

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 8 月 28 日 第 27 卷 第 16 期 (Volume 27 Number 16)



16/2019

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

977 罕见的息肉病-Cronkhite-Canada综合征

陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 马双, 赵经文, 仲威龙, 王邦茂

基础研究

984 瑞芬太尼通过miR-519d-3p/STAT3对胃癌细胞增殖、凋亡的影响

孙成成, 刘宇, 胡旭明

991 miR-7a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响及机制

楼一波, 王晓华, 傅志成

临床研究

999 超声内镜下上消化道黏膜下病变的临床特征及内镜下治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

文献综述

1007 脑肠轴传输中的胃肠肽类激素

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

1013 肠神经胶质细胞对肠上皮屏障的调节与功能紊乱疾病

狄治杉, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 李利生, 徐敬东

研究快报

1022 某三级医院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征研究

刘佳

临床实践

1027 经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻对比研究

柴慈曼, 宋国栋, 范绪



病例报告

1035 外伤后以囊内出血为首发症状的胃囊肿一例及文献回顾

吴川林, 汝贝贝, 侯国方, 徐铂然, 杜祖超, 孙备, 白雪巍

更正

1041 更正“ERO1 α 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激” [世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5228-5234]

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军

消 息

- 983 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1006 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1012 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
1021 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1026 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

江学良, 山东中医药大学第二附属医院及山东省中西医结合医院消化中心主任, 医学博士, 博士后, 世界华人消化学会会长, 中国中西医结合学会炎症性肠病专家委员会主任委员, 承担国家重点研发项目子课题及国家博士后科研基金项目, 擅长炎症性肠病与内镜诊治, 在《WGJ》等杂志发表论文近100篇, 主编专著4部. 获军队及省部级科技成果奖6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 2019-08-28

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 16 Aug 28, 2019

EDITORIAL

- 977 Cronkhite-Canada syndrome: A rare polyposis

Chen X, Li BX, Zhu LP, Ma S, Zhao JW, Zhong WL, Wang BM

BASIC RESEARCH

- 984 Remifentanyl inhibits proliferation and promotes apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-519d-3p/STAT3 expression

Sun CC, Liu Y, Hu XM

- 991 Effects of miR-7a-5p expression on proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis

Lou YB, Wang XH, Fu ZC

CLINICAL RESEARCH

- 999 Upper gastrointestinal submucosal lesions: Endoscopic ultrasonographic features and endoscopic curative effects

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y

REVIEW

- 1007 Gastrointestinal peptide hormones associated with brain-intestinal axis

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ

- 1013 Regulation of intestinal epithelial barrier by and dysfunction of intestinal glial cells

Di ZS, Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Li LS, Xu JD

RAPID COMMUNICATION

- 1022 Pathological characteristics of gastric polyps in 1995 patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital

Liu J

CLINICAL PRACTICE

- 1027 Comparative study of biliary stent placement by percutaneous transhepatic cholangial drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of malignant biliary obstruction

Chai CM, Song GD, Fan X



CASE REPORT

1035 Gastric duplication cyst with internal hemorrhage after trauma: A case report and literature review

Wu CL, Ru BR, Hou GF, Xu BR, Du ZC, Sun B, Bai XW

CORRECTION

1041 Corrigendum to "Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress" [Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(34): 5228-5234]

Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 16 Aug 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang Xue-Liang, Professor, Digestive Center, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, No. 1 Jingba Road, Jinan 250001, Shandong 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 August 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.

罕见的息肉病-Cronkhite-Canada综合征

陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 马双, 赵经文, 仲威龙, 王邦茂

陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 马双, 赵经文, 仲威龙, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

陈鑫, 副主任医师, 主要从事消化道早癌临床与基础相关研究。

基金项目: 天津市科技计划项目, No. 15ZXJZSY00020; 天津市自然科学基金, No. 18JCZDJC45200; 天津市自然科学基金, No. 18JCQNJC80700.

作者贡献分布: 本述评由陈鑫、李变霞、朱兰平、马双、赵经文、仲威龙及王邦茂撰写; 陈鑫与王邦茂审校; 其中陈鑫与李变霞贡献均等。

通讯作者: 陈鑫, 副主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科, chenxindoc@163.com
电话: 022-60362608

收稿日期: 2019-04-18

修回日期: 2019-05-29

接受日期: 2019-07-15

在线出版日期: 2019-08-28

Cronkhite-Canada syndrome: A rare polyposis

Xin Chen, Bian-Xia Li, Lan-Ping Zhu, Shuang Ma, Jing-Wen Zhao, Wei-Long Zhong, Bang-Mao Wang

Xin Chen, Bian-Xia Li, Lan-Ping Zhu, Shuang Ma, Jing-Wen Zhao, Wei-Long Zhong, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Science and Technology Program of Tianjin, No. 15ZXJZSY00020; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 18JCZDJC45200; Natural Science Foundation of Tianjin, No. 18JCQNJC80700.

Corresponding author: Xin Chen, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. chenxindoc@163.com

Received: 2019-04-18

Revised: 2019-05-29

Accepted: 2019-07-15

Published online: 2019-08-28

Abstract

Cronkhite-Canada syndrome (CCS) is a rare non-genetic disease whose clinical manifestations are diffuse polyps of the gastrointestinal tract, finger-nail malnutrition, alopecia, skin pigmentation, diarrhea, weight loss, and taste disorders. The majority of CCS cases have a poor prognosis and often have life-threatening complications. The etiology of and appropriate treatments for CCS are still in the exploratory stage. This paper aims to improve the understanding of CCS and explore its best treatments by summarizing the common causes, clinical manifestations, endoscopic features, and treatment options of CCS.

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

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome; Autoimmunity; IgG4; *Helicobacter pylori*; Intestinal flora

Chen X, Li BX, Zhu LP, Ma S, Zhao JW, Zhong WL, Wang BM. Cronkhite-Canada syndrome: A rare polyposis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 977-983

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/977.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.977>

摘要

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)是一组以胃肠道弥漫性息肉、指(趾)甲营养不良、脱发、皮肤色素沉着、腹泻、体重减轻和味觉障碍等为表现的非遗传性罕见病。多数CCS临床预后不良,常合并危及生命的严重并发症。目前关于CCS疾病的病因、发病机制及合理的治疗方案仍处于探索阶段。本文通过综述CCS目前常见病因、临床表现、内镜特点以及治疗方案,旨在提高临床工作中对CCS认识水平的同时并探索其病因及最佳的治疗

策略.

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

关键词: Cronkhite-Canada综合征; 自身免疫; IgG4; 幽门螺杆菌; 肠道菌群

核心提要: Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)是一组病因不明的以外胚层异常改变和胃肠道黏膜弥漫性息肉为主要临床特征的罕见病, 通过对CCS可能病因、临床表现、内镜特点以及治疗方案进行综述, 以提高临床医生对本病的认识, 并进一步探索该疾病的病因和治疗方法。

陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 马双, 赵经文, 仲威龙, 王邦茂. 罕见的息肉病-Cronkhite-Canada综合征. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 977-983
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/977.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.977>

0 引言

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)由Cronkhite和Canada于1955年首次报道^[1], 是一组以外胚层异常和胃肠道弥漫性息肉改变为特征伴有蛋白质丢失的非遗传性罕见病^[2], CCS的主要临床表现为脱发、皮肤色素过度沉着和指(趾)甲营养不良, 其他突出的症状包括体重减轻、蛋白丢失性肠病、腹泻、腹痛、恶心、呕吐、味觉障碍和萎缩性舌炎^[1,3,4]. 国内又将CCS称为(胃肠道)息肉病-色素沉着-秃发-指(趾)甲营养不良(萎缩)综合征^[5]. 迄今为止, 全世界关于CCS的文献报告约500余例, 以亚洲居多, 其中来源于日本的病例高达75%, 我国仅80余例^[6], 作为罕见的息肉病, 目前其病因和治疗尚不明确. 本文对该疾病进行文献综述, 以期提高临床医生对本病的认识, 并进一步探索该疾病的病因和治疗方法。

1 病因

1.1 自身免疫反应 CCS的病因及发病机制尚未明确, 目前研究认为CCS的发生可能与自身免疫性疾病相关^[7]. IgG4相关的自身免疫性疾病是近年来发现的一种以IgG4阳性浆细胞浸润为特征的多系统疾病^[8], 7例CCS患者中有6例患者至少有1个息肉被发现存在中等至强阳性的IgG4浆细胞浸润^[9]. 另外有一例CCS临床病例报告显示其胃息肉和结肠息肉经免疫组化染色后IgG4均呈阳性, 应用泼尼松治疗后患者临床症状明显好转, 该组织学的发现进一步支持自身免疫反应可能是CCS疾病的重要发病机制^[6,10-12]. 此外, CCS常合并自身免疫性

疾病, 如甲状腺功能减退症、系统性红斑狼疮、膜性肾病、风湿性关节炎、硬皮病、白癜风等, 同时部分患者血清学检查结果呈现较高滴度的抗核抗体^[13]. 以上均表明, CCS可能是一种自身免疫性疾病。

1.2 遗传易感因素与基因突变 尽管现阶段临床数据多倾向支持CCS为非家族遗传性疾病, 但印度的一例病例报告显示父子二人先后被确诊为CCS, 经过3 mo的治疗后患者症状消失, 内镜随访发现二人胃肠道中息肉的数目及大小均显著下降, 预示CCS的发病过程中可能部分与遗传易感因素的参与调控相关^[14]. 虽然CCS具体的发病机制尚不清楚, 但必定存在影响表型变化的分子生物学途径改变, 包括不同程度的炎症、错构瘤性息肉及癌前病变, 其发生不能排除种系突变或体细胞突变的可能. 在一项种系检测分析中发现CCS患者存在罕见的PRKDC变异^[15], 其参与编码DNA依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs), 而DNA-PKcs的作用是在T细胞和B细胞的发育过程中参与DNA双链断裂修复和重组^[16,17]. 与prkdc^{+/+}或prkdc^{+/-}小鼠相比, prkdc^{-/-}小鼠主要表现为胃肠道异常的改变, 包括小肠Peyer's斑显著减少、结肠炎、炎性息肉及癌症等一系列病变的变化^[15,18]. 同样, DNA-PKcs失活后, 肠道黏膜更易显现出异型增生及异常隐窝病灶形成的倾向, 二者均被认为与癌前病变及恶性肿瘤的发生显著相关, 表明DNA-PKcs突变可能会加速胃肠道肿瘤的进展^[18], 因此PRKDC基因突变可能在CCS的发病过程中起至关重要的作用。

1.3 感染因素或炎症 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)可能参与了CCS的发病过程. 多项研究显示, 部分CCS患者快速尿素酶试验检测结果呈阳性, 粪便*H. pylori*抗原检测亦呈阳性, 此结果表明*H. pylori*感染可能是CCS重要的致病因素, 同时患者经过抗*H. pylori*治疗后其临床症状及胃肠道异常表现均得以有效改善, 更进一步为*H. pylori*与CCS之间的强关联性提供了充分有力的临床证据^[19-21]. 日本的一项回顾性研究发现, CCS患者中*H. pylori*阳性率为54.0%, 成功根除幽门螺杆菌后约53.3%的患者表现为内镜下缓解. 另外, 在19例合并胃癌的CCS的患者中同样发现存在*H. pylori*感染, 阳性率约为31.6%^[2].

