云, 孙扬明, 罗建勇, 王恒辉. 副溶血性弧菌散发感染危险因素的病例对照研究. 预防医学 2017; 29: 1123-1126 [DOI: 10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2017.11.010]
 - 50 Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 581-587 [PMID: 21892075 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834b8082]

- 51 张旭, 张晓玲, 蔡云清. 南京非便秘与便秘老人肠道菌群生态分布调查. 南京中医药大学学报 2004; 5: 287-288 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-5005.2004.05.011]
- 52 余英. 老年性便秘与肠道菌群失调的相关性及药物干预性研究. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 1133-1135 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.12.022]
- 53 Soares AC, Lederman HM, Fagundes-Neto U, de Moraes MB. Breath methane associated with slow colonic transit time in children with chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 512-515 [PMID: 15942438]
- 54 周景欣, 袁杰利, 迟俐, 张新星. 双歧杆菌低聚果糖制剂对便秘人群肠道菌群的调整作用. 中国微生态学杂志 2006; 5: 399-400 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2006.05.030]
- 55 冯啸波, 苏勇, 姜军, 汪志明, 黄骞, 胡雄辉, 李宁, 朱伟云, 黎介寿. 顽固性便秘患者金陵术前肠道菌群变化的研究. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2012; 6: 403-409 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2012.04.075]
- 56 朱晓慧, 刘佳. 酪酸菌对肠道有益菌的增殖作用和共生关系研究. 中国微生态学杂志 2004; 4: 4-5; 7 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2004.04.001]
- 57 胡乐义, 王巧民, 姜彬言, 王海浪, 宋继中, 叶飞. 肠易激综合征患者肠道菌群的变化及意义. 安徽医科大学学报 2012; 47: 86-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2012.01.024]
- 58 Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802-1805 [PMID: 15188510 DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1802]
- 59 李小萍. 腹泻型肠易激综合征患者肠腔内菌群和肠道粘膜相关菌群的变化及意义. 安徽医科大学 2014
- 60 Malinen E, Rinttilä T, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogus L, Saarela M, Korpela R, Palva A. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373-382 [PMID: 15667495 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40312.x]
- 61 贾梦迪. 慢性萎缩性胃炎不同病理阶段证候、证素分布特点研究. 北京中医药大学 2016
- 62 Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 378-387 [PMID: 24569821 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000065]
- 63 Aebischer T, Fischer A, Walduck A, Schlötelburg C, Lindig M, Schreiber S, Meyer TF, Bereswill S, Göbel UB. Vaccination prevents *Helicobacter pylori*-induced alterations of the gastric flora in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 221-229 [PMID: 16487303 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2005.00024.x]
- 64 Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One* 2008; 3: e2836 [PMID: 18665274 DOI: 10.1371/journal.pone.0002836]
- 65 Sgambato D, Miranda A, Romano L, Romano M. Gut microbiota and gastric disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63: 345-354 [PMID: 28206729 DOI: 10.23736/S1121-421X.17.02380-7]
- 66 Stolen CM, Adourian A, Meyer TE, Stein KM, Solomon SD. Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J Card Fail* 2014; 20: 793-799 [PMID: 25106783 DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.07.018]
- 67 Calmels S, Ohshima H, Henry Y, Bartsch H. Characterization of bacterial cytochrome cd(1)-nitrite reductase as one enzyme responsible for catalysis of nitrosation of secondary amines. *Carcinogenesis* 1996; 17: 533-536 [PMID: 8631140]
- 68 李舒. 溃疡性结肠炎虚实证候分型与肠道菌群结构的差异性研究. 陕西中医药大学 2015
- 69 陈韵如. 溃疡性结肠炎脾胃湿热证的微生态研究. 广州中医药大学 2010
- 70 习婧. 不同中医证型的中重度痤疮和肠道菌群相关性的初步研究. 湖北中医药大学 2018
- 71 骆杰伟, 吴永希, 黄昉萌, 陈炜玮, 朱耀彬, 魏世超, 郑星宇, 杨笑. 不同中医证型原发性失眠患者肠道菌群差异研究. 中国中医药信息杂志 2018; 25: 28-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2018.04.007]
- 72 任光友, 卢素琳. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究. 中成药 2000; 7: 46-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2000.07.020]
- 73 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 傅肖岩, 卞兆祥. 清热化湿复方对腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证肠道微生态影响的初步研究. 福建中医学院学报 2008; 4: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5627.2008.04.001]
- 74 李丹丹, 贺璐, 张雪, 赵先平, 郭纯, 谭周进. 四磨汤口服液对脾虚便秘小鼠肠道细菌多样性的影响. 应用与环境生物学报 2016; 22: 1103-1107

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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》栏目设置

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

不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢, 杭州师范大学医学院
浙江省杭州市 310018

孙洁, 本科生, 主要研究方向为慢性疾病机制研究.

作者贡献分布: 孙洁负责主导课题研究及整理资料; 王欢欢负责课题设计、指导及实验材料提供; 研究过程由孙洁、包静瑶、陈浩祎、陈皓南及崔博翔操作完成; 本论文写作由孙洁与王欢欢完成.

通讯作者: 王欢欢, 讲师, 310018, 浙江省杭州市学林街16号, 杭州师范大学医学院. huanval@hznu.edu.cn
电话: 0571-28865661

收稿日期: 2019-03-02

修回日期: 2019-03-29

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

Jie Sun, Jing-Yao Bao, Hao-Yi Chen, Hao-Nan Chen, Bo-Xiang Cui, Huan-Huan Wang

Jie Sun, Jing-Yao Bao, Hao-Yi Chen, Hao-Nan Chen, Bo-Xiang Cui, Huan-Huan Wang, Hangzhou Normal University School of Medicine, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Huan-Huan Wang, Lecturer, Hangzhou Normal University School of Medicine, 16 Xuelin Street, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. huanval@hznu.edu.cn

Received: 2019-03-02

Revised: 2019-03-29

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

Abstract

BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC), a common clinical disease due to

attacking of the digestive system by the immune system, is a form of inflammatory bowel disease (IBD). Patients with UC generally need to ingest vitamin B12 (VitB12) to improve the complications partially. There are a variety of derivatives of VitB12 commercially available now. But the distinct impacts of those VitB12 on UC are still unknown.

AIM

To investigate the regulatory mechanism of different VitB12 derivatives on dextran sulfate sodium (DSS)-induced UC in mice.

METHODS

C57BL/6J mice were randomly divided into four groups: control (CON) group, DSS group, DSS + cyanocobalamin (CNCBL) group, and DSS + methylcobalamin (MECBL) group (eight mice in each group). DSS and/or CNCBL or MECBL were given by means of feeding. Disease activity index (DAI), the length and weight of the colon, and histopathological changes of the colon were analyzed and compared among the groups.

RESULTS

Compared with the CON group, the grades of DAI, the degrees of decrease in the weight of the colon and tissue damage, and the transcriptional levels of inflammatory mediators in the DSS group increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the DSS group, the indicators of UC in mice in the DSS + CNCBL group were significantly aggravated ($P < 0.05$). Compared with the DSS group, the weight of the colon, tissue damage, and the inflammatory mediators in the DSS + MECBL group were significantly improved ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MECBL improves the indicators of UC in mice possibly

by protecting the intestinal mucosa, while CNCBL may strengthen the injury of UC in mice.

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

Key Words: Ulcerative colitis; Vitamin B12 derivatives; Cyanocobalamin; Methylcobalamin

Sun J, Bao JY, Chen HY, Chen HN, Cui BX, Wang HH. Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 611-617 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/611.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.611>

摘要

背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的临床常见疾病, UC患者通常需要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以改善其部分并发症。现在市场上存在许多类型的VitB12衍生物。但这些衍生物对于UC的不同作用仍有待进一步研究。

目的

探究维生素B12衍生物对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)致小鼠结肠炎的调控机制。

方法

将C57BL/6J小鼠随机分成四组: 对照(control, CON)组、DSS组、DSS+氰钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)组和DSS+甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)组, 各8只, 通过DSS喂饲致小鼠UC及VitB12衍生物添加给药, 对各组小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠长度、质量及组织病理学结果进行统计学评价和分析。

结果

与CON组相比, DSS组小鼠DAI评分、结肠质量减少程度和组织破坏程度和炎症介质转录水平明显上升, 差异有统计学意义($P<0.05$); CNCBL喂饲可加重小鼠UC症状, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而MECBL喂饲则可改善小鼠结肠质量, 减少组织破坏, 炎症介质生成也有明显改善, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论

MECBL能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而CNCBL则对小鼠UC有加重损害的作用。

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

关键词: 溃疡性结肠炎; 维生素B12衍生物; 氰钴胺; 甲钴胺

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种临床常见疾病, UC患者通常需要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以缓解部分症状。氰钴胺和甲钴胺作为VitB12衍生物对UC有不同的影响, 甲钴胺能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而氰钴胺则对小鼠UC有加重损害的作用。

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢. 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 611-617 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/611.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.611>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的疾病, 属于自身免疫性疾病。临床上常见的IBD除UC外还包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[1]。UC由环境、遗传、感染和免疫多因素相互作用所致^[2-4], 可造成腹痛、呕吐、腹泻、直肠出血、肌肉痉挛、体重下降等明显症状。除此外, 通常还伴随许多并发症, 其中最重要的肠道外并发症是贫血。贫血严重影响UC患者的生活质量, 影响情感认知功能和工作能力, 显著提高住院率、治疗持续时间和医疗费用。UC相关性贫血的原因是多方面的。UC患者由于肠黏膜受损而引起的吸收障碍, 可致使机体缺乏多种营养物质。有研究表明, UC患者血清维生素B12(vitamin b12, VitB12)水平较正常有明显下降^[5]。UC患者通常需要外源补充VitB12、叶酸等以改善贫血症状。近年来研究显示, UC患者的血浆中VitB12的水平与血浆同型高半胱氨酸水平呈负相关^[6], 因此, 缺乏VitB12可能导致高半胱氨酸血症(homocysteine, Hcy)的形成。

VitB12又叫钴胺素, 在自然界中由微生物合成, 主要存在于肉类、大豆以及部分中草药中, 在人体中也可以由肠道细菌合成。VitB12是唯一的一种需要内因子帮助才能被吸收的维生素。VitB12可促进DNA、蛋白质的生物合成, 在红细胞的生成和成熟过程中扮演重要角色。正常情况下, 基于正常饮食, 且人体肠道微生物可合成一部分VitB12, 人体并不缺少VitB12。但VitB12是消化道疾病患者最容易缺乏的维生素, 慢性UC患者尤为突出。VitB12缺乏时, 人类红细胞叶酸水平会随之降低, 从而影响了红细胞的更新, 造成患者贫血。

VitB12分别以腺钴胺(adenylcobalamin, ADCBL)和甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)两种形式参与了体

内各种代谢反应. 现在人工合成的VitB12主要以较为稳定的氰钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)为主, 而进入体内后可被代谢为可被人体利用的则主要是ADCBL和MECBL. 食物中的VitB12的类型则要丰富得多, 存在许多类型的VitB12衍生物或类似物. 而这些VitB12类似物在体内是否能转变为人体能利用的有效成分, 或者这些类似物本身对人体或有益或有害的作用则未能阐明. 已有报道称一种VitB12类似物c-内酰钴胺素的有害作用^[7,8]. 另有研究显示, 膳食VitB12的缺失对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)引起的小鼠UC^[9,10]有缓解作用^[11], 提示VitB12本身或某种衍生物可能对肠道本身、UC症状程度及相关并发症的作用并不能确定.

因此, 进一步深入研究各种VitB12衍生物对DSS所致小鼠UC的调控影响及其作用机制, 对UC治疗中有针对性的给予特定VitB12的补充具有十分积极的指导作用. 在此研究中, 我们将UC小鼠喂饲以两种最常见的VitB12衍生物MECBL和CNCBL, 深入研究不同VitB12对小鼠肠道炎症的影响. 本研究结果可能为UC的临床治疗和预防提供可靠的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 8 wk龄雄性C57BL/6J小鼠32只由杭州师范大学动物实验中心提供. 小鼠饲养控制室温22℃、相对湿度50%以下、鼠笼内的空气已过滤, 12 h黑暗/光明一个循环, 喂食标准小鼠饮用水和食物, 适应1 wk. 其后分组, 分别为对照(control, CON)组、DSS组、DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组4组, 每组8只. 喂饲过程如图1所示.

1.2 方法

1.2.1 小鼠UC疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分: 在喂饲过程中, 从第2 d开始基于体重丢失、粪便完整性和直肠出血三项指标, 每日建立对UC的评价体系. 其中DAI评分包括3个方面: 大便性状、大便隐血、体质量下降. 各积分0-4分. 0分: 大便性状正常, 无大便隐血, 无体质量下降; 1分: 大便性状正常, 无大便隐血, 体质量下降1%-5%; 2分: 大便松散, 大便隐血阳性, 体质量下降>5%-10%; 3分: 大便松散, 大便隐血阳性, 体质量下降>10%-15%; 4分: 稀便, 肉眼血便, 体质量下降>15%. 正常大便: 成形大便; 松散大便: 不黏附于肛门的糊状、半成形便; 稀便: 可黏附于肛门的不成形便. DAI评分细则列于表1中.

1.2.2 小鼠的结肠组织提取: 小鼠在DSS和VitB12喂饲7 d后, 于第8 d用颈椎脱臼的方法处死小鼠, 迅速剖取其结肠, 分离肠系膜, 挤出出肠腔内容物弃去, 并用生理盐水漂洗. 其后将结肠平铺, 肉眼观察其炎症和溃疡情

况并记录.

1.2.3 HE染色和HI评分(组织病理学评分): 将结肠组织固定在磷酸化甲醛缓冲液中24 h, 之后经过梯度乙醇再放入到石蜡中包埋. 切下部分结肠(5 μm), 行HE染色. 根据病理常规石蜡包埋HE染色切片质量标准及评分表, 对染色质量进行HI评分. 最后对小鼠结肠进行病理学评价.

1.2.4 qPCR反应: 取一小部分小鼠结肠组织经组织匀浆、细胞裂解、离心、RNA沉淀、溶解等总RNA抽提步骤后, 配置反应液去基因组. 行总RNA纯度和完整性检测后, mRNA逆转录并定量PCR检测, 最后上机分析结果. 测定中使用的引物列于表2中.

统计学处理 采用SPSS软件进行统计学分析, 通过t检验或者单因素方差分析对数据进行整理. 数据结果在有效值±标准误差(SEM), $P<0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 VitB12衍生物喂饲对UC小鼠DAI评分的影响 由小鼠体重变化曲线图可知, CON组小鼠体重在7 d内基本稳定, 而DSS组、DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组三组的小鼠体重均有降低(图2A), 其中以DSS+CNCBL组体重缺失最多. 由DAI指标变化曲线可知, 与CON组小鼠相比, DSS组的小鼠的DAI评分分数从第4 d开始增加, 并在第7 d的时候达到一个最大的峰值, 证明DSS组小鼠单纯给药5%DSS出现体重减轻、腹泻、便血(图2B). DSS+CNCBL组从第5 d开始逐渐接近DSS组的DAI评分, 在第7 d时超过DSS组. 而DSS+MECBL组从第5 d开始评分有所下降, 至第8 d与DSS组相比评分最低. 由此可见, DSS喂饲可显著引起小鼠UC症状, MECBL喂饲可缓解这一过程, 而CNCBL喂饲则可使UC症状更为严重.

2.2 VitB12衍生物喂饲对UC小鼠结肠病理学评价的影响 喂饲结束后处死小鼠, 取结肠组织, 观察发现DSS组小鼠结肠长度明显短于CON组结肠(图3A). 同时, DSS组小鼠单位长度结肠质量略低于CON组, DSS+CNCBL组单位长度结肠质量则明显下降, 远远低于DSS组, 而DSS+MECBL组单位长度结肠质量则相对DSS组有所增加, 且较接近于CON组(图3B).

随后, 我们对小鼠结肠组织进行了病理组织评价, 从组织的完整程度、炎症浸润的程度、是否存在明显的红细胞三个方面来观察组织的炎症情况(图4A). DSS组与CON组先对比组织的炎症浸润, 确定患UC的小鼠组织被炎症浸润的情况. 与DSS组对比, DSS+CNCBL组小鼠UC症状炎症情况仍然存在, 且十分明显, 并有加重; 而DSS+MECBL组的结肠组织较完整,

表 1 疾病活动指数评分

分数	失重(%)	大便性状	便血
0	无	正常	无
1	1-5	正常	无
2	5-10	松散	隐血+
3	10-15	松散	隐血+
4	> 15	稀便	肉眼便血

表 2 q-PCR测试引物

基因	引物序列
TNF α	forward 5'-AAGCCGGGGTGCCTGGAG-3'
	reverse 5'-AGGCCAGGTGGGGACAGCTC-3'
IL-1 β	forward 5'-AACCTCACCTACAGGGCGGACTTCA-3'
	reverse 5'-TGTAATGAAAGACGGCACACC-3'
IL-6	forward 5'-ATCCAGTTGCCTTCTTGGGACTGA-3'
	reverse 5'-TAAGCCTCCGACTTGTGAAGTGGT-3'
β -actin	forward 5'-TGTGATGGTGGGAATGGGTCAGAA-3'
	reverse 5'-TGTGGTGCCAGATCTTCTCCATGT-3'

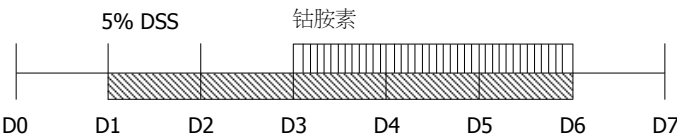


图 1 硫酸化右旋糖苷钠喂饲小鼠溃疡性结肠炎及VitB12衍生物添加给药示意图.

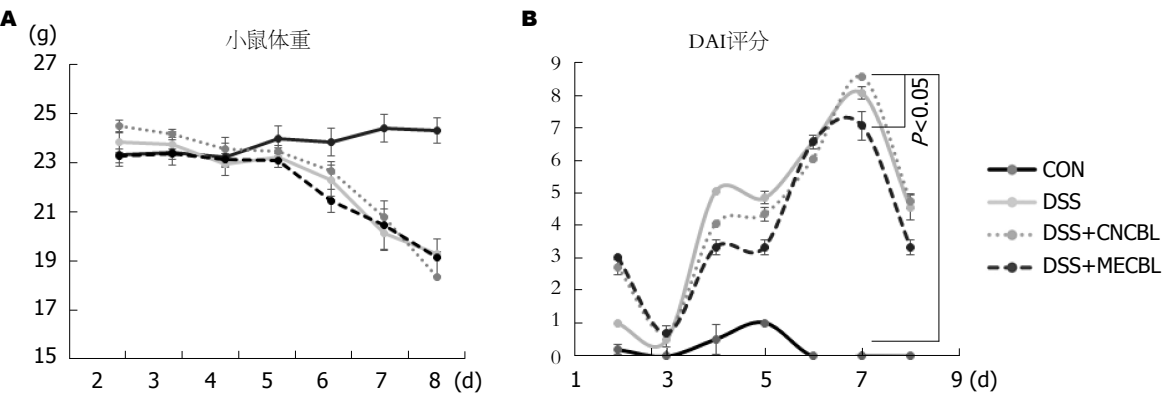


图 2 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小疾病活动指数评分的影响. A: VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠体重的影响; B: VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠疾病活动指数评分的影响($n = 8$).

炎症浸润较为轻微, 甚至没有发现, 远远没有达到破坏组织的程度. 说明CNCBL并无缓解结肠炎症的作用, 而MECBL可以缓解结肠的炎症.

而由结肠组织mRNA样本进行的PCR实验结果, 可以发现在对IL-1 β 、TNF α 和IL-6三种炎症介质的数据分析中, 相比CON组, DSS组的炎症介质都有一定程度的

提高, 并且DSS+CNCBL组三种炎症介质都比DSS组还要高得多, 说明CNCBL有明显的炎症加重作用(图4B). 而DSS+MECBL组的IL-1 β 明显比DSS组低, 与CON组相似; 其TNF α 虽然比CON组高, 但明显也低于DSS组; IL-6则比CON组都低得多, 因此说明MECBL有明显的改善炎症作用.

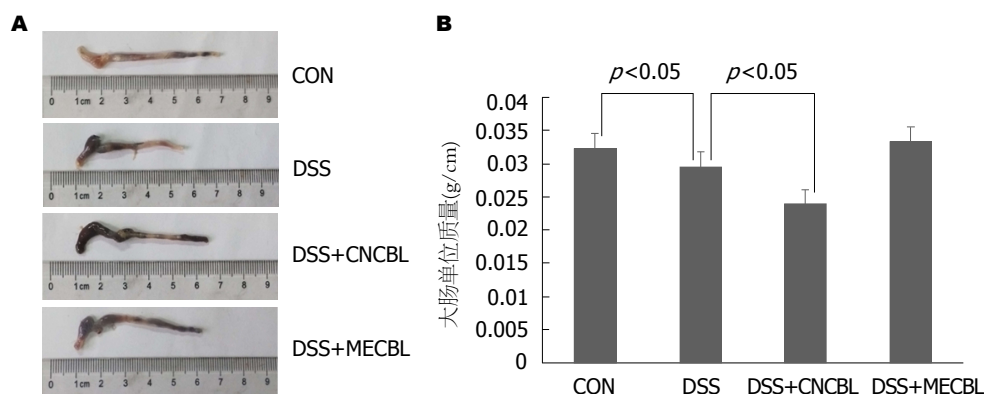


图 3 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠结肠形态的影响. A: 各组小鼠结肠外观照片; B: 各组小鼠单位长度结肠质量比较($n = 8$).

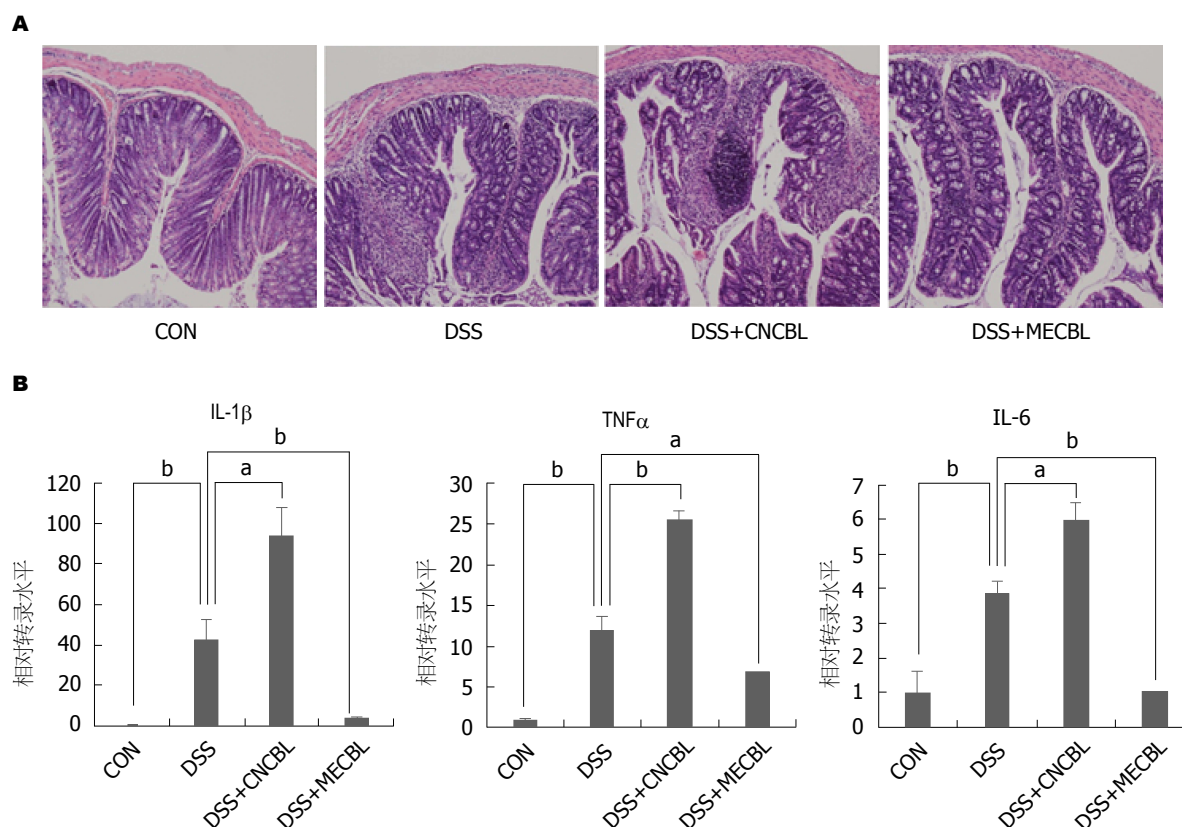


图 4 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠结肠组织的影响. A: 各组小鼠结肠HE染色(40 \times)切片比较; B: 各组小鼠结肠组织IL-1 β 、TNF α 和IL-6三种炎症介质水平比较($n = 8$, $^aP < 0.05$, $^bP < 0.01$).

3 讨论

UC是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症,有终生复发倾向.现有的治疗手段多属于对症治疗,即控制炎症反应、纠正水、电解质平衡紊乱,贫血者输血,低蛋白血症者补充白蛋白,严重者则手术治疗.临床上缺乏有效的根治手段.且UC患者通常缺乏VitB12等营养物质.为探究VitB12类似物质等对UC的调控机制,取其衍生物对DSS致小鼠UC的调控机制研究.

先前的研究已经证实了小鼠UC模型可通过DSS药物培养成功建立.在本研究中,DSS组小鼠相比于CON

组小鼠有明显的病理生理改变,包括体重减轻、粪便性状松散、便血情况明显等.在小鼠处死后,DSS组相比于CON组也有明显的病理改变,包括其结肠质量和长度均较小;HE染色可见其炎症浸润严重,细胞性状改变.

通过本研究分析VitB12衍生物CNCBL和MECBL对DSS致小鼠UC的影响.关于DAI评分项:MECBL缓解UC临床效果较好.与DSS组相比,DSS+MECBL组的小鼠相对体重变化较小、粪便性状较完整、便血情况较轻,DAI评分比DSS+CNCBL组的小鼠评分较低.但由于DSS+CNCBL组的小鼠评分最后甚至略高于DSS

组, 因此对于CNCBL的效果应通过其他项目再议. 而对于VitB12衍生物对小鼠结肠的长度几乎无影响, 可不予考虑. 对质量影响较轻微, 但MECBL在结肠质量方面有一定的缓解UC效果的作用, 而CNCBL反而有加重损害效果的相对影响. 推测可能与两者的化学结构不同从而具有不同的药代动力学特点有关. Tanaka研究显示注射CNCBL和MECBL 3 wk后, 血清VitB12浓度升高, 但CNCBL组增加速度低于MECBL组^[12]. 这是由于CNCBL在体内只以痕量存在, 且必须排除和中和氰化合物分子, 其还原为+1氧化态, 在酶的催化作用下生成VitB12的两种活性辅酶形式^[13]. 而营养不良, 酶缺陷及组织的病理变化都可能使CNCBL转变为VitB12活性形式的能力降低^[14]. 正如此时小鼠UC模型便处于营养不良以及组织病变状态, 不仅有效活性降低, 还有可能因为转变失败反而加重DSS致病机制. 因此在DSS作用下, MECBL具有保护作用, 而CNCBL却具有加重损害的效果.

至于结肠炎症因子评价项: MECBL对UC治疗修复作用较强. 与DSS组对比, DSS+CNCBL组的结肠炎症十分严重, 而DSS+MECBL组的炎症浸润很少甚至没有发现, 说明MECBL可以缓解结肠的炎症. 文献调研后, 我们推测, 造成这种区别原因可能是MECBL能够减轻体内增强的炎症反应状态^[15]. MECBL是一种内源性辅酶, 参与核酸、蛋白质及卵磷脂的合成, 促进神经髓鞘形成和轴突再生, 有利于修复受损神经纤维, 改善周围神经传导速度^[16]. 外源性补充的MECBL可有效促进周围神经髓鞘形成和轴突再生, 使受损神经细胞及髓鞘得到有效修复, 从而改善周围神经传导速度, 明显减轻患者周围神经病变所至疼痛、麻木、肌肉抽搐等症状, 减轻周围神经病变给患者的痛苦, 有利于改善患者生活质量, 纠正患者营养不良、钙磷代谢及脂质紊乱, 减少患者机体氧化应激及炎症介质产生, 从而进一步降低患者炎症介质水平及减轻代谢毒物及炎症介质对患者周围神经病变损害^[17].

总之, 在VitB12衍生物对DSS所致的小鼠UC作用的研究中, 我们发现MECBL对小鼠UC有一定治疗效果, 而CNCBL则可能反而有损害作用, 为UC的治疗和食物中VitB12的添加提供一定指导作用.

文章亮点

实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的临床常见疾病, UC患者通常需

要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以改善其部分并发症.

实验动机

进入人体的VitB12及其衍生物有多种类型, 而这些VitB12类似物在体内是否能转变为人体的有效成分, 或者这些类似物本身对人体或有益或有害的作用则未能阐明. 因此, 进一步深入研究各种VitB12衍生物对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)所致小鼠UC的调控影响及其作用机制, 对UC治疗中有针对性的给予特定VitB12的补充具有十分积极的指导作用.