此外, 在CCS临床表现中, 腹泻通常作为CCS的首发症状而就诊, 推测其可能与肠道细菌过度生长有关. 相关病例报告显示, 在CCS患者粪便检测中发现艰难梭菌毒素呈阳性, 这些患者经过甲硝唑治疗14 d后, 症状明显减轻^[19]. 另外在患有精神分裂症的CCS患者中发现其肠道存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染^[22], 给予万古霉素治疗后肠道感染被彻底消除. 在一例以慢性腹泻

为主要症状的CCS患者中发现伴有小肠细菌过度生长的情况, 主要为空肠肺炎克雷伯杆菌过度生长, 经头孢克肟联合利福昔明口服治疗后, 患者临床症状及内镜下表现明显好转^[23]。此外, 一例确诊为CCS的患者给予口服泼尼松治疗6 mo后, 其临床症状虽有所缓解, 但内镜随访结果发现结直肠中腺瘤的数目及大小较之前均无任何改变, 再次尝试给予非甾体抗炎药物舒林酸300 mg/d治疗一段时间后发现其内镜下结直肠中腺瘤均彻底消失^[13,24]。其在证实CCS与感染、炎症相关的同时, 又部分程度强调了CCS与肠道菌群失调之间的关联, 为肠道菌群失调与CCS疾病之间的相互作用进一步提供了相应的临床证据和思路。

1.4 精神压力、劳累、应激反应、微量元素缺乏 一项关于110例日本CCS病例研究统计分析显示, 精神压力和劳累是CCS疾病发生的重要诱因, 约3% CCS患者合并精神疾病^[7], 精神压力可能会引发胃肠黏膜局部炎症反应^[25]。先前国外一例患有精神分裂症的患者于30年后被诊断为CCS, 且于发病前病情恶化, 推测精神分裂症的恶化可能是CCS发病的导火索^[22]。另外, 应激反应如骨折亦可能是CCS重要的诱因^[26]。CCS并发的急性脑病综合征可能是因为机体吸收功能障碍导致电解质及重要营养物质缺乏^[27]。另有文献报道一些微量元素如锌、铜的缺乏亦可导致CCS的发生^[28]。

2 临床特征

一项我国83例CCS统计分析显示, CCS的平均发病年龄为53.94岁(18-80岁), 以男性居多, 男:女 = 2.61:1, 呈散发性, 其中以北京在全国的占比最高, 约为26.5%^[29]。以前认为儿童不会存在患有CCS的风险, 但最近国外的一例案例报告显示CCS发病的最小年龄为15岁^[30]。CCS主要的临床特征为胃肠道多发息肉和外胚层异常改变, 二者发生的先后顺序目前仍有争议, 主要表现为指甲营养不良(95.18%)、全身色素过度沉着(87.95%)、毛发脱落(87.95%)、外胚层三联征(80.73%)、腹泻(83.13%)、体重下降(67.47%)、腹痛(57.83%)、食欲下降(53.01%)、水肿(36.15%)、乏力(30.12%)和味觉障碍(25.30%)^[15,29], 常伴发自身免疫疾病如甲状腺功能减退症、重症急性胰腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病、白癜风和膜性肾病等, 偶尔伴有骨髓增生异常综合征、骨巨细胞瘤、精神分裂症、肺栓塞甚至癌变倾向^[31,32]。外胚层异常改变可能与长期吸收功能障碍引发的营养不良相关^[25,33]。临床表现多呈进行性加重, 偶呈自限性或易复发性^[2]。CCS患者的实验室检查多呈非特异性改变, 包括缺铁性贫血、低蛋白血症、低钙血症、低镁血症和低钾血症等。另外, 与健康人相比, 部分CCS患者血清

学检查可发现抗核抗体、IgG4水平明显升高, 而且息肉组织经免疫组化检测发现IgG4阳性浆细胞明显增多^[7], 部分患者息肉组织中TNF- α 表达异常升高^[34,35]。

3 内镜及病理学特点

CCS患者内镜下可见胃肠道弥漫性多发息肉, 以结直肠和胃多见, 也可累及十二指肠和小肠, 而在食管极为罕见。息肉多为无蒂或亚蒂, 形态不一, 呈结节状、葡萄状或珊瑚样, 直径多为2 mm-5 cm, 表面常充血水肿, 可伴有糜烂或出血。息肉的病理类型以增生性息肉、腺瘤性息肉和错构瘤性息肉较为常见, 主要的组织学表现为腺体囊性扩张伴间质水肿, 部分囊腺充满蛋白样液体或浓缩黏液, 伴有明显的炎性细胞浸润, 通常以嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞浸润为主^[4,29,36,37]。

4 并发症

CCS息肉具有一定的恶变倾向, 癌变率约9%-15%, 近些年关于CCS合并癌症的病例报告逐渐增多, 主要以结直肠癌为主^[11,24], 还包括胃癌^[38]、十二指肠乳头状腺癌^[39]。同时CCS还可能出现其他的并发症, 包括严重的胃肠道出血、肺栓塞、肠套叠及脱垂等。因吸收障碍引起的电解质紊乱、脱水、蛋白质丢失性肠病及营养不良亦会促进疾病的恶化。目前关于CCS反复合并感染的机制仍不明确, 推测其可能与营养不良相关, 但也不排除原发免疫缺陷的可能^[12,40]。

5 诊断及鉴别诊断

CCS的诊断应依据病史、体格检查、内镜检查和病理组织学结果综合考虑。以胃肠道弥漫性息肉、指(趾)甲营养不良、脱发、皮肤色素沉着、腹泻、体重减轻和味觉障碍为表现的患者需要考虑本病。国内有学者提出了: 中老年起病、无遗传背景、临床表现、内镜表现和病理改变的诊断五要素。但是五项中单独一项无诊断意义。CCS常需与Menetrier病以及其他息肉综合征鉴别, 例如幼年息肉病, Peutz-Jeghers综合征, Cowden综合征, Turcot综合征和家族性腺瘤性息肉病^[41]。临床上根据息肉组织学, 息肉分布, 临床表现, 家族史和分子遗传学检测等方面进行鉴别诊断(表1)。

6 治疗

基于CCS疾病的罕见性及其病因研究认识的缺乏性, 目前关于CCS最佳的临床治疗方案仍处于探索阶段(表2)。目前常推荐的治疗方案是糖皮质激素、PPI及营养支持联合治疗, 其临床症状及息肉数目和大小几乎均于治疗1年内得以有效缓解^[36]。通常认为口服泼尼松

表 1 Cronkhite-Canada综合征消化道息肉病的鉴别诊断要点

疾病	好发年龄	遗传因素	息肉好发部位	肠外表现/伴发疾病	病理特点
Menetrier病	各年龄段, 40-60多发	无	胃	低蛋白血症	胃黏膜过度增生肥厚
幼年性息肉病	儿童	常染色体显性遗传	左半结肠	-	幼年性, 错构瘤性
Peutz-Jeghers综合征	青年	常染色体显性遗传	胃, 小肠和大肠, 大部 分在小肠	口唇黏膜, 指(趾)末端 黑斑	错构瘤性
Cowden综合征	青年	常染色体显性遗传	消化道	皮肤、口腔及乳腺错 构瘤样病变, 早发性乳 腺癌和甲状腺癌	错构瘤性
Turcot综合征	青年	遗传病	消化道	中枢神经系统恶性肿 瘤	腺瘤性
家族性腺瘤性息肉病	青年	常染色体显性遗传	小肠, 结肠	-	腺瘤性

表 2 Cronkhite-Canada综合征目前治疗方法及可能机制

治疗药物	可能机制
糖皮质激素	抗炎和免疫抑制作用
免疫抑制剂或英夫利昔	抑制免疫/抗TNF- α
柳氮磺胺吡啶/美沙拉嗪	抗炎作用
非甾体抗炎药	抑制炎症
抗生素	控制感染/肠道菌群失调
质子泵抑制剂、谷氨酰胺、锌剂和维生素	营养支持, 对症治疗
抗抑郁药	针对可能的神经免疫反应

(30-49 mg/d)是治疗活动性CCS最有效的方法^[2], 但是目前关于糖皮质激素具体的用量和疗程在不同治疗中心仍存在差异, 同时激素治疗过程中可能会发生严重的不良反应, 例如脓毒血症和血栓的形成^[2]. 另外需强调的是在激素减量过程中应重视疾病复发的可能^[36]. 在营养支持方面, 全肠外营养治疗可有效减轻肠道负荷, 使肠道得以充分休息, 有研究显示给予全肠外营养一段时间后再行肠内营养治疗, 同时加用PPI、谷氨酰胺、锌剂和维生素可有效缓解临床症状^[14].

然而有些病例对于全肠外营养及激素治疗并不敏感, 鉴于CCS有明显的自身免疫特征, 有学者推荐免疫抑制剂西罗莫司作为CCS一种有价值的治疗方案^[42]. 另外, 免疫组化染色发现部分患者息肉中TNF- α 表达异常升高, 每2 wk给予200 mg英夫利昔单抗治疗后, 患者症状明显好转, 内镜检查亦显示胃肠道息肉几乎完全消退^[15,34,35]. 对于炎症性息肉病变, 研究发现给予柳氮磺吡啶(3 g/d)8 mo后, 胃肠道息肉及黏膜水肿均可明显缓解^[37]. 早期发表的一例病例报告已证实泼尼松7.5 mg/d联合美沙拉嗪1500 mg/d可以有效缓解胃肠道症状, 同时伴随着胃肠道息肉完全消退. 而在另一例CCS病例报告中显示的治疗剂量与上述略存差异, 与泼尼松10 mg/d联合治

疗的情况下选用了较高剂量的美沙拉嗪(1000 mg, tid), 此剂量相当于治疗溃疡性结肠炎的常用剂量, 1年后停用泼尼松而仅给予美沙拉嗪治疗, 逐渐减量治疗后, 患者临床症状及胃肠道息肉完全消失, 且在随访14年之后患者仍处于完全缓解状态^[43,44].

有学者认为CCS与感染、肠道菌群失调有关, 对于不同的细菌感染可以选用敏感的抗生素, 例如头孢克肟联合利福昔明, 万古霉素, 甲硝唑等. 另有学者发现非甾体抗炎药如舒林酸对CCS治疗有效^[13,19,22-24]. 由于CCS可能会合并*H. pylori*感染, 给予克拉霉素、阿莫西林和兰索拉唑根除*H. pylori*后, 其临床症状、外胚层改变及低蛋白血症均恢复正常^[20]. 然而, 经过*H. pylori*根除及PPI抑酸治疗后, 虽然半数患者临床症状及内镜下表现可有效缓解, 甚至其症状及胃肠道息肉可以完全消退^[21], 但部分患者同时会伴发一些药物不良反应, 例如水样腹泻, 从而混淆CCS诊断^[2,36]. 对于精神因素诱发的CCS治疗, 文献显示一例因工伤事故导致巨大精神压力的CCS患者, 除长期应用营养支持、抗炎和免疫抑制剂治疗外, 同时使用低剂量抗抑郁药物治疗效果非常显著, 在随访的8年期间患者临床症状和身心健康方面均持续得以改善^[45]. 在治疗方案中, 当组织活检发现有嗜酸性粒

细胞和肥大细胞浸润时, 应选用抗组胺受体拮抗剂和色甘酸钠作为辅助治疗方案, 以缓解患者症状^[46]. 还有文献报告显示抗纤溶酶氨甲环酸对CCS有较好的治疗效果^[22]. 对于伴有明显味觉障碍的患者, 应及时补充锌剂^[47,48]. 若伴有严重蛋白丢失性肠病、持续血便或恶变倾向等并发症时, 应及时行外科手术^[36].

7 预后

本病预后差, 目前研究认为CCS疾病5年死亡率高达55%, 其中营养不良、低蛋白血症、反复感染、败血症、心力衰竭和胃肠道出血为本病常见的死亡原因^[6,41]. 一方面由于本病为罕见病, 临床医师可能会因为不能熟练掌握此疾病而误诊, 另一方面是因为本病存在恶性肿瘤发生的风险, 如腺瘤性息肉或锯齿状腺瘤, 二者均为结直肠癌的癌前病变, 同时本病容易复发, 因此在疾病的治疗进程中需要定期监测随访, 包括电话随访及内镜随访等, 以期降低CCS的死亡率.

8 结论

CCS是一组以外胚层异常和胃肠道弥漫性息肉改变为特征, 同时伴有蛋白质丢失的非遗传性罕见病. 现阶段对于CCS发病原因、机制及合理的治疗方案仍存争议. 鉴于多项研究表明CCS存在自身免疫因素的参与以及抗生素应用对其治疗的有效性, 我们推测可能某些细菌具有与皮肤干细胞共同的抗原成分, 从而导致免疫攻击, 出现胃肠道息肉、皮肤毛发指甲等共同的改变, 这也为我们的进一步研究提供可能的方向. 现阶段的诊断方法主要基于临床特征、内镜检查结果及病理学检查. 虽然现阶段内镜监测已在临床被广泛应用, 但由于CCS比较罕见, 目前关于如何早期有效筛查诊断CCS的国际及国内共识尚未形成. 因此提高临床工作中对本病的认识水平并探索其病因及最佳治疗策略至关重要.