实验目标

探究VitB12衍生物氢钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)和甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)对DSS致小鼠结肠炎的调控机制, 以期UC的临床治疗和预防提供可靠的理论依据.

实验方法

制备UC小鼠模型, 分对照(control, CON)组, DSS组, DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组给药, 观察各组小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、结肠长度、质量及组织病理学结果.

实验结果

与CON组相比, DSS组小鼠DAI评分、结肠质量减少程度和组织破坏程度和炎症介质转录水平明显上升, 差异有统计学意义($P<0.05$); CNCBL喂饲可加重小鼠UC症状, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而MECBL喂饲则可改善小鼠结肠质量, 减少组织破坏, 炎症介质生成也有明显改善, 差异有统计学意义($P<0.05$).

实验结论

MECBL能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而CNCBL则对小鼠UC有加重损害的作用.

展望前景

本研究仅在小鼠体内行CNCBL和MECBL两种VitB12衍生物对DSS致UC模型的调控机制, 并未涉及其他更多VitB12衍生物, 也并未研究人体内药物代谢途径, 后期将进行更深入的理论学习和实验研究, 并更明确VitB12及其衍生物对UC的作用机制, 以期临床治疗和预防提供依据.

4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与

- 治疗的共识意见(2018年北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 2 Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-1664 [DOI: PMID: 24104886 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955]
- 3 Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47: 979-986 [PMID: 26192919 DOI: 10.1038/ng.3359]
- 4 Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, Niewiadomski O, Bell S, Kamm MA, de Silva HJ, Kasturiratne A, Senanayake YU, Ooi CJ, Ling KL, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Ouyang Q, Wang YF, Hu P, Zhu Z, Zeng Z, Wu K, Wang X, Xia B, Li J, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwan S, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SW, Wong TC, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching J, Wu JC, Chan FK, Sung JJ; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64: 1063-1071 [PMID: 25217388 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307410]
- 5 宁杭. 溃疡性结肠炎患者血清同型半胱氨酸水平的分析. 国际检验医学杂志 2013; 34: 727-728 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.045]
- 6 刘晓昌, 梅俏, 黄健, 丁浩, 许建明, 何桂珍, 王佳佳. 同型半胱氨酸对溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性的影响. 中华内科杂志 2014; 53: 308-309 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.04.014]
- 7 Stabler SP, Brass EP, Marcell PD, Allen RH. Inhibition of cobalamin-dependent enzymes by cobalamin analogues in rats. *J Clin Invest* 1991; 87: 1422-1430 [PMID: 1672697 DOI: 10.1172/jci115148]
- 8 Teng F, Bito T, Takenaka S, Yabuta Y, Watanabe F. Vitamin B12[c-lactone], a biologically inactive corrinoid compound, occurs in cultured and dried lion's mane mushroom (*Hericius erinaceus*) fruiting bodies. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 1726-1732 [PMID: 24506286 DOI: 10.1021/jf404463v]
- 9 桑力轩, 高楠, 常冰, 刘维新, 姜敏. DSS、TNBS、OXZ诱导结肠炎动物模型的对比. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1221-1224 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.12.016]
- 10 张艳丽, 黄循铷, 王承党. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2006.02.010]
- 11 Benight NM, Stoll B, Chacko S, da Silva VR, Marini JC, Gregory JF 3rd, Stabler SP, Burrin DG. B-vitamin deficiency is protective against DSS-induced colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G249-G259 [PMID: 21596995 DOI: 10.1152/ajpgi.00076.2011]
- 12 Tanaka N. Vitamin B12(cobalamin) contents of serum and organs in various diseases and its clinical significance. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992; 104-109 [PMID: 1297719]
- 13 Ouyang L, Rulis P, Ching WY, Nardin G, Randaccio L. Accurate redetermination of the X-ray structure and electronic bonding in adenosylcobalamin. *Inorg Chem* 2004; 43: 1235-1241 [PMID: 14966957 DOI: 10.1021/ic0348446]
- 14 尚学军, 胡卫国, 姚福鑫, 石璐, 蒋俊. 腺苷钴胺的药理及临床应用. 临床合理用药杂志 2013; 6: 80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2013.23.066]
- 15 牟健, 陈艳, 周芳, 周晶, 李文. α -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 1141-1143 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.05.045]
- 16 刘占奇, 朱宁萍, 张学良, 卢大伟. 甲钴胺在周围神经损伤术后的应用. 中国药物与临床 2010; 10: 584-586 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2010.05.054]
- 17 王旭萍, 段滨红, 刘余, 杜馥曼. α -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响分析. 糖尿病新世界 2018; 21: 192-193 [DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.10.192]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



残胃癌和原发性胃癌临床病理特点与生存状况的比较

朱晓宇, 朱 飞, 徐朝晖, 赵亮亮

朱晓宇, 乐清市人民医院普外科 浙江省乐清市 325600

朱 飞, 徐朝晖, 赵亮亮, 衢州市中医医院普外科 浙江省衢州市 324000

朱晓宇, 副主任医师, 研究方向为普外科方向.

作者贡献分布: 本研究由朱晓宇、朱飞、徐朝晖、赵亮亮共同完成.

通讯作者: 朱晓宇, 副主任医师, 325600, 浙江省乐清市清远路338号, 乐清市人民医院普外科. jodie1980@163.com
电话: 0577-62061909

收稿日期: 2019-02-20

修回日期: 2019-03-18

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

Comparison of clinicopathological features and survival status between patients with residual and primary gastric cancer

Xiao-Yu Zhu, Fei Zhu, Zhao-Hui Xu, Liang-Liang Zhao

Xiao-Yu Zhu, Yueqing People's Hospital, Yueqing 325600, Zhejiang Province, China

Fei Zhu, Zhao-Hui Xu, Liang-Liang Zhao, Department of General Surgery, Chuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhangzhou 324000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Yu Zhu, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, People's Hospital of Yueqing, 338 Qingyuan Road, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. jodie1980@163.com

Received: 2019-02-20

Revised: 2019-03-18

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

Abstract

BACKGROUND

The incidence of primary gastric cancer (GC) is high in

the world, and its mortality rate ranks third among all malignant tumors. The pathogenesis of residual GC in patients with primary GC and benign disease is different. We believe that distant metastasis, tumor pathological type, local organ infiltration, clinicopathological features, and prognostic nutrition index (PNI) differ between patients with residual and primary GC, and TNM stage and hemoglobin (Hb) are the independent risk factors for five-year survival of patients with residual GC.

AIM

To explore the clinicopathological features and survival status of patients with residual and primary GC.

METHODS

The clinical data of 106 patients with residual GC who were treated at our hospital from September 2012 to September 2018 were retrospectively analyzed and included in an observation group, while 108 primary GC cases were selected as a control group. Clinicopathological data of the two groups were collected and compared. Factors affecting the survival of patients with residual GC were evaluated by univariate analysis, and statistically significant factors in univariate analysis were further analyzed by multivariate logistic regression analysis.

RESULTS

The proportion of patients with M₀ stage was significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The proportions of patients with poor tumor pathological differentiation, local organ infiltration, PNI $> 45\%$, and low Hb levels were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in TNM stage, serum albumin, or hospitalization days between the two groups ($P > 0.05$). Univariate analysis showed that type of surgery, TNM stage, distant metastasis, Hb, and serum albumin were the factors significantly affecting the

postoperative survival of patients with residual GC ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that TNM stage and Hb were independent risk factors for the 5-year survival of patients with residual GC (OR = 1.442, 3.012; $P = 0.004$, 0.018).

CONCLUSION

There are differences in tumor distant metastasis, tumor pathological type, local organ infiltration, and PNI between patients with residual GC and primary GC, and TNM stage and Hb are independent risk factors affecting 5-year survival of patients with residual GC.

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

Key Words: Residual gastric cancer; Primary gastric cancer; Clinicopathological features; Survival status

Zhu XY, Zhu F, Xu ZH, Zhao LL. Comparison of clinicopathological features and survival status between patients with residual and primary gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 618-623
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/618.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.618>

摘要

背景

原发性胃癌(gastric cancer, GC)在全球范围内发病率较高,死亡率更是在恶性肿瘤中位居第3位,原发性GC术后和良性远端胃切除术残GC的发病机制是具有差异的,我们认为残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、预后营养指数(prognostic nutrition index, PNI)临床病理特点存在差异,且TNM分期、血清血红蛋白(hemoglobin, Hb)是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素。

目的

探索残GC和原发性GC临床病理特点与生存状况。

方法

回顾性分析2012-09/2018-09于乐清市人民医院与衢州市中医院两所医院接受治疗的106例残GC患者的临床资料并作为观察组,并选取同期108例原发性GC作为对照组。分别于患者入院后第2 d或者第3 d收集两组患者临床资料并对比异同。分析影响残GC生存状况的单因素,有统计学意义的相关因素行多因素Logistic回归分析。

结果

观察组肿瘤远处转移M₀占比明显高于对照组肿瘤

远处转移M₀占比,观察组肿瘤病理分型分化不良型占比、有局部器官浸润占比、PNI>45%占比、Hb指标水平显著低于对照组,数据对比具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者TNM分期、血清白蛋白、住院天数对比不具有统计学意义($P > 0.05$)。单因素分析结果显示,手术类型、TNM分期、肿瘤远处转移、Hb、血清白蛋白是影响残GC患者术后生存状况的相关因素($P < 0.05$),数据对比具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素(OR = 1.442、3.012, $P = 0.004$ 、0.018)。

结论

残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、PNI临床病理特点存在差异,且TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素。

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

关键词: 残胃癌; 原发性胃癌; 临床病理特点; 生存状况

核心提要: 原发性胃癌(gastric cancer, GC)在全球范围内发病率较高,死亡率更是在恶性肿瘤中位居第3位,原发性GC术后和良性远端胃切除术残GC的发病机制是具有差异的,我们认为残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、预后营养指数临床病理特点存在差异,且TNM分期、血清血红蛋白是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素。

朱晓宇, 朱飞, 徐朝晖, 赵亮亮. 残胃癌和原发性胃癌临床病理特点与生存状况的比较. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 618-623
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/618.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.618>

0 引言

残胃癌(gastric cancer, GC)是指良性疾病患者进行胃切除手术5年左右在残胃发生的恶性肿瘤,目前残GC也被认为是不区分首次手术为疾病性质及切除范围的原发癌^[1,2]。原发性GC是临床上常见的恶性肿瘤疾病,对患者危害较大,病死率较高,随着社会节奏的加快和饮食习惯的改变原发性GC和残GC发生率均有逐年上升的趋势^[3]。目前国内关于残GC与原发性GC临床特点的研究报道较少,且对残GC以及原发性GC患者生存状况的探讨不够深入^[4]。本次研究探讨残GC和原发性GC临床病理特点与生存状况比较,旨在为临床医师治疗残GC及

原发性GC时提供参考依据, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 回顾性分析2012-09/2018-09于乐清市人民医院与衢州市中医院两所医院接受治疗的106例残GC患者的临床资料并作为观察组, 并选取同期108例原发性GC作为对照组。观察组男性49例, 女性57例; 年龄范围29-62岁, 平均年龄 43.16 ± 5.67 岁; 病程范围4-27 mo, 平均病程 17.95 ± 3.14 mo。对照组男性48例, 女性60例; 年龄范围27-63岁, 平均年龄 43.71 ± 5.52 岁; 病程范围3-26 mo, 平均病程 17.84 ± 3.25 mo。两组患者性别、年龄、病程等一般资料对比不具有统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)患者临床资料完整; (2)患者年龄在18-65岁之间; (3)患者均经手术探查确诊为原发性GC或者残GC。排除标准: (1)患者合并其他恶性肿瘤疾病; (2)患者合并全身性感染疾病; (3)患者有严重肝脏、肾脏功能性损伤; (4)妊娠期、分娩期、哺乳期妇女。本次研究经医院伦理委员会审核通过, 符合相关伦理标准。

1.2 方法

1.2.1 定义及标准: (1)残GC定义: 参照《日本GC分类标准》第三版相关标准^[5]对残GC进行定义, 即患者均为胃切除手术后残胃出现的原发癌, 且与患者首次接受手术的胃疾病性质以及切除范围无关, 且无特定时间间隔。(2)病理组织学标准: 根据《GC处理公约》^[6]将患者病理报告分为分化良好性、分化不良型、未知型。残GC肿瘤部位分为非吻合口型、吻合口型、残胃全体型。预后营养指数(prognostic nutrition index, PNI): $PNI = \text{淋巴细胞数量绝对值} \times 5 + \text{血清白蛋白}$, 参考PNI分级文献以45为临界值分为 $PNI \leq 45$ 癌症患者和 $PNI > 45$ 癌症患者。

1.2.2 临床资料收集: 分别于患者入院后第2 d或者第3 d收集患者临床资料, 包括肿瘤TNM分期、肿瘤远处转移、肿瘤病理分型(分化良好性、分化不良型、未知型)、局部器官浸润、PNI、血清血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清白蛋白、住院天数, 对比残GC和原发性GC患者之间的异同。采用电话随访以及定期门诊复诊的方式对患者生存状况进行跟踪调查, 调查由经过统一培训合格的医护人员进行, 随访时间为5年, 截止时间为2018-09。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件对研究中得到数据进行统计学分析。两组计量结果比较采用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验, 有统计学意义的相关因素行多因素Logistic回归分析, $P<0.05$ 表示为对比差异有统计学意义。

2 结果

2.1 残GC与原发性GC患者临床特点对比 观察组肿瘤

远处转移 M_0 占比明显高于对照组组肿瘤远处转移 M_0 占比, 观察组肿瘤病理分型分化不良型占比、有局部器官浸润占比、 $PNI > 45\%$ 占比、Hb指标水平显著低于对照组, 数据对比具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者TNM分期、血清白蛋白、住院天数对比不具有统计学意义($P>0.05$), 见表1。

2.2 影响残GC患者术后生存状况的单因素分析 单因素分析结果显示, 手术类型、TNM分期、肿瘤远处转移、Hb、血清白蛋白是影响残GC患者术后生存状况的相关因素($P<0.05$), 数据对比具有统计学意义($P<0.05$), 见表2。

2.3 影响残GC患者手术生存状况的多因素Logistic回归分析 多因素分析结果显示, TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素($OR = 1.442, 3.012, P = 0.004, 0.018$), 见表3。

3 讨论

原发性GC在全球范围内发病率较高, 死亡率更是在恶性肿瘤中位居第3位, 目前已经成为危害人类的公共卫生安全问题。临床学者^[7,8]认为原发性GC术后发生残GC的发病机制与良性疾病患者术后残GC的发病机制是具有差异的, 良性疾病患者术后发生残GC一般认为是由于患者接受手术后机体内环境改变后对残胃黏膜产生影响, 其中影响最为严重的是胰液以及胆汁的反流。良性疾病患者进行远端胃切除后残胃黏膜长期暴露在胰液、肠液、胆汁中, 导致患者残胃黏膜发生不同程度的组织学改变, 其中比较典型的是不典型增生、肠上皮化生、腺癌并最终发生癌变^[9,10]。原发性GC患者术后发生残GC可能是机体存在隐匿性GC, 即患者在进行第1次手术时已经存在隐匿性GC, 从而也导致良性疾病患者手术后发生残GC的时间要长于原发性GC患者术后发生残GC的时间^[11]。本次研究探讨残GC和原发性GC临床病理特点与生存状况, 为临床上分析残GC与原发性GC临床特点以及改善患者生存状况提供参考。

观察组肿瘤远处转移 M_0 占比明显高于对照组组肿瘤远处转移 M_0 占比, 观察组肿瘤病理分型分化不良型占比、有局部器官浸润占比、 $PNI > 45\%$ 占比、Hb指标水平显著低于对照组, 数据对比具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者TNM分期、血清白蛋白、住院天数对比不具有统计学意义($P>0.05$)。可能原因是残GC患者在进行初次胃切除手术后机体造血功能出现一定的损伤, 因此患者血液指标出现明显变化, 同时残GC患者进行初次胃切除后营养状况显著下降, 导致患者免疫系统出现损伤^[12,13]。单因素分析结果显示, 手术类型、TNM分期、肿瘤远处转移、Hb、血清白蛋白是影响残GC

表 1 残胃癌与原发性胃癌患者临床特点对比

临床特点	观察组(<i>n</i> = 106)	对照组(<i>n</i> = 108)	χ^2/t	<i>P</i> 值
TNM分期, <i>n</i> (%)			1.982	0.213
I	13 (12.26)	12 (11.11)		
II	24 (22.64)	25 (23.15)		
III	41 (38.68)	39 (36.11)		
IV	28 (26.42)	32 (29.63)		
肿瘤远处转移, <i>n</i> (%)			4.876	0.032
M ₀	75 (70.75)	83 (76.85)		
M ₁	31 (29.25)	25 (23.15)		
肿瘤病理分型, <i>n</i> (%)			6.697	0.013
分化良好性	28 (26.42)	23 (21.30)		
分化不良型	63 (59.43)	69 (63.89)		
未知型	15 (14.15)	16 (14.81)		
局部器官浸润, <i>n</i> (%)			7.846	0.008
有	36 (33.96)	73 (67.59)		
无	70 (66.04)	35 (32.41)		
PNI (%)			6.532	0.015
≤ 45	31 (29.25)	16 (14.81)		
> 45	75 (70.75)	92 (85.19)		
Hb(g/L)	115.32 ± 12.47	129.63 ± 133.54	2.384	0.027
血清白蛋白(g/L)	40.13 ± 5.16	41.25 ± 5.37	1.308	0.098
住院天数(d)	23.59 ± 3.10	24.17 ± 3.21	1.149	0.265

PNI: 预后营养指数; Hb: 血红蛋白.

患者术后生存状况的相关因素($P < 0.05$), 数据对比具有统计学意义($P < 0.05$). 可能原因是癌细胞未愈合口的残GC分化程度相对更差, 且机体发生淋巴结转移的风险性较高, 且会导致根治切除率明显降低, 患者临床治疗效果受到影响, 机体免疫能力明显下降, 导致患者预后质量下降^[14]. 多因素分析结果显示, TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素($OR = 1.442, 3.012, P = 0.004, 0.018$). 可能原因是血清Hb能够影响患者预后质量, 临床学者认为贫血能够导致患者机体微环境形成缺氧状态, 并进一步活化瘤内缺氧因子, 导致癌细胞出现远处转移以及侵袭, 影响患者术后辅助治疗效果^[15].

总之, 结论残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、PNI临床病理特点存在差异, 且TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素.

文章亮点

实验背景

原发性胃癌(gastric cancer, GC)在全球范围内发病率较

高, 死亡率更是在恶性肿瘤中位居第3位, 原发性GC术后和良性疾病远端胃切除术残GC的发病机制是具有差异的, 我们认为残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、预后营养指数(prognostic nutrition index, PNI)临床病理特点存在差异, 且TNM分期、血清血红蛋白(hemoglobin, Hb)是影响残GC患者术后5年期生存状况的独立危险因素.

实验动机

通过对比研究探索残GC和原发性GC临床病理特点与生存状况.

实验目标

研究残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、PNI临床病理特点存在的差异, 从而为临床上分析残GC与原发性GC临床特点以及改善患者生存状况提供参考.

实验方法

通过回顾性分析乐清市人民医院与衢州市中医院两所医院接受治疗的106例残GC患者的和108例原发性GC

表 2 影响残胃癌患者术后生存状况的单因素分析

指标	<i>n</i>	5年生存例数	生存率(%)	χ^2	<i>P</i> 值
肿瘤位置				1.967	0.215
吻合口型	41	3	7.32		
非吻合口型	44	12	27.27		
残胃全体型	21	2	9.52		
肿瘤病理分型				1.039	0.336
分化良好性	29	4	13.79		
分化不良型	63	12	19.05		
未知型	14	1	7.14		
手术类型				7.968	0.005
根治性切除	61	14	22.95		
非根治性切除	16	1	6.25		
姑息性切除	29	2	6.90		
TNM分期				9.234	0.002
I	13	4	30.77		
II	24	4	16.67		
III	41	5	12.20		
IV	28	4	14.29		
肿瘤远处转移				5.381	0.021
M ₀	75	15	20.00		
M ₁	31	2	6.45		
局部器官浸润				1.620	0.239
有	36	5	13.89		
无	70	12	17.14		
Hb(g/L)				6.635	0.014
≤130	75	12	16.00		
>130	31	5	16.13		
血清白蛋白(g/L)				4.315	0.041
≤40	52	3	5.77		
>40	54	14	25.93		

Hb: 血红蛋白.

表 3 影响残胃癌患者手术生存状况的多因素Logistic回归分析

指标	β	SE(β)	Wald- χ^2	<i>P</i> 值	OR	95%CI	
手术类型	0.764	0.606	1.587	0.207	2.147	0.654	7.048
TNM分期	0.366	0.127	8.233	0.004	1.442	1.123	1.851
肿瘤远处转移	0.747	1.342	0.309	0.577	2.111	0.152	29.317
Hb	1.102	0.468	5.544	0.018	3.012	1.203	7.541
血清白蛋白	0.021	0.028	0.594	0.440	1.022	0.967	1.080

Hb: 血红蛋白.

作为对照组. 收集患者临床资料, 包括肿瘤TNM分期、肿瘤远处转移、肿瘤病理分型(分化良好性、分化不良型、未知型)、局部器官浸润、PNI、Hb、血清白蛋白、住院天数, 对比残GC和原发性GC患者之间的异同.

实验结果

本论文的研究达到实验目的, 单因素分析结果显示, 手术类型、TNM分期、肿瘤远处转移、Hb、血清白蛋白是影响残GC患者术后生存状况的相关因素. 多因素分析结果显示, TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年生存状况的独立危险因素.

实验结论

残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、PNI临床病理特点存在差异, 且TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年生存状况的独立危险因素.

展望前景

本研究未来研究的方向是残GC与原发性GC患者肿瘤远处转移、肿瘤病理分型、局部器官浸润、PNI临床病理特点存在的差异及TNM分期、Hb是影响残GC患者术后5年生存状况的独立危险因素. 本研究未来研究的最佳方法是进行前瞻性、多中心的大样本随机对照研究.

4 参考文献

- 1 郝洪庆, 李倩阳, 李少卿, 乔治, 卫勃, 陈凛. 胃癌根治术后残胃癌与胃癌复发的临床病理学特征比较及预后分析. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 507-513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.006]
- 2 张人超, 徐晓武, 牟一平, 周育成, 周家瑜, 黄超杰, 许芸芸. 腹腔镜手术治疗残胃癌7例分析. 中华胃肠外科杂志 2016; 19: 553-556 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.05.017]
- 3 王玮, 袁润聪, 周志伟. 残胃癌淋巴结转移的高危因素分析及预测模型的建立. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 541-545 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.011]
- 4 Xi HQ, Cui JX, Hu C, Ma LG, Wei B, Chen L. [Retrospective clinical analysis of surgical treatment for gastric stump

- carcinoma]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54: 182-186 [PMID: 26932885 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.03.006]
- 5 Okuda K, Ishihara S, Fujita Y, Yamamoto N, Kishimoto M, Konishi E, Kato Y, Yanagisawa A. Simple pathological examination technique for detection of cancer located at the surgical margin of the stomach. *Gastric Cancer* 2014; 17: 281-286 [PMID: 23681259 DOI: 10.1007/s10120-013-0263-9]
- 6 Yajima H, Omura N, Takahashi N, Yoshida K, Yanaga K. Additional gastrectomy after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Int Surg* 2015; 100: 169-172 [PMID: 25594658 DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00144.1]
- 7 陈路川, 魏晨宏, 叶再生, 王益, 郑秋红, 卓长华, 肖军, 曾奕. 吻合口与非吻合口处残胃癌的临床病理学特征及预后的差异研究. 中华胃肠外科杂志 2017; 20: 67-72 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.014]
- 8 李子禹, 王胤奎, 季加孚. 残胃癌的预后及影响因素. 中华胃肠外科杂志 2018; 21: 491-497 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.003]
- 9 Oka S, Tanaka S, Higashiyama M, Numata N, Sanomura Y, Yoshida S, Arihiro K, Chayama K. Clinical validity of the expanded criteria for endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer based on long-term outcomes. *Surg Endosc* 2014; 28: 639-647 [PMID: 24114514 DOI: 10.1007/s00464-013-3222-y]
- 10 Yoon SB, Park JM, Lim CH, Cho YK, Choi MG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014; 19: 243-248 [PMID: 25056262 DOI: 10.1111/hel.12146]
- 11 Magge D, Zenati M, Mavanur A, Winer J, Ramalingam L, Jones H, Zureikat A, Holtzman M, Lee K, Ahrendt S, Pingpank J, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Aggressive locoregional surgical therapy for gastric peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1448-1455 [PMID: 24197761 DOI: 10.1245/s10434-013-3327-5]
- 12 张国军, 王国兴. 同时性多原发胃癌的临床病理特点对生存状况的影响. 中国现代普通外科进展 2018; 21: 233-235
- 13 胡晓, 陈子洋. 胃癌肝转移患者的临床特征及预后生存分析. 医学研究生学报 2017; 30: 169-172
- 14 Choi YY, Kwon IG, Lee SK, Kim HK, An JY, Kim HI, Cheong JH, Mliwa RT, Shin SK, Lee YC, Hyung WJ, Noh SH. Can we apply the same indication of endoscopic submucosal dissection for primary gastric cancer to remnant gastric cancer? *Gastric Cancer* 2014; 17: 310-315 [PMID: 23695167 DOI: 10.1007/s10120-013-0265-7]
- 15 Cho I, An JY, Kwon IG, Choi YY, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Risk factors for double primary malignancies and their clinical implications in patients with sporadic gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 338-344 [PMID: 24342136 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.027]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析

韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃

韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 杨慧莹, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

覃蒙斌, 吴青, 广西医科大学第二附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530001

韦慧芬, 在读硕士, 研究方向为急性胰腺炎发病机制和诊疗研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81560111.

作者贡献分布: 临床资料收集由唐永凤、张琪月及许梦桃完成; 临床资料的核对与校正由覃蒙斌、杨慧莹及吴青完成; 数据分析与文章起草由韦慧芬完成; 文章修改与审阅由唐国都与梁志海完成.

通讯作者: 唐国都, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科. tguodu02@126.com
电话: 0771-5356501

收稿日期: 2019-01-29

修回日期: 2019-02-28

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

Clinical features of acute pancreatitis in people of different age groups: A retrospective analysis

Hui-Fen Wei, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Meng-Bin Qin, Hui-Ying Yang, Qing Wu, Yong-Feng Tang, Qi-Yue Zhang, Meng-Tao Xu

Hui-Fen Wei, Guo-Du Tang, Zhi-Hai Liang, Hui-Ying Yang, Yong-Feng Tang, Qi-Yue Zhang, Meng-Tao Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Meng-Bin Qin, Qing Wu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81560111.

Corresponding author: Guo-Du Tang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. tguodu02@126.com

Received: 2019-01-29

Revised: 2019-02-28

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

Abstract BACKGROUND

Acute pancreatitis (AP) is one of the common causes of acute abdomen in clinical practice. In the past, patients with AP were mostly young adults. However, in recent years, with the growth and aging of our country's population, the incidence of AP in the elderly and children is also on the rise. The clinical manifestations of AP at different age groups are slightly different due to their physiological characteristics. The clinical manifestations of elderly and children are atypical, which can easily lead to misdiagnosis and missed diagnosis.

AIM

To analyze the clinical features of AP in people of different age groups.

METHODS

In this retrospective clinical trial, 1758 cases of AP were enrolled from January 2003 to June 2016, and they were divided into three groups according to age: <18, 18-60, and ≥ 60 years old. The general clinical data, etiology, severity of AP, complications, clinical course, prognosis,

and biochemical criteria for AP were summarized in different age groups.

RESULTS

In the < 18 age group, the incidence of AP in male patients (53.8%) was slightly higher than that of females (46.2%); the proportion of mild AP (MAP) (78.5%) was higher than those the other two groups; and the rates of complications and mortality were significantly lower than those of the other two groups ($P < 0.05$). In the 18-60 age group, the incidence of AP in male patients (71.0%) was higher than that of the other two groups ($P < 0.05$); the incidence of alcoholic and hyperlipidemic pancreatitis (13.4%, 21.5%) was higher than that of the other two groups ($P < 0.05$); the incidence of pancreatic necrosis in this group of patients was the highest (23.4%); and the rates of peripancreatic exudation, pleural effusion, acute respiratory distress syndrome, and acute renal insufficiency (54.3%, 36.9%, 5.6%, and 6.5%, respectively) were significantly higher than those of the < 18 age group ($P < 0.05$). In the ≥ 60 age group, the incidence of AP in male patients (57.7%) was slightly higher than that in females (42.3%); the rate of nausea (58.2%) was significantly higher than those of the other two groups ($P < 0.05$); the incidence of biliary pancreatitis (61.2%) was the highest ($P < 0.05$); and the proportion of patients with moderately severe AP (43.5%) was higher than those of the other two groups ($P < 0.05$). The patients in the < 18 age group had the longest hospital stay (17.97 ± 12.14 d; $P < 0.05$). The proportion of patients staying in the intensive care unit and the mortality rate in the ≥ 60 age group were the highest (4.1% and 13.1%, respectively; $P < 0.05$). There was no difference in hospitalization cost among patients of different age groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in peripheral blood leukocyte count among the three groups ($P > 0.05$). Mean C-reactive protein level in the < 18 age group was higher than those of the other two groups. Serum amylase was higher in the ≥ 60 age group than in the < 18 age group. Lipase (LPS) in the ≥ 60 age group was higher than those of the other two groups ($P < 0.05$), and mean LPS did not differ significantly between the 18-60 and < 18 age groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The incidence of alcoholic and hyperlipidemic pancreatitis is higher in middle-aged people. Elderly patients with AP are most prone to nausea, and the mortality rate is the highest. When young people have unexplained vomiting and bloating, AP should be suspected.