9 参考文献

- 1 Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophy. *N Engl J Med* 1955; 252: 1011-1015 [PMID: 14383952 DOI: 10.1056/NEJM195506162522401]
- 2 Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 327-336 [PMID: 26216651 DOI: 10.1007/s00535-015-1107-7]
- 3 Firth C, Harris LA, Smith ML, Thomas LF. A Case Report of Cronkhite-Canada Syndrome Complicated by Membranous Nephropathy. *Case Rep Nephrol Dial* 2018; 8: 261-267 [PMID: 30643792 DOI: 10.1159/000494714]
- 4 Zhao R, Huang M, Banafae O, Zhao J, Cheng L, Zou K, Zhu L. Cronkhite-Canada syndrome: a rare case report and literature

- review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 23 [PMID: 26911542 DOI: 10.1186/s12876-016-0436-1]
- 5 曹晓沧, 王邦茂, 张洁, 谭建, 李威, 丁娟娟, 连佳, 陆宁, 姜葵, 黄乃侠. Cronkhite—Canada综合征32例临床分析. *中国实用内科杂志* 2006; 9-11
- 6 Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nihon Geka Hokan* 1995; 64: 3-14 [PMID: 8534187]
- 7 Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, Boardman LA. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 496-502 [PMID: 21881972 DOI: 10.1007/s10620-011-1874-9]
- 8 Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 982-984 [PMID: 14614606 DOI: 10.1007/s00535-003-1175-y]
- 9 Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* 2007; 75: 96-97 [PMID: 17510553 DOI: 10.1159/000102963]
- 10 Fan RY, Wang XW, Xue LJ, An R, Sheng JQ. Cronkhite-Canada syndrome polyps infiltrated with IgG4-positive plasma cells. *World J Clin Cases* 2016; 4: 248-252 [PMID: 27574615 DOI: 10.12998/wjcc.v4.i8.248]
- 11 Flannery CM, Lunn JA. Cronkhite-Canada Syndrome: an unusual finding of gastro-intestinal adenomatous polyps in a syndrome characterized by hamartomatous polyps. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3: 254-257 [PMID: 24982130 DOI: 10.1093/gastro/gou041]
- 12 Lin HJ, Tsai YT, Lee SD, Lai KH, Ng WW, Tam TN, Lin HC, Liou LB, Tsay SH. The Cronkhite-Canada syndrome with focus on immunity and infection. Report of a case. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 568-570 [PMID: 3680910 DOI: 10.1097/00004836-198710000-00018]
- 13 Chakrabarti S. Cronkhite-Canada Syndrome (CCS)—A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OD08-OD09 [PMID: 25954656 DOI: 10.7860/JCDR/2015/11919.5700]
- 14 Patil V, Patil LS, Jakareddy R, Verma A, Gupta AB. Cronkhite-Canada syndrome: a report of two familial cases. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 119-122 [PMID: 23408256 DOI: 10.1007/s12664-012-0296-8]
- 15 Boland BS, Bagi P, Valasek MA, Chang JT, Bustamante R, Madlensky L, Sandborn WJ, Harismendy O, Gupta S. Cronkhite Canada Syndrome: Significant Response to Infliximab and a Possible Clue to Pathogenesis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 746-748 [PMID: 27151126 DOI: 10.1038/ajg.2016.92]
- 16 Degg NL, Weil MM, Edwards A, Haines J, Coster M, Moody J, Ellender M, Cox R, Silver A. Adenoma multiplicity in irradiated Apc(Min) mice is modified by chromosome 16 segments from BALB/c. *Cancer Res* 2003; 63: 2361-2363 [PMID: 12750251]
- 17 Yu Y, Okayasu R, Weil MM, Silver A, McCarthy M, Zabriskie R, Long S, Cox R, Ullrich RL. Elevated breast cancer risk in irradiated BALB/c mice associates with unique functional polymorphism of the Prkdc (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) gene. *Cancer Res* 2001; 61: 1820-1824 [PMID: 11280730]
- 18 Kurimasa A, Ouyang H, Dong LJ, Wang S, Li X, Cordon-Cardo C, Chen DJ, Li GC. Catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase: impact on lymphocyte development and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1403-1408 [PMID: 9990036 DOI: 10.1073/pnas.96.4.1403]
- 19 Bandyopadhyay D, Hajra A, Ganesan V, Kar SS, Bhar D, Layek

- M, Mukhopadhyay S, Choudhury C, Choudhary V, Banerjee P. Cronkhite-Canada Syndrome: A Rare Cause of Chronic Diarrhoea in a Young Man. *Case Rep Med* 2016; 2016: 4210397 [PMID: 26941798 DOI: 10.1155/2016/4210397]
- 20 Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, Nishiyama H, Ito M, Kohno S. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-Helicobacter pylori regimen. *Digestion* 2008; 78: 82-87 [PMID: 18948692 DOI: 10.1159/000165354]
- 21 Kim MS, Jung HK, Jung HS, Choi JY, Na YJ, Pyun GW, Ryu JH, Moon IH, Jo MS. [A Case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with Helicobacter pylori eradication and omeprazole]. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 59-64 [PMID: 16434870]
- 22 Nakayama M, Muta H, Somada S, Maeda T, Mutoh T, Shimizu K, Suehiro Y, Hisano T, Kurita R, Shiraishi T, Mori M, Yoshikawa Y, Tsunetomi N, Uchida A, Tani K. Cronkhite-Canada syndrome associated with schizophrenia. *Intern Med* 2007; 46: 175-180 [PMID: 17301512 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.1735]
- 23 Dawra S, Sharma V, Dutta U. Clinical and Endoscopic Remission in a Patient With Cronkhite-Canada Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: e84-e85 [PMID: 29627427 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.023]
- 24 Hizawa K, Nakamori M, Yao T, Matsumoto T, Iida M. A case of Cronkhite-Canada syndrome with colorectal adenomas: effect of the nonsteroidal anti-inflammatory drug sulindac. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1831-1832 [PMID: 17686082 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01237.x]
- 25 Choi YJ, Lee DH, Song EJ, Kim JW, Chae HS. Vitiligo: an unusual finding in Cronkhite-Canada syndrome. *J Dermatol* 2013; 40: 848-849 [PMID: 23957598 DOI: 10.1111/1346-8138.12197]
- 26 Zong Y, Zhao H, Yu L, Ji M, Wu Y, Zhang S. Case report-malignant transformation in Cronkhite-Canada syndrome polyp. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6051 [PMID: 28178153 DOI: 10.1097/MD.00000000000006051]
- 27 Peitl A, Vucić Peitl M, Pavlović E, Ljubicić D. Acute brain syndrome as a consequence of the Cronkhite-Canada syndrome. *Psychiatr Danub* 2005; 17: 90-93 [PMID: 16395849]
- 28 Berzin TM, Greenberger NJ, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. Worth a second look. *N Engl J Med* 2012; 366: 463-468 [PMID: 22296081 DOI: 10.1056/NEJMcps0907563]
- 29 晁帅恒, 李修岭, 张梦婷, 黄宇博, 吴贝贝, 高鹤云, 刘文丽. Cronkhite-Canada综合征83例临床分析. *中国临床研究* 2018; 31: 397-399 [DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.03.028]
- 30 Faria MAG, Basaglia B, Nogueira VQM, de Mendonca TBGF, Kaiser Junior RL, Filho IJZ, de Quadros LG. A Case of Adolescent Cronkhite-Canada Syndrome. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 64-67 [PMID: 29511410 DOI: 10.14740/gr912w]
- 31 Suzuki R, Irisawa A, Hikichi T, Takahashi Y, Kobayashi H, Kumakawa H, Ohira H. Cronkhite-Canada syndrome associated with myelodysplastic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5871-5874 [PMID: 19998513 DOI: 10.3748/wjg.15.5871]
- 32 Triantafillidis JK, Kougioumtzian A, Leivaditou A, Kostopoulos P. Cronkhite-Canada syndrome associated with a giant cell bone tumor. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 345 [PMID: 23256113]
- 33 Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, Shirasaka D, Nakajima T, Sawa H, Shinzaki M, Kim Y, Fujino Y, Kuroda Y. Cronkhite-Canada syndrome presenting as recurrent severe acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 570-572 [PMID: 18294523 DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.041]
- 34 Martinek J, Chvatalova T, Zavada F, Vankova P, Tuckova I, Zavoral M. A fulminant course of Cronkhite-Canada syndrome. *Endoscopy* 2010; 42 Suppl 2: E350-E351 [PMID: 21170844 DOI: 10.1055/s-0030-1256003]
- 35 Watanabe D, Ooi M, Hoshi N, Kohashi M, Yoshie T, Ikehara N, Yoshida M, Yanagita E, Yamasaki T, Itoh T, Azuma T. Successful treatment of Cronkhite-Canada syndrome using anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Endoscopy* 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E476-E477 [PMID: 25314205 DOI: 10.1055/s-0034-1377539]
- 36 Jha AK, Kumar A, Singh SK, Madhawi R. Panendoscopic characterization of Cronkhite-Canada syndrome. *Med J Armed Forces India* 2018; 74: 196-200 [PMID: 29692494 DOI: 10.1016/j.mjafi.2017.03.007]
- 37 Ueyama H, Fu KI, Ogura K, Murata S, Miyazaki A. Successful treatment for Cronkhite-Canada syndrome with endoscopic mucosal resection and salazosulfapyridine. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 503-507 [PMID: 22847839 DOI: 10.1007/s10151-012-0863-0]
- 38 Ito M, Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, Nakajima Y. Cronkhite-Canada syndrome associated with esophageal and gastric cancers: report of a case. *Surg Today* 2015; 45: 777-782 [PMID: 25008327 DOI: 10.1007/s00595-014-0977-2]
- 39 Fuyuno Y, Moriyama T, Kumagai Y, Esaki M. Cronkhite-Canada Syndrome with a Major Duodenal Papillary Adenocarcinoma. *Intern Med* 2017; 56: 2805-2807 [PMID: 28924129 DOI: 10.2169/internalmedicine.8858-17]
- 40 Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 333-342 [PMID: 11876685]
- 41 Slavik T, Montgomery EA. Cronkhite-Canada syndrome six decades on: the many faces of an enigmatic disease. *J Clin Pathol* 2014; 67: 891-897 [PMID: 25004941 DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202488]
- 42 Langevin C, Chapdelaine H, Picard JM, Poitras P, Leduc R. Sirolimus in Refractory Cronkhite-Canada Syndrome and Focus on Standard Treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2018; 6: 2324709618765893 [PMID: 29619395 DOI: 10.1177/2324709618765893]
- 43 Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385 [PMID: 15233681 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40036.x]
- 44 Schulte S, Kütting F, Mertens J, Kaufmann T, Drebber U, Nierhoff D, Töx U, Steffen HM. Case report of patient with a Cronkhite-Canada syndrome: sustained remission after treatment with corticosteroids and mesalazine. *BMC Gastroenterol* 2019; 19: 36 [PMID: 30813906 DOI: 10.1186/s12876-019-0944-x]
- 45 Dore MP, Satta R, Murino A, Pes GM. Long-lasting remission in a case of Cronkhite-Canada syndrome. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: pii: bcr-2017-223527 [PMID: 29739761 DOI: 10.1136/bcr-2017-223527]
- 46 Ward EM, Wolfsen HC. Pharmacological management of Cronkhite-Canada syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 385-389 [PMID: 12614190 DOI: 10.1517/14656566.4.3.385]
- 47 Yoshida S, Tomita H. A case of Cronkhite-Canada syndrome whose major complaint, taste disturbance, was improved by zinc therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 546: 154-158 [PMID: 12132614 DOI: 10.1080/00016480260046553]

48 Blonski WC, Furth EE, Kinosian BP, Compher C, Metz DC. A case of Cronkhite-Canada syndrome with taste disturbance

as a leading complaint. *Digestion* 2005; 71: 201-205 [PMID: 15942207 DOI: 10.1159/000086135]

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》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}, V_{max}不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

瑞芬太尼通过miR-519d-3p/STAT3对胃癌细胞增殖、凋亡的影响

孙成成, 刘宇, 胡旭明

孙成成, 刘宇, 义乌市中心医院麻醉科 浙江省义乌市 322000

胡旭明, 浙江大学附属邵逸夫医院麻醉科 浙江省杭州市 310016

孙成成, 硕士, 主治医师, 研究方向为临床麻醉学.

作者贡献分布: 此课题由孙成成与刘宇设计; 研究过程由孙成成、刘宇及胡旭明操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由胡旭明提供; 数据分析由孙成成与胡旭明完成; 本论文写作由孙成成、刘宇及胡旭明完成.

通讯作者: 孙成成, 硕士, 主治医师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院麻醉科. kx5601057fantua@163.com
电话: 0579-85209666

收稿日期: 2019-04-11

修回日期: 2019-06-26

接受日期: 2019-08-12

在线出版日期: 2019-08-28

Remifentanyl inhibits proliferation and promotes apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-519d-3p/STAT3 expression

Cheng-Cheng Sun, Yu Liu, Xu-Ming Hu

Cheng-Cheng Sun, Yu Liu, Department of Anesthesiology, Yiwu Central Hospital, Yiwu322000, Zhejiang Province, China.

Xu-Ming Hu, Department of Anesthesiology, Shao Yifu Hospital Affiliated to Zhejiang University, Hangzhou310016, Zhejiang Province, China.

Corresponding author: Cheng-Cheng Sun, MSc, Chief Physician, Yiwu Central Hospital, Department of Anesthesiology, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. kx5601057fantua@163.com

Received: 2019-04-11

Revised: 2019-06-26

Accepted: 2019-08-12

Published online: 2019-08-28

Abstract BACKGROUND

Studies have shown that opioids can not only be used for tumor anesthesia and postoperative analgesia, but also have an inhibitory effect on the malignant biological behavior of tumor cells. As a highly efficient opioid receptor agonist, remifentanyl has been reported to inhibit the proliferation and migration and induce apoptosis of tumor cells such as colon cancer, liver cancer, and lung adenocarcinoma cells. However, the effect of remifentanyl on the proliferation and apoptosis of gastric cancer (GC) cells and the underlying mechanism are still unclear.

AIM

To study the effect of remifentanyl on proliferation and apoptosis of GC cells and the potential mechanism involved.

METHODS

Human GC SGC7901 and BGC823 cells were cultured, and the effects of different concentrations of remifentanyl on cell proliferation were detected by MTT assay. GC cells overexpressing miR-519d-3p, those with low expression of miR-519d-3p, and those overexpressing STAT3 were constructed and treated with remifentanyl. Cell proliferation activity was measured by MTT assay at 24 h, 48 h, and 72 h after remifentanyl treatment. Apoptosis was detected by flow cytometry at 48 h. qRT-PCR and Western blot were used to detect the expression levels of miR-519d-3p and STAT3 in cells, respectively. The dual luciferase reporter assay was used to test whether miR-519d-3p targets STAT3.

RESULTS

Remifentanyl could effectively inhibit the proliferation of GC cells, induce their apoptosis, and promote the

expression of miR-519d-3p. Overexpression of miR-519d-3p inhibited the proliferation of GC cells and induced their apoptosis, while inhibition of miR-519d-3p expression reversed the effect of remifentanyl on the proliferation and apoptosis of GC cells. Dual luciferase reporter gene assay confirmed that miR-519d-3p negatively regulated STAT3 activity in GC cells. Overexpression of STAT3 reversed the effect of remifentanyl on the proliferation and apoptosis of GC cells.

CONCLUSION

Remifentanyl can inhibit the proliferation of GC cells and induce their apoptosis, which may be related to the regulation of miR-519d-3p/STAT3 expression.

Key Words: Gastric cancer; Remifentanyl; miR-519d-3p; STAT3; Proliferation; Apoptosis

Sun CC, Liu Y, Hu XM. Remifentanyl inhibits proliferation and promotes apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-519d-3p/STAT3 expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 984-990
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/984.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.984>

摘要

背景

研究表明, 阿片类药物不仅用于肿瘤手术麻醉及术后镇痛, 而且对肿瘤细胞恶性生物学行为具有一定抑制作用. 瑞芬太尼作为一种高效阿片受体激动剂, 已有报道瑞芬太尼可抑制结肠癌、肝癌、肺腺癌等多种肿瘤细胞增殖、迁移并诱导肿瘤细胞凋亡. 但目前瑞芬太尼对胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖和凋亡的影响及其机制尚不清楚.

目的

研究瑞芬太尼对GC细胞增殖、凋亡的影响及其潜在作用机制.

方法

培养人GC SGC7901细胞, MTT实验检测不同浓度瑞芬太尼对细胞增殖的影响. 构建过表达miR-519d-3p的GC细胞, 另构建抑制表达miR-519d-3p和过表达STAT3的细胞并给于瑞芬太尼处理, 分别于培养24 h、48 h和72 h时采用MTT法测定细胞增殖活性, 培养48 h时采用流式细胞仪测定细胞凋亡情况, qRT-PCR和Western blot实验分别用于检测细胞中miR-519d-3p和STAT3蛋白表达水平, 双荧光素酶报告基因实验检验miR-519d-3p是否靶向STAT3.

结果

瑞芬太尼能够有效抑制GC细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并促进细胞中miR-519d-3p表达; 过表达miR-519d-3p

抑制GC细胞增殖并诱导细胞凋亡, 而抑制miR-519d-3p表达可逆转瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的作用; 双荧光素酶报告基因实验证实GC细胞中miR-519d-3p靶向负调控STAT3的活性; 过表达STAT3逆转了瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的作用.

结论

瑞芬太尼具有抑制GC细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用, 其作用机制可能与调控miR-519d-3p/STAT3表达有关.

关键词: 胃癌; 瑞芬太尼; miR-519d-3p; STAT3; 增殖; 凋亡

核心提要: 瑞芬太尼体外处理胃癌(gastric cancer, GC)细胞, 可抑制GC细胞增殖并诱导细胞凋亡, 并诱导GC细胞中miR-519d-3p表达上调. 功能验证发现, STAT3是miR-519d-3p的靶基因, 而抑制miR-519d-3p表达或过表达STAT3均能逆转瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的作用.

孙成成, 刘宇, 胡旭明. 瑞芬太尼通过miR-519d-3p/STAT3对胃癌细胞增殖、凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(16): 984-990
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/984.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.984>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)发病率和死亡率在中国恶性肿瘤中均居第3位, 是威胁中国居民生命健康的重大疾病之一^[1]. 外科手术治疗是GC根治的唯一方式, 阿片类药物广泛用于肿瘤手术全麻及术后自控镇痛, 也是癌痛治疗的重要部分, 此外有研究表明, 阿片类药物可通过不同机制影响肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等恶性生物学行为^[2-4]. 瑞芬太尼是一种高效阿片受体激动剂, 已有研究报道瑞芬太尼可抑制结肠癌、肝癌、肺腺癌等多种肿瘤细胞增殖、迁移并诱导肿瘤细胞凋亡^[5-7]. 但目前瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响及其机制还不清楚. 本研究以GC SGC7901细胞为研究对象, 分析瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响, 并初步探讨其潜在作用机制.

1 材料与方法

1.1 材料 GC细胞株SGC7901由中国科学院上海生科院细胞资源中心提供; 胎牛血清和RPMI 1640培养基(Gibco公司); 注射用盐酸瑞芬太尼(Remifentanyl, 湖北宜昌人福药业有限公司, 批号6120903); Lipofectamine™ 2000转染试剂(北京索莱宝科技有限公司); MTT试剂和二甲基亚砷(上海生工生物工程有限公司); Trizol试剂和RIPA裂解液(Invitrogen公司).

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染: 将GC细胞SGC7901培养于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基, 放于37℃, 5%CO₂培养箱中培养, 第2 d更换培养液, 待细胞长至80%作用融合时, 用0.25%胰酶消化细胞进行传代培养。

取对数生长期GC SGC7901细胞进行计数并按 2×10^5 个/孔接种于96孔板, 待细胞长至60%左右融合时, 使用Lipofectamine™ 2000转染试剂分别将miRNA-mimics、miR-519d-3p-mimics、miRNA-inhibitor、miR-519d-3p-inhibitor、pcDNA3.1空载体、pcDNA3.1-STAT3转染至细胞, 并分别记为miR-NC组、miR-519d-3p组、anti-miR-NC组、anti-miR-519d-3p组、pcDNA组、pcDNA3-STAT3组。

1.2.2 MTT实验: 取对数生长期的GC SGC7901细胞, 以 5×10^4 个/孔接种于24孔板中培养过夜, 分别加入Remifentanyl浓度1 mg/mL、1.5 mg/mL、2 mg/mL、2.5 mg/mL、3 mg/mL、3.5 mg/mL、4 mg/mL处理, 继续培养24 h、48 h、72 h时, 每孔分别加入20 μ L MTT溶液孵育4 h, 吸去上清, 每孔分别加入150 μ L二甲基亚砷反应10 min。酶标仪下测定各孔490 nm波长处吸光度(A)值。同样方法检测各转染组SGC7901细胞的增殖活性。

1.2.3 流式细胞仪实验: 将生长状态良好的细胞以 1×10^6 个/mL的密度加入流式管中, 1000 \times g离心5 min弃上清, 使用PBS溶液洗涤细胞3次后1 \times Binding Buffer重悬细胞, 采用Annexin V-FITC和PI双染法检测细胞凋亡情况。首先加入Annexin V-FITC 5 μ L混匀室温避光染色15 min, 再加入PI染色液10 μ L冰浴下染色5 min, 放入流式细胞仪上检测并计算细胞凋亡率。

1.2.4 qRT-PCR实验: 收集细胞加入Trizol试剂抽提总RNA, 紫外分光光度计下测定RNA样品质量和浓度, 以RNA为模板使用Takara逆转录酶进行逆转录反应合成cDNA, 以cDNA为模板、U6为内参基因使用ABI染料法实时荧光定量PCR试剂盒进行qPCR反应。结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-519d-3p相对表达水平。

1.2.5 Western blot实验: 收集细胞加入RIPA裂解液提取总蛋白, BCA法测定蛋白样品浓度并定量, 将蛋白样品按1:5比例与上样缓冲液混合, 放入100℃水浴锅中变性3 min, 采用SDS-PAGE分离蛋白样品并转移至PVDF膜, 并放入封闭液中封闭1 h。TBST溶液洗膜, 加入稀释的STAT3抗体和GAPDH抗体一抗4℃下过夜, 洗膜, 加入相应二抗室温放置2 h。洗膜, 放入ECL显色液中显色, 紫外凝胶成像仪中曝光、拍照, 应用Image J软件分析蛋白条带灰度值, 以GAPDH为对照计算STAT3蛋白相对表达水平。

1.2.6 双荧光素酶报告基因实验: 为证实miR-519d-3p

靶向STAT3, 本研究分别构建STAT3的3'UTR和突变3'UTR的荧光素酶报告基因载体, 然后分别与miRNA-mimics、miR-519d-3p-mimics共转染GC细胞, 使用Promega双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活性。

统计学处理 统计学软件SPSS 19.0用于实验数据分析, 计量数据用mean \pm SD表示, 多组间比较采用单因素方差分析检验, 两组间比较采用两独立样本t检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Remifentanyl对GC细胞SGC 7901增殖及对miR-519d-3p表达的影响 与Con组比较, 培养48 h和72 h时2 mg/mL、2.5 mg/mL、3 mg/mL、3.5 mg/mL、4 mg/mL Remifentanyl处理的GC SGC7901细胞增殖活性明显降低($P<0.05$), 2 mg/mL、2.5 mg/mL、3 mg/mL、3.5 mg/mL、4 mg/mL Remifentanyl处理的GC SGC7901细胞中miR-519d-3p表达水平逐渐升高($P<0.05$)。说明Remifentanyl能够抑制GC细胞增殖, 并促进GC细胞miR-519d-3p表达。根据以上实验结果, 选用对细胞抑制效果较为明显的Remifentanyl(4 mg/mL)做后续实验(图1)。