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

Key Words: Acute pancreatitis; Different age groups;

Etiology; Complications; Prognosis

Wei HF, Tang GD, Liang ZH, Qin MB, Yang HY, Wu Q, Tang YF, Zhang QY, Xu MT. Clinical features of acute pancreatitis in people of different age groups: A retrospective analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 624-631

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/624.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.624>

摘要

背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,以往认为AP患者以青壮年居多,然而,近年来随着我国人口的增长及社会老龄化的形成,老年及儿童AP的发病率也呈上升趋势。不同年龄段人群因其生理学特性从而导致AP发病时的临床表现略有差异。老年及儿童患者临床表现不典型,极易造成误诊、漏诊。本文通过回顾性分析不同年龄段AP患者的临床特点,旨在总结临床经验,为临床诊治提供参考。

目的

探讨不同年龄段人群发生AP的临床特点。

方法

回顾性分析2003-01/2016-06 1758例AP的临床资料,根据年龄进行分组:未成年组(<18岁);中青年组(18-60岁);老年组(≥ 60 岁)。总结不同年龄段人群发病的一般资料、病因、严重程度、并发症、临床经过及预后以及相关实验室指标的特点。

结果

未成年组AP男性发病率稍高于女性;轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)比例(78.5%)较另外两组高;并发症的发生率、病死率较其他两组低($P < 0.05$)。中青年组AP男性构成比(71.0%)较高,酒精性、高脂血症性胰腺炎发病率(13.4%、21.5%)较其他两组高($P < 0.05$);中青年AP胰腺坏死的发生率(23.4%)最高,发生胰周渗出、胸腔积液、急性呼吸窘迫综合征、急性肾功能不全的比例也高于未成年组($P < 0.05$)。老年组AP男性发病率稍高于女性,发生恶心症状的比例(58.2%)最高($P < 0.05$)。老年AP病因中胆源性所占比例(61.2%)最高($P < 0.05$);老年AP发生中度重症AP的比例(43.5%)较其他两组高($P < 0.05$)。未成年组AP住院时间(17.97 ± 12.14 d)最长,老年组AP入住重症监护病房的比例(4.1%)及病死率(13.1%)最高($P < 0.05$),不同年龄段AP患者在住院费用方面差异不明显($P > 0.05$)。实验室指标结果对比显示,三组外周血白细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$);未成年组C反应蛋白均值较其他两组低,老年组血清淀粉酶较中青年组高;老年组脂肪酶(lipase, LPS)较其他两组高($P < 0.05$),LPS均值在未成年组及中青年组中的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

中青年较其他年龄段人群的酒精性、高脂血症性胰腺炎的发病率高;老年AP患者发病时最容易出现恶心,且病死率最高;当未成年患者出现不明原因的呕吐、腹胀时,应警惕AP可能。

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

关键词: 急性胰腺炎; 不同年龄段; 病因; 并发症; 预后

核心提要: 本文通过回顾性分析1758例急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是患者的临床资料,按年龄分组统计发现,中青年酒精性、高脂血症性胰腺炎的发病率最高;老年患者病死率高,且多以恶心为最突出的临床表现;当未成年患者出现不明原因的呕吐、腹胀时应警惕AP。

韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃. 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(10): 624-631

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/624.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.624>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见的急腹症之一,以急性上腹痛、腹胀、恶心、呕吐为常见的临床表现。以往认为AP以青壮年多见,近年来临床研究发现AP在儿童中的发病率呈上升趋势^[1,2],并成为引起儿童急腹症死亡的主要原因之一^[3]。此外,随着我国人口老龄化,老年AP的发生率也随之升高^[4]。不同年龄段人群因其特殊的生理学特性从而导致AP发病时临床表现有所不同,儿童、老年人等特殊的不同年龄段群体因临床症状不典型常容易漏诊和误诊。为此,本文通过回顾性分析2003-01/2016-06不同年龄AP患者的临床资料,总结其临床特点,为临床诊治提供参考和经验。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-01/2016-06于广西医科大学第一附属医院住院治疗的AP共1758例,其中男性1175例,女性583例,男、女比例为2.01:1。初次发病年龄1-99岁,平均发病年龄47.06岁±18.00岁。回顾性分析不同年龄段人群发生AP时一般临床资料、病因、AP严重程度、并发症、临床经过及预后以及相关实验室指标的特点。

1.2 方法

1.2.1 年龄分组: 未成年组: <18岁(93例,占5.3%);中青年组: 18-60岁(1237例,占70.4%);老年组: ≥60(428例,占24.3%)。

1.2.2 纳入和排除标准: 纳入标准: (1)所有AP的诊断均

符合中国AP诊治指南(2013上海)^[5]的诊断标准,依据诊断标准进一步诊断为轻症AP、中度重症AP和重症AP; (2)病例资料完整。排除标准: (1)ERCP术后AP; (2)合并恶性肿瘤; (3)长期免疫抑制剂药物服用史; (4)妊娠期; (5)病例资料不完整。

1.2.3 实验室指标的收集: 收集所有患者入院24 h内、未经治疗前首次抽血的外周血白细胞计数(peripheral blood leukocyte count, PBLC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血清淀粉酶(amylase, AMS)、脂肪酶(lipase, LPS)的数据。以0-200 U/L为AMS参考值, 0-60 U/L为LPS参考值, 0-10 mg/L为CRP参考值。

统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料采用mean±SD表示,组间比较采用两独立样本t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。先进行三组间整体比较,如 $P<0.05$ 则进行两两比较,如 $P>0.05$ 则认为整体间无差异,不再进行两两比较。

2 结果

2.1 不同年龄段AP一般临床资料对比 与其他两组相比,中青年组男性构成比(71.0%)较高,女性构成比(29.0%)较低($P<0.05$);未成年组和老年组性别构成比无差异($P>0.05$)。在症状方面,老年患者发生恶心的概率最高(58.2%),中青年组次之(52.3%),未成年组最低(36.6%);未成年组出现腹痛、腹胀的概率低于其他两组($P<0.05$)。在体征方面,中青年组出现反跳痛的概率(44.4%)最高,老年组(38.2%)次之,未成年组(23.7%)最低($P<0.05$);未成年组出现腹肌紧张、压痛、肠鸣音减弱/消失的概率较其他两组低($P<0.05$);中青年组和老年组患者在上述体征出现概率上无差异($P>0.05$)。不同年龄组在出现呕吐、发热、移动性浊音(+)差异不明显($P>0.05$),见表1。

2.2 不同年龄AP病因对比 老年组胆源性AP发病率所占比例最高(61.2%),中青年组(32.3%)次之,未成年组(21.5%)最低($P<0.05$)。中青年组酒精性及高脂血症性AP发病率高于另两组($P<0.05$),未成年组和老年组在酒精性及高脂血症性的病因构成无差异($P>0.05$)。未成年组AP发病病因中其他病因所占比例最高,中青年组次之,老年组最低($P<0.05$),见表2。

2.3 不同年龄段发生AP严重程度对比 不同年龄段人群在AP发病严重程度中均以轻度AP(mild acute pancreatitis, MAP)占主要部分,重度AP(severe acute pancreatitis, SAP)所占比例在不同年龄段人群均<10%。未成年组MAP的所占比例高于另两组($P<0.05$),老年组中度重症AP(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)所占比例

表 1 不同年龄段一般临床资料对比 n (%)

临床资料	未成年组 ($n = 93$)	中青年组 ($n = 1237$)	老年组 ($n = 428$)	P 值	1P 值	2P 值	3P 值
性别							
男	50 (53.8)	878 (71.0)	247 (57.7)	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05
女	43 (46.2)	359 (29.0)	181 (42.3)				
症状							
腹痛	82 (88.2)	1208 (97.7)	412 (96.3)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
腹胀	19 (20.4)	641 (51.8)	201 (47.0)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
恶心	34 (36.6)	647 (52.3)	249 (58.2)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
呕吐	54 (58.1)	653 (52.8)	262 (61.2)	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
发热	26 (28.0)	358 (28.9)	135 (31.5)	> 0.05			
体征							
腹肌紧张	9 (9.1)	322 (26.1)	101 (23.6)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
压痛	57 (61.3)	1053 (85.2)	350 (81.8)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
反跳痛	22 (23.7)	549 (44.4)	163 (38.2)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
移动性浊音(+)	4 (4.3)	100 (8.1)	23 (5.4)	> 0.05			
肠鸣音减弱/消失	13 (14.0)	378 (30.5)	120 (28.0)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05

P 值: 三组整体间比较; 1P 值: 未成年组与中青年组; 2P 值: 未成年组与老年组; 3P 值: 中青年组与老年组。

表 2 不同年龄段病因对比 n (%)

病因	未成年组 ($n = 93$)	中青年组 ($n = 1237$)	老年组 ($n = 428$)	P 值	1P 值	2P 值	3P 值
胆源性	20 (21.5)	399 (32.3)	262 (61.2)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
酒精性	1 (1.1)	166 (13.4)	17 (4.0)	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05
高脂血症性	1 (1.1)	266 (21.5)	36 (8.4)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
其他	71 (76.3)	406 (32.8)	113 (26.4)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

P 值: 三组整体间比较; 1P 值: 未成年组与中青年组; 2P 值: 未成年组与老年组; 3P 值: 中青年组与老年组。

表 3 不同年龄段急性胰腺炎严重程度对比 n (%)

AP严重程度	未成年组 ($n = 93$)	中青年组 ($n = 1237$)	老年组 ($n = 428$)	P 值	1P 值	2P 值	3P 值
MAP	73 (78.5)	845 (68.3)	210 (49.1)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
MSAP	16 (17.2)	277 (22.4)	186 (43.5)	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05
SAP	4 (4.3)	115 (9.3)	32 (7.5)	> 0.05			

P 值: 三组整体间比较; 1P 值: 未成年组与中青年组; 2P 值: 未成年组与老年组; 3P 值: 中青年组与老年组。AP: 急性胰腺炎; MAP: 轻度急性胰腺炎; MSAP: 中度重症急性胰腺炎; SAP: 重度急性胰腺炎。

高于未成年组和中青年($P < 0.05$)。不同年龄段人群SAP所占比例差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表3。

2.4 不同年龄段局部及全身并发症对比 在局部并发症方面, 中青年组最容易发生胰腺坏死(23.4%), 老年组(16.6%)次之, 未成年组胰腺坏死的发生率(2.2%)最低($P < 0.05$)。未成年组胰周渗出及胸腔积液的发生率低于

中青年组和老年组($P < 0.05$); 中青年组和老年组患者这两项局部并发症的发生率无差异($P > 0.05$)。不同年龄段人群在发生胰腺假性囊肿、胰腺脓肿方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。在全身并发症方面, 未成年组急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾功能不全的发病率低于中青年组和老年组

表 4 不同年龄段局部及全身并发症对比 *n* (%)

并发症	未成年组 (<i>n</i> = 93)	中青年组 (<i>n</i> = 1237)	老年组 (<i>n</i> = 428)	<i>P</i> 值	¹ <i>P</i> 值	² <i>P</i> 值	³ <i>P</i> 值
胰周渗出	21 (22.6)	672 (54.3)	211 (49.3)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
假性囊肿	9 (9.7)	113 (9.1)	32 (7.5)	> 0.05			
胰腺坏死	2 (2.2)	289 (23.4)	71 (16.6)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
胰腺脓肿	2 (2.2)	26 (2.1)	7 (1.6)	> 0.05			
胸腔积液	12 (12.9)	456 (36.9)	152 (35.5)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
ARDS	0	69 (5.6)	25 (5.8)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
肝功能损害	1 (1.1)	50 (4.0)	20 (4.7)	> 0.05			
肾功能不全	1 (1.1)	81 (6.5)	23 (5.4)	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
胰性脑病	0	3 (0.2)	4 (0.9)	> 0.05			
DIC	0	15 (1.2)	4 (0.9)	> 0.05			
败血症	0	11 (0.9)	1 (0.2)	> 0.05			

*P*值: 三组整体间比较; ¹*P*值: 未成年组与中青年组; ²*P*值: 未成年组与老年组; ³*P*值: 中青年组与老年组. ARDS: 急性呼吸窘迫综合征; DIC: 弥散性血管内凝血.

表 5 不同年龄组实验室指标对比

指标	未成年组	中青年组	老年组	<i>P</i> 值	¹ <i>P</i> 值	² <i>P</i> 值	³ <i>P</i> 值
PBLC($\times 10^9/L$)	11.54 \pm 10.78	11.90 \pm 5.65	12.06 \pm 5.76	> 0.05			
CRP(mg/L)	33.75 \pm 10.30	109.93 \pm 2.53	114.67 \pm 3.93	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05
AMS(U/L)	639.43 \pm 81.01	523.30 \pm 22.46	798.48 \pm 45.61	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
LPS(U/L)	220.47 \pm 54.93	319.25 \pm 17.07	432.65 \pm 36.74	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

*P*值: 三组整体间比较; ¹*P*值: 未成年组与中青年组; ²*P*值: 未成年组与老年组; ³*P*值: 中青年组与老年组. PBLC: 外周血白细胞计数; CRP: C反应蛋白; AMS: 血清淀粉酶; LPS血清脂肪酶.

表 6 不同年龄组住院经过及预后对比

指标	未成年组 (<i>n</i> = 93)	中青年组 (<i>n</i> = 1237)	老年组 (<i>n</i> = 428)	<i>P</i> 值	¹ <i>P</i> 值	² <i>P</i> 值	³ <i>P</i> 值
入住ICU, <i>n</i> (%)	0	28 (2.3)	17 (4.1)	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
住院天数(d)	17.97 \pm 12.135	13.79 \pm 9.456	15.59 \pm 11.618	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
住院费用(元)	24781.57 \pm 3694.810	33934.19 \pm 2256.630	40265.63 \pm 4068.344	> 0.05			
预后, <i>n</i> (%)							
好转	89 (95.7)	1119 (90.5)	372 (86.9)				
死亡	4 (4.3)	118 (9.5)	56 (13.1)	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

($P < 0.05$), 而中青年组和老年组发生率无差异($P > 0.05$). 不同年龄段AP患者肝功能损伤、胰性脑病、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、及败血症的发生率无差异($P > 0.05$), 见表4.

2.5 不同年龄组实验室指标对比 不同年龄段人群发生AP时入院24 h内第一次抽血结果对比可见, 三组PBLC均值差异无统计学意义($P > 0.05$); 未成年组CRP均值较其他两组低($P < 0.05$), 中青年组和老年组CRP均值差异

无统计学意义($P > 0.05$); 老年组AMS均值较中青年组高, 未成年组及中青年组AMS均值差异无统计学意义($P > 0.05$); 老年组LPS较其他两个年龄都高($P < 0.05$), 但LPS均值在未成年组及中青年组中的差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5.

2.6 不同年龄组住院经过及预后对比 老年组死亡率高于另外两组($P < 0.05$), 未成年组与中青年组死亡率无差异($P > 0.05$). 老年组入住重症监护病房(intensive care unit,

ICU)的比例较中青年组高($P<0.05$), 但老年组入住ICU的比例与未成年组比差异无统计学意义. 未成年组住院时间较中青年组和老年组长($P<0.05$), 而中青年组和老年组的总住院时间差异无统计学意义($P>0.05$), 不同年龄段人群住院期间费用差异无统计学意义($P>0.05$), 见表6.

3 讨论

3.1 未成年人AP的临床特点 本次研究的未成年AP患者共93例, 占发病总人数的5.3%, 发病时临床症状、体征不如成年人典型, 本研究数据显示, 有88.2%的患者以腹痛作为首发症状, 58.1%的患者出现了呕吐, 36.6%的患者出现了恶心, 而仅有20.4%患者出现了腹胀; 这与以往报道的儿童AP出现腹痛的概率占80%-95%, 恶心、呕吐为第二常见的临床症状, 占40%-80%, 约有20%-30%的患者会出现腹胀的结果相一致^[6-8]. 王志华等^[9]提出呕吐症状在婴幼儿最突出, 腹胀症状则在学龄期更明显; Kandula等^[10]则报道婴幼儿AP更多表现为烦躁、腹痛、呕吐的情况较少见; 但无论是哪个年龄段的儿童, 腹痛均为最常见的临床表现. 总体而言, 仍有超过10%以上的未成年AP患者无腹痛的表现, 此外, 婴幼儿这个特殊的群体, 因无法正确表述自身的症状, 查体时腹部体征不明显, 给临床的诊治带来了困难, 因此应注意当婴幼儿出现不明原因的烦躁、呕吐、儿童发生无法解释的腹胀时, 应警惕AP的可能, 积极完善检查, 尽早明确诊断.

根据国内外文献报道, 儿童AP的常见病因为特发性、先天解剖结构异常、感染、药物、腹部外伤、全身性疾病等^[11,12]. 本研究对病因进行了四种分类, 即胆源性、酒精性、高脂血症性和其他, 结果显示未成年AP的病因中“其他”所占比例最高(76.3%), 胆源性胰腺炎所占比例次之(21.5%). 有文献报道, 儿童胆源性胰腺炎更多见于合并有先天解剖结构异常的儿童, 这部分患儿治疗的关键在于积极的内镜和手术治疗^[13,14], 合理选择腹部B超、腹部CT、MRCP等影像学检查, 可减少漏诊、误诊^[14,15].

未成年AP以MAP居多, 总体死亡率不超过5%, 患者发展为重症、出现并发症相对较少, 确诊后及时治疗, 总体预后较成人更好^[16]. 本研究结果中, 未成年AP平均住院日(17.97 ± 12.14)较中青年、老年患者要长, 考虑到与未成年AP患者中部分患者临床症状不典型, 起初并未考虑到AP可能, 在确诊的过程中耗费一定的时间; 此外部分由先天解剖结构异常引起的儿童胆源性胰腺炎常需进行手术治疗, 这部分患者住院时间也会较保守治疗患者要长.

3.2 中青年AP的临床特点 近年来, AP发病呈上升趋势, 国外有文献报道, 40-70岁是AP高发年龄段, 并且男性

发病率高于女性^[17]. 本研究结果显示中青年AP男性构成比(71.0%)明显高于其他年龄段AP患者($P<0.05$). 临床上, AP的病因构成具有一定的区域差异性, 国外学者认为, 酒精性胰腺炎为AP的主要病因, 胆源性、高脂血症性次之^[18]. 本研究结果显示, 除了其他未明确分类的病因, 中青年AP最主要的病因为胆源性(占32.3%), 其次为高脂血症性(占21.5%), 酒精性排第三位(占13.4%), 这与国内的流行病学调查结果相一致^[19,20]. 中青年酒精性及高脂血症性AP的发生率较高, 考虑与中青年人嗜酒及暴饮暴食的不良生活习惯更多有密切关系, 过量饮酒及进食可刺激大量胰液分泌, 并引起乳头肌水肿及Oddi括约肌痉挛, 胰液引流不畅从而诱发AP^[21]. 本研究数据显示, 中青年AP患者胰腺坏死的发生率最高, 胰腺坏死容易合并感染, 这是影响AP死亡率的独立影响因素^[22], 重视CRP、降钙素原等实验室指标的监测可早期预测感染性胰腺坏死的发生, 积极防治^[23]. 有文献报道, SAP最主要的病因是胆源性, 其次为酒精性、高脂血症性^[24], 这解释了本研究中, 中青年AP较未成年AP更容易重症化、预后更差的原因.

3.3 老年AP的临床特点 患者的年龄与AP严重程度及预后密切相关, 并且年龄是AP Ranson及APACHE II评分预测病情严重程度的重要指标^[25]. 本文回顾性分析428例老年AP患者的相关临床资料得出, 腹痛为老年AP患者最常见的临床症状(占96.3%), 但由于老年患者身体机能衰退、对疼痛不敏感、应激能力下降等生理学特性, 通常老年AP患者仅表现为轻微的隐痛, 容易被忽略^[26]. 本研究中发现老年AP患者发生恶心的概率较其他年龄段AP患者要高, 与中青年相比, 老年AP患者更容易出现呕吐. 因此对于腹痛症状不明显、体征不典型, 但有恶心、呕吐的老年患者, 应考虑AP的可能. 老年AP的病因以胆源性最多见(占61.2%); 酒精性及高脂血症性AP发病率低于中青年人. 有文献报道, 老年胆源性AP中占主要的病因是胆石症, 这考虑与老年人胆道蠕动减慢、胆汁排出障碍从而淤积、黏度增加, 容易形成结石有关^[27]. 对于患有胆石症的老年人, 应提前进行干预, 减少胆源性胰腺炎的发生. 本研究数据结果显示, 老年患者MSAP发生的比例高于其他年龄段人群, 死亡率也最高, 与中青年相比, 入住ICU的比例更高、住院天数更长. 这考虑与老年患者本身可合并较多基础疾病, 如糖尿病、高血压、冠心病等, 在发生AP时, 基础疾病与AP会相互影响, 引起多器官功能损害, 从而导致老年AP患者预后更差^[28].

AP是由多种原因引起的胰酶激活从而导致胰腺组织的炎性损伤, 本研究选择了PBLC、CRP、AMS、LPS四个AP发病时较为常用的实验室指标进行了不同

年龄段人群之间的对比, 结果显示发病时PBL水平在三个不同年龄段之间的差异无统计学意义, 但不同年龄段人群发病时CRP水平均高于正常值, 且未成年组CRP水平低于其他两组; CRP属于临床常用的炎症指标, 并且与AP的严重程度有一定的关联性^[29], 这与本研究得出未成年组AP中MAP占大部分的结论相一致. 胰酶升高作为诊断AP的条件之一, 说明了其具有一定的敏感性和特异性, 但已有研究表明, AMS在肝胆疾病中也可升高, 单独检测该指标器官组织特异性并不高^[30], 因此LPS在AP临床诊断方面优于AMS^[31]. 本研究结果显示老年组AMS、LPS均较高, 考虑与老年胆源性AP的发病率最高有密切关系.

总之, 不同年龄段人群AP在临床表现、病因、严重程度、并发症、临床经过及预后等方面存在一定的差异. 中青年男性为AP的高发人群, 胆源性为中青年AP的主要病因, 但酒精性、高脂血症性AP的发病率呈上升趋势, 因此对于高危人群应做好健康饮食宣教, 减少酒精、油脂的摄入很有必要. 未成年人和老年人这两个特殊人群, 临床表现不如中青年典型, 当儿童出现不明原因的呕吐、腹胀, 老年人自觉轻微腹痛伴有恶心、呕吐等不适时, 应及时完善相关的实验室及影像学检查明确是否发生AP. 老年人AP患者伴发基础疾病多见, 且并发症多、病死率高、病情复杂, 应提高重视, 尽早明确诊断, 积极采取干预措施以期提高临床疗效. 本研究为单中心的回顾性研究, 具有一定的局限性, 希望今后能分别对不同年龄段AP开展多中心前瞻性研究, 从而能得出对临床工作更有指导意义的结论.

文章亮点

实验背景

近年来, 急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率增高, 为观察不同年龄段患者的临床特点, 将1758例患者的临床特点进行分析, 以总结临床经验. 儿童患者常常无法正确表述自身的症状, 腹部体征不明显, 而老年患者常合并多种基础疾病, 临床症状多样且复杂, 这些均给临床诊治带来了困难.

实验动机

目前关于不同年龄段人群发生AP时的临床特点的横向对比的文献较少, 本文旨在通过分析不同年龄AP患者的临床资料, 总结其临床特点, 为临床诊治提供参考和经验.

实验目标

本文通过回顾性分析2003-01/2016-06 1758例AP患者的

临床资料, 总结出不同年龄段人群发生AP时较突出的临床特征, 为临床工作提供经验和参考价值.

实验方法

本研究根据年龄进行分组: 未成年组(<18岁); 中青年组(18-60岁); 老年组(≥ 60 岁), 对不同年龄段人群发病时的一般资料、病因、严重程度、并发症、临床经过及预后的特点进行了横向的对比. 并采用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 计量资料采用mean \pm SD表示, 组间比较采用独立样本t检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

实验结果

(1)未成年组AP中轻度AP占绝大多数; 并发症的发生率、病死率也较其他两组低. (2)中青年组AP酒精性、高脂血症性胰腺炎发病率较其他两组高; 中青年AP胰腺坏死的发生率最高, (3)老年组AP患者发生恶心症状的比例最高; 老年AP病因中胆源性所占比例最高. (4)不同年龄段人群, 男性发病率均高于女性; 此外, 未成年组AP住院时间最长, 老年组AP入住ICU的比例及病死率均最高.

实验结论

本研究发现, 中青年酒精性、高脂血症性胰腺炎的发病率较其他两个年龄段人群发病率高, 当老年患者出现腹痛且伴无法解释的恶心或未成年患者出现不明原因的呕吐、腹胀时应注意警惕AP的可能, 完善相关检查, 争取早诊早治.

展望前景

本研究为单中心回顾性研究, 具有一定的局限性, 希望今后能分别对不同年龄段AP开展多中心前瞻性研究, 从而能得出对临床工作更有指导意义的结论.

4 参考文献

- 1 Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1144-1149 [PMID: 21683213 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.044]
- 2 祝益民, 刘芳, 周小渔, 游洁玉, 胥志跃, 杜玉开. 儿童急性胰腺炎的临床特征分析. *中华儿科杂志* 2011; 49: 10-16 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.01.003]
- 3 Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 416-426 [PMID: 25400985 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.416]
- 4 Li W, Zhang L, Li J, Dellinger EP, Forsmark CE, L'evy P, Poma EM, Petrov MS, Shimosegawa T, Siriwardena AK, Uomo G, Whitcomb DC, Windsor JA. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation: the 2013 Chinese edition. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2014; 52: 321-324 [PMID: 25034735]

- DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2014.05.001]
- 5 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中国实用内科杂志 2013; 33: 530-535 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001]
- 6 Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, Srinivas S, Ashish B, Sumathi B, Nirmala D, Geetha M. Pancreatitis in Children. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 1459-1472 [PMID: 27271883 DOI: 10.1007/s12098-016-2115-1]
- 7 Haddock G, Coupar G, Youngson GG, MacKinlay GA, Raine PA. Acute pancreatitis in children: a 15-year review. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 719-722 [PMID: 8078004]
- 8 Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Ho MY, Kao HA, Liang DC, Hsu CH, Hung HY, Chang PY, Sheu JC. Pancreatitis in children—experience with 43 cases. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 458-463 [PMID: 8789761 DOI: org/10.1007/BF01955181]
- 9 王志华, 王玉水. 不同年龄段儿童急性胰腺炎88例的临床特征. 中华消化杂志 2017; 37: 453-457 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.07.005]
- 10 Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008; 152: 106-110, 110.e1 [PMID: 18154910 DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.05.050]
- 11 王志华. 儿童急性胰腺炎的病因. 临床儿科杂志 2015; 33: 990-993
- 12 胡博, 王晓晔. 93例儿童急性胰腺炎病因和诊治分析. 中国中西医结合外科杂志 2016; 22: 583-585 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2016.06.018]
- 13 Ma MH, Bai HX, Park AJ, Latif SU, Mistry PK, Pashankar D, Northrup VS, Bhandari V, Husain SZ. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 651-656 [PMID: 22002481 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823a897d]
- 14 王志华, 王玉水. 儿童胆源性胰腺炎的相关因素分析. 中华实用儿科临床杂志 2017; 32: 516-519 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.07.011]
- 15 Darge K, Anupindi S. Pancreatitis and the role of US, MRCP and ERCP. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 2: S153-S157 [PMID: 19308376 DOI: 10.1007/s00247-009-1145-5]
- 16 颜燕艳, 谢新宝, 王建设. 《2018年北美小儿胃肠病、肝脏病和营养胰腺学会临床报告: 儿童急性胰腺炎的管理》摘译. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 982-986 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5226.2018.05011]
- 17 Teshima CW, Bridges RJ, Fedorak RN. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 5: Pancreatitis in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 544-545 [PMID: 22891180 DOI: 10.1155/2012/795149]
- 18 Charlesworth A, Steger A, Crook MA. Acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridaemia; A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 23: 23-27 [PMID: 26391596 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.08.080]
- 19 Fan J, Ding L, Lu Y, Zheng J, Zeng Y, Huang C. Epidemiology and Etiology of Acute Pancreatitis in Urban and Suburban Areas in Shanghai: A Retrospective Study. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 1420590 [PMID: 30158961 DOI: 10.1155/2018/1420590]
- 20 郑西, 何文华, 吕农华. 2017年中国急性胰腺炎基础与临床研究进展. 中华胰腺病杂志 2018; 4: 279-282 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2018.04.018]
- 21 郭英杰, 宋文, 李晓宇, 荆雪, 丁雪丽, 张鹏, 田宇彬. 中国近十年复发性急性胰腺炎病因及临床特征的Meta分析. 中华胰腺病杂志 2017; 17: 231-237 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2017.04.005]
- 22 Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-820 [PMID: 20540942 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.010]
- 23 刘秋霞, 杨莹, 杨淑晴, 谢小培, 范展. 急性胰腺炎后期发生感染性胰腺坏死的相关因素分析. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 136-139 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162536]
- 24 李钊, 覃月秋, 黄赞松, 黄桂柳. 桂西地区重症急性胰腺炎病因及治疗10年变迁. 世界华人消化杂志 2016; 11: 1748-1753 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i11.1748]
- 25 Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Pearson RK, Clain JE, Topazian MD, Levy MJ, Petersen BT. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 265-270 [PMID: 18497539 DOI: 10.1159/000134274]
- 26 许乐, 罗庆峰. 老年人急性胰腺炎122例临床分析. 中华老年医学杂志 2006; 2: 110-112 [DOI: 10.3760/j.issn.0254-9026.2006.02.008]
- 27 王娜娜, 刘庆民. 老年人急性胰腺炎106例临床特点分析. 中华保健医学杂志 2017; 19: 145-147 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2017.02.016]
- 28 吴鹏飞, 苗毅, 李强, 戴存才, 蒋奎荣, 吴峻立, 高文涛, 郭峰, 陈建敏, 卫积书, 陆子鹏, 黄东亚. 老年急性胰腺炎临床特点和治疗分析. 中华老年多器官疾病杂志 2015; 14: 243-246 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.04.057]
- 29 虎青梅, 牛春燕. D-二聚体、纤维蛋白原、外周血白细胞计数联合检测对急性胰腺炎严重程度的预测价值. 临床肝胆病杂志 2017; 33: 1522-1526 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.08.023]
- 30 张剑, 魏殿军. 血淀粉酶、胰脂肪酶、PCT、CRP联合检测在急性胰腺炎中的诊断价值. 中国实验诊断学 2017; 21: 778-780 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2017.12.003]
- 31 常建军. 血清脂肪酶监测在急性胰腺炎诊断中的作用. 世界最新医学信息文摘 2018; 18: 133-134 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.53.089]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响

施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟

施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟, 福建省肿瘤医院内镜科 福建省福州市 350014

施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科 福建省福州市 350014

施宏, 主任医师, 研究方向为消化道肿瘤内镜早诊早治.