2.2 Remifentanyl对GC细胞SGC7901凋亡影响 流式细胞仪检测结果, Con组、Remifentanyl组GC SGC7901细胞凋亡率分别为 $7.18\% \pm 1.24\%$ 、 $21.98\% \pm 5.37\%$ 。与Con组比较, Remifentanyl组GC细胞凋亡率明显升高($P<0.05$)。说明Remifentanyl能够诱导GC细胞凋亡(图2)。

2.3 过表达miR-519d-3p对GC细胞SGC7901增殖、凋亡的影响 与miR-NC组比较, miR-519d-3p组GC SGC7901细胞中miR-519d-3p表达水平明显升高($P<0.05$), 培养48 h和72 h时细胞增殖活性明显降低($P<0.05$); miR-NC组和miR-519d-3p组GC细胞凋亡率分别为 $7.23\% \pm 1.31\%$ 、 $17.94\% \pm 4.38\%$, miR-519d-3p组细胞凋亡率明显高于miR-NC组($P<0.05$)。说明过表达miR-519d-3p能够抑制GC细胞增殖并诱导细胞凋亡(图3)。

2.4 抑制miR-519d-3p表达能逆转Remifentanyl对GC细胞SGC7901增殖、凋亡的作用 与REM+anti-miR-NC组比较, REM+anti-miR-519d-3p组GC SGC7901细胞中miR-519d-3p相对表达水平明显降低($P<0.05$), 培养48 h和72 h时细胞增殖活性明显升高($P<0.05$); REM+anti-miR-NC组和REM+anti-miR-519d-3p组GC细胞凋亡率分别为 $22.37\% \pm 4.96\%$ 、 $14.08\% \pm 3.74\%$, REM+anti-miR-519d-3p组细胞凋亡率明显低于REM+anti-miR-NC组($P<0.05$)(图4)。

2.5 STAT3为miR-519d-3p的靶基因 生物信息学软件分析发现miR-519d-3p能够与STAT3的3'UTR区互补结合

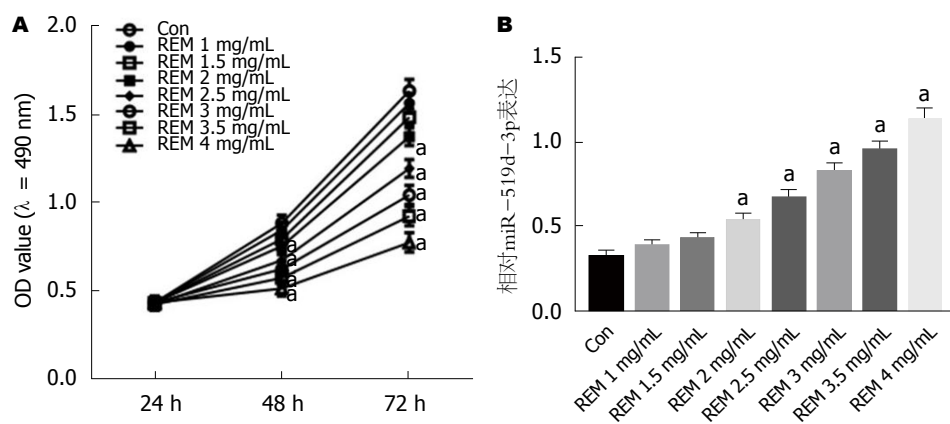


图 1 Remifentanyl对胃癌细胞SGC7901增殖及对miR-519d-3p表达的影响. A: Remifentanyl对细胞SGC7901增殖的影响; B: Remifentanyl对细胞SGC7901中miR-519d-3p表达的影响. $^*P<0.05$, 与Con组比较.

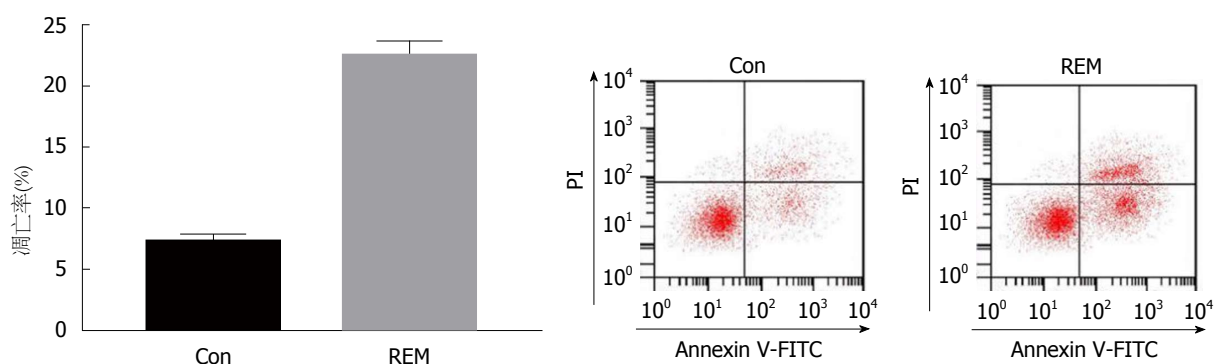


图 2 Remifentanyl对胃癌细胞凋亡影响. $^*P<0.05$, 与Con组比较.

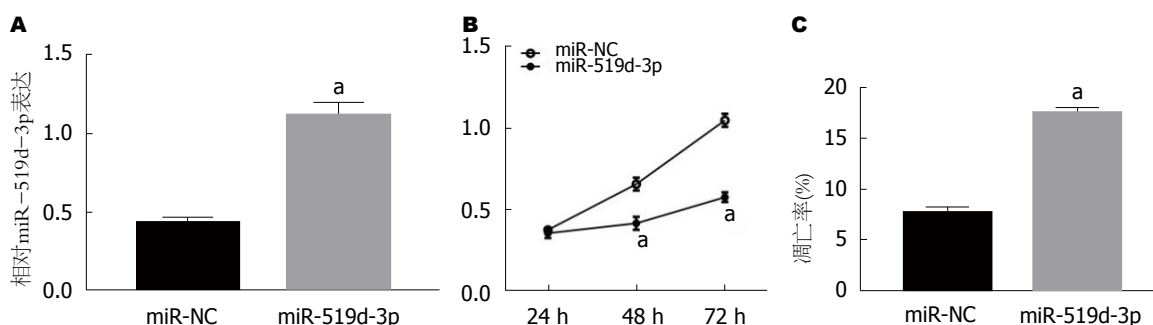


图 3 过表达miR-519d-3p对胃癌细胞SGC7901增殖、凋亡的影响. A: miR-519d-3p的表达; B: 过表达miR-519d-3p对SGC7901细胞增殖的影响; C: 过表达miR-519d-3p对SGC7901细胞凋亡的影响. $^*P<0.05$, 与miR-NC组比较.

(图5A). 双荧光素酶报告基因实验显示(图5B), 过表达miR-519d-3p抑制STAT3的转录活性, 而将STAT3的3' UTR区突变后miR-519d-3p的抑制作用消失. Western blot结果表明(图5C和D), 过表达miR-519d-3p的GC细胞中STAT3蛋白表达明显降低($P<0.05$), 而抑制miR-519d-3p表达的GC细胞中STAT3蛋白表达明显升高($P<0.05$). 说明STAT3是miR-519d-3p的靶基因.

2.6 过表达STAT3能逆转Remifentanyl对GC细胞SGC 7901增殖、凋亡的作用 与REM+pcDNA组比较,

REM+pcDNA-STAT3组GC SGC7901细胞中STAT3蛋白相对表达水平明显升高($P<0.05$), 培养48 h和72 h时细胞增殖活性明显增强($P<0.05$); REM+pcDNA组和REM+pcDNA-STAT3组GC细胞凋亡率分别为 $19.17\% \pm 3.02\%$ 、 $13.76\% \pm 2.88\%$, REM+pcDNA-STAT3组细胞凋亡率明显低于REM+pcDNA组($P<0.05$)(图6).

3 讨论

肿瘤细胞增殖和凋亡是肿瘤发生发展过程中的重要环

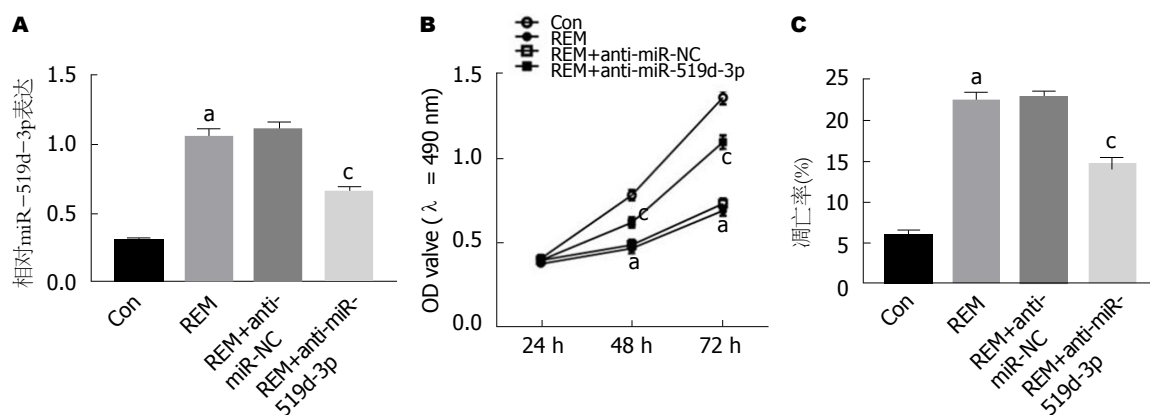


图 4 抑制miR-519d-3p表达能逆转Remifentanyl对细胞SGC 7901增殖、凋亡的作用。A: miR-519d-3p的表达; B: 抑制miR-519d-3p表达能逆转Remifentanyl对细胞SGC 7901增殖的抑制作用; C: 抑制miR-519d-3p表达能逆转Remifentanyl对细胞SGC 7901凋亡的促进作用。* $P < 0.05$, 与Con组比较; * $P < 0.05$, 与REM+anti-miR-NC组比较。

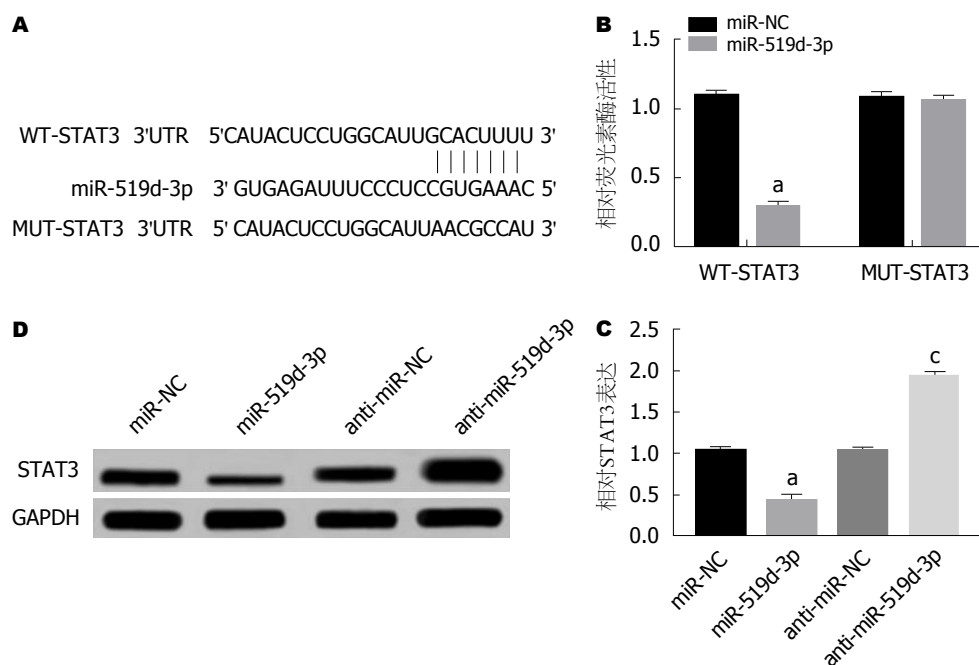


图 5 miR-519d-3p靶向调控STAT3。A: miR-519d-3p与STAT3的3'UTR区互补结合; B: 双荧光素酶报告实验; C、D: miR-519d-3p调控STAT3的表达。* $P < 0.05$, 与miR-NC组比较; * $P < 0.05$, 与anti-miR-NC组比较。

节^[8]。阿片类药物是肿瘤治疗中重要的麻醉镇痛药, 近年来越来越多的研究证实其在肿瘤细胞增殖和凋亡中起重要作用。张海芳等^[9]报道芬太尼可使GC细胞周期阻滞在G1期, 并显著抑制CyclinD1蛋白和Bcl-2蛋白表达, 进而抑制GC细胞增殖。瑞芬太尼的亲力和半衰期优于芬太尼, 唐优仕等^[10]报道瑞芬太尼可通过抑制Akt通路, 调节细胞凋亡相关蛋白表达, 发挥抑制胰腺癌细胞增殖并促进其凋亡的作用。本研究参考唐优仕等方法, 用不同浓度瑞芬太尼处理GC SGC7901和BGC823细胞, 结果发现瑞芬太尼明显抑制GC细胞增殖, 其中瑞芬太尼浓度为4 mg/mL时抑制作用最明显, 且GC SGC7901细胞对瑞芬太尼相对较为敏感。

microRNA(miRNA)是肿瘤细胞增殖和凋亡过程中的关键调控因子^[11]。据报道^[12], miR-519d在GC组织和细胞系中表达下调, 与GC远处转移、淋巴结转移和临床分期有关, 且是GC不良预后的独立预测因子。功能分析表明, 抑制miR-519d表达能促进GC细胞增殖、迁移和侵袭, 而过表达miR-519d则显著抑制GC细胞上皮间质转化, 抑制肿瘤生长。提示miR-519d在GC中起肿瘤抑制剂作用。本研究发现, 瑞芬太尼可诱导GC细胞中miR-519d-3p表达升高。体外构建过表达miR-519d-3p的GC细胞表明miR-519d-3p能够抑制GC细胞增殖并促进细胞凋亡, 而抑制miR-519d-3p表达则逆转了瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响。说明瑞芬太尼对GC细胞增殖

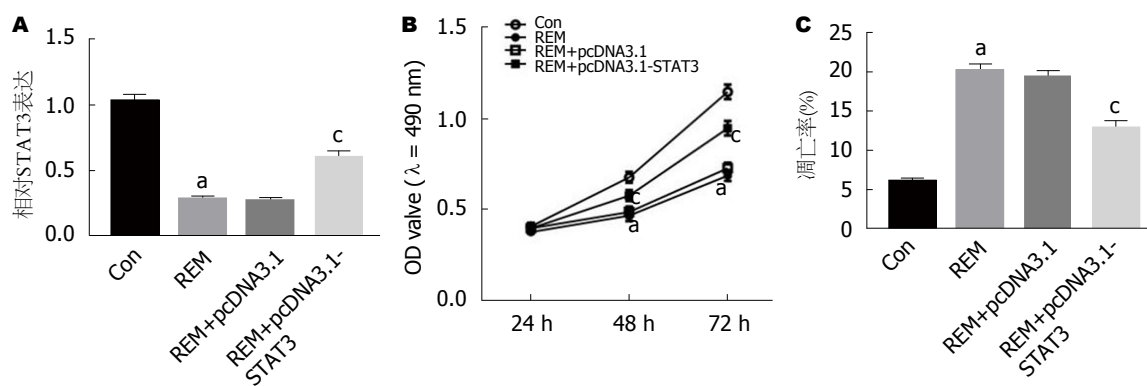


图6 过表达STAT3能逆转Remifentanyl对胃癌细胞SGC 7901增殖、凋亡的作用. A: STAT3的表达; B: 过表达STAT3能逆转Remifentanyl对细胞SGC 7901增殖的抑制作用; C: 过表达STAT3能逆转Remifentanyl对细胞SGC 7901凋亡的促进作用. * $P < 0.05$, 与Con组比较; * $P < 0.05$, 与Remifentanyl+pcDNA3.1组比较.

和凋亡的影响与miR-519d-3p表达有关.

Li等^[13]报道, miR-519d-3p可通过靶向LIM结构域激酶1抑制乳腺癌细胞生长和转移. 另有研究表明^[14], miR-519d-3p在GC组织中低表达与GC组织分期和淋巴结转移有关, 并证实过表达miR-519d-3p延缓GC细胞周期G1/S期转换, 抑制细胞周期蛋白表达, 并靶向下调B细胞淋巴瘤6表达, 而发挥抑制GC细胞增殖和侵袭的作用. 信号转导与转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)是细胞中参与生长因子、细胞因子等应答的信号转导蛋白, 负责调控细胞增殖、分化、凋亡等, 其持续活化与肿瘤发生发展密切相关^[15,16]. 本研究通过生物信息学软件和相关实验发现GC细胞中miR-519d-3p靶向负调控STAT3的表达, 与Deng等^[17]在乳腺癌中的研究结果基本一致. 进一步分析结果, 过表达STAT3也可逆转瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响. 推测瑞芬太尼可能通过诱导GC细胞中miR-519d-3p表达, 进而靶向抑制STAT3的表达, 发挥抑制GC细胞增殖和凋亡的作用.

综上所述, 瑞芬太尼能够有效抑制GC细胞增殖并促进细胞凋亡, 其作用机制可能与调控GC细胞中miR-519d-3p/STAT3表达有关. 本研究为瑞芬太尼在GC治疗中的应用提供了实验参考, 但其在GC中是否存在其它作用途径尚需进一步研究.

文章亮点

实验背景

研究表明, 阿片类药物不仅用于肿瘤手术麻醉及术后镇痛, 而且对肿瘤细胞恶性生物学行为具有一定抑制作用. 瑞芬太尼作为一种高效阿片受体激动剂, 已有报道瑞芬太尼可抑制结肠癌、肝癌、肺腺癌等多种肿瘤细胞增殖、迁移并诱导肿瘤细胞凋亡. 但目前瑞芬太尼对胃癌

(gastric cancer, GC)细胞增殖和凋亡的影响及其机制尚不清楚.

实验动机

本研究分析瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响, 并进一步探讨其潜在分子作用机制, 对瑞芬太尼在GC治疗中应用具有指导意义.

实验目标

阐明瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响及其分子机制, 旨在为瑞芬太尼在临床GC治疗中的应用提供实验基础.

实验方法

体外培养人GC细胞SGC7901, 分别采用MTT实验和流式细胞术检测不同浓度瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响, 采用RT-qPCR实验检测不同浓度瑞芬太尼对GC细胞中miR-519d-3p表达的影响. 构建抑制表达miR-519d-3p的GC细胞, 观察瑞芬太尼对抑制miR-519d-3p表达后的GC细胞增殖和凋亡的影响. 双荧光素酶报告基因实验验证STAT3是否是miR-519d-3p的靶基因. 构建过表达STAT3的GC细胞, 观察瑞芬太尼对过表达STAT3的GC细胞增殖和凋亡的影响.

实验结果

瑞芬太尼能够有效抑制GC细胞增殖, 并诱导细胞凋亡, 诱导GC细胞中miR-519d-3p表达上调. 双荧光素酶报告基因实验证实miR-519d-3p能够靶向抑制STAT3的表达. 抑制miR-519d-3p表达或过表达STAT3均能逆转瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的影响作用.

实验结论

瑞芬太尼具有抑制GC细胞增殖, 并诱导细胞凋亡的作

用. 其分子作用机制之一是促进GC细胞中miR-519d-3p表达, 进而靶向抑制STAT3的表达.

展望前景

本研究通过体外实验, 阐明了瑞芬太尼对GC细胞增殖和凋亡的作用及其潜在分子机制, 对临床GC治疗具有一定指导意义. 下一步将构建GC大鼠模型, 研究瑞芬太尼在体内对GC细胞的作用及其最佳作用浓度.

4 参考文献

- 1 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状. 中国肿瘤临床 2017; 44: 52-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881]
- 2 Wallén Stefan, Eva S, Maria P E, Naslund I. Use of Opioid Analgesics Before and After Gastric Bypass Surgery in Sweden: a Population-Based Study. *Obesity Surgery* 2018; 28: 3518-3523 [DOI: 10.1007/s11695-018-3377-7]
- 3 田冬冬, 聂丽霞, 杨保仲, 邵旭萍. 阿片受体及阿片类药物治疗癌痛的研究进展. 肿瘤研究与临床 2016; 28: 645-648 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.09.019]
- 4 王茗芳, 金孝炬, 金孝炬. 阿片类受体及药物对肿瘤发生发展的影响. 国际麻醉学与复苏杂志 2017; 38: 1166 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.12.022]
- 5 赵莉, 王志红, 李学斌, 徐桂萍. 瑞芬太尼对人结肠癌COLO205细胞增殖及凋亡的影响. 国际麻醉学与复苏杂志 2017; 38: 401-403 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.05.004]
- 6 刘震, 阮林. 芬太尼和瑞芬太尼对人肝癌细胞SMMC-7721生物学特性的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 792-795
- 7 吴远波, 李欣, 鲁胜强, 吴艳, 余鸣. 瑞芬太尼对人肺腺癌细胞转移能力和白细胞介素-7受体表达的影响. 中华麻醉学杂志 2017; 37: 1058-1060 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.09.008]
- 8 X Y, Lv SX. The effect of JAK2 knockout on inhibition of liver tumor growth by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via STATs and PI3K/AKT signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 1202-1212 [PMID: 27788478 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.040]
- 9 张海芳, 卫星, 陈海华, 张佳, 石婷娟, 王学玲. 芬太尼对胃癌细胞SGC-7901增殖影响及机制研究. 中国生化药物杂志 2015; 35: 38-40
- 10 唐优仕, 王龙, 马浩文, 夏中元, 赵博. 瑞芬太尼对胰腺癌BxPC-3细胞增殖、凋亡的影响及其机制. 中国热带医学 2017; 17: 1193-1197 [DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2017.12.07]
- 11 陈奇, 许建华, 余倩云, 李鳌. miRNA通过信号通路对中药抗癌作用及肿瘤细胞增殖/凋亡的影响. 国际中医中药杂志 2014; 36: 380-384 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4246.2014.04.034]
- 12 Yue H, Tang B, Zhao Y, Niu Y, Yin P, Yang W, Zhang Z, Yu P. MIR-519d suppresses the gastric cancer epithelial-mesenchymal transition via Twist1 and inhibits Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Am J Transl Res* 2017; 9: 3654-3664 [PMID: 28861156]
- 13 Li D, Song H, Wu T, Xie D, Hu J, Zhao J, Shen Q, Fang L. MiR-519d-3p suppresses breast cancer cell growth and motility via targeting LIM domain kinase 1. *Mol Cell Biochem* 2018; 444: 169-178 [PMID: 29188531 DOI: 10.1007/s11010-017-3241-4]
- 14 Li YY, Shao JP, Zhang SP, Xing GQ, Liu HJ. miR-519d-3p Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Downregulating B-Cell Lymphoma 6. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154: 12-19 [PMID: 29510377 DOI: 10.1159/000487372]
- 15 岳晓虹, 叶霁青, 孙丽萍. 信号转导与转录激活因子的生物学功能及相关疾病. 中国药科大学学报 2016; 47: 404-411 [DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20160404]
- 16 张启芳. 信号转导与转录激活因子3在肿瘤发生发展中的研究进展. 贵阳医学院学报 2015; 40: 1145-1149
- 17 Deng X, Zhao Y, Wang B. miR-519d-mediated downregulation of STAT3 suppresses breast cancer progression. *Oncol Rep* 2015; 34: 2188-2194 [PMID: 26238950 DOI: 10.3892/or.2015.4160]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



miR-7a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响及机制

楼一波, 王晓华, 傅志成

楼一波, 王晓华, 义乌市中心医院急诊科 浙江省义乌市 322000

傅志成, 义乌市中心医院消化科 浙江省义乌市 322000

楼一波, 医师, 主要从事急诊疾病方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由楼一波、王晓华及傅志成共同设计; 研究过程由楼一波及傅志成操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由王晓华提供; 数据分析由楼一波、王晓华及傅志成完成; 本论文写作由楼一波及傅志成完成.