基金项目: 2016年福建省卫生计生委面向农村和城市社区推广适宜技术项目, No. 2016005.

作者贡献分布: 施宏与陈素玉对此文所作贡献两均等; 此课题由施宏、陈素玉、黄贺、黄瑞、江艳、黄剑云及林娟共同设计并完成; 数据分析由施宏、陈素玉、黄贺及黄瑞完成; 本论文写作由施宏、陈素玉、黄贺及黄瑞完成.

通讯作者: 施宏, 主任医师, 350014, 福建省福州市晋安区福马路420号, 福建省肿瘤医院内镜科. endoshihong@hotmail.com
电话: 0591-83660063-8428

收稿日期: 2019-01-31

修回日期: 2019-03-20

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

Impact of patient education on bowel preparation quality before water-aided colonoscopy

Hong Shi, Su-Yu Chen, He Huang, Rui Huang, Yan Jiang, Jian-Yun Huang, Juan Lin

Hong Shi, Su-Yu Chen, He Huang, Rui Huang, Yan Jiang, Jian-Yun Huang, Juan Lin, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Hong Shi, Su-Yu Chen, He Huang, Rui Huang, Yan Jiang, Jian-Yun Huang, Juan Lin, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China

Supported by: 2016 Promoted Appropriate Technology Projects for Rural and Urban Communities of Fujian Health Bureau, No. 2016005.

Corresponding author: Hong Shi, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Endoscopy, Fujian Cancer Hospital, 420 Fuma Road, Jin'an District, Fuzhou 350014, Fujian Province, China. endoshihong@hotmail.com

Received: 2019-01-31

Revised: 2019-03-20

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

Abstract BACKGROUND

Water-aided colonoscopy may relieve patients' discomfort and increase adenoma detection rate, but this technique requires excellent bowel preparation. In order to ensure bowel preparation quality, split-dose polyethylene for colonoscopy preparation is implemented at our hospital, and educational interventions are given, including a short video and an instruction article released through our official public WeChat account.

AIM

To evaluate the effectiveness of patient educational interventions on quality of bowel preparation among patients asked to follow split-dose bowel preparation before water-aided colonoscopy.

METHODS

A total of 400 outpatients who were scheduled to receive water-aided colonoscopy were randomly divided into a control group and an observation group. Both groups received routine oral and written notifications to inform the bowel preparation method. The observation group also received educational interventions including a short video and an article released through our official public WeChat account. Bowel preparation quality was scored using the Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) and

categorized as either adequate *vs* inadequate (BBPS ≥ 7 *vs* BBPS < 7).

RESULTS

More patients in the observation group achieved regimen completion and adequate bowel preparation than did patients in the control group. Patients who had previous colonoscopies and adopted single-dose bowel preparation method were more likely to follow newly implemented split-dose bowel preparation instructions after receiving educational interventions.

CONCLUSION

Patient educational interventions may improve bowel preparation quality and patient compliance. Educational interventions emphasizing the benefits of split-dose bowel preparation in patients with a prior colonoscopy may help ensure compliance and discard the habitual use of day-before preparations.

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

Key Words: Bowel preparation; Water-aided colonoscopy; Patient education; Split-dose polyethylene

Shi H, Chen SY, Huang H, Huang R, Jiang Y, Huang JY, Lin J. Impact of patient education on bowel preparation quality before water-aided colonoscopy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 632-636
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/632.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.632>

摘要

背景

水辅助进镜法肠镜检查, 临床证实可减轻患者术中不适, 提高腺瘤检出率. 因该技术(水浸没/水交换)对于肠道尤其左半结肠清洁程度要求较高, 采用复方聚乙二醇分次给药方案, 并予微信公众号相关视频及科普文章推送加强患者教育, 可确保肠道准备质量.

目的

本文研究患者教育对于水辅助进镜法结肠镜术前诊疗患者肠道准备质量的影响.

方法

400例拟行肠镜诊疗门诊患者按照随机数字表随机分为对照组与观察组. 两组均予口头及书面告知复方聚乙二醇分次给药肠道准备方法. 观察组同时给予微信公众号相关视频及科普文章推送. 波士顿评分量表评价肠道准备质量, 7分及以上视为充分.

结果

观察组方案完全执行率及充分肠道准备患者比例高于对照组, 差异有统计学意义. 对于既往采取复方聚

乙二醇单次给药患者, 患者教育能够提高该亚组换用新方法准备的依从性.

结论

患者教育有助于提高水辅助进镜法肠镜术前诊疗患者肠道准备依从性及肠腔清洁程度, 并指导既往肠镜诊疗史患者摒弃单次用药方法, 接受分次服药方案.

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

关键词: 肠道准备; 水辅助进镜法结肠镜; 患者教育; 复方聚乙二醇分次方案

核心提要: 水辅助进镜法肠镜检查可减轻患者术中不适, 提高腺瘤检出率. 该技术对于肠道清洁程度要求较高, 采用复方聚乙二醇电解质散提前2 d分次服药方案, 并予微信公众号视频及科普文章推送加强患者教育, 能提高患者服药依从性及肠腔清洁程度.

施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟. 患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 632-636

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/632.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.632>

0 引言

肠道准备的质量直接影响肠镜诊疗效果, 现行指南多推荐复方聚乙二醇等渗溶液分次口服, 肠道清洁程度可与单次给药相仿, 甚至优于单次给药, 同时受检者耐受性更好^[1,2]. 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科自2016年起开展水辅助进镜法肠镜检查, 临床证实可减轻患者术中不适, 提高腺瘤检出率^[3-5]. 水辅助进镜技术(水浸没/水交换)对于肠道尤其左半结肠清洁程度要求较高, 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科采用复方聚乙二醇电解质散提前2 d分次服药方案进行肠道准备, 同时给予微信公众号相关视频及科普文章宣传加强患者教育, 确保依从性. 现将随机单盲对照研究报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-09/2018-02间在福建医科大学附属肿瘤医院内镜科接受肠镜诊断的门诊患者作为研究对象. 纳入标准: (1)年龄18-70岁; (2)具备汉语听说读写能力, 能够阅读并理解汉语文字及视频含义. 排除标准: (1)腹部手术史; (2)合并严重心肺、肝肾疾病不能耐受肠道准备及肠镜检查者; (3)怀疑消化道梗阻或穿孔者; (4)对聚乙二醇电解质散过敏者; (5)肠镜治疗者. 所有受检者均签署知情同意.

1.2 方法 采用随机单盲对照研究, 内镜医师并不知情分组结果. 受检者按照随机数字表随机分为对照组与观察组, 每组200例, 共计400例. 两组均予口头及书面告知复方聚乙二醇分次给药肠道准备方案, 具体如下: 检查前2 d少渣饮食, 并口服复方聚乙二醇电解质散IV A、B两剂各一包, 同溶于125 mL温水, 早晚各一次, 用以排出宿便; 检查前晚21:00口服复方聚乙二醇电解质散III 137.15 g+2000 mL温水, 1 h内服完; 检查前4 h口服复方聚乙二醇电解质散III 137.15 g+2000 mL温水, 1 h内服完. 检查前1 h口服去泡剂(西甲硅油). 观察组同时给予微信公众号相关视频及科普文章推送, 告知患者肠道准备的重要性, 饮食注意, 服药细则, 避免其漏服以及出现不良反应的处理. 观察组平均年龄56.4岁, 男/女为116/84; 对照组平均年龄56.1岁, 男/女为111/89; 两组年龄、性别差异无统计学意义.

观察指标: (1)患者肠道准备执行情况. 肠镜检查前记录: 饮食结构、服药时间、次数、剂量悉数按照方案完成, 视为完全执行. 出现饮食未行调整、漏服、服药后呕吐、服药不全等上述任一情形视为未能完全执行; (2)内镜医师按波士顿评分量表(boston bowel preparation scale, BBPS)^[6]评价肠道清洁效果. Boston评分标准将全结肠分成三段: 左半结肠(降结肠、乙状结肠、直肠)、中段结肠(肝曲、横结肠、脾曲)、右半结肠(盲肠、升结肠), 每段0-3分, 共计0-9分. 0分: 完全没有准备的结肠, 由于固体粪便未能清除, 无法看清结肠黏膜; 1分: 由于残留粪便或不透明液体, 结肠段部分黏膜可见; 2分: 由于少量小块残留粪便或不透明液体, 结肠段大部分黏膜可见度良好; 3分: 无残留小块粪便和不透明液体, 整段结肠黏膜可见度良好. 因福建医科大学附属肿瘤医院内镜科采用水辅助技术进镜, 退镜期间不必再行冲洗肠腔, 只需吸引液体后进行评分并记录, 7分(2+2+3)及以上视为肠道准备充分. 左半结肠肠管狭小, 评分达到3分方不影响进镜.

统计学处理 采用SPSS 17.0软件分析数据, 计量资料以mean±SD表示, 计数资料用率和百分比表示, 采用 χ^2 检验比较, 双侧检验, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义.

2 结果

观察组200例, 其中完全执行患者192例, 无一漏服, 仅8例患者末次服药不全; 对照组200例, 其中完全执行患者181例, 占91%比例, 未完全执行者中2例未行饮食调整、9例漏服、4例服药过急导致服药后呕吐、4例服药不全. 详见表1.

观察组200例, 充分肠道准备(BBPS \geq 7分)患者188例, 占94%; 对照组200例, 充分肠道准备(BBPS \geq 7分)患

者174例, 占87%比例; 前者高于后者, 差异有统计学意义. 见表2.

非初次肠道准备患者亚组分析结果如下(见表3). 观察组中非初次肠道准备者共计76例, 其中充分肠道准备(BBPS \geq 7分)患者70例, 占92%; 对照组中非初次肠道准备者共计69例, 充分肠道准备(BBPS \geq 7分)患者55例, 占79%比例; Pearson χ^2 检验 P 值0.031, Fisher精确检验 P 值0.052, OR(95%CI)为2.970(1.071-8.231). 研究表明对于既往采取非聚乙二醇方案、或聚乙二醇单次给药患者, 患者科普宣传教育能够提高该亚组换用新法准备的依从性.

3 讨论

充分肠道准备是肠镜诊疗安全高效进行的必要条件. 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科近两年为减轻患者进镜痛苦、提高腺瘤检出率, 采用水辅助技术进镜(水浸没/水交换), 二氧化碳注气退镜观察, 此法成功关键在于良好的肠道准备.

因清肠过程繁琐, 对饮食结构、服药时间、服药次数均有要求, 且可引起患者恶心呕吐、腹痛腹胀等不适, 任何一项未能执行, 均可造成准备失败. 按共识意见^[1], 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科虽均口头及书面告知肠道准备方案, 仍有相当比重患者因理解偏差或阅读疏漏等原因, 未能完全履行各项步骤, 导致肠道准备欠佳甚至失败, 被迫改期重新清肠. 研究发现对受检者术前播放肠道准备科普教育短视频, 可使患者充分认识肠道准备的重要性, 显著提高其对清肠方案的依从性, 从而改善肠道准备质量和缩短进镜时间^[7]. 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科自2017年起通过微信公众号视频及科普文章宣传加强患者教育, 反响良好.

聚乙二醇服药速度对于肠道清洁效果也有影响. 研究表明, 1 h内快速服用复方聚乙二醇2000 mL患者, 服药后首次排便时间快于2 h服药者, 且排便频次及间隔时间均短于后者, 而两者出现恶心呕吐以及腹痛腹胀等不良反应并无显著差异^[8]. 福建医科大学附属肿瘤医院内镜科同样采用1 h服药策略, 充分肠道准备比例均在85%以上.

既往采取非聚乙二醇方案、或聚乙二醇单次给药患者, 复诊肠镜时, 或因惯性思维, 并不接纳更新方案^[9]. 微信公众号视频及科普文章推送能使该组患者重视肠道准备, 理解并接受新法. 本研究显示对于既往采取非聚乙二醇方案、或聚乙二醇单次给药进行肠道准备患者, 患者科普宣传教育能够督促该亚组换用新法准备, 确保肠道清洁效果.

为避免患者候诊过久, 福建医科大学附属肿瘤医院

表 1 两组患者肠道准备方案执行情况比较 n (%)

	完全执行人数	Pearson检验 P 值	OR (95%CI)
观察组	192 (96)	0.028	2.516 (1.076–5.898)
对照组	181 (91)		

表 2 两组患者肠道准备质量比较 n (%)

	充分肠道准备人数	Fisher检验 P 值	OR (95%CI)
观察组	188 (94)	0.026	2.341 (1.146–4.783)
对照组	174 (87)		

表 3 非初次肠道准备患者亚组比较 n (%)

	充分肠道准备人数	Pearson检验 P 值	OR (95%CI)
观察组($n = 76$)	70 (92)	0.031	2.970 (1.071–8.231)
对照组($n = 69$)	55 (79)		

内镜科既往采用1 d清肠方案, 由于肠镜术前准备时间过短, 难以完成饮食结构调整. 现行2 d方案借助饮食调整、提前缓泻, 确保有效清肠, 尤其适合慢性便秘患者. 患者教育形式不一, 除本研究中微信公众号视频及科普文章推送^[10]外, 电话教育、宣传手册均能提高受检者肠道准备依从性^[11–13], 可因地制宜、择优采用.

总之, 复方聚乙二醇电解质散提前2 d分次服药方案, 联合患者教育有助于提高肠镜诊疗患者肠道准备依从性及肠腔清洁程度, 更好指导既往有肠镜诊疗史患者摒弃单次服药旧法, 接受分次服药方案.

文章亮点

实验背景

水辅助进镜技术肠镜检查, 临床证实可减轻患者术中不适, 提高腺瘤检出率. 该法(水浸没/水交换)对于肠道尤其左半结肠清洁程度要求较高, 成功前提在于良好的肠道准备.

实验动机

采用复方聚乙二醇提前2 d分次给药方案, 并予微信公众号相关视频及科普文章推送加强患者教育, 旨在确保肠道准备质量.

实验目标

借助优化清肠方案, 联合患者教育, 提高患者肠道准备依从性及肠腔清洁程度.

实验方法

采用随机单盲对照研究, 肠镜受检者按照随机数字表随机分为对照组与观察组, 两组均予口头及书面告知复方聚乙二醇分次给药肠道准备方法. 观察组同时给予微信公众号相关视频及科普文章推送. 比较肠道准备执行情况 & 肠腔清洁效果.

实验结果

观察组方案完全执行率及充分肠道准备患者比例高于对照组, 差异有统计学意义. 对于既往采取复方聚乙二醇单次给药患者, 患者教育能够提高该亚组换用新方法准备的依从性.

实验结论

复方聚乙二醇电解质散提前2 d分次服药方案, 联合患者教育有助于提高肠镜诊疗患者肠道准备依从性及肠腔清洁程度, 更好指导既往有肠镜诊疗史患者摒弃单次服药旧法, 接受分次服药方案.

展望前景

复方聚乙二醇电解质散提前2 d分次服药方案, 联合患者教育, 实用易行, 推荐普及农村及城市地区作为肠镜检查前准备.

4 参考文献

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

- 2 Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142-150 [PMID: 23335011 DOI: 10.1055/s-0032-1326186]
- 3 Fuccio L, Frazzoni L, Hassan C, La Marca M, Paci V, Smania V, De Bortoli N, Bazzoli F, Repici A, Rex D, Cadoni S. Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 589-597.e11 [PMID: 29981753 DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.028]
- 4 黄贺, 张志坚, 施宏, 陈素玉. 注水进镜法在结肠镜操作中的应用. *中华消化内镜杂志* 2014; 31: 114-115 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2014.02.019]
- 5 黄剑云, 江艳, 林娟, 陈凤妹, 邵键伟, 蒋家莉, 黄贺, 施宏. 输液加压袋在注水结肠镜检查中的应用价值. *微创医学* 2017; 12: 1821-822 [DOI: 10.11864/j.issn.1673.2017.06.32]
- 6 Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625 [PMID: 19136102 DOI: 10.1016/j.gie.2008.05.057]
- 7 于文蓁, 柴红, 马巾茹. 短视频教育对结肠镜检查肠道准备质量的影响. *临床消化病杂志* 2016; 28: 269-272 [DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2016.05.01]
- 8 樊紫青, 方海明, 钱诚, 章礼久. 不同服药速度对聚乙二醇电解质溶液肠道准备的效果评价. *中国内镜杂志* 2017; 23: 5-8 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.05.002]
- 9 Madhoun MF, Bitar H, Parava P, Bashir MH, Zia H. Patients with History of Colonoscopy Are Less Likely to Achieve High Quality Preparation After Implementing Split-Dose Bowel Preparation. *Acta Gastroenterol Belg* 2017; 80: 257-261 [PMID: 29560691]
- 10 Zhang QX, Li J, Zhang Q, Li Y, Lei CH, Shang BX, Guan XS, Zhang Q. Effect of Education by Messaging Software on the Quality of Bowel Preparation for Colonoscopy. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 1750-1752 [PMID: 29998899 DOI: 10.4103/0366-6999.235881]
- 11 Spiegel BM, Talley J, Shekelle P, Agarwal N, Snyder B, Bolus R, Kurzbard N, Chan M, Ho A, Kaneshiro M, Cordasco K, Cohen H. Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 875-883 [PMID: 21483463 DOI: 10.1038/ajg.2011.75]
- 12 Liu X, Luo H, Zhang L, Leung FW, Liu Z, Wang X, Huang R, Hui N, Wu K, Fan D, Pan Y, Guo X. Telephone-based re-education on the day before colonoscopy improves the quality of bowel preparation and the polyp detection rate: a prospective, colonoscopist-blinded, randomised, controlled study. *Gut* 2014; 63: 125-130 [PMID: 23503044 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304292]
- 13 Tae JW, Lee JC, Hong SJ, Han JP, Lee YH, Chung JH, Yoon HG, Ko BM, Cho JY, Lee JS, Lee MS. Impact of patient education with cartoon visual aids on the quality of bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 804-811 [PMID: 22840295 DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.026]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。

中医药防治胃癌研究进展

许婉, 刘宁宁, 朱梅萍, 孙明瑜

许婉, 刘宁宁, 孙明瑜, 上海中医药大学肝病研究所 上海市 201203

许婉, 孙明瑜, 上海中医药大学 上海市 201203

刘宁宁, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海市 201203

刘宁宁, 朱梅萍, 上海中医药大学附属曙光医院脾胃科 上海市 201203

基金项目: 上海市科委专项, No. 15DZ1900104; 国家中医药管理局全国第四批中医优才(2017); 上海中医药大学大学研究生创新课程; 中华中医药学会中青年创新人才; 国家中医药管理局慢性肝病虚损重点研究室和上海市中医临床重点实验室资助。

作者贡献分布: 本文综述由许婉与刘宁宁完成; 孙明瑜与朱梅萍审校。

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学肝病研究所. mysun248@hotmail.com
电话: 021-20256520

收稿日期: 2018-11-20

修回日期: 2019-01-15

接受日期: 2019-02-24

在线出版日期: 2019-05-28

Progress in prevention and treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine

Wan Xu, Ning-Ning Liu, Mei-Ping Zhu, Ming-Yu Sun

Wan Xu, Ning-Ning Liu, Ming-Yu Sun, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Wan Xu, Ming-Yu Sun, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Ning-Ning Liu, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Ning-Ning Liu, Mei-Ping Zhu, Department of Splenic and Gastric Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: Shanghai Science and Technology Commission Special, No. 15DZ1900104; State Administration of Traditional

Chinese Medicine, the Fourth Batch of Chinese Medical Talents (2017); Shanghai University of Traditional Chinese Medicine University Graduate Innovation Course; Chinese Medicine Association Young and middle-aged innovative talents; National Chinese Medicine Administration chronic Key Laboratory of Liver Disease Deficiency and Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine.

Corresponding author: Ming-Yu Sun, Professor, Institute of Liver Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New Area, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2018-11-20

Revised: 2019-01-15

Accepted: 2019-02-24

Published online: 2019-05-28

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors of the upper digestive tract, threatening the health of Chinese people seriously. It is often diagnosed at the late stage of the disease because of the lack of specific symptoms and signs in the early stage. However, traditional Chinese medicine (TCM) has good effects in the prevention and treatment of GC. This article reviews the etiology, pathogenesis, syndrome differentiation, and classification of GC, as well as the application of TCM in precancerous lesions of GC, preoperative neoadjuvant chemotherapy of GC, postoperative chemotherapy, and prolonging the life span of GC patients.

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

Key Words: Traditional Chinese medicine; Gastric cancer; Prevention; Treatment

Xu W, Liu NN, Zhu MP, Sun MY. Progress in prevention and treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 637-642

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/637.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i10.637>

摘要

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的上消化道恶性肿瘤之一, 其早期缺乏特异性的症状和体征, 发现时往往处于疾病终末期, 严重威胁我国人民的生命健康. 中医药(traditional chinese medicine, TCM)对GC的防治具有良好疗效, 本文主要从GC的病因病机, 辨证分型和TCM在GC癌前病变、术前新辅助化疗、术后化疗、延长患者生存期等方面的应用做一综述.

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

关键词: 中医药; 胃癌; 预防; 治疗

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)发病率高, 存活率低; 针对GC癌前病变的病因进行中医药(traditional chinese medicine, TCM)治疗, 对预防GC起到一定疗效, TCM在GC术前、术后等的应用能够提高患者的生存质量, 挖掘TCM在GC的预防和治疗中的潜力是GC患者的福音.

许婉, 刘宁宁, 朱梅萍, 孙明瑜. 中医药防治胃癌研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(10): 637-642

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/637.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.637>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)早期缺乏特异性症状与体征, 发现时往往处于疾病终末期, 是严重危害人类健康的消化道恶性肿瘤之一. 早期GC是指癌细胞局限于黏膜层或黏膜下层, 不管肿瘤大小和有无淋巴结转移; 进展期GC是指已经侵入胃壁肌层、浆膜层, 不论病灶大小或有无淋巴结转移^[1]. GC的发生是多因素参与的复杂过程, 其中遗传和环境致癌因素在GC的发病中起着重要作用^[2,3], 其发病有明显的地区差异和家族聚居现象. 在国际上, 超过70%的GC新发病例发生在发展中国家, 约50%的病例发生在亚洲东部, 主要集中在我国^[4]. 据全国肿瘤登记中心发布的2015年中国癌症统计结果^[5]显示: 我国GC的发病例数约为67.9万, 仅次于肺癌(73.3万). 可见, GC是我国癌症防治的重点.

在中国早期GC的诊断率仅为10%左右, 虽然针对胃部疾病的诊断技术不断提高, 早期GC(包括直径<5 mm的癌症)的检出更加容易, 但是人们仍普遍认为一个临床前状态的GC发展成可检测到的早期GC需要相当长的过程^[6,7]. 现有的GC治疗手段有限, 主要是因为许多GC患者在诊断时已处于疾病晚期, 侵袭、复发和转移是影响GC患者预后的主要因素^[8-10]. GC单纯手术治疗的总生存率只有20%左右; 放疗、化疗常用于术前或

术后的辅助性治疗; 单克隆抗体药物及基因治疗方法尚未成为主导性疗法, 目前GC的治疗仍以多学科综合治疗为主, 而中医药(traditional chinese medicine, TCM)防治GC是我国的特色和优势, 大量临床实践显示TCM在GC防治中具有积极作用, 特别是在阻止GC癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)进一步发展、GC术后预防复发转移、对化疗的减毒增效等方面显示了一定的优势^[11,12]. 本文就GC的病因病机、辨证分型和TCM治疗PLGC, 在GC新辅助化疗、术后化疗、TCM延长生存期等方面的应用做一综述.

1 GC的病因病机

GC属于中医学中的“噎膈”“胃脘痛”等范畴, 《内经》有云: “正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚”. 从中医的整体观来看, 肿瘤是全身性疾病的局部表现, 其发生多因饮食不节、情志不畅、劳逸失常、继而寒凝、气滞、血瘀、痰阻, 蕴而化热, 聚成癌毒, 停滞于胃脘, 形成本病, 正气内虚, 为本虚标实; 而疾病发展到终末期, 往往有脾肾两虚之征象. 张景岳有云: “脾肾不足及虚弱失调的人多有积聚之病”, “养正积自除”. 张锡纯在《医学衷中参西录》噎膈中提到GC一词, 是为“至西人则名为GC, 所谓癌者, 如山石之有岩, 其形凸出也”. 李东垣谓“元气之充足, 皆由脾胃之气无伤, 伤而后能滋养元气. 若胃气之本弱, 饮食自倍, 则脾胃元气既伤, 而元气亦不能充. 而诸病之所由生也”^[13]. GC是一个正虚邪实的疾病, 正虚是本, 邪实是标, 多种原因导致脾胃功能失常, 运化失司, 痰凝气滞热毒血瘀交阻于胃, 积聚成块, 是GC的主要病机, 正气亏虚、脏腑功能失调是内在因素^[14].

现代医家对肿瘤病因病机的认识也各具特色. 国医大师刘嘉湘教授认为GC多因忧思过度、情志不遂、饮食不节损伤脾胃, 运化失司, 痰湿内生, 气结痰凝所致, 病机以脾虚气滞, 痰毒内结为主, 健脾理气, 解毒消积为基本治则^[15]. 也有医家认为肿瘤有别于外感病与内伤杂病, 有独特的发病规律, 在“三因学说”基础上, 可借鉴现代肿瘤病因学, 重视因虚致病、“癌毒”致病及“伏气”致癌论, 病毒致癌, 烟草及食物、环境致癌物, 抑癌基因及癌基因的失衡与活化等, 皆属于“癌毒”、“伏气”范畴; 根据中医文献, 结合现代肿瘤研究成果, 高度概括恶性肿瘤四大类病机: 虚、瘀、痰、毒^[16].

2 GC的辨证分型

《实用中医内科学》(第二版)将GC分为肝胃不和型、痰湿结聚型、气滞血瘀型、脾肾两亏型, 当辨证采用舒肝和胃、化痰散结、行气活血、补益脾肾等法, 治疗时

需注意疏肝理气和健脾益气^[17]。

统计分析近10年来在国内公开发表的有关GC中医辨证分型的文献^[18],结果显示6970例GC最常见的证型分别为脾胃虚弱型、肝胃不和型、气血双亏型、痰湿凝结型、瘀毒内结(湿热)型,并且指出GC术前最常见的证型为肝胃不和型,GC手术后最常见的证型为脾胃虚弱型。另有通过对634例GC患者进行历史性队列研究^[19],提出GC术后证型主要为脾胃虚弱型、湿热蕴结型、肝气犯胃型和胃腑气滞型;又将GC术后分为化疗前组和化疗后组,术后化疗前为脾胃虚弱型、瘀血内阻型、气阴两虚型和气滞血瘀型;术后化疗后为脾胃虚弱型、瘀血内阻型、气血两虚型和痰瘀互结型等。

3 GC的TCM预防

PLGC是病理学概念,是指较正常组织或其他病理改变更容易发生癌变的胃黏膜病理改变,PLGC包括肠上皮化生(intestinal intesplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys),主要伴存于慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)。CAG的患病率与GC发病率高度相关,对CAG患者尤其是伴有肠化和Dys者进行病情监测,对于早期GC的发现意义重大,CAG与PLGC作为在GC发生过程中的重要病理阶段意义非凡,其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是CAG的发生及继续向肠化、癌变发展的主要因素^[20,21]。目前,Correa等^[22]提出的胃黏膜癌变模式得到了普遍认可:正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠化生→Dys→GC。

从CAG等癌前病变到GC的发展过程中,PLGC是极其重要的环节,针对PLGD的早期诊断和逆转是GC防控的关键^[23]。针对CAG的主要发病因素采取TCM治疗,阻止其发展、逆转癌前病变这对GC的预防至关重要。选取CAG癌前病变患者34例^[24],随机分为对照组和治疗组,对照组给予胃复春片;治疗组给予养胃消瘀汤,结论:养胃消瘀汤治疗CAG癌前病变的疗效确切,有助于提高*H. pylori*根除率,改善患者胃液情况,值得推广。以化痰消瘀为法,选取268例CAG伴有IM或中、重度异性增生患者,均口服中药化痰消瘀方(药用:陈皮10 g,半夏10 g,半枝莲30 g,猫爪草30 g,鸡内金10 g,紫丹参10 g,薏苡仁30 g,蒲黄粉10 g,蒲公英30 g等)^[25],结果显示总有效率94.78%,其中萎缩改善率为75.57%,IM改善率为56.98%,不典型增生改善率为59.20%,表明化痰消瘀方对CAG癌前病变能够延缓其发展,具有较好的临床疗效。研究将90例PLGC患者随机分为对照组和观察组各45例,实验组采用中医辨证治疗,对照组采用西林胶囊、维酶素西医综合治疗,比较两组患者治疗效果^[26],观察组总有效率为95.6%,显著优于对照组的77.8%,差

异有统计学意义($P<0.05$),认为采用中医辨证治疗可显著提高PLGC疗效,缓解身体不适症状,避免不良反应的发生。

4 GC的TCM治疗

4.1 TCM联合新辅助化疗 新辅助化疗是指手术或放射前使用的化疗。有些局限性癌症单用手术或放射难以完全根除,如果先用化疗2-3个疗程可令肿瘤缩小、血管供应改善,有利于随后的手术和放疗的施行;同时亦可观察到肿瘤对化疗的反应,及早对可能存在的亚临床转移灶进行治疗^[1]。新辅助化疗最先由Frei^[27]在1982年提出,主要用于治疗头颈部、乳腺和膀胱等部位的实体肿瘤,取得较好的疗效并逐渐开展至今,已有30余年的历史。目前在临床上手术前多主张采用新辅助化疗缩小肿瘤病灶、消灭各种微小转移灶,达到降低肿瘤分期、提高手术切除率、降低局部复发的目的^[28,29]。Wilke等^[30]将新辅助化疗应用于GC,对腹腔镜下确诊但无法进行手术切除的34例进展期GC的患者,给予依托泊苷+阿霉素+顺铂方案化疗,其中有33例患者的肿瘤得到了降期,并成功实施了GC根治性切除及淋巴结的清扫。

新辅助化疗联合手术治疗虽然能明显提高进展期GC患者的生存率,但是患者同时也因此出现了骨髓抑制、肝肾功能的损害、消化道反应等各种毒副作用^[31],严重者甚至危及生命,因此,探寻安全有效的抗肿瘤方案是现今的肿瘤医师们关注的热点,减少化疗期间出现的不良反应,提高患者治疗的耐受性成为治疗和研究的关键。近年来,TCM联合新辅助化疗取得良好疗效。研究将76例可切除GC患者随机分为治疗组例、对照组例,两组均采用Folfox-4方案[奥沙利铂+5-氟尿嘧啶(5-FU)+亚叶酸钙注射液(Lv)]进行化疗,其中治疗组加用中药复方益气活血方进行干预,一个周期后(14 d)进行手术^[32],结果发现治疗组肿瘤细胞凋亡指数(apoptotic index, AI),明显高于对照组,治疗组肿瘤细胞ki-67增殖指数(proliferation index, PI)明显低于对照组($P<0.01$)。曹超等^[33]对106例进展期GC痰瘀毒结证的患者,对照组给予新辅助化疗联合腹腔镜辅助GC根治术,方案采用奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFOX6)方案进行,观察组在对照组治疗的基础上,给予扶正抑瘤方,结果发现发现扶正抑瘤方联合新辅助化疗对腹腔镜辅助GC根治术治疗的进展期GC痰瘀毒结证的患者临床疗效确切,明显减轻了因化疗引起的不良反应,提高了患者的免疫防御功能,抑制了肿瘤的复发和转移,值得临床借鉴应用。

4.2 TCM辅助GC术后化疗 手术-术后辅助化疗的治疗模式,是亚洲各国广泛采用的进展期GC综合治疗模式,能够改善5年总生存率,故而广泛应用于临床。李东垣:

“百病皆由脾胃衰而生”, 可见GC的发生发展与脾胃虚弱关系尤其密切。而手术和化疗均属于祛邪之法, 祛邪即伤正气, 经手术、化疗后患者的脾胃之气更加亏虚, 中焦气机升降失常, 患者出现疲乏无力、胃脘隐痛、食欲不振、恶心呕吐、大便溏泻等消化道症状^[34]。

TCM辅助GC化疗可以增加化疗疗效、降低化疗不良反应, 从而提高患者生存率。研究将86例早期GC术后病人分为单纯化疗40例和健脾益气化痰与化疗结合治疗46例两组^[35], 结果中西医结合治疗组的3年存活率、5年存活率均显著高于单纯化疗组。研究发现接受DC方案化疗的GC患者联合运用益气健脾化痰方后, 其改善不适症状及提高免疫功能的疗效优于单纯DC方案组, 在改善化疗后不适症状、提高细胞免疫功能等方面显示出优势, 考虑其增效的疗效作用与调节CD4、CD4/CD8、NK细胞数和TNF- α 、INF- γ 含量变化、从而改善患者机体的免疫功能相关^[36]。纳入16篇近年有关TCM联合化疗治疗进展期GC与单纯化疗做对照的PCT研究, 采用Meta分析的方法对TCM联合化疗治疗进展期GC的疗效进行了分析^[37]: TCM联合化疗组的生活质量提高率与生活质量稳定率均高于单纯化疗组, 证明了TCM在改善患者生活质量方面有显著疗效。将50例GC术后化疗患者随机分为两组, 对照组25例采用单纯化疗6个疗程; 治疗组25例配合参苓白术散, 每日1剂, 水煎服, 每周5剂, 连用8 wk, 观察治疗前后体重、胃肠道反应、外周血象(白细胞计数)情况, 结果显示: 两组治疗后的体重、胃肠道反应、白细胞计数的比较差异均有统计学意义($P<0.05$), 提示GC术后化疗配合参苓白术散能明显减轻化疗药物的副作用, 改善患者的生活质量^[38]。刘昱^[39]将90例患者随机分为治疗组与对照组, 两组各自拟理气和胃汤联合XELOX方案(卡培他滨1000 mL/m², 口服 Bid, d1-d14; 奥沙利铂130 mg/m², iv d1)治疗GC术后肝胃不和型患者较单纯XELOX方案相比, 可降低患者血清肿瘤标志物水平, 提高临床疗效; 可改善XELOX方案所导致的骨髓抑制及减轻消化道反应; 提高其生活质量。

4.3 TCM延长GC患者生存期 2004年, 美国临床肿瘤学会年会明确提出肿瘤疗效评价的全新指标是提高患者生存质量, 延长生存时间, 相较以往瘤体的大小及肿瘤指标等标准更加合理; 中医抗肿瘤特点是控制肿瘤生长和转移, 同时提高患者的生活质量, 中药能够保持机体与肿瘤细胞处于相对平衡之中, 在控制GC生长扩散的同时缩小肿瘤, 那么即使GC细胞存在, 但是对机体的危害大大降低, 实现带瘤生存^[40]。“带瘤生存”是针对“无瘤生存”提出的, 作为临床治疗的目标, 带瘤生存主要适用于以下三种情况: (1)肿瘤已经扩散无法完全切除;

(2)肿瘤生长的部位存在重要脏器, 不可切除, 例如胸主动脉、腹主动脉等; (3)肿瘤细胞对放疗、化疗不敏感或患者无法耐受手术及放、化疗^[41]。

刘嘉湘健脾理气解毒消积方(太子参、白术、茯苓、八月札、淮山药、生薏仁、红藤、野葡萄藤、菝葜、天龙等)为主治疗经剖腹探查确诊的IV期GC58例, 其中脾肾两虚加党参、菟丝子、薏苡仁; 胃热伤阴加北沙参、麦冬、生地; 肝胃不和加柴胡、白芍、枳壳等; 有癥结者加夏枯草、海藻、马钱子、生牡蛎等; 呕血便血加白及、生地榆; 呕吐加旋覆花、代赭石、生半夏; 气血两虚加黄芪、人参、当归等, 治后1、3、5及10年生存率分别为82.75%、46.94%、32.43%及27.8%, 平均生存期为40.6 mo, 中位生存期为26 mo, 最长1例存活33年^[15]。丁忠阳选取208例GC患者, 根据治疗方法不同分为试验组和对照组各104例, 试验组采用三维放化疗结合TCM进行治疗, 对照组采用单纯放化疗进行治疗, 观察2组患者的肿瘤标志物、1年、3年、5年的生存率和肿瘤体积、并发症等^[42], 结果显示试验组CA72-4水平明显低于对照组, 差异有统计学意义; 试验组的1年、3年、5年生存率(76.9%, 66.3%, 56.7%)明显高于对照组(65.2%, 53.8%, 44.2%), 差异有统计学意义; 2组患者治疗后试验组肿瘤体积与不良反应发生率均明显低于对照组。

5 结论

手术是早期GC唯一的治愈手段, 但GC早期发现率低, 发现时往往已经处于疾病终末期。对于GC, 我们应当做到早发现、早诊断、早治疗, 结合临床经验及临床辅助检查, 使病情进展及时得到控制, 使患者生存期延长、生存质量提高。TCM可贯穿治疗全过程, 中西医结合运用, 疗效更佳, 包括PLGC病情的延缓、甚至逆转, 术前、术后配合化疗, 防止复发转移、增加化疗疗效、减轻不良反应, 延长GC患者生存期等方面具有独特优势, 可明显提高患者的生存质量, 值得在临床辨证论治并加以推广应用。尤其是晚期癌症患者, 身体机能状态差、不能接受或耐受化疗, TCM应成为主要的治疗措施。

TCM在防治GC的应用中也存在一些问题。如各医家对GC的辨证分型欠标准化, 在临床上需加强整体观念, 应当注意GC患者在疾病发展的不同时期证型的演变, 根据患者病情斟酌药物剂量, 注意辨证施治。TCM防治GC缺乏大样本多中心随机对照双盲实验, 也亟待解决。TCM防治GC有效方剂的作用机制不够明确, 如何利用现代科学技术更好地阐明TCM抗肿瘤的效应机制及物质基础, 如何量化疗效, 是评价中医肿瘤治疗学的关键。

6 参考文献

- 1 万德森. 临床肿瘤学. 北京: 科学出版社 2014; 95
- 2 刘炯, 李兆申. 幽门螺杆菌感染与胃癌发生. 中国实用内科杂志 2014; 34: 538-544 [DOI: 10.7504/nk2014041002]
- 3 Lin Y, Wolk A, Hakansson N, Lagergren J, Lu Y. Dietary intake of lignans and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma: a cohort study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 308-312 [PMID: 23195991 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1138]
- 4 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 5 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]
- 6 Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167-176 [PMID: 16952034 DOI: 10.1007/s10120-006-0380-9]
- 7 Sugano H. Natural history of human cancer. *Gan No Rinsho* 1983; 29: 475-482 [PMID: 6876413]
- 8 Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, Marfisi C, Vittimberga G, Garcea D, Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer* 2013; 16: 549-554 [PMID: 23423491 DOI: 10.1007/s10120-013-0233-2]
- 9 Jiang L, Yang KH, Guan QL, Chen Y, Zhao P, Tian JH. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable cancer of the gastric and gastroesophageal junction: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 387-394 [PMID: 25144898 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000212]
- 10 车娟娟, 王婧, 曹邦伟. Claudin蛋白在胃癌种的研究进展. 医学综述 2017; 23: 3378-3382 [DOI: 10.3969/j.issn.10062084.2017.17.011]
- 11 宋杰, 陈风格, 赵伟, 赵冬. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展. 中国慢性病预防与控制 2016; 24: 704-707 [DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2016.09.019]
- 12 何萍, 沈克平, 胡兵. 中医药胃癌治疗研究进展. 中华中医药学刊 2012; 30: 280-282 [DOI: 10.13193/j.archtcm.2012.02.58.hep.013]
- 13 李东垣. 脾胃论. 北京: 北京人民卫生出版社 2005; 3-4
- 14 江澄, 林胜友, 赵磊. 胃癌中医证型动态演变的回顾性研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 44-46 [DOI: 10.7661/CJIM.2013.1.44]
- 15 刘苓霜, 刘嘉湘. 扶正治癌, 人瘤共存. 中国中医药报 2018; 4
- 16 王雄文, 林龙, 李佩华, 贺凡, 周岱翰. 周岱翰诊治肿瘤的中医学术思想探讨. 广州中医药大学学报 2015; 32: 762-764 [DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2015.04.040]
- 17 王永炎, 严世芸. 实用中医内科学. 上海: 上海科学技术出版社 2009; 686-688
- 18 王程燕, 谢长生. 6970例胃癌辨证分型临床报道的统计分析. 云南中医学院学报 2015; 38: 58-61 [DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2015.03.016]
- 19 王克穷, 于明洋. 浅探队列研究在胃癌辨证标准研究中的运用. 天津中医药 2010; 27: 297-298
- 20 林玲, 韩涛, 陆璐, 孙倩倩, 孙明瑜. 慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变动物模型的总结应用与评述. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 1-8 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20182329]
- 21 Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94 [PMID: 22198778 DOI: 10.1055/s-0031-1291491]
- 22 Correa P, Piazuelo MB. Natural history of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 490-496 [PMID: 18396115 DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.035]
- 23 陈曦, 孙明瑜, 刘宁宁, 叶冠, 赵亚红, 张也青, 朱梅萍. 胃癌癌前病变分子遗传学改变研究进展. 中国医刊 2018; 53: 477-481 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.05.004]
- 24 郭亚云, 冷秀梅, 魏睦新. 化痰消痰方用于胃癌癌前病变的疗效观察. 现代中西医结合杂志 2013; 22: 3663-3665 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2013.33.006]
- 25 吴红苗. 养胃消痰汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效观察及HP相关性的研究. 中医临床研究 2016; 8: 136-137 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2016.15.066]
- 26 杨建东. 中医辨证治疗胃癌癌前病变临床观察. 亚太传统医药 2014; 10: 54-55
- 27 Frei E 3rd. Clinical cancer research: an embattled species. *Cancer* 1982; 50: 1979-1992 [PMID: 7127245]
- 28 崔勇, 张荣香, 王福立, 魏本尊, 张建东. 新辅助化疗联合术后同步放化疗治疗Ⅲ期胃癌的疗效分析. 中国肿瘤临床 2016; 43: 747-752 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.17.389]
- 29 赵国栋, 王绥能, 谢权, 彭勃. 进展期胃癌患者新辅助化疗及术后血清Her-2/neu ECD水平变化. 中国现代医学杂志 2013; 23: 70-72 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2013.15.016]
- 30 Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, Siewert JR, Achterrath W, Lenaz L, Knipp H. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1326 [PMID: 2769330 DOI: 10.1200/JCO.1989.7.9.1318]
- 31 朱旭升. 进展期胃癌新辅助化疗后超微结构的改变及健脾养胃方防治术后化疗不良反应的研究. 南京: 南京中医药大学 2015
- 32 周逢清. 益气活血方对新辅助化疗胃癌围手术期的影响. 湖南: 湖南中医药大学 2009
- 33 曹超, 黄秋林. 扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者的疗效观察. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 176-178 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20180622]
- 34 林明生, 王常松. 中医药对胃癌术后化疗患者的辨治思路. 长春中医药大学学报 2015; 31: 278-280 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2015.02.021]
- 35 薛兴存, 郭锐. 健脾益气化痰方配合西药治疗早期胃癌术后疗效观察. 陕西中医 2012; 33: 843-844 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2012.07.051]
- 36 叶昀旖. 益气健脾化积方对胃癌化疗患者免疫调控作用的临床研究. 南京中医药大学 2017
- 37 陆任理. 中医药联合化疗治疗进展期胃癌疗效的Meta分析. 浙江中医药大学 2014
- 38 费燕华, 王南瑶. 参苓白术散对胃癌术后患者化疗药物副作用和生活质量的影响. 浙江中医杂志 2009; 44: 208 [DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2009.03.036]

- 39 刘昱. 自拟理气和胃汤联合XELOX方案对胃癌术后患者的临床疗效观察. 黑龙江中医药大学 2017
- 40 修丽娟. 魏品康治疗胃癌特点. 中国中医药信息杂志 2006; 13: 87
- 41 周珂, 刘伟胜. 晚期肺癌“带瘤生存的中西医结合调治思路”.

- 新中医 2011; 43: 1-3 [DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2011.05.062]
- 42 丁忠阳, 唐建东, 李淦, 蒋盘强, 吴昊天, 唐张峰. 三维放疗结合中医药治疗对胃癌远期及近期的影响. 中国中医基础医学杂志 2017; 23: 1731-1733

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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》消化护理学领域征稿启事

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

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

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

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

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

原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展

李建基, 杨哲, 黄赞松

李建基, 杨哲, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

李建基, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础及临床研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), 桂科AD17129025; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2019220; 广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫Z20170224。

作者贡献分布: 文献综述由李建基完成; 文献查阅由杨哲完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审校。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。1019846481@qq.com
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2019-01-25

修回日期: 2019-02-28

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-28

Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma

Jian-Ji Li, Zhe Yang, Zan-Song Huang

Jian-Ji Li, Zhe Yang, Graduate College, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary

Diseases), No. AD17129035; Guangxi Graduate Education Innovation Program, No. YCSW2019220; Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Second Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2019-01-25

Revised: 2019-02-28

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-28

Abstract

As the second most common cancer in the world, primary liver cancer has become one of the most common causes of cancer-related death in China, causing great pain and financial burden to patients and their families. Traditional treatment methods have not achieved satisfactory results so far, and people are gradually turning their attention to targeted drug therapy, which has many advantages, such as accuracy and little adverse reactions. Previous studies have shown that the introduction of targeted drug sorafenib can improve the survival of patients with primary liver cancer and open a new era of tumor targeted therapy. In recent years, molecular targeted therapy for liver cancer has become a research hotspot. A variety of new molecular targeted drugs have been found to be able to improve the prognosis of patients with advanced liver cancer. The purpose of this article is to review the progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma.

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

Key Words: Primary hepatic carcinoma; Molecular targeted

therapy; Basic research; Clinical research

Li JJ, Yang Z, Huang ZS. Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 643-650
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/643.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.643>

摘要

原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症, 已成为我国癌症相关死亡原因中最常见的原因之一, 对病人及患者家庭带来巨大的病痛和经济负担. 传统的治疗方法迄今并未取得令人满意的效果, 人们逐渐将目光转向有着精确性、不良反应小等诸多优点的靶向药物治疗. 已有研究证实靶向药物索拉非尼的上市能改善原发性肝癌患者生存期, 开启肿瘤靶向治疗的新纪元, 近年来, 肝癌的分子靶向治疗成为研究热点, 随着研究的深入, 已发现多种新型分子靶向药物能改善中晚期肝癌患者的预后. 本文旨在阐述原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

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

关键词: 原发性肝癌; 分子靶向治疗; 基础研究; 临床研究

核心摘要: 原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症, 传统的治疗方法有其自身的局限性, 随着靶向治疗药物索拉非尼的问世, 开启新一代肝癌治疗的新篇章. 近来肝癌的靶向治疗研究取得许多成果, 文章综述了肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 643-650
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/643.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.643>

0 引言

原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症. 我国是乙型肝炎病毒感染高发国家, 肝癌在我国的发病率仅次于肺癌和胃癌; 肝癌已成为我国癌症相关死亡原因中最常见的原因之一. 原发性肝癌恶性程度高、浸润和转移性强, 发病时症状隐匿不容易察觉, 确诊时多已发展至癌症晚期. 传统治疗手段^[1,2]包括手术切除、肝移植或局部消融经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗, 在晚期肝癌患者临床治疗效果及预后非常欠佳. 寻求更有效的治疗方案也成为当下的热点. 随着肿瘤发病机制的探索, 20世纪后期开始提出分子靶向治疗肿瘤概念并认为其具有划时代意义^[3], 2007年索拉非尼药物的上市证明了分子靶向治疗

肝癌的可行性^[4], 分子靶向药物治疗^[3]有着精确的高选择性、低毒性等诸多优点逐渐进入人们的视野. 本文旨在阐述原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

1 原发性肝癌分子靶向治疗的基础研究进展

1.1 原发性肝癌异常信号通路

1.1.1 分裂原活化蛋白激酶途径信号通路: 分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径, 常常被称为RAS/RAF/MEK/ERK信号级联. Ras是一种膜结合的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, 在正常情况下可以被多种细胞外信号激活, 如生长因子, RTK结合的响应酪氨酸激酶, T细胞受体和佛波醇-12肉豆蔻酸酯-13醋酸酯. 同时研究发现在所有真核细胞动物中均可以发现由Ras激活传导的Raf/MEK/ERK信号通路, 这一信号通路通过Ras、Raf、MEK及ERK特异性级联磷酸化将信号由细胞外传入细胞核进而影响许多细胞功能, 包括细胞增殖, 细胞凋亡, 迁移, 血管生成, 细胞生长规范化和差异化. 同时也被认为促进了肿瘤的发生发展. 在许多癌变组织中都可以发现过度激活及变异的Ras激酶, 90%肝癌中均能发现Raf/MEK/ERK途径被激活^[5].

目前没有针对Ras的药物进入临床试验. 但是针对Ras突变蛋白的疫苗疗法, 已经用于包括肝癌在内的实体癌症进行测试^[6]. 同时索拉非尼对Raf显示出了明显的抑制活性, 被认为是该信号通路有效的靶向药物.

1.1.2 Wnt信号通路: Wnt信号网包括: 19种Wnt配体(分泌性糖蛋白), 跨膜受体和3个途径(Wnt β -catenin、Wnt/Ca²⁺、Wnt/pcp)^[7]. Wnt β -catenin信号途径是当前Wnt信号通路研究的热点与重要途径, 研究发现Wnt β -catenin信号途径中 β -catenin与轴蛋白(axin)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、结直肠腺瘤性息肉基因(adenomatous polyposis, APC)组成复合调节网络来稳定细胞外向细胞核内的信息传导调控细胞的正常的生长、分化及凋亡. 细胞内 β -catenin的大量积累, 使得细胞外向细胞核的信号传导异常活跃, 导致细胞的异常增殖, 促进肿瘤的发生和转移及免疫逃逸中发挥重要作用. 有研究发现在78%肝癌细胞中 β -catenin高表达^[8]. 目前通过了解利用Wnt信号通路的作用机制来研发有效的靶向药物已成为当下研究新型抗癌药物的主要方向. OMP-54F28是抑制Wnt信号传导的有效拮抗剂^[9], 目前与索拉非尼联合治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的临床试验正在进行中.

1.1.3 PI3K/AKT/MTOR信号通路: PI3K/AKT/MTOR信号通路包括为PI3激酶(PI3K)、蛋白激酶B(PKB/Akt)和哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,

mTOR). 其在肿瘤细胞发生、变异、自噬、扩散和转移中都发挥重要作用. 研究发现原癌基因MYC和Ras以及抑癌基因PTEN和p53均和PI3K/AKT/MTOR信号通路途径相互作用或以异常激活原癌基因及抑制抑癌基因、及干扰细胞自噬功能、促进肿瘤发生发展. mTOR途径是肝细胞中的主要肿瘤起始途径, 并且在高达50%的HCC中出现上调^[10]. 半数左右的肝癌中PTEN表达下降, 而PTEN的缺失和PI3K/AKT/MTOR的持续活化有关^[11]. 通过细胞信号传导途径的基础研究, 不断研究针对于PI3K、Akt、MTOR激酶活性的抑制, 进而抑制PI3K/Akt/mTOR通路在细胞内的信号传导, 抑制肿瘤细胞的发生、发展. 目前PI3K抑制剂RG7321和AKT抑制剂哌立福新(Perifosine)正在临床研发初期阶段, 而MTOR抑制剂依维莫司(Everolimus)、西罗莫司(Sirolimus)和坦西莫司(Temsirolimus)已经用于进展期原发性肝癌的疗效和安全性评价.

1.1.4 JAK/STAT信号通路: JAK/STAT信号通路由Janus激酶(janus kinase, JAK)家族: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2及JAK下游的一类靶蛋白: 信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)家族: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b以及STAT6共同组成. 该信号通路对调控细胞信号传导中起到关键作用, 影响细胞分化、增殖、凋亡、免疫、炎症, 同时与多种细胞信号传导途径在多个层次相关联, 彼此互相活化、相互抑制^[12]. 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF α)^[13], 细胞因子信号抑制物SOCS3, 血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF), Ras激酶共同影响肿瘤的发生及肿瘤血管形成^[14,15]. JAK/STAT信号通路最令研究人员瞩目的是JAK2, STAT3. 两者的持续激活不仅诱导癌症的形成, 也会导致癌细胞抵抗凋亡, 此外还会损害免疫系统导致免疫耐受, 使癌细胞逃避免疫监控^[16]. STAT3在HCC的起始和发展中起主要作用, 研究表明^[17-19], 人肝癌细胞中超过50%以上检测出大量活化的STAT3. 随着研究的深入对于JAK/STAT信号通路的靶向药物的基础研究着重JAKs、STAT家族中的其它成员迈进, 并取得不同程度的进展. 鲁索替尼(Ruxolitinib)是目前能有效抑制JAK活性靶向药物, 并被FDA批准用于骨髓纤维化的治疗. 研究表明^[20], Ruxolitinib能抑制HCC细胞中的JAK/STAT信号传导, 发挥抗肿瘤性. 索拉非尼已被报道通过阻断STAT3的活化, 以抑制HCC的生长和转移^[21]. 但对于该途径靶向药物的临床应用仍需要大量的临床试验及探索.

1.2 新生血管异常增生相关因子分子靶向治疗

1.2.1 针对VEGF相关信号通路的分子靶向治疗: VEGF可在心、肺、肝、子宫、骨骼肌等组织中分泌, VEGF根据不同的mRNA的构成及表达的差异, 主要分为6个分泌型的糖蛋白. 原发性肝癌为富血流肿瘤, 肿瘤细胞通过促进血管生成作为提供大量营养物质通道为肿瘤组织生长提供养分, 与此同时丰富血流供应给肿瘤细胞远处转移带来便利. 肿瘤血管被认为在恶性肿瘤的发展及转移起到至关重要的作用. 在所有促血管生成因子中, VEGF信号通路发挥了至关重要的作用, 同时也是对促进血管新生机制研究最清楚的^[22]; 当机体在创伤、炎症、需氧增加、肿瘤发生等影响下, 机体应激状态下生成大量VEGF, VEGF通过与细胞膜上相应的受体酪氨酸激酶超家族膜蛋白VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)结合, 从而引发相关信号级联的激活, 这些信号级联首先引起现存血管基底膜的分解, 启动VEGF/VEGFR轴触发多重信号网络, 导致上皮细胞存活、有丝分裂、转移和分化、血管渗透, 促进血管新生的发生发展. 研究证实^[22], 通过抑制及阻断VEGF信号通路可以抑制肝癌肿瘤血管的生成, 从而达到肝癌治疗上的饥饿疗法抑制肿瘤生长及转移, VEGF信号通路成为肝癌中血管异常增生相关因子分子靶向治疗中的研究重点. 目前仅有贝伐单抗、沙利度胺、恩度是目前VEGF靶向药物治疗的临床用药, 其余多数靶向药物仍在临床初期试验阶段.