通讯作者: 楼一波, 医师, 322000, 浙江省义乌市苏溪镇徐樟塘村30栋3单元401, 义乌市中心医院急诊科. iq84559664ro@163.com

收稿日期: 2019-04-04

修回日期: 2019-07-26

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-08-28

Effects of miR-7a-5p expression on proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis

Yi-Bo Lou, Xiao-Hua Wang, Zhi-Cheng Fu

Yi-Bo Lou, Xiao-Hua Wang, Department of Emergency Medicine, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Zhi-Cheng Fu, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yi-Bo Lou, physician, Emergency Department, Yiwu Central Hospital, No. 401, Unit 3, Building 30, Xu Zhang Tang Village, Suxi Town, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. iq84559664ro@163.com

Received: 2019-04-04

Revised: 2019-07-26

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-08-28

Abstract

BACKGROUND

Pancreatic acinar cell proliferation and apoptosis are closely related to the development of acute pancreatitis (AP). MicroRNAs (miRNAs) participate in cell proliferation and apoptosis by regulating target gene expression, and identification of miRNA molecules related to pancreatic acinar cell proliferation and apoptosis is important for clinical diagnosis and treatment of AP.

AIM

To investigate the effect of miRNA-7a-5p on the proliferation and apoptosis of acinar cells in AP and the underlying mechanism.

METHODS

A caerulein-induced AP model was constructed using pancreatitis acinar AR42J cells. qRT-PCR and Western blot were used to detect the expression of miR-7a-5p and protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription 1 (PIAS1) in control AR42J cells and cerulein induced AR42J cells. After anti-miR-7a-5p and pcDNA-PIAS1 were transfected into AR42J cells, the proliferation of AR42J cells was detected by MTT assay, and the apoptosis of AR42J cells was detected by flow cytometry. The luciferase reporter system was used to detect the targeted regulation of PIAS1 gene by miR-7a-5p, and Western blot was used to detect the regulation of PIAS1 protein expression by miR-7a-5p. To silence PIAS1 expression by RNA interference, si-PIAS1 and its negative control plasmid were transfected into anti-miR-7a-5p treated AR42J cells, and the proliferation and apoptosis of AR42J cells were detected.

RESULTS

Compared with control AR42J cells, the expression level of miR-7a-5p was significantly increased in cerulein induced AR42J cells ($P < 0.05$), and the expression of PIAS1 protein was significantly decreased ($P < 0.05$). Inhibition of miR-7a-5p expression promoted proliferation and inhibited apoptosis of AR42J cells. MiR-7a-5p could negatively regulate the expression of its target gene PIAS1. Overexpression of PIAS1 promoted proliferation and inhibited apoptosis of AR42J cells. Compared with the anti-miR-7a-5p + si-NC group, the activity of AR42J cells in the anti-miR-7a-5p + si-PIAS1 group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the apoptosis rate was significantly increased ($P < 0.05$).

CONCLUSION

MiR-7a-5p can promote the apoptosis of acinar cells and reduce the proliferation of cells in AP by inhibiting the expression of PIAS1.

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

Key Words: MiR-7a-5p; Acute pancreatitis; Pancreatic acinar cells; Proliferation; Apoptosis

Lou YB, Wang XH, Fu ZC. Effects of miR-7a-5p expression on proliferation and apoptosis of acinar cells in acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 991-998
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/991.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.991>

摘要

背景

胰腺腺泡细胞增殖及凋亡与急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发生密切相关, miRNA可通过调控靶基因表达从而参与细胞增殖及凋亡过程, 因而寻找与胰腺腺泡细胞增殖及凋亡相关的miRNA分子标志物对临床诊断及治疗AP具有重要意义。

目的

探讨微小RNA-7a-5p(miR-7a-5p)对AP腺泡细胞增殖、凋亡的影响及机制。

方法

构建雨蛙肽诱导的AP模型并收集胰腺炎腺泡细胞AR42J(雨蛙肽组), 采用qRT-PCR与Western blot分别检测未经雨蛙肽诱导的AR42J细胞(对照组)及雨蛙肽组AR42J细胞中miR-7a-5p相对表达量及活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1(protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription 1, PIAS1)表达。分别将anti-miR-7a-5p、pcDNA-PIAS1转染至雨蛙肽组AR42J细胞, 采用MTT法检测AR42J细胞增殖能力, 流式细胞术检测AR42J

细胞凋亡。荧光素酶报告系统检测miR-7a-5p对PIAS1基因的靶向调控作用, 并采用Western blot检测miR-7a-5p对PIAS1蛋白表达的调控作用。采用RNA干扰技术沉默PIAS1表达(si-PIAS1组), 分别将si-PIAS1及其阴性对照转染至anti-miR-7a-5p组AR42J细胞, 观察AR42J细胞增殖及凋亡能力。

结果

与对照组相比, 雨蛙肽组AR42J细胞中miR-7a-5p表达水平显著升高($P < 0.05$), PIAS1蛋白表达显著降低($P < 0.05$); 抑制miR-7a-5p表达可促进胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖并抑制其凋亡; miR-7a-5p可负向调控靶基因PIAS1表达; PIAS1过表达可促进AR42J细胞增殖并抑制其凋亡; 与anti-miR-7a-5p+si-NC组相比, anti-miR-7a-5p+si-PIAS1组AR42J细胞活性显著降低($P < 0.05$), 细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$)。

结论

miR-7a-5p可通过抑制PIAS1表达进而促进AP腺泡细胞凋亡并降低细胞增殖能力。

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

关键词: miR-7a-5p; 急性胰腺炎; 胰腺腺泡细胞; 增殖; 凋亡

核心提要: 本研究采用雨蛙肽处理AR42J细胞构建急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)细胞模型, 分析miR-7a-5p对胰腺炎细胞增殖及凋亡的影响, 初步验证其作用靶基因, 为揭示AP发病机制及治疗方法奠定理论基础。

楼一波, 王晓华, 傅志成. miR-7a-5p对急性胰腺炎腺泡细胞增殖、凋亡的影响及机制. *世界华人消化杂志* 2019; 27(16): 991-998
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/991.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.991>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是临床常见疾病, 胰腺腺泡细胞增殖及凋亡与AP发生及发展密切相关^[1-3]. 因而寻找与胰腺腺泡细胞增殖及凋亡相关的分子标志物对临床诊断及治疗AP具有重要意义. 微小RNA-7a-5p(microRNA-7a-5p, miR-7a-5p)表达异常与缺血性脑损伤密切相关, miR-7在重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)和轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者血清中呈高表达^[4,5]. 活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1(protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription 1, PIAS1)在AP腺泡细胞中呈低表达^[6]. 雨蛙肽可刺激胆囊收缩及胰酶分泌并可促使胰腺腺泡细胞凋亡导致组织

损伤^[7]. 但关于miR-7a-5p在AP中的表达及其对AP腺泡细胞增殖、凋亡的影响尚未见报道. 因此, 本研究采用雨蛙肽处理AR42J细胞构建AP细胞模型, 分析沉默miR-7a-5p表达及PIAS1过表达对雨蛙肽刺激胰腺腺泡细胞增殖及凋亡的影响, 为临床治疗AP及基础研究提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 大鼠胰腺AR42J腺泡细胞购自中国科学院上海细胞库. 雨蛙肽购自美国Sigma公司; 胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、RPMI1640培养基、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)及青链霉素均购自美国Gibco公司; Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒、Trizol试剂及Lipofectamine2000转染试剂均购自美国Invitrogen公司; PVDF膜购自美国Millipore公司; 兔抗鼠GAPDH抗体、PIAS1抗体及辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的IgG二抗均购自武汉博士德生物工程有限公司; BCA蛋白定量检测试剂盒、反转录试剂盒均购自美国Thermo Fisher公司; miR-7a-5p mimic、anti-miR-7a-5p及其各自阴性对照质粒均购自上海吉玛基因公司; qRT-PCR试剂盒购自日本TaKaRa公司; 蛋白裂解液购自上海生工生物工程有限公司; 荧光素酶活性检测试剂盒及荧光素酶报告载体均购自北京原平皓生物技术有限公司; pcDNA载体购自美国Addgene公司.

1.2 方法

1.2.1 胰腺炎细胞模型的构建: 大鼠胰腺腺泡细胞AR42J培养于RPMI1640培养基, 培养基含有10% FBS、青霉素(100 U/mL)、链霉素(100 g/L), 常规培养细胞, 48 h更换培养液. 收集AR42J细胞, 接种至6孔细胞培养板, 密度为 1×10^6 个/孔, 当细胞贴壁生长后加入浓度为100 nmol/L的雨蛙肽刺激细胞, 6 h后收集细胞上清液, 经酶联免疫吸附法检测淀粉酶、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子表达水平, 结果显示雨蛙肽处理后炎症因子表达水平显著高于对照细胞组, 提示建模成功^[8]. 收集胰腺炎腺泡细胞AR42J用于后续研究.

1.2.2 细胞转染及分组: 未经雨蛙肽处理的AR42J细胞为对照组, 经雨蛙肽处理的AR42J细胞为雨蛙肽组. 收集雨蛙肽组对数生长期AR42J细胞接种于6孔板, 密度为 3×10^5 个/孔, 待细胞融合至50%左右时(2 d), 以anti-miR-NC和anti-miR-7a-5p分别与Lipofectamine2000转染试剂混合加入不含FBS的RPMI 1640培养液, 即分别为雨蛙肽组+anti-miR-NC组、雨蛙肽组+anti-miR-7a-5p组. 分别将pcDNA、pcDNA-PIAS1转染至AR42J细胞, 即分

别为雨蛙肽+pcDNA组、雨蛙肽+pcDNA-PIAS1组. 转染6 h后更换为完全培养基, 继续培养48 h, 收集细胞.

1.2.3 qRT-PCR检测miR-7a-5p表达: 用1.5 mL试管收集各组AR42J细胞, 利用离心机离心细胞, 弃上清, PBS洗涤, 分别加入Trizol试剂1 mL提取总RNA, 测定RNA浓度与纯度, 参照反转录试剂盒合成cDNA, 以cDNA为模板进行qRT-PCR反应. PCR扩增条件为95 °C 5 min循环1次, 95 °C变性15 s, 60 °C退火60 s, 72 °C延伸30 s, 共循环40次. miR-7a-5p以U6为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析数据. 每组实验设置3次生物学重复.

1.2.4 Western blot检测PIAS1蛋白表达: 收集各组AR42J细胞, 加入蛋白裂解液提取总蛋白, 测定蛋白浓度及纯度, 将SDS-PAGE电泳结束后将蛋白凝胶转移至PVDF膜, 2 h后将其置于5%脱脂牛奶封闭液, 室温放置2 h, 加入1000倍稀释的PIAS1一抗, 4 °C孵育过夜, 次日采用Tis-HCl缓冲液(TBST)洗膜, 清洗3次, 每次15 min, 放入稀释2000倍二抗中, 室温反应2 h, TBST清洗, 加入ECL显色, 置于Bio-Rad凝胶电泳成像仪中分析蛋白条带, 利用Quantity One软件分析蛋白相对表达量, 每组实验设置3次生物学重复.

1.2.5 MTT检测细胞增殖: 取各组对数生长期AR42J细胞, 培养液重悬细胞(1.5×10^5 /mL), 以每孔接种细胞体积20 μ L接种至96孔细胞培养板培养24 h, 每孔加入40 μ L MTT溶液, 继续培养4 h, 每孔加入200 μ L DMSO, 分别继续培养24 h、48 h、72 h, 置于酶标仪检测各孔在波长为490 nm时细胞光密度值(optical density, OD), OD值大小表示细胞增殖能力, 实验设置3次重复, 求取平均值.

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡: 分别取各组AR42J细胞, 制备重悬细胞, 接种于6孔细胞培养板(5×10^5 个/孔), 分别加入5 μ L Annexin V-FITC, 室温避光孵育, 15 min后加入5 μ L PI染色液, 利用流式细胞仪检测细胞凋亡率.