1.3 针对生长因子及其受体的分子靶向治疗

1.3.1 针对EGF及其酪氨酸激酶受体的分子靶向治疗: EGF与其酪氨酸激酶受体(EGFR)结合后激活下游信号通路, 包括Raf/MEK/ERK及PI3K/AKT/mTOR信号通路来影响细胞功能, 包括肿瘤细胞增殖、迁移和肿瘤血管生成. 同时肝癌细胞中发现肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子 α 、 β (transforming growth factor α 、 β , TGF- α 、 β)及胰岛素样生长因子等均可与EGFR特异性结合, 异常激活下游信号通路, 发挥促肿瘤生长作用. 目前许多文献均报道, 在许多癌症包括肝癌中检测出EGFR的过度表达, 例如, Buckley等^[23]报道, 通过免疫组织化学分析检测, 在76例HCC中发现50例(66%)EGFR过度表达, 原位杂交的荧光中的38例HCC中17位(45%)显示出额外的EGFR基因拷贝. 目前通过研究针对抑制EGF及EGFR来抑制肿瘤细胞的增殖信号已经成为靶向药物研究热点. 拉帕替尼, 西妥昔单抗等是当前有效抑制EGF及EGFR, 目前对于用于肝癌靶向治疗研究已经进入临床实验阶段.

1.3.2 针对HGF及其受体(c-Met)的分子靶向治疗: HGF是并不是肝细胞分泌, 而是有组织间充质细胞合成分泌的c-Met受体的天然配体^[24]. c-Met是可由HGF配体激

活的蛋白激酶受体, 它是由原癌基因MET编码的蛋白, 也称为HGFR或MET蛋白, 该蛋白属于酪氨酸蛋白激酶家族中成员. 研究发现^[25], 人类肝癌细胞样品中观察到c-Met表达明显高于正常水平, 同时HGF/c-Met信号通路异常活化, 促进了肿瘤细胞的发展、转移, 因此, HGF/c-Met的过度表达增加了HCC的恶性程度及严重影响其预后. 同时, HGF/c-MET信号通路通过与VEGF/VEGFR信号通路的相互作用, 使得VEGF异常过表达, 以诱导肿瘤及血管生成^[25]. 因此, HGF/c-MET信号通路作为抑制肿瘤细胞增殖及血管再生已成为新的靶向基因治疗基础研究及药物研发的热点. 目前对于该通路的靶向药物主要有以下3类: c-MET激酶抑制剂; HGF/c-MET通路, 阻断剂; HGF/c-MET的免疫抑制剂, 但这3类靶向药物的研究分别处于不同试验阶段. 卡博替尼(Cabozantinib)能特异性抑制MET活性, 发挥抗肿瘤活性, 目前已被FDA批准作为甲状腺癌及晚期肾癌用药, 对于HCC患者一项随机, 双盲, 安慰剂对照III期研究也正在进行当中^[26].

2 原发性肝癌分子靶向治疗的临床研究进展

2.1 血管生成抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.1.1 贝伐单抗: 贝伐单抗(Bevacizumab)是首个研发成功针对抑制VEGF相关信号通路的人工合成的单克隆抗体药物. Bevacizumab在抑制肿瘤血管生成及肿瘤的发生发展的治疗中表现出了极大的优越性. 其作为转移性结直肠癌、子宫颈癌、晚期非小细胞肺癌、肾癌等肿瘤治疗中的临床用药取得良好的疗效^[27]. Bevacizumab目前虽未被批准作为肝癌的上市治疗药物, 但在临床实验阶段却已经取得令人兴奋与满意的结果. 研究表明^[28], 在选取46例使用Bevacizumab治疗无法切除的HCC的患者II期临床实验中, 65%的患者中在第6 mo病情无进展. Median无进展生存期(progression-free survival, PFS)时间为6.9 mo, 总体生存率1年为53%, 2年为28%, 3年为23%. 研究人员更是积极探索Bevacizumab联用治疗方案对于肝癌的临床研究. Hainsworth等^[29]在对Bevacizumab联合厄罗替尼治疗进展性HCC的II期临床试验结果显示, 联合治疗的中位OS和中位PFS分别为15.65 mo和9.0 mo. 但更多的Bevacizumab在单独使用或联合治疗的临床效果需要更多的临床验证.

2.1.2 沙利度胺: 沙利度胺(Thalidomide)早年曾因“反应停”致畸事件被禁用多年. 沙利度胺在抑制血管再生、调节机体免疫、细胞凋亡、抗病毒及炎症发挥重要作用, 再次成为多种疾病的替代或辅助药物治疗^[30]. 美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准沙利度胺联合地塞米松作为多发性骨髓瘤的一线治疗. 炎症被提出引起肝癌发生的原因之一和许多肝癌显

示升高的炎症细胞因子表达水平^[31,32]. 因此沙利度胺可以调节细胞凋亡抑制因子(cIAP)合成, 增强T淋巴细胞增殖, 抗肿瘤介素的分泌, 发挥免疫调节途径及增强抗炎作用, 同时通过阻断VEGF信号相关通路、bFGF表达的途径, 抑制血管上皮细胞分裂、转移和分化进而抑制肿瘤血管的发生发展, 目前沙利度胺已被广泛应用于临床用于治疗多种癌症, 包括原发性肝癌^[30,33]. Shao等^[34]在沙利度胺衍生品来那度胺晚期HCC的二线治疗研究中选取55名晚期HCC患者入组, 发现来那度胺治疗晚期HCC患者疗效评估中有效率为13%, 疾病控制率为53%. 6 mo的无进展生存率为9.1%. 中位PFS和总生存期分别为1.8 mo和8.9 mo.

2.1.3 恩度: 恩度(Endostar, 人重组血管内皮抑素)是由我国研究人员研发成功的新型人重组血管内皮抑素, 并于2005年获得SFDA批准上市作为人血管内皮抑素及新型靶向抗肿瘤治疗药物, 并作为非小细胞肺癌一线治疗. 恩度可以通过下调生长因子(VEGF)分泌进而减弱VEGF诱导的KDR/Flk-1的酪氨酸磷酸化以及ERK、p38MAPK和p125FAK级联信号通路, 进而抑制血管内皮细胞增殖, 迁移达到抗肿瘤血管生成作用^[35]. 恩度目前在肝癌方面的研究仍然处于基础探索阶段. Xu等^[36]人的研究中, Endostar能够抑制小鼠肝癌细胞的增殖和浸润并改善甲胎蛋白, TNF α 和环腺苷-5'-磷酸及显著下调VEGF水平.

2.2 EGFR抑制剂类分子靶向药物临床研究进展

2.2.1 拉帕替尼: 拉帕替尼(Lapatinib)是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 通过对EGFR和HER-2/NEU的双重抑制作用, 调节下游信号通路的影响来抑制肿瘤的生长. 因为其药理作用, 目前多用治疗乳腺癌患者. 一项研究中选取26例HCC患者, 通过服用拉帕替尼的剂量为每天口服1500 mg, 观察到中位数PFS为1.9 mo, 中位总生存期为12.6 mo^[37]. Chen等^[38]人研究表明, 拉帕替尼通过诱导人肝癌Huh7, HepG2和HA22T细胞的细胞毒性进而诱导肝癌细胞自噬消亡作为抗肿瘤的发展. 这项研究的发现给我们提供了看待靶向药物治疗的新观点, 是否所有的靶向治疗药物都拥有诱导肝癌细胞发生自噬, 这同时是否是靶向药物下一个研发的热点.

2.2.2 西妥昔单抗: 西妥昔单抗(Cetuximab)是一种能与EGFR争夺EGF及TGF- α 等特异性配体的单克隆抗体IgG1, 相对于与细胞内EGFR及其配体的结合, 西妥昔单抗与配体的结合更具有明显的亲活性. 西妥昔单抗通过减少配体与EGFR的结合抑制受体过表达及抑制下游信号传导途径如PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK信号通路控制肿瘤的发生. 几种临床研究表明其作为单一药物或组合的靶向药物及联用化疗药物治疗难治性结直肠癌

癌症、头颈部肿瘤等均提示有效^[39,40]。但既往一项II期临床试验研究表明西妥昔单抗在HCC中没有表现出抗肿瘤活性^[41]。西妥昔单抗联合用药却表现出令人欣喜的结果。一项临床前期试验表明^[42]，西妥昔单抗和雷帕霉素联合应用具有较强的抑制作用对HepG2细胞和Huh-7细胞的生长，联合西妥昔单抗与雷帕霉素可能是一种新的HCC治疗策略。

2.3 多激酶抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.3.1 索拉非尼: 索拉非尼(Sorafenib)是第一个用于治疗HCC在临床试验研究阶段及临床应用中疗效确切、显著延长肝癌晚期病人的生存期的口服靶向药物，于2007被EMEA及FDA批准用于治疗晚期肝癌的一线全身治疗。索拉非尼的上市正式开启了靶向药物研发的新纪元。索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，多途径抑制肿瘤发生发展的靶向药物。不仅抑制VEGFR和血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)- β 酪氨酸激酶达到抗肿瘤血管生成，而且通过抑制Raf相关激酶来调节Raf/MEK/ERK信号传导通路中抑制肿瘤细胞的发生发展。索拉非尼共同抗肿瘤血管生成与抑制肿瘤细胞的发生发展的靶向药物作用延长肝癌病人生存期。最初Sorafenib II期临床试验，137例初治PHC患者入组，至少39.4%的病人获得16 wk疾病稳定期，中位疾病进展时间为4.2 mo，中位总生存期为9.2 mo，且药物副作用小，紧接着SHARP试验等进行了一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的索拉非尼III期临床试验，结果显示索拉非尼显著延长了晚期HCC患者的生存期(索拉非尼组 vs 安慰剂组，10.7 mo vs 7.9 mo)，最终索拉非尼被FDA批准了用于治疗晚期HCC^[43]。针对于中国HCC患者的索拉非尼III期临床试验研究中，在338名可评估患者中，实验组与对照组长期服用索拉非尼及安慰剂后中位治疗时间(21.1:18.8 wk)和中位总体生存期(322 d vs 240 d)，无进展生存率分别为183 d和208 d)，索拉非尼对于中国患者依然有着确切的疗效^[43]。目前研究人员积极的探索对于索拉非尼的联合治疗方案，以求获得更好的疗效。一项研究表明^[44]，选取62例晚期HCC患者中，15例采用索拉非尼联合放疗治疗(RS组)，47例接受索拉非尼单药治疗(S组)，RS组的中位PFS，整个病灶的PFS和整体存活时间(分别为13.5 mo，10.6 mo和31.2 mo)比S组(分别为3.3 mo，3.5 mo和12.1 mo)更长，索拉非尼联合放疗具有良好的疗效和安全性，值得人们关注与研究。索拉非尼作为HCC患者唯一的一线治疗，但研究人员同时也发现索拉非尼带来的副作用，最常见的治疗相关毒性包括腹泻，恶心，呕吐和厌食、疲劳，手足皮肤反应和高血压、出血风险、肾脏毒性，包括蛋白尿和急性肾功能衰竭^[45]。但目前最让研究人员担心的却是索拉非尼的耐药性，因

为目前为止人类仍然无法找到一款能替代它的靶向药物。

2.3.2 舒尼替尼: 舒尼替尼(Sunitinib, Sutent): 是一种多酪氨酸激酶口服抑制剂，它通过抑制VEGFRs, PDGFR和c-Kit和RET发挥抗肿瘤作用，相比于索拉非尼而言舒尼替尼缺乏抑制Raf相关激酶的活性，所以更倾向于通过抗肿瘤血管生成抑制肿瘤发展。目前多用于治疗胃肠道间质瘤，进展缓慢肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)和胰腺神经内分泌肿瘤。一项舒尼替尼与索拉非尼疗效随机III期试验结果中^[46]，总共有1074名患者随机分配到研究舒尼替尼组中($n = 530$)，索拉非尼组($n = 544$)中；舒尼替尼和索拉非尼，OS分别位为7.9与10.2 mo；中位PFS 3.6 mo vs 3.0 mo；舒尼替尼比索拉非尼更加频繁出现严重不良事件相关联，舒尼替尼OS并不优于或等同于索拉非尼反而显著逊色于索拉非尼，舒尼替尼并未如研究人员所想体现出卓越的抗HCC活性难免令人失望。

2.3.3 瑞格非尼: 瑞格非尼(Regorafenib)是在索拉非尼问世后在其基础上研发的一种多激酶抑制活性口服靶向药物。瑞格非尼的药理作用几乎与索拉非尼一致，同样是通过抑制Raf相关激酶、PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3、CSF-1R、RET的相关激酶活性发挥抗肿瘤作用。不同的一点就是瑞格非尼具有免疫球蛋白和EGF同源结构域(TIE)2对酪氨酸激酶的额外活性。瑞格非尼与随机安慰剂对照在HCC III期RESORCE试验显示，与安慰剂组相比，瑞格非尼治疗组的总生存期显著增加(10.6 mo vs 7.8 mo)^[47]。FDA批准了regorafenib作为晚期肝癌患者二线治疗，随着病人对索拉非尼的耐药性的增加及耐受性的下降，瑞格非尼也有望成为肝癌治疗的一线治疗的靶向药物。

2.4 mTOR抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.4.1 依维莫司: 依维莫司(Everolimus)是一种口服雷帕霉素类似物，通过与mTOR特异性结合阻断PI3K/Akt/mTOR信号传导并抑制下游信号发挥抗肿瘤作用。目前FAD已批准用于RCC二线治疗^[48]。mTOR途径是肝细胞中的主要肿瘤起始途径，并且在高达50%的HCC中出现上调^[10]。但是，一项III期研究中^[49]，通过比较了依维莫司与安慰剂在进展期或不耐受索拉非尼晚期肝癌患者的疗效；选取546名患者随机按(2:1)比例分配以接收依维莫司7.5 mg/d或安慰剂，依维莫司组中位OS为7.6 mo(95%CI: 6.7-8.7)和安慰剂组7.3 mo(95%CI: 6.3-8.7)，中位时间用依维莫司和安慰剂进展分别3.0 mo和2.6 mo(HR: 0.93; 95%CI: 0.75-1.15)，两者疗效并无显著不同，并不能改善晚期肝癌患者的总体生存率，反而依维莫司因3/4级不良事件和严重不良事件被频繁地报道。该研究的失败提醒我们一点，单目标靶点的靶向药物治疗原发性肝癌的不足性，酪氨酸激酶抑制剂可能才是原发性肝癌重要

的靶向药物^[50]。随着Everolimus的不断探索, 希望未来在HCC的治疗方案中Everolimus能作为一线用药, 并且出现更多mTOR抑制剂与联用方案, 以延长HCC生存期。

2.5 靶向药物联合治疗临床研究进展 既往原发性肝癌的治疗方法包括手术治疗、介入治疗、放化疗、局部治疗等在长期的临床实验中均证实了确切的疗效。随着靶向治疗的发展, 研究人员逐渐探索靶向药物的联合治疗是否使得1+1的效果大于2或等于2乃至或许小于2的结果。一项研究中选取658例晚期HCC患者分别使得293, 129和236例患者接受了索拉非尼联合治疗、索拉非尼治疗和TACE, 最终结果显示总体生存期中位数分别为联合治疗16.2 mo, 索拉非尼11.8 mo, TACE 13.5 mo^[51]。目前对于靶向自身药物的联用, 靶向药物联合化疗进行多途径的肿瘤治疗也成为研究人员的研究的热点, 多达数十种靶向药物联用方案均能在文献中查询。但是经过研究发现靶向药物联合治疗方案却也存在部分结果令人十分失望。一项多中心, 多国, 随机, III期临床试验的结果表明^[52], 厄洛替尼联合索拉非尼联合治疗并不能改善晚期HCC患者的生存。Meyer等^[53]人研究表明索拉非尼和肝动脉灌注化疗并未显现出抗肿瘤优越的活性而毒副作用常常难以使病人难以耐受。靶向药物联合治疗的结果有喜有忧, 探索的过程任重而道远。

3 结论

研究人员通过肝癌的发病机制的基础研究中涉及的途径开发出分子靶向疗法, 为原发性肝癌的临床治疗打开一项新的大门。索拉非尼的问世更是奠定分子靶向疗法在原发性肝癌治疗中的地位, 随着原发性肝癌患者对于索拉非尼的耐受性的降低及药物的耐药性的出现, 我们迫切的需要疗效更好, 副作用小, 价格低廉的靶向药物。目前, 影响肝癌分子靶向治疗取得新进展的原因有以下几点: (1)其他靶向药物动物试验阶段或临床试验阶段设计缺乏严谨性, 缺乏统一疗效判定, 同时在临床试验阶段难以采用大样本的重复试验; (2)肿瘤的发生是多途径信号相互作用的结果, 单一的调节当前基础研究中明确的肿瘤发生发展的信号通路途径或许并不能使得肿瘤的消亡快于增殖, 因此临床疗效有限。尝试多种靶向药物联用, 多种途径抑制肿瘤增殖, 靶向药物联合放疗、手术、TACE、局部治疗或许会取得令人惊喜的收获, 成为原发性肝癌治疗新方向; (3)对于肝癌的发生发展, 我们或许并没有掌握其中最核心的病理生理机制, 加强基础研究探索更有效的靶向位点, 为临床研究提供导向; (4)当前靶向药物的研发获得了巨大的成功, 我们也应该认识到即使当前最成功的靶向药物索拉非尼对于原发性肝癌的总体生存期的延长也只是3 mo, 这对于

病人的愿景仍然相距甚远, 面对肿瘤的发生靶向药物能否即作为肿瘤的治疗也能作为肿瘤的预防药物, 提前遏制肿瘤的发生对病人而言更显得重要。我们相信, 随着原发性肝癌的基础研究及临床研究的进一步深入及临床经验的积累, 原发性肝癌的分子靶向治疗会迎来另一个新纪元。

4 参考文献

- 1 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 2 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状. 时珍国医国药 2012; 23: 2851-2853 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.11.088]
- 3 孙燕. 肿瘤治疗的新里程碑—靶向药物治疗. 肿瘤药学 2011; 1: 1-5
- 4 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 5 Kim JS, Choi GH, Jung Y, Kim KM, Jang SJ, Yu ES, Lee HC. Downregulation of Raf-1 kinase inhibitory protein as a sorafenib resistance mechanism in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1487-1501 [PMID: 29858683 DOI: 10.1007/s00432-018-2672-y]
- 6 Kudo M. Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6005-6017 [PMID: 23155330 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6005]
- 7 Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, Costa R, Leite CA, Barroso-Sousa R, Kaplan JB, Chae YK, Giles FJ. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 101 [PMID: 28476164 DOI: 10.1186/s13045-017-0471-6]
- 8 Tien LT, Ito M, Nakao M, Niino D, Serik M, Nakashima M, Wen CY, Yatsushashi H, Ishibashi H. Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2398-2401 [PMID: 15832407]
- 9 Jimeno A, Gordon M, Chugh R, Messersmith W, Mendelson D, Dupont J, Stagg R, Kapoun AM, Xu L, Uttamsingh S, Brachmann RK, Smith DC. A First-in-Human Phase I Study of the Anticancer Stem Cell Agent Ipafricept (OMP-54F28), a Decoy Receptor for Wnt Ligands, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 7490-7497 [PMID: 28954784 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2157]
- 10 Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013; 58: 810-818 [PMID: 23408390 DOI: 10.1002/hep.26323]
- 11 Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4627-4633 [PMID: 20872961 DOI: 10.3748/wjg.v16.i37.4627]
- 12 Groner B, von Manstein V. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 451: 1-14 [PMID: 28576744 DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.033]
- 13 Shen J, Xiao Z, Zhao Q, Li M, Wu X, Zhang L, Hu W, Cho CH. Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ : A comprehensive review. *Cell Prolif* 2018; 51: e12441 [PMID: 29484738 DOI: 10.1111/cpr.12441]
- 14 Herranz H, Hong X, Hung NT, Voorhoeve PM, Cohen SM. Oncogenic cooperation between SOCS family proteins and

- EGFR identified using a *Drosophila* epithelial transformation model. *Genes Dev* 2012; 26: 1602-1611 [PMID: 22802531 DOI: 10.1101/gad.192021.112]
- 15 Zhao M, Gao FH, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Jiang B. JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediates tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73: 366-374 [PMID: 21333372 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.002]
- 16 Hou XG, Liu C, Xiang-Xin R. Study on the inhibition of small molecule compound of STAT3 LLL-HS-1 on proliferation of human lung cancer cells A549. *J Chin Oncol* 2016; 22: 565-568 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.b008]
- 17 Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, Jackson P, Groopman JD, Manning JE, Harris CC, Herman JG. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35 [PMID: 11326271 DOI: 10.1038/88225]
- 18 Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, Saiura A, Matsubara K, Kitagawa T, Yamamoto J, Kubo T, Yoshikawa H. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 6406-6417 [PMID: 16007195 DOI: 10.1038/sj.onc.1208788]
- 19 Chung CD, Liao J, Liu B, Rao X, Jay P, Berta P, Shuai K. Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science* 1997; 278: 1803-1805 [PMID: 9388184]
- 20 Yang S, Luo C, Gu Q, Xu Q, Wang G, Sun H, Qian Z, Tan Y, Qin Y, Shen Y, Xu X, Chen SH, Chan CC, Wang H, Mao M, Fang DD. Activating JAK1 mutation may predict the sensitivity of JAK-STAT inhibition in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 5461-5469 [PMID: 26701727 DOI: 10.18632/oncotarget.6684]
- 21 Gu FM, Li QL, Gao Q, Jiang JH, Huang XY, Pan JF, Fan J, Zhou J. Sorafenib inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by blocking STAT3. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3922-3932 [PMID: 22025881 DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3922]
- 22 Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388: 518-529 [PMID: 26853587 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01088-0]
- 23 Buckley AF, Burgart LJ, Sahai V, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in conventional hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 245-251 [PMID: 18208805 DOI: 10.1309/WF10QAAED3PP93BH]
- 24 Fukushima T, Uchiyama S, Tanaka H, Kataoka H. Hepatocyte Growth Factor Activator: A Proteinase Linking Tissue Injury with Repair. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30388869 DOI: 10.3390/ijms19113435]
- 25 Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2310-2318 [PMID: 23388504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791]
- 26 B Peters ML, Miksad RA. Cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2017 [PMID: 28703624 DOI: 10.2217/fon-2017-0169]
- 27 Roviello G, Bachelot T, Hudis CA, Curigliano G, Reynolds AR, Petrioli R, Generali D. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 75: 245-258 [PMID: 28242502 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.026]
- 28 Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, Chen H, Clark-Garvey S, Weinberg A, Mandeli J, Christos P, Mazumdar M, Popa E, Brown RS Jr, Rafii S, Schwartz JD. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992-2998 [PMID: 18565886 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9947]
- 29 Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA; Minnie Pearl Cancer Research Network. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1747-1752 [PMID: 17470864 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3047]
- 30 Wang X, Shen Y, Li S, Lv M, Zhang X, Yang J, Wang F, Yang J. Importance of the interaction between immune cells and tumor vasculature mediated by thalidomide in cancer treatment (Review). *Int J Mol Med* 2016; 38: 1021-1029 [PMID: 27599781 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2724]
- 31 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16 [PMID: 20175029 DOI: 10.1055/s-0030-1247128]
- 32 Sun B, Karin M. Inflammation and liver tumorigenesis. *Front Med* 2013; 7: 242-254 [PMID: 23681888 DOI: 10.1007/s11684-013-0256-4]
- 33 Cao DD, Xu HL, Liu L, Zheng YF, Gao SF, Xu XM, Ge W. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 44976-44993 [PMID: 28402958 DOI: 10.18632/oncotarget.16689]
- 34 Shao YY, Chen BB, Ou DL, Lin ZZ, Hsu CH, Wang MJ, Cheng AL, Hsu C. Lenalidomide as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: exploration of biomarkers for treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 722-730 [PMID: 28815645 DOI: 10.1111/apt.14270]
- 35 Ling Y, Yang Y, Lu N, You QD, Wang S, Gao Y, Chen Y, Guo QL. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 79-84 [PMID: 17644065 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.155]
- 36 Xu Q, Gu J, Lv Y, Yuan J, Yang N, Chen J, Wang C, Hou X, Jia X, Feng L, Yin G. Angiogenesis for tumor vascular normalization of Endostar on hepatoma 22 tumor-bearing mice is involved in the immune response. *Oncol Lett* 2018; 15: 3437-3446 [PMID: 29467868 DOI: 10.3892/ol.2018.7734]
- 37 Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, Dai Z, Papp A, Campbell A, Culler K, Balint C, O'Neil B, Lee RM, Zalupski M, Dancey J, Chen H, Grever M, Eng C, Villalona-Calero M. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5895-5901 [PMID: 19737952 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0465]
- 38 Chen YJ, Chi CW, Su WC, Huang HL. Lapatinib induces autophagic cell death and inhibits growth of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 4845-4854 [PMID: 24947784 DOI: 10.18632/oncotarget.2045]
- 39 Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, Hanlon AL, Silberg J, Strasser J, Mauer EA, Dzeda M, Witt R, Raben A. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018; 78: 102-107 [PMID: 29496036 DOI: 10.1016/j.jor.2018.01.015]
- 40 Tikhonova IA, Huxley N, Snowsill T, Crathorne L, Varley-Campbell J, Napier M, Hoyle M. Economic Analysis of First-Line Treatment with Cetuximab or Panitumumab for RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer in England. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 837-851 [PMID: 29498000 DOI: 10.1007/s40273-018-0630-9]
- 41 Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA,

- Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581-589 [PMID: 17583545 DOI: 10.1002/cncr.22829]
- 42 Geng J, Li X, Lang X, Qiao C, Hu M, Yang J, Feng J, Lv M. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 377-385 [PMID: 24325131 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500389]
- 43 Ye SL, Chen X, Yang J, Bie P, Zhang S, Liu F, Liu L, Zhou J, Dou K, Hao C, Shao G, Xia Q, Chen Y, Yang J, Deng X, Liu Y, Yuan Y, Fu Z, Nakajima K, Yip CS, Lu Z. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma: final outcome from the Chinese patient subset of the GIDEON study. *Oncotarget* 2016; 7: 6639-6648 [PMID: 26735891 DOI: 10.18632/oncotarget.6781]
- 44 Wada Y, Takami Y, Matsushima H, Tateishi M, Ryu T, Yoshitomi M, Matsumura T, Saitsu H. The Safety and Efficacy of Combination Therapy of Sorafenib and Radiotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Intern Med* 2018; 57: 1345-1353 [PMID: 29279513 DOI: 10.2169/internalmedicine.9826-17]
- 45 Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 216-221 [PMID: 25495944 DOI: 10.1111/bcpt.12365]
- 46 Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzalone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-4075 [PMID: 24081937 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372]
- 47 Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Santoro A. Regorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 567-576 [PMID: 28580808 DOI: 10.1080/14737140.2017.1338955]
- 48 Hasskarl J. Everolimus. *Recent Results Cancer Res* 2018; 211: 101-123 [PMID: 30069763 DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8_8]
- 49 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 50 Sun W, Cabrera R. Systemic Treatment of Patients with Advanced, Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Emergence of Therapies. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 107-115 [PMID: 29453759 DOI: 10.1007/s12029-018-0065-8]
- 51 Ha Y, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, Kim KM. Role of transarterial chemoembolization in relation with sorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 74303-74313 [PMID: 27494871 DOI: 10.18632/oncotarget.11030]
- 52 Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559-566 [PMID: 25547503 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746]
- 53 Meyer T. Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy: another failed combination. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 376-377 [PMID: 29631811 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30084-0]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



经动脉化疗栓塞术对肝癌乙肝病毒再激活的影响及抗病毒药物的治疗作用

周倩, 周晓晴, 张涛

周倩, 川北医学院 四川省南充市 637000

周晓晴, 张涛, 南充市中心医院消化内科 四川省南充市 637000

周倩, 在读硕士, 主要从事肝脏相关疾病的研究.

作者贡献分布: 本综述由周倩完成, 张涛与周晓晴审核.

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会, No. 17PJ030.

通讯作者: 张涛, 主治医师, 637000, 四川省南充市顺庆区人民南路97号, 南充市中心医院消化内科. 305514271@qq.com

收稿日期: 2018-12-22

修回日期: 2019-01-27

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-28

Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization and therapeutic effect of antiviral drugs

Qian Zhou, Xiao-Qing Zhou, Tao Zhang

Qian Zhou, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Xiao-Qing Zhou, Tao Zhang, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Supported by: Health and Family Planning Commission of Sichuan Province, No. 17PJ030.

Corresponding author: Tao Zhang, Department of Gastroenterology, Nanchong Central Hospital, 97 Renmin South Road, Shunqing District, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. 305514271@qq.com

Received: 2018-12-22

Revised: 2019-01-27

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-28

Abstract

Transarterial chemoembolization (TACE) is the first choice of treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), which has been verified to prolong the survival times of patients with unresectable HCC. However, recent studies have reported that TACE might induce reactivation of hepatitis B virus (HBV), which presents as the replication of HBV-DNA, and lead to HBV related hepatitis, hepatic failure, and even death. Preoperative use of antiviral drugs has been proposed to decrease the reactivation rate of HBV and improve the survival of HCC patients probably. In this review, we will discuss the above issues.