1.2.7 荧光素酶检测: 通过TargetScan、miRanda等生物信息学软件预测PIAS1可能是miR-7a-5p的靶基因, 取对数生长期AR42J细胞, 接种于96孔板(1.5×10^4 个/孔), WT-PIAS1分别与miR-NC、miR-7a-5p mimics共转染; MUT-PIAS1分别与miR-NC、miR-7a-5p mimics共转染至AR42J细胞, 继续培养24 h后收集细胞, 检测AR42J细胞相对荧光素酶活性, 严格按照双荧光素酶活性检测试剂盒说明书操作.

统计学处理 采用统计学软件SPSS 21.0分析数据, 应用GraphPad Prism7软件作图, 计量资料以mean \pm SD表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验, 各组数据均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

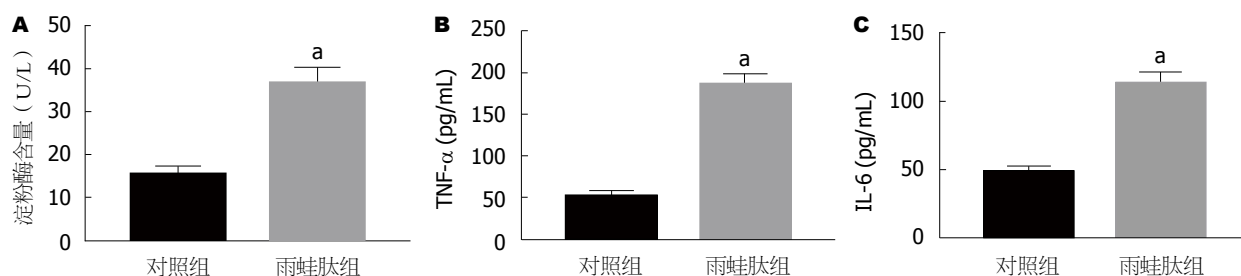


图1 淀粉酶、TNF- α 、IL-6含量. A: 雨蛙肽处理对AR42J细胞上清液中淀粉酶含量的影响; B: 雨蛙肽处理对AR42J细胞上清液中TNF- α 含量的影响; C: 雨蛙肽处理对AR42J细胞上清液中IL-6含量的影响. $P < 0.05$, 与对照组比较. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6.

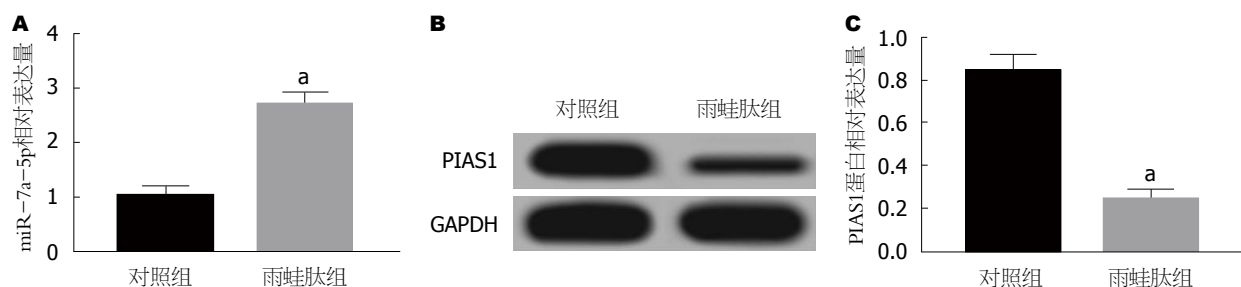


图2 miR-7a-5p和PIAS1在胰腺炎腺泡细胞AR42J中的表达. A: miR-7a-5p在胰腺炎腺泡细胞AR42J中的表达; B、C: PIAS1蛋白在胰腺炎腺泡细胞AR42J中的表达. $P < 0.05$, 与对照组比较. PIAS1: 活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1.

2 结果

2.1 AP模型检测 与对照组相比, 雨蛙肽组AR42J细胞上清液中淀粉酶含量、TNF- α 含量、IL-6含量均显著升高(图1), 提示造模成功.

2.2 miR-7a-5p和PIAS1在胰腺炎腺泡细胞AR42J中的表达 对照组AR42J细胞中miR-7a-5p表达水平较低, 雨蛙肽组AR42J细胞中miR-7a-5p表达水平显著升高($P < 0.05$)(图1A). Western blot检测结果显示雨蛙肽组AR42J细胞中PIAS1蛋白表达显著低于对照组($P < 0.05$)(图1B、1C).

2.3 抑制miR-7a-5p表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖的影响 雨蛙肽+anti-miR-7a-5p组AR42J细胞中miR-7a-5p表达水平显著降低($P < 0.05$), 提示转染成功(图2A). 与对照组相比, 雨蛙肽组AR42J细胞活性显著降低($P < 0.05$); 与雨蛙肽+anti-miR-NC组相比, 雨蛙肽+anti-miR-7a-5p组AR42J细胞活性显著升高($P < 0.05$)(图2B). 表明抑制miR-7a-5p表达可促进胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖.

2.4 抑制miR-7a-5p表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J凋亡的影响 与对照组相比, 雨蛙肽组AR42J细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$), 雨蛙肽+anti-miR-7a-5p组AR42J细胞凋亡率显著低于雨蛙肽+anti-miR-NC组($P < 0.05$)(图3). 结果表明抑制miR-7a-5p表达可抑制胰腺炎腺泡细胞AR42J凋亡.

2.5 miR-7a-5p靶向调控PIAS1的表达 共转染miR-7a-5p mimic与WT-PIAS1质粒后, 荧光强度相较于转染miR-7a-

5p对照质粒与WT-PIAS1质粒明显降低($P < 0.05$); 共转染miR-7a-5p mimic与MUT-PIAS1质粒后, 荧光强度相较于转染miR-7a-5p对照质粒与MUT-PIAS1质粒差异无统计学意义($P > 0.05$). miR-7a-5p组胰腺炎腺泡细胞AR42J中PIAS1蛋白表达水平较miR-NC组明显降低($P < 0.05$); anti-miR-7a-5p组AR42J细胞中PIAS1蛋白表达水平较miR-NC组明显升高($P < 0.05$)(图4). 结果表明PIAS1是miR-7a-5p的靶基因, miR-7a-5p可负向调控PIAS1表达.

2.6 PIAS1过表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖和凋亡的影响 雨蛙肽+pcDNA-PIAS1组AR42J细胞中PIAS1蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$)(图5A、5B). 雨蛙肽+pcDNA-PIAS1组AR42J细胞活性显著高于雨蛙肽+pcDNA组($P < 0.05$), AR42J细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$)(图5C、5D).

2.7 抑制PIAS1表达逆转了抑制miR-7a-5p表达对雨蛙肽诱导的胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖和凋亡的作用 anti-miR-7a-5p+si-PIAS1组AR42J细胞活性低于anti-miR-7a-5p+si-NC组($P < 0.05$), 细胞凋亡率明显升高($P < 0.05$)(图6). 结果表明抑制PIAS1表达可逆转抑制miR-7a-5p表达对雨蛙肽诱导的胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖和凋亡的作用.

3 讨论

胰腺腺泡细胞死亡方式为坏死时可造成重症胰腺炎, 若胰腺腺泡细胞死亡方式为凋亡时可造成轻度胰腺炎^[9,10]. AR42J细胞属于大鼠胰腺腺泡细胞瘤细胞, 具有利于培

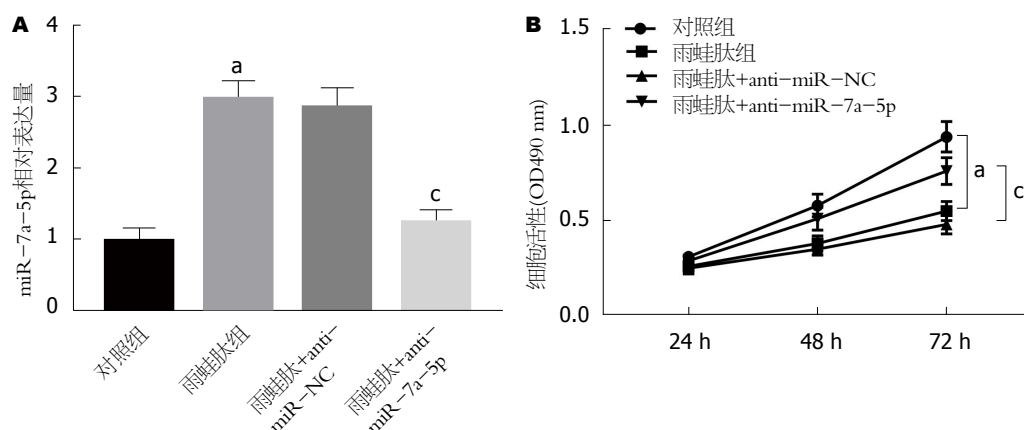


图3 抑制miR-7a-5p表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖的影响. A: miR-7a-5p相对表达量; B: 抑制miR-7a-5p表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖的影响. ^a $P<0.05$, 与对照组比较; ^c $P<0.05$, 与雨蛙肽+anti-miR-NC组比较.

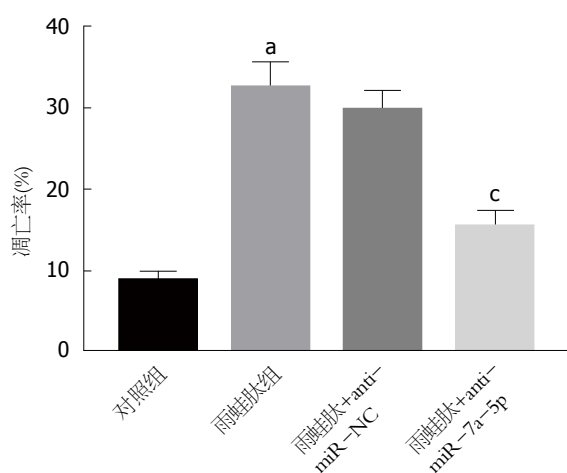


图4 抑制miR-7a-5p表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J凋亡的影响. ^a $P<0.05$, 与对照组比较; ^c $P<0.05$, 与雨蛙肽+anti-miR-NC组比较.

养、转染效率高及刺激反应敏感性较大等优点^[11]. 故此本研究选用AR42J细胞为研究对象. 既往研究发现miRNA对AP早期诊断及评估病情进展均具有应用价值^[12]. 本研究旨在揭示AP发生及发展过程中的作用机制, 为临床治疗胰腺炎提供新方向.

本研究结果显示雨蛙肽组AR42J细胞中miR-7a-5p表达水平显著升高, 研究表明AP患者血清中miR-7表达水平明显升高并可用于早期诊断AP及评估疾病进展^[13,14]. Ballegaard等^[15]报道指出miR-7可作为全身性炎症的标志物. 本研究结果与上述文献报道结果相似, 报道指出胰腺腺泡细胞增殖并抑制其凋亡可降低体内炎症反应, miR-7可减轻脑出血大鼠脑炎症^[16,17]. Cao等^[18]研究发现长非编码RNA SNHG1通过调节miR-7/NLRP3途径促进帕金森病神经炎症. 提示miR-7a-5p表达水平异常升高可能引发AP. 本研究发现雨蛙肽组AR42J细胞活力显著低于对照组, 细胞凋亡率升高, 抑制miR-7a-5p表达可促进AR42J细胞增殖并抑制细胞凋亡. 分析原因可

能为抑制miR-7a-5p表达可通过减少AR42J细胞凋亡进而缓解AP炎症反应. 提示miR-7a-5p表达水平升高可能通过促进AR42J细胞凋亡进而加重AP炎症反应. 本研究进一步探究miR-7a-5p在AP发生过程中的作用机制, 靶基因预测显示PIAS1可能为miR-7a-5p的靶基因, 双荧光素酶报告实验证明miR-7a-5p可靶向结合PIAS1, 并可负向调控PIAS1表达, 研究表明PIAS1在AP大鼠中呈低表达并与疾病严重程度呈负相关, 进一步分析发现PIAS1可通过调控STAT1等多种信号通路进而发挥抑制炎症作用^[19,20]. 与上述研究报道结果相似, 本研究结果显示雨蛙肽组AR42J细胞中PIAS1表达降低, 说明PIAS1在