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

Key Words: Transarterial chemoembolization; Hepatocellular carcinoma; Hepatitis B virus reactivation; Anti-viral drugs

Zhou Q, Zhou XQ, Zhang T. Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization and therapeutic effect of antiviral drugs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 651-655

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/651.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i10.651>

摘要

经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)是治疗不能切除肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的首选治疗方法, 被证实能延长不能切除HCC患者的存活时间. 然而, 近期研究发现: TACE可能诱发HCC的乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)再激活, HBV-DNA大量复制, 从而诱发HBV相关肝炎, 甚至肝衰竭, 导致HCC病人死亡, 而术前应用抗病毒药物则可能降低术后HBV的再激活, 改善病人的存活. 本文将TACE对HCC-HBV再激活的影响

及抗病毒药物对HBV再激活的抑制作用以及术后存活的影响进行综述。

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

关键词: 经动脉化疗栓塞术; 肝癌; 乙肝病毒再激活; 抗病毒药物

核心提要: 大量的临床研究证实, 动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)作为局部灌注化疗, 在其治疗乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA阴性(HBVR)-肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)过程中会导致HBV的再激活, 同时主张在TACE术前或(和)后给予抗病毒治疗, 可有效降低HBV病毒再激活, 延长TACE术后HBVR-HCC的总体存活时间。

周倩, 周晓晴, 张涛. 经动脉化疗栓塞术对肝癌乙肝病毒再激活的影响及抗病毒药物的治疗作用. 世界华人消化杂志 2019; 27(10): 651-655

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/651.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.651>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界死亡率排名第三的癌症致死性疾病^[1]. 在中国, 由于乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)的高感染率和水体污染, HCC曾经是我国年发病率和年死亡率最高的恶性肿瘤. 尽管通过改善水质、减少黄曲霉素摄入和婴幼儿HBV疫苗接种, 我国HCC的年发病率和年死亡率有所下降, 但其仍是我国年发病率和年死亡率排名前五的恶性肿瘤之一^[2]. 我国HCC的年发病率约为30.3/10万, 每年约有14万人死于HCC^[3]. 一项来自中国多地区的队列研究发现: 我国HCC的高发病率与HBV的感染呈强相关性, 且控制了HBV感染的地区, HCC的发病率明显下降^[4]. 袁萍等^[5]人的一项纳入了672例HCC的流行病学调查也报道了类似的结果: 在中国, 68.9% HCC与HBV感染相关. 我国国家癌症中心的2016年统计数据表明: HBV相关HCC仍在我国原发性HCC中占据主导作用^[2]. HCC的高死亡率是因为其起病隐匿, 多数患者就诊时多已处于疾病的中晚期而失去有效的治疗机会^[6]. 因此, 降低中晚期HCC的死亡率, 延长其生存期在我国显得十分重要. 目前, 国际上和我国卫生部推荐的中晚期HCC治疗方案有: 经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、消融等, 其中TACE被推荐为首选^[7,8].

自20世纪80年代, 日本首次将TACE用于治疗中晚期HCC以来, TACE用于中晚期HCC的治疗历史已有30

余年. 两项随机对照试验和一项荟萃分析证实: TACE可延长中晚期HCC患者的生存时间^[9-11]. 因此, TACE在我国也广泛应用于中晚期HCC的治疗.

1 TACE对HBV再激活以及HBV再激活后HCC的影响

近期研究表明: HBV-HCC患者TACE治疗后可能诱发HBV再激活, HBV大量复制, 从而诱发HBV相关肝炎. Shao等^[12]一项纳入109例HBV相关HCC的研究表明: TACE可使HBV-DNA低浓度(<2000 IU/mL)的HBV相关HCC的HBV-DNA表达上调, 并诱发HBV相关肝炎. Peng等^[13]进行的一项为期四年的研究表明: 在平均3次TACE治疗后, HBsAg阴性不能切除HCC的HBV也可能出现再激活, 从而导致HBV相关性肝炎. Jang等^[14]在韩国的一项为期6年的研究也报道了类似的结果, 他们研究后发现: HBsAg阴性不能切除HCC病人, 在接受TACE治疗后有11%的病人出现了HBsAg阳性和HBV-DNA的高拷贝, 并诱发了HBV相关性肝炎, 而未接受TACE治疗的对照组仅有1%的HBV被激活, 两者有显著差异. 最近国内徐建平等^[15]进行的临床试验表明: TACE与其他HCC治疗方法均可以引起不同程度的HBV再激活. 然而, Park等^[16]一项纳入84例HBV相关HCC的前瞻性研究则报道了相反的结果. 他们研究发现: TACE治疗后HBV相关HCC的HBV再激活率, 与未接受TACE治疗的对照组比较无差异. Lao等^[17]一项纳入228例HBV相关HCC的TACE研究则表明: TACE术后对HBV-DNA的影响存在再激活、HBV-DNA滴度降低和无影响三种状态. TACE导致的HBV相关HCC-HBV再激活, 可导致肝功能进行性恶化, 进而导致肝衰竭, 促进患者死亡和降低患者总体存活率^[18].

2 TACE术后HBV再激活的机制及影响因素

众所周知, 静脉给予的系统化疗已被证实可使HBV再激活^[19], 而化疗引起的免疫抑制是引起HBV-DNA再激活的理论基础^[20]. 因此, 研究者们对局部化疗的TACE术后HBV再激活也进行了相关研究, 其可能的机制为: TACE局部使用化疗药物, 可使机体的免疫功能暂时受到抑制, 导致HBV在体内大量活跃复制, 并感染更多的正常肝细胞, 待TACE治疗结束后, 患者免疫功能逐渐恢复, 有免疫活性的细胞可以攻击HBV感染的肝细胞, 引起免疫介导的HBV感染肝细胞大量坏死及肝功能进行性下降, 发生肝衰竭甚至死亡^[21,22]. Shao等^[12]研究发现: HBeAg阳性是TACE术后HBV再激活的一个独立危险因素. Yu等^[18]研究表明: TACE术前血浆HBV-DNA高浓度是TACE术后HBV再激活的另一个独立危险因素. Lao等^[23]研究表明: 有无抗病毒治疗是TACE术后HBV是否再激活的另一项危险因素. 而最近蒋力平等^[24]的研究结

果显示: 术前HBV-DNA高载量及碘油用量 ≥ 10 mL是影响HBV再激活的最大的危险因素。

3 抗病毒治疗在HBVHCC介入治疗中的应用及获益

抗病毒治疗包括干扰素- α (Interferon- α , IFN- α)和核苷酸类似物(nucleotide analogues, NAs), 已广泛用于慢性乙型肝炎、乙肝肝硬化, 并已被证实能改善HBV感染患者的生活质量, 延长其存活时间^[25]。在HBV相关HCC, 特别是TACE治疗前后HCC抗病毒药物的应用上, 目前尚无指南推荐。然而, 如前所述, TACE有使HBV再激活的风险。因此, 研究者们也做了一些研究。

3.1 IFN- α 对TACE治疗后HBV相关HCC的影响 IFN- α 在慢性乙型肝炎的治疗中, 被认为能使HBsAg及时血清学转换^[25]。研究者们将IFN- α 用于需行TACE的HBV相关HCC的治疗, 发现: IFN- α 能提高HBV相关HCC的TACE治疗后的存活时间。Li等^[26]一项纳入216例HBeAg阳性的HBV相关的HCC随机对照试验表明: IFN- α 能明显降低HBV相关HCC的TACE治疗后的复发, 改善TACE治疗后HBV相关HCC的存活。一项系统评价也表明: 联合IFN- α 的治疗可能减少HCC在TACE术后的复发, 并降低其死亡率^[27]。然而, IFN- α 用于肝病有导致肝功能恶化, 甚至肝衰竭的风险^[28]。因此, IFN- α 不适用于肝脏储备功能较差的HCC患者。

3.2 NAs对TACE治疗后HBV相关HCC的影响 NAs是可用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的口服药物。目前NAs的常用药物有: 拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦(adeфовir, ADV)和恩替卡韦(entecavir, ETV)。LAM抗病毒效力较强, 但易耐药; 而ADV的抗病毒效力弱于LAM, 一般应用于LAM耐药后的慢性乙型肝炎患者; ETV抗病毒能力强且相对不易耐药, 然而其价格相对昂贵。虽然NAs的常用药物各有优缺点, 但因NAs疗效确切, 副作用少, 且可长期服用, 欧洲肝脏学会和我国慢性乙型肝炎病毒性肝炎抗病毒治疗指南都强烈推荐NAs应用于慢性乙型肝炎的治疗, 特别是HBeAg阳性患者^[29]。然而, 目前指南尚未推荐NAs用于HBV相关HCC, 特别是TACE治疗前后HCC的治疗。已有多项研究表明: NAs能降低TACE术后HCC的HBV再激活率。张晶芬等^[30]进行的150例HCC的随机对照试验得出, 观察组行TACE术前服用ETV至少1年, HBV再激活率为16.0%(16/100), 低于对照组单纯行TACE术HBV再激活率36.0%(18/50), 该研究认为核苷类似物ETV具有抑制HBV再激活的作用; Lao等^[23]一项纳入590例病人的回顾性研究表明: 与未抗病毒治疗的TACE对照组(17.5%)比较, NAs可明显降低TACE术后HBV的再激活率(1.5%); 并且, 抗病毒治疗可

明显降低TACE术后HBV相关HCC的肝功能恶化率。一项纳入190例HBV相关HCC的回顾性研究^[31]也报道了类似的结果: 预防性应用NAs(ETV)可降低TACE术后HBV的再激活和HBV相关性肝炎的发生率。Zhou等^[32]一项纳入224例HBV相关HCC的回顾性研究表明: NAs不仅能抑制HBV再激活, 而且可明显延长TACE术后HBV相关HCC的存活。胡瑞华^[33]一项纳入86例HBV相关HCC的随机对照研究也得到了类似结论: 与单纯TACE治疗比较, 联合NAs和TACE治疗, 可有效改善HBV-DNA阴性-HCC患者行TACE术后HBV再激活的预后, 并能提高患者生存率及疾病缓解率。然而, 关于HCC手术切除后TACE治疗的两项回顾性研究和一项meta分析则表明: 在HCC的手术切除患者中, 仅在有高危因素如: 多发结节、大肿瘤、血管浸润、分化差的HCC患者手术切除后, 与单纯TACE治疗相比, TACE联合抗病毒治疗才能增加1-3年的存活率, 但不能增加5年存活率^[34-36]。尽管抗病毒治疗在TACE治疗中的作用还不确切, 但Tak等^[37]通过细胞实验表明: 抗病毒药物—NAs可能通过诱导表达HBV的HCC细胞凋亡, 从而抑制TACE术后HCC的HBV再激活, 达到治疗TACE术后HCC的作用。

4 结论

目前, 一些国际指南推荐抗病毒药物特别是NAs用于治疗慢性乙型肝炎^[38]。尽管有研究者提出: 抗病毒药物可用于治疗HCC, 特别是需行TACE治疗的中晚期HCC患者, 因其能降低HBV-DNA拷贝数, 预防HBV再激活, 减轻肝脏炎症, 逆转肝纤维化, 降低肿瘤复发和转移, 从而延长肿瘤存活时间^[39]。然而, 对于HBV相关HCC, 特别是TACE术前以及术后是否使用抗病毒治疗, 到目前为止尚无指南推荐^[8,9,40]。如前所述, 尽管TACE术前抗病毒治疗可能抑制TACE术后HBV再激活, 提高HBV相关HCC存活时间, 然而绝大多数研究都是回顾性研究, 且多未考虑可能影响TACE术后HBV再激活的危险因素如: HBeAg、HBsAb、术前HBV-DNA浓度以及HCC病人状态等因素。因此, 目前对于抗病毒药物应用于TACE治疗的HCC患者的指征尚无统一标准^[41], 还有待进一步研究。

5 参考文献

- 1 International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012*. [Accessed May 20, 2014] Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer Statistics in China. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 叶家才, 崔书中, 巴明臣. 原发性肝癌的流行病学特征及其危险

- 因素. 实用医学杂志 2008; 24: 1839-1841 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2008.10.082]
- 4 孟炜, 陆鸿雁, 蔡如琳. 原发性肝癌的遗传流行病学研究. 中华流行病学杂志 2002; 23: 438-440 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2002.06.008]
- 5 袁萍, 唐伟, 文进. 中国四川和日本东京两地原发性肝癌手术患者肝炎病毒感染状况. 中华预防医学杂志 2005; 39: 332-334 [DOI: 10.3760/j.issn:0253-9624.2005.05.010]
- 6 Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016; 64: 106-116 [PMID: 26765068 DOI: 10.1002/hep.28453]
- 7 Poon D, Anderson BO, Chen LT, Tanaka K, Lau WY, Van Cutsem E, Singh H, Chow WC, Ooi LL, Chow P, Khin MW, Koo WH; Asian Oncology Summit. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1111-1118 [PMID: 19880065 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70241-4]
- 8 高杰, 朱继业. 卫生部《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》解读. 中华普通外科杂志 2002; 27: 693-695 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.08.034]
- 9 Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739 [PMID: 12049862 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X]
- 10 Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171 [PMID: 11981766 DOI: 10.1053/jhep.2002.33156]
- 11 Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxi A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002; 224: 47-54 [PMID: 12091661 DOI: 10.1148/radiol.2241011262]
- 12 Shao W, Zhang F, Cong N, Li J, Song J. The hepatitis B virus reactivation after transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients with low serum hepatitis B virus DNA level. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1367-1370 [PMID: 26379440 DOI: 10.2147/TCRM.S91618]
- 13 Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, Jiang XM. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: 356-361 [PMID: 22897940 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2012.01534.x]
- 14 Jang JW, Kim YW, Lee SW, Kwon JH, Nam SW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Chung KW. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0122041 [PMID: 25894607 DOI: 10.1371/journal.pone.0122041]
- 15 徐建平, 张华堂, 丁高明. HBV相关性肝癌的治疗引起病毒再激活及抗病毒防治的意义. 深圳中西医结合杂志 2018; 28: 87-89 [DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.11.039]
- 16 Park JW, Park KW, Cho SH, Park HS, Lee WJ, Lee DH, Kim CM. Risk of hepatitis B exacerbation is low after transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma: report of a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2194-2200 [PMID: 16181368 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00232.x]
- 17 Lao XM, Wang D, Shi M, Liu G, Li S, Guo R, Yuan Y, Chen M, Li J, Zhang Y, Lin X. Changes in hepatitis B virus DNA levels and liver function after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 553-563 [PMID: 21615643 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00796.x]
- 18 Yu SJ, Lee JH, Jang ES, Cho EJ, Kwak MS, Yoon JH, Lee HS, Kim CY, Kim YJ. Hepatocellular carcinoma: high hepatitis B viral load and mortality in patients treated with transarterial chemoembolization. *Radiology* 2013; 267: 638-647 [PMID: 23440326 DOI: 10.1148/radiol.13121498]
- 19 Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other Immunosuppressive Drug Therapy. *Clin Infect Dis* 2016; 62 Suppl 4: S306-S313 [PMID: 27190320 DOI: 10.1093/cid/ciw043]
- 20 Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Serdengeci S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 2004; 21: 67-72 [PMID: 15034216 DOI: 10.1385/MO.21.1:67]
- 21 刘玉宇, 李玉伟. TACE联合抗病毒治疗乙型肝炎相关性肝癌的现状. 西南军医 2017; 19: 50-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-7193.2017.01.020]
- 22 李新慧, 吴超. 乙型肝炎病毒再激活的危险因素和防治方案. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 182-185 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.01.035]
- 23 Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D, Guo R, Chen M, Li S, Lin X, Yuan Y. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013; 33: 595-604 [PMID: 23402625 DOI: 10.1111/liv.12112]
- 24 蒋力平, 刘兵元, 张立鹏. 乙肝相关肝癌患者行TACE术后HBV再激活的临床研究. 介入放射学杂志 2018; 27: 171-174 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2018.02.017]
- 25 邢卉春, 庞婷. 从2015年中国《慢性乙型肝炎防治指南》看乙肝防治研究动态. 武警医学 2016; 27: 433-436 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2016.05.001]
- 26 Li M, Lu C, Cheng J, Zhang J, Cao C, Xu J, Xu J, Pan H, Zhong B, Tucker S, Wang D. Combination therapy with transarterial chemoembolization and interferon-alpha compared with transarterial chemoembolization alone for hepatitis B virus related unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1437-1444 [PMID: 19486255 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05863.x]
- 27 Yang S, Lin Q, Lin W, Hu W, Wang G. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 159 [PMID: 27282382 DOI: 10.1186/s12957-016-0912-7]
- 28 Sobala-Szczygieł B, Boroń-Kaczmarek A, Kępa L, Oczko-Grzesik B, Piotrowski D, Stolarz W. Acute liver failure during treatment of interferon alpha 2a chronic hepatitis B and coinfection of parvovirus B19. *Przegl Epidemiol* 2016; 70: 444-448 [PMID: 27883411]
- 29 李晨, 万谟彬. 慢性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗指南的比较和解读. 中国实用内科杂志 2010; 30: 1085-1087
- 30 张晶芬, 付广双. 核苷类似物结合肝动脉化疗栓塞术对乙型肝炎病毒再激活的研究. 检验医学与临床 2018; 15: 532-535 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.04.033]
- 31 Li X, Zhong X, Chen ZH, Wang TT, Ma XK, Xing YF, Wu DH, Dong M, Chen J, Ruan DY, Lin ZX, Wen JY, Wei L, Wu XY, Lin Q. Efficacy of Prophylactic Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Receiving Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 8665-8670 [PMID: 26745134]
- 32 Zhou ZG, Zheng XR, Zhou Q, Shi M, Zhang YJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, Lin XJ, Lao XM, Li SP. Impact of oral anti-hepatitis B therapy on the survival of patients with hepatocellular carcinoma initially treated with

- chemoembolization. *Chin J Cancer* 2015; 34: 205-216 [PMID: 26058595 DOI: 10.1186/s40880-015-0017-7]
- 33 胡瑞华. 抗病毒治疗对乙型肝炎DNA阴性的乙肝相关肝细胞癌行TACE术后HBV再激活的预防及预后影响. *现代诊断与治疗* 2017; 28: 4268-4269
- 34 Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, Ye SL, Ma ZC, Ye QH, Qin LX, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2791-2794 [PMID: 15334671]
- 35 Nonami T, Isshiki K, Katoh H, Kishimoto W, Harada A, Nakao A, Takagi H. The potential role of postoperative hepatic artery chemotherapy in patients with high-risk hepatomas. *Ann Surg* 1991; 213: 222-226 [PMID: 1847795]
- 36 Zhong JH, Li LQ. Postoperative adjuvant transarterial chemoembolization for participants with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2010; 40: 943-953 [PMID: 20887328 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2010.00710.x]
- 37 Tak E, Hwang S, Lee HC, Ko GY, Ahn CS, Yoon YI, Lim YS, Jun DY, Kim KH, Song GW, Moon DB, Ryoo BY, Kim N, Lee SG. Apoptosis of Hepatitis B Virus-expressing Liver Tumor Cells Induced by a High Concentration of Nucleos(t)ide Analogue. *Anticancer Res* 2016; 36: 6059-6069 [PMID: 27793933 DOI: 10.21873/anticancer.11195]
- 38 Gong WF, Zhong JH, Xiang BD, Li LQ. Feasibility of combining adjuvant transarterial chemoembolization with nucleos(t)ide analog therapy for patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Mol Clin Oncol* 2016; 5: 3-6 [PMID: 27330754 DOI: 10.3892/mco.2016.871]
- 39 Jiang E, Shangguang AJ, Chen S, Tang L, Zhao S, Yu Z. The progress and prospects of routine prophylactic antiviral treatment in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2016; 379: 262-267 [PMID: 26272181 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.016]
- 40 Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 41 Lin XJ, Lao XM, Shi M, Li SP. Changes of HBV DNA After Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma and the Efficacy of Antiviral Treatment. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2465-2476 [PMID: 27105647 DOI: 10.1007/s10620-016-4167-5]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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.

TACE联合索拉非尼治疗后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

梅桂丽, 葛业红, 陈杰

梅桂丽, 陈杰, 浙江萧山医院放射科 浙江省杭州市 311200

葛业红, 浙江萧山医院超声科 浙江省杭州市 311200

梅桂丽, 主治医师, 主要从事医学影像诊断研究方向.

作者贡献分布: 课题由梅桂丽与葛业红设计; 研究过程由梅桂丽、葛业红及陈杰共同完成; 试剂由梅桂丽、葛业红及陈杰提供; 数据分析及论文写作由梅桂丽完成.

通讯作者: 葛业红, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市萧山区育才北路728号, 浙江萧山医院超声科. hyh200508@163.com
电话: 0571-83865858

收稿日期: 2019-02-25

修回日期: 2019-03-25

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

Blood perfusion changes after transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma

Gui-Li Mei, Ye-Hong Hao, Jie Chen

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

Ye-Hong Hao, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Ye-Hong Hao, Associate Chief Physician, Department of Ultrasound, Zhejiang Xiaoshan Hospital, 728 Yucai North Road, Xiaoshan District, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China. hyh200508@163.com

Received: 2019-02-25

Revised: 2019-03-25

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

Abstract BACKGROUND

Transcatheter artery chemoembolization (TACE) combined with molecular targeted drugs (sorafenib) are often used in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with definite efficacy. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has the advantages of convenience and non-invasiveness and can reflect the blood perfusion status of tumors in real time, playing an important role in the evaluation of clinical efficacy.

AIM

To evaluate the changes of blood perfusion after TACE combined with sorafenib for HCC by CEUS, and to explore its clinical value.

METHODS

A total of 86 HCC patients who were admitted to our hospital and confirmed by liver puncture pathology were selected as the subjects (86 lesions). According to the treatment method used, they were randomly divided into a TACE alone group (group A, 43 cases) or a TACE + sorafenib group (group B, 43 cases). All patients underwent CEUS examinations one day before and three months after treatment, and blood perfusion parameters before and after treatment were compared.

RESULTS

The enhancement intensity and the area under the curve in both groups A and B after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The enhancement intensity and the area under the curve in group B after treatment were significantly lower than

those in group A after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION

CEUS can quantitatively evaluate the changes of blood perfusion after TACE combined with sorafenib for HCC, and provide valuable hemodynamic information for early clinical evaluation.

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

Key Words: Contrast-enhanced ultrasound; Transcatheter artery chemoembolization; Sorafenib; Hepatocellular carcinoma; Hemodynamics

Mei GL, Hao YH, Chen J. Blood perfusion changes after transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 656-660
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/656.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.656>

摘要

背景

临床上常常采用经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)联合索拉非尼等分子靶向药物治疗不能手术切除的晚期原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 并取得确切疗效。超声造影具有便捷、无创等优点, 能实时反映肿瘤的血流灌注状态, 在疗效评估方面发挥着重要作用, 可为临床疗效评估提供血流动力学信息。

目的

运用超声造影评估TACE联合索拉非尼治疗后原发性HCC的血流灌注变化, 探讨其临床应用价值。

方法

选取浙江萧山医院收治并经肝穿刺病理证实的86例HCC患者作为研究对象(共86个病灶), 按照不同治疗方法随机分为TACE治疗组(A组, 43例)和TACE+索拉非尼治疗组(B组, 43例), 所有患者于治疗前1 d及治疗后3 mo行超声造影检查, 比较病灶治疗前后血流灌注参数变化。

结果

B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较A组病灶治疗后明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

超声造影能定量评估TACE联合索拉非尼治疗后HCC血流灌注变化, 可为临床早期评估疗效提供有

价值的血流动力学信息。

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

关键词: 超声造影; 导管肝动脉化疗栓塞; 索拉非尼; 原发性肝细胞癌; 血流动力学

核心提要: 超声造影能动态实时反映肿瘤组织的微循环血流灌注特征, 因此运用超声造影评估导管肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗后原发性肝细胞癌的血流灌注状态变化, 有望为临床早期评估疗效提供参考。

梅桂丽, 葛业红, 陈杰. TACE联合索拉非尼治疗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(10): 656-660
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/656.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.656>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种具有较高恶性程度的肝脏肿瘤, 在我国的发病率及死亡率均位居世界前列^[1,2]。HCC早期临床症状不明显, 隐匿性强, 进展快, 被发现时肿瘤常常已处于中晚期而失去手术切除机会^[3,4]。对于该类患者, 经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)是一种常用的非手术治疗方法, 联合索拉非尼等分子靶向药物进行治疗, 可在一定程度上提高临床治疗效果^[5,6]。因此, 早期评估其临床疗效有着重要意义。本研究运用超声造影评估TACE联合索拉非尼治疗后HCC的血流灌注状态变化, 探讨超声造影在早期评估临床疗效中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2018-10期间, 浙江萧山医院超声科收治并经肝穿刺病理证实的86例HCC患者作为研究对象(共86个病灶), 纳入标准: (1)均为中晚期患者; (2)均无法行手术切除治疗; (3)预期生存时间 >3 mo; (4)均签署知情同意书。按照不同治疗方法随机分为: TACE治疗组, 定义为A组, 43例, 男32例, 女11例, 年龄32-70岁, 平均 55.53 ± 7.58 岁, 肿瘤最大直径 $3.3-7.1$ cm, 平均 4.92 ± 1.06 cm, 病理分型: 低分化24例, 中分化8例, 高分化3例, 中-低分化5例, 肝透明细胞癌3例, 肝功能Child-Pugh分级: A级35例, B级8例; TACE+索拉非尼治疗组, 定义为B组, 43例, 男34例, 女9例, 年龄34-68岁, 平均 53.44 ± 7.17 岁, 肿瘤最大直径 $3.1-7.5$ cm, 平均 4.70 ± 1.17 cm, 病理分型: 低分化26例, 中分化7例, 高分化4例, 中-低分化4例, 肝透明细胞癌2例, 肝功能Child-Pugh分级: A级37

例, B组6例。两组间年龄、性别、肿瘤最大直径、肝功能分级及病理分型、化疗药物及碘油用量等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者于治疗前1 d及治疗后3 mo行超声造影检查。

1.2 方法 A组患者单纯接受TACE治疗: 常规消毒铺巾, 局部麻醉后, 采用Seldinger技术穿刺右侧股动脉, 向肝动脉置入肝导管, 并对肿瘤供血动脉行超选插管后注入化疗药物及碘油(奥沙利铂100 mg, 吡柔比星30-50 mg, 超液化碘油10-20 mL)。术毕撤出导管, 加压包扎穿刺部位。B组患者接受TACE+索拉非尼治疗: 在TACE治疗基础上口服索拉非尼(bayer schering pharma AG公司), TACE术后3-7 d开始服药, 口服, 2次/d, 400 mg/每次。

超声造影检查采用Acuson S2000彩色多普勒超声诊断仪, 配备4.0 MHz的4C1探头, 配有对比脉冲系列成像技术。造影剂采用Sono Vue(Bracco 公司), 瓶内注入5 mL生理盐水, 按照说明书用力震荡摇匀, 制成混悬液备用。

对肝脏首先行常规超声检查, 观察肿瘤位置、形态、大小、结构、边界、血供等, 然后确定病灶最佳显示切面, 启动超声造影模式, 经肘部浅静脉团注2.4 mL造影剂, 同步计时及储存造影图像资料。运用时间-强度曲线获取治疗前后病灶的增强强度以及曲线下面积。见图1。

统计学处理 使用SPSS 20.0统计学软件处理数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组内治疗前后超声造影参数比较 A组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少, 差异有统计学意义($P<0.05$); B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 组间治疗前后超声造影参数比较 B组病灶治疗前增强强度、曲线下面积与A组病灶治疗前比较差异无统计学意义($t = 0.543, P = 0.588, t = 0.354, P = 0.725$); B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较A组病灶治疗后明显减少, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

HCC在我国有着较高发病率及死亡率, 对人们的生命健康构成严重威胁。HCC早期缺乏明显临床症状, 起病较为隐匿, 恶性程度高, 进展速度快, 以致于大部分患者被发现时, 病程已处于中晚期, 无法进行手术切除治疗^[7,8]。对于该类患者实施非手术治疗(如TACE, 射频消融等)

有助于控制病情, 延长生存时间。因此, 非手术治疗后准确的早期疗效评估显得尤为重要。超声造影以微泡造影剂作为血管示踪剂, 造影剂进入循环系统后能随血流灌注进入目标组织的各级动静脉及其细小分支, 实时全面显示目标组织内部及其周围的微循环灌注过程, 可间接反映目标组织的微小血管生成状态^[9,10]。本研究采用超声造影评估治疗前后HCC血流灌注状态变化, 以期临床早期评估疗效提供参考。

TACE作为一种常用的HCC非手术治疗手段, 可通过栓塞肿瘤组织的供血动脉, 灌注化疗药物及碘剂, 诱导肿瘤组织发生坏死, 实现控制肿瘤进展的目的^[11,12]。本研究结果中, A组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少($P<0.05$), 提示HCC经TACE治疗后病灶组织的血流灌注减少, 证实了TACE治疗的有效性。但大量研究显示单纯TACE治疗常常不能使中晚期HCC发生完全坏死灭活, 远期治理效果不够理想^[13,14]。

HCC是一种富血供的肝脏恶性肿瘤, 其生长、代谢、发展、转移、浸润以及复发等生物学行为均与其微循环血供密切相关^[15-20]。索拉非尼作为一种多激酶抑制剂, 为肝癌分子靶向治疗开创了一个全新时代, 大量临床试验结果已证明其有助于延长HCC患者的生存时间^[21-23]。本研究结果中, B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少($P<0.05$), 且B组病灶治疗后增强强度、曲线下面积均较A组病灶治疗后明显减少($P<0.05$), 提示TACE联合索拉非尼治疗中晚期HCC的有效性, 同时提示两者联合治疗能进一步减少HCC病灶组织的血流灌注量, 有助于进一步提高临床疗效。索拉非尼作为一种分子靶向治疗药物, 其药理机制一方面通过靶向作用于血小板衍生生长因子受体 β 酪氨酸激酶、血管内皮生长因子受体2和血管内皮生长因子受体3发挥强有力的抗血管生成效果; 另一方面可特异性抑制RAF激酶, 阻碍受体酪氨酸、丝氨酸以及苏氨酸激酶在RAF/MEK/ERK途径中活化, 抑制肿瘤细胞增殖^[24-26]。在TACE治疗的基础上进一步使用索拉非尼, 能进一步抑制HCC病灶微小血管生成, 从而提高临床疗效。

综上所述, 超声造影能定量评估TACE联合索拉非尼治疗后HCC血流灌注变化, 可为临床早期评估疗效提供有价值的血流动力学信息。

文章亮点

实验背景

经导管肝动脉化疗栓塞(transcatheter artery chemoembolization, TACE)联合索拉非尼是非手术治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的一种重要方法, 早期准确评估

表 1 组内治疗前后超声造影参数比较 (mean ± SD, n = 43)

分组		增强强度(%)	曲线下面积	分组		增强强度(%)	曲线下面积
A组	治疗前	63.32 ± 12.56	904.63 ± 113.06	B组	治疗前	61.89 ± 11.93	896.42 ± 101.98
	治疗后	42.00 ± 7.55 ^a	612.19 ± 111.19 ^a		治疗后	35.24 ± 6.24 ^a	549.40 ± 97.37 ^a
t值		9.440	11.199	t值		17.011	16.344
P值		0.000	0.000	P值		0.000	0.000

^aP < 0.05; 与治疗前组比较.

表 2 组间治疗后超声造影参数比较 (mean ± SD, n = 43)

分组		增强强度(%)	曲线下面积
A组	治疗前	63.32 ± 12.56	904.63 ± 113.06
	治疗后	42.00 ± 7.55	612.19 ± 111.19
B组	治疗前	61.89 ± 11.93	896.42 ± 101.98
	治疗后	35.24 ± 6.24 ^a	549.40 ± 97.37 ^a
t值		4.526	2.786
P值		0.000	0.007

^aP < 0.05; 与治疗前组比较.

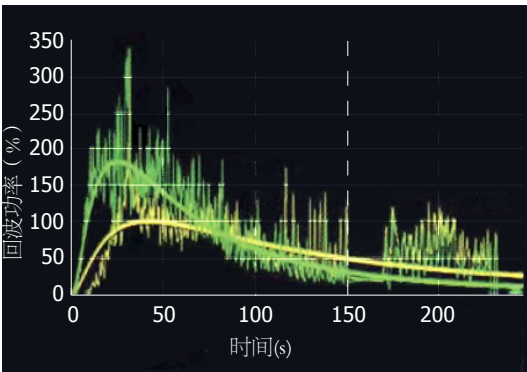


图 1 时间-强度曲线示意图. 绿色线代表肝癌病灶组织, 黄色线代表正常肝组织

其疗效有助于指导临床治疗.

实验动机

运用超声造影实时显示HCC治疗前后血流灌注状态, 并定量分析其血流灌注参数变化, 以期临床早期评估治疗效果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用超声造影评估TACE联合索拉非尼治疗后HCC组织血流灌注变化, 并探讨其临床价值. 结果证实了超声造影能通过定量分析病灶的血流灌注参数变化准确评估临床疗效, 有着较高应用价值.

实验方法

本篇论文为了达到目标采用了超声造影评估TACE联合索拉非尼对HCC的疗效. 超声造影能实时动态反映HCC组织的微循环血流灌注状态, 并可通过时间-强度曲线分析其血流灌注参数变化.

实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示HCC经治疗后增强强度、曲线下面积均较治疗前减少, 尤其以TACE联合索拉非尼治疗后变化更为明显. 本研究结果说明超声造影能通过时间-强度曲线定量评估TACE联合索拉非尼治疗后HCC血流灌注参数变化, 可为临床早期评估疗效提供参考.

实验结论

本研究发现超声造影可定量分析TACE联合索拉非尼治疗后HCC血流灌注变化. 超声造影可为临床评估TACE联合索拉非尼治疗HCC的早期疗效提供一种全新的影像学定量方法.

展望前景

肿瘤病灶靠近胃肠道或膈顶时, 肿瘤病灶易受气体干扰而影响观察分析结果. 本研究未来研究的方向是超声造影在肝脏肿瘤治疗领域中的应用价值. 本研究未来研究的最佳方法是运用动态三维超声评估TACE联合索拉非

尼对HCC的疗效.

4 参考文献

- 王卉, 张弢, 李文刚, 段学章. 原发性肝细胞癌系统化疗研究进展. 传染病信息 2016; 29: 241-248 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2016.04.011]
- 王仕模, 胡永浩, 李强. AFP水平与原发肝癌手术患者预后相关分析. 中华肝胆外科杂志 2017; 23: 134 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.02.016]
- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16 [PMID: 20175029 DOI: 10.1055/s-0030-1247128]
- Xu L, Zhang M, Zheng X, Yi P, Lan C, Xu M. The circular RNA ciRS-7 (Cdr1as) acts as a risk factor of hepatic microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 17-27 [PMID: 27614453 DOI: 10.1007/s00432-016-2256-7]
- 张明娟, 刘佳, 向晓星, 邓登豪, 王甦. TACE联合索拉非尼治疗晚期肝癌的Meta分析. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 148-154 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2014.08.037]
- 张鹏, 顾爱丽, 石东梅. TACE联合索拉非尼治疗晚期肝癌的疗效观察. 北方药学 2017; 14: 109-110 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2017.05.088]
- Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). *J Gastrointest Cancer* 2017 [PMID: 28626852 DOI: 10.1007/s12029-017-9959-0]
- van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
- Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, Bertolotto M, Calliada F, Clevert DA, Cosgrove D, Deganello A, D'Onofrio M, Drudi FM, Freeman S, Harvey C, Jenssen C, Jung EM, Klausner AS, Lassau N, Meloni MF, Leen E, Nicolau C, Nolsoe C, Piscaglia F, Prada F, Prosch H, Radzina M, Savelli L, Weskott HP, Wijkstra H. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2018; 39: e2-e44 [PMID: 29510439 DOI: 10.1055/a-0586-1107]
- Liu XS, Gu LH, Du J, Li FH, Wang J, Chen T, Zhang YH. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder using contrast-enhanced sonography. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 1061-1069 [PMID: 26014326 DOI: 10.3748/wjg.v24.i6.744]
- Goumar C, Komatsu S, Brustia R, Fartoux L, Soubrane O, Scatton O. Technical feasibility and safety of laparoscopic right hepatectomy for hepatocellular carcinoma following sequential TACE-PVE: a comparative study. *Surg Endosc* 2017; 31: 2340-2349 [PMID: 27655376 DOI: 10.1007/s00464-016-5225-y]
- 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]
- 周学士, 任雷, 彭蕾, 叶阳群, 朱晓黎, 冯婷婷, 赵卫峰. 索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝细胞癌疗效观察. 实用肝脏病杂志 2015; 11: 59-62 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.01.0]
- Chen L, Zheng Y, Zhang H, Pan H, Liu Q, Zhou X, Wei W, Liu Y, Zhen M, Wang J, Zhou J, Zhao Y. Comparative analysis of tumor-associated vascular changes following TACE alone or in combination with sorafenib treatment in HCC: A retrospective study. *Oncol Lett* 2018; 16: 3690-3698 [PMID: 30127979 DOI: 10.3892/ol.2018.9055]
- Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, Rahma O, Wedemeyer H, Pratt D, Davis JL, Hughes MS, Heller T, ElGindi M, Uppala A, Korangy F, Kleiner DE, Figg WD, Venzon D, Steinberg SM, Venkatesan AM, Krishnasamy V, Abi-Jaoudeh N, Levy E, Wood BJ, Greten TF. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 66: 545-551 [PMID: 27816492 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029]
- El Kassas M, Funk AL, Salaheldin M, Shimakawa Y, Eltabbakh M, Jean K, El Tahan A, Sweedy AT, Afify S, Youssef NF, Esmat G, Fontanet A. Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C-infected Egyptian cohort: A comparative analysis. *J Viral Hepat* 2018; 25: 623-630 [PMID: 29274197 DOI: 10.1016/j.jld.2018.01.054]
- 王小琴, 彭玲, 罗丹, 王艳, 谢莎. 血清ANGPTL2及DCP用于HCC诊断的临床价值研究. 河北医药 2018; 40: 485-488 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.04.001]
- 程亚, 关卫东, 邢松歌, 许戈良. 解剖性肝切除治疗合并微血管侵犯肝细胞癌的临床疗效. 中华消化外科杂志 2017; 16: 144-150 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.008]
- 陈洁, 黎乐群. 术前预测肝细胞癌并微血管侵犯的研究进展. 中国普通外科杂志 2017; 26: 921-925 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.017]
- 丁光宇, 朱小东, 施国明, 沈英皓, 蔡加彬, 孙惠川, 周俭, 樊嘉, 黄成. 微血管侵犯在复发性肝细胞癌中的临床价值. 肝胆胰外科杂志 2018; 30: 182-186 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2018.03.002]
- Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Target Oncol* 2017; 12: 243-253 [PMID: 28299600 DOI: 10.1007/s11523-017-0484-7]
- 雷学芬, 柯阳, 鲍天昊, 林劫, 王琳. 索拉非尼治疗肝细胞癌的研究进展. 实用医学杂志 2017; 33: 3851-3853 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.23.001]
- 高斌成, 郭卉, 孙乐, 周洁, 蒋冬梅. 舒尼替尼与索拉非尼治疗晚期肝细胞癌的效果比较. 临床肝胆病杂志 2018; 34: 104-107 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.08.19]
- Bruix J, Cheng AL, Meinhart G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol* 2017; 67: 999-1008 [PMID: 28687477 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.026]
- 石洁琼, 康马飞, 李碧慧, 骆梅青, 石援援. 全量或半量索拉非尼联合卡培他滨治疗肝细胞肝癌的临床观察. 现代肿瘤医学 2018; 26: 90-93 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2010.02.047]
- 王建, 陈卫东, 刘兴洲, 吴永丰. 经导管动脉化疗栓塞治疗与联合索拉非尼治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓的疗效观察. 转化医学杂志 2017; 6: 160-163 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.03.008]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



胆囊十二指肠瘘继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克: 病例报告

曹友红, 徐冬, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊

曹友红, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊, 南京大学医学部附属鼓楼医院高淳分院消化科 江苏省南京市 211300

徐冬, 南京大学医学部附属鼓楼医院高淳分院普外科 江苏省南京市 211300

凌亭生, 南京大学医学部附属鼓楼医院消化科 江苏省南京市 210008

曹友红, 副主任医师, 研究方向为消化系疾病的综合诊治。

作者贡献分布: 论文撰写由曹友红完成; 后续修改及整理为徐冬完成; 凌亭生负责全文操作及理论指导; 曹友红、邢一鸣、丁松及顾磊参与完成该疾病的诊治及相关操作。

通讯作者: 徐冬, 主治医师, 211300, 江苏省南京市高淳区淳中路9号, 南京大学医学部附属鼓楼医院高淳分院普外科. werwet123@163.com

收稿日期: 2019-03-14

修回日期: 2019-04-06

接受日期: 2019-05-15

在线出版日期: 2019-05-28

Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula with gallbladder pseudoaneurysm: A case report

You-Hong Cao, Dong Xu, Ting-Sheng Ling, Yi-Ming Xing, Song Ding, Lei Gu

You-Hong Cao, Ting-Sheng Ling, Yi-Ming Xing, Song Ding, Lei Gu, Department of Gastroenterology, Gaogu Branch, Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

Dong Xu, Department of General Surgery, Gaogu Branch, Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China

Ting-Sheng Ling, Department of Gastroenterology, Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Dong Xu, Attending Physician, Department of General Surgery, Gaogu Branch, Affiliated Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, 9 Yuzhong Road, Gaochun District, Nanjing 211300, Jiangsu Province, China. werwet123@163.com

Received: 2019-03-14

Revised: 2019-04-06

Accepted: 2019-05-15

Published online: 2019-05-28

Abstract BACKGROUND

Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula (CDF) with gallbladder pseudoaneurysm is very rare.

CASE SUMMARY

A middle-aged man presented with uncontrolled hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. A subsequent diagnosis of rupture of gallbladder pseudoaneurysm secondary to cholecystoduodenal fistula was made. After active treatment, the patient was rescued successfully.

CONCLUSION

Most of CDF cases are caused by cholelithiasis and difficult to diagnose early. The joint application of B-mode ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance cholangiopancreatography, gastroscopy, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography could improve early diagnosis rate, and digital subtraction angiography can be used in the treatment of CDF with active bleeding. The therapeutic principle of CDF is cholecystectomy, removing calculus, and cutting off and repairing fistula.

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

Key Words: Cholecystoduodenal fistula; Gallbladder pseudoaneurysm; Hemorrhagic shock; Diagnosis; Treatment; Case report

Cao YH, Xu D, Ling TS, Xing YM, Ding S, Gu L. Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula with gallbladder pseudoaneurysm: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 661-664

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.661>

摘要

背景

胆囊十二指肠瘘(cholecystoduodenal fistula, CDF)继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克病例罕见, 而往往临床结果严重, 致死率高。

病例概述

一例中年男性患者发生不可控制的上消化道大出血, 后续通过相关诊疗手段诊断为CDF继发胆囊假性动脉瘤破裂导致失血性休克, 经积极治疗后抢救成功。

结论

CDF多继发于胆囊结石, 早期诊断困难, 联合应用B超、计算机体层摄影、磁共振胰胆管造影及胃镜、经内镜逆行胰胆管造影可提高早期诊断率, 合并胆囊假性动脉瘤致出血时可行数字减影血管造影定位并栓塞止血。手术治疗原则是切除胆囊、取净结石、切断瘘管并修补瘘口。

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

关键词: 胆囊十二指肠瘘; 胆囊假性动脉瘤; 失血性休克; 诊断; 治疗; 病例报告

核心提要: 临床上, 对于胆道结石并反复腹痛、伴不明原因上消化道出血的患者, 尤其是出血量大、出血速度快者, 需要考虑到胆囊内瘘、动脉瘤畸形等罕见情况, 及时作出正确诊断。通过分析该病例的诊治过程, 我们认为: 该患者十二指肠球部瘘口较大, 胃镜可直接进入胆囊内进行探查, 通过金属夹夹闭瘘口行初步止血, 避免失血性休克进展。再通过数字减影血管造影栓塞行确切止血, 纠正休克后再通过腹腔镜手术, 充分游离出胆囊、瘘管及十二指肠球部, 将胆囊、瘘管完整切除并修补十二指肠球部瘘口, 疗效确切、彻底治愈。

曹友红, 徐冬, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊. 胆囊十二指肠瘘继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克: 病例报告. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 661-664

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.661>

0 引言

胆囊结石是常见的胆道疾病, 而胆囊内瘘是其少见的并发症, 主要包括: 胆囊胃瘘、胆囊结肠瘘、胆囊胆管瘘及最常见的胆囊十二指肠瘘(cholecystoduodenal fistula, CDF)。由于CDF无特异性症状, 导致早期诊断困难、误治率高^[1]。而CDF继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克实属罕见, 我科收治1例该类患者, 现汇报如下。

1 病例报告

1.1 患者 男, 56岁, 因“上腹痛、尿黄伴背胀4 d”于2018-10-12入南京大学医学部附属鼓楼医院高淳分院消化科。既往糖尿病史10年, 饮食控制(8-10 mmol/L); 类似腹痛病史多年, 均保守治疗好转, 未行进一步诊治。

1.2 查体 体温37℃, 脉搏64次/分, 呼吸18次/分, 血压110/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清, 精神可, 全身皮肤黏膜及巩膜轻度黄染。腹部平坦, 无胃肠型及蠕动波, 未见腹壁静脉曲张, 腹式呼吸无受限。全腹软, 上腹部压痛, 无反跳痛及肌紧张。全腹未及包块, 肝脾肋下未触及, 胆囊底触及, Murphy征阳性。移动性浊音阴性, 听诊肠鸣音3-4次/分。未闻及气过水声及振水音。

1.3 辅助检查 2018-10-12, B超: 胆囊炎, 胆囊结石(图1A)。计算机体层摄影(computed tomography, CT): 胆囊肿大伴周围渗出, 胆总管内高密度影(图1B)。血检: 白细胞 $9.6 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞83%、红细胞 $4.7 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白146 g/L。总胆红素89.3 $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素76.0 $\mu\text{mol/L}$ 、白蛋白39.3 g/L、谷丙转氨酶226 U/L、谷草转氨酶95 U/L、 γ -谷氨酰转氨酶337 U/L、碱性磷酸酶211 U/L、胆汁酸229.9 $\mu\text{mol/L}$ 、C-反应蛋白65.25 mg/L, 血淀粉酶56 U/L。

2 入院诊断

(1)急性胆管炎, (2)梗阻性黄疸(轻度), (3)胆囊结石伴急性胆囊炎, (4)II型糖尿病。

3 治疗

患者入院后给予常规抗炎、解痉等对症保守治疗后腹痛缓解, 于2018-10-14出现头晕、眼黄、尿黄加重及上腹部、右腰部胀痛, 呕血两次(共约200 mL), 色鲜红, 伴黑便1次, 约300 g。查体: 巩膜中度黄染, 上腹部压痛, 无反跳痛, Murphy征阳性。移动性浊音阴性, 听诊肠鸣音3-4次/分。血检(2018-10-14): 白细胞 $11.9 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞83.4%、红细胞 $2.90 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白95 g/L。给予补液、止血对症治疗, 患者腹痛及呕血缓解。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)(2018-10-15): 胆囊炎、胆囊结石(近胆囊

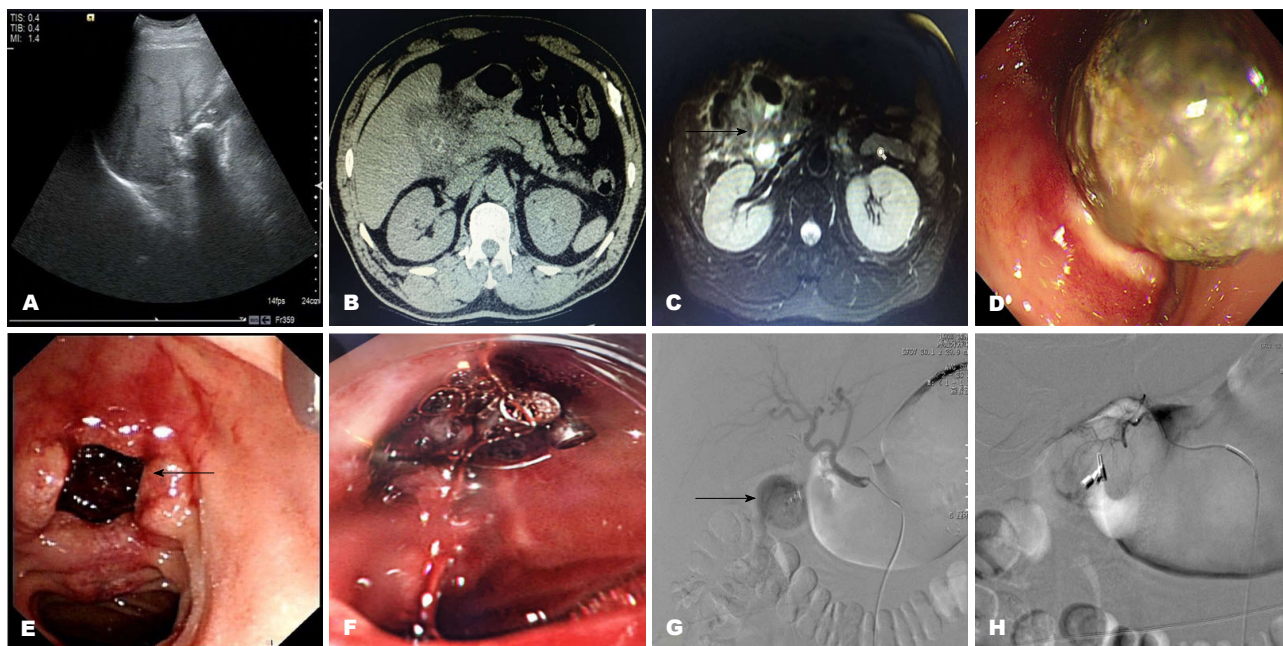


图1 本例患者影像检查及治疗过程. A: B超; B: 计算机断层摄影; C: 磁共振胰胆管造影, 十二指肠球部腔内异常信号(箭头所示); D: 胃镜, 十二指肠球部结石嵌顿; E: 十二指肠球部瘘口, 直径约4 cm(箭头所示); F: 金属夹子夹闭瘘口止血; G: 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA), 胆囊假性动脉瘤(箭头所示); H: DSA栓塞止血.

管), 十二指肠球部腔内异常信号; 肝门部及腹膜后小淋巴结, 胆总管轻度扩张(图1C). 胃镜(2018-10-16): 十二指肠球部结石嵌顿、浅表性胃炎(图1D), 镜下取石后见十二指肠球部有一直径约4.0 cm瘘口(图1E), 考虑胆肠内瘘. 遂进一步行内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)+内镜下乳头括约肌切开术+取石+内镜下鼻胆管引流术: 胆总管造影见其直径约0.8 cm, 在其末端可及一大一小约0.3 cm×0.4 cm结石, 予以取出. 患者于2018-10-24夜间诉头晕、乏力及上腹部不适, 呕血150 mL伴解黑便3次, 约800 g. 查体: 心率130次/分, 血压69/31 mmHg; 意识模糊. 巩膜无黄染, 腹软, 全腹部无压痛, 肠鸣音1次/分. 血检(2018-10-24): 白细胞 $4.1 \times 10^9/L$, 中性粒细胞71.9%、红细胞 $1.21 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白43 g/L. 给予液体复苏、输血扩容、对症止血治疗的同时, 行急诊胃镜: 十二指肠球部瘘口处见大量血凝块, 圈套器清除后见瘘口处活动性出血, 以三枚“和谐”夹行临时性瘘口封闭止血(图1F), 同时行腹腔干、肝总动脉、胆囊动脉数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)介入治疗, 见胆囊假性动脉瘤伴造影剂外溢(图1G), 向胆囊动脉内注入明胶海绵栓塞止血后, 出血停止(图1H). 纠正休克后于2018-10-25行腹腔镜探查: 见胆囊、十二指肠球部被大网膜包裹, 游离后可见胆囊壁厚、充血水肿明显, 胆囊壶腹部与十二指肠球部瘘管形成(直径约3.5 cm), 十二指肠球部、胃窦部未见溃疡穿孔. 遂行: 腹腔镜胆

囊、瘘管切除及十二指肠球部瘘口修补术. 术后病理: 慢性胆囊炎急性发作伴局灶出血, 胆囊结石.

4 最后诊断

(1)CDF继发胆囊假性动脉瘤破裂伴出血; (2)失血性休克; (3)胆总管结石伴胆管炎; (4)梗阻性黄疸; (5)胆囊结石伴胆囊炎.

5 结果和随访

患者术后第7 d出院, 随访至今无明显不适.

6 讨论

胆囊结石嵌顿或压迫胆囊壁、反复炎症刺激, 造成胆囊壁供血不足甚至坏死, 可继发CDF, 该类患者主要表现为畏寒发热、反复胆道感染、黄疸、腹泻等非特异性症状, 早期确诊率低^[2].

各类影像辅助检查在CDF诊断方面优势不一^[3]: B超: 胆囊内实变强回声, 后方无声影; 胆道积气, 伴或不伴胆囊萎缩. X线: 造影剂由消化道逆行进入胆囊, 胆囊积气. CT: (1)直接征象: 可见胆囊与十二指肠之间形成不规则、壁厚、中度强化的内含液体、气体或气液平的通道. (2)间接征象: 胆道积气; 胆总管或胆囊颈部结石嵌顿; 伴或不伴胆囊萎缩; 胆囊与十二指肠界限不清, 炎症粘连或伴憩室形成. MRCP: 即可明确胆囊-十二指肠之间有无积液、异常通道, 又可明确有无胆总管结石或梗阻, 与CT互为补充. ERCP: 可及造影剂自胆囊流入

十二指肠,即可确诊。胃镜:可直观探查十二指肠有无黏膜溃疡、瘘口或结石嵌顿。本例患者经CT发现胆囊与十二指肠界限不清,炎症粘连;MRCP发现十二指肠球部腔内异常信号,胃镜进一步确诊。

CDF合并胆囊假性动脉瘤破裂出血继发失血性休克实属罕见。胆囊假性动脉瘤多见于医源性损伤,也会由胆囊炎症本身引起。有研究发现^[4],胆囊炎症破坏其周围的动脉内膜,或诱发胆囊滋养动脉内血栓形成致使血管壁薄弱,可继发胆囊假性动脉瘤形成。也有研究发现^[5],糖尿病患者全身动脉粥样硬化改变伴动脉中层退化、微血管基底膜增厚变性,更易引起血管壁破裂。本例患者治疗过程中出现胆道出血Quinke三联症,即上腹部疼痛、梗阻性黄疸、胃肠道出血,且合并多年的II型糖尿病病史,与文献报道相符。

胆囊假性动脉瘤的治疗主要包括:DSA动脉栓塞和外科手术切除。前者包括明胶海绵、弹簧圈等栓塞,或人工血管支架、覆膜支架隔绝术等,但由于介入超选困难,多直接采用胶海绵栓塞治疗^[6]。若血凝块导致胆总管梗阻、梗阻性黄疸时,则需进一步行外科手术治疗。CDF一经确诊,建议早期手术治疗,否则局部反复炎症可能诱发胆囊癌变,手术原则包括:切除胆囊、取净结石、切断瘘管并修补瘘口^[7]。本例患者CDF继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克,联合应用CT及MRCP初诊、胃镜确诊并夹闭止血、DSA栓塞确切止血及腹腔镜手术治愈的杂交治疗模式,疗效尚可。

临床上,对于胆道结石并反复腹痛、伴不明原因上消化道出血的患者,尤其是出血量大、出血速度快者,需要考虑到胆囊内瘘、动脉瘤畸形等罕见情况,及时作出正确诊断。通过分析该病例的诊治过程,我们认为:该患者十二指肠球部瘘口较大,胃镜可直接进入胆囊内

进行探查,通过金属夹夹闭瘘口行初步止血,避免失血性休克进展,部分患者可达到完全止血之目的。再通过DSA栓塞行确切止血,纠正休克后再通过腹腔镜手术,充分游离出胆囊、瘘管及十二指肠球部,将胆囊、瘘管完整切除并修补十二指肠球部瘘口,疗效确切、彻底治愈。本病例得出了CDF继发胆囊假性动脉瘤破裂伴出血需尽早诊断,综合治疗多种手段是该疾病得以抢救成功的基础。

7 参考文献

- 1 Farooqi N, Tuma F. *Intestinal Fistula* 2019 [PMID: 30480947]
- 2 Aguilar-Espinosa F, Maza-Sánchez R, Vargas-Solís F, Guerrero-Martínez GA, Medina-Reyes JL, Flores-Quiroz PI. Cholecystoduodenal fistula, an infrequent complication of cholelithiasis: Our experience in its surgical management. *Rev Gastroenterol Mex* 2017; 82: 287-295 [PMID: 28389051 DOI: 10.1016/j.rgm.2016.10.010]
- 3 Revzin MV, Scoutt L, Smitaman E, Israel GM. The gallbladder: uncommon gallbladder conditions and unusual presentations of the common gallbladder pathological processes. *Abdom Imaging* 2015; 40: 385-399 [PMID: 25063238 DOI: 10.1007/s00261-014-0203-0]
- 4 Saluja SS, Ray S, Gulati MS, Pal S, Sahni P, Chattopadhyay TK. Acute cholecystitis with massive upper gastrointestinal bleed: a case report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 12 [PMID: 17386110 DOI: 10.1186/1471-230X-7-12]
- 5 Katkova LA, Furman NV, Dolotovskaya PV, Dovgalevsky YP, Sakharova NK, Panteleeva EA, Parshina EA. Chronic Heart Failure Due to Formation of Giant Left Ventricular Pseudoaneurysm After Painless Myocardial Infarction in a Female Patient With Diabetes. *Kardiologiia* 2016; 56: 92-96 [PMID: 28290872]
- 6 Tapnio RH, Kolber MK, Shukla PA, Berkowitz E. Transcatheter Embolization of Cystic Artery Pseudoaneurysms Secondary to Acute Cholecystitis. *Vasc Endovascular Surg* 2017; 51: 498-500 [PMID: 28782418 DOI: 10.1177/1538574417720363]
- 7 Chikamori F, Okumiya K, Inoue A, Kuniyoshi N. Laparoscopic cholecystofistulectomy for preoperatively diagnosed cholecystoduodenal fistula. *J Gastroenterol* 2001; 36: 125-128 [PMID: 11227669]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的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

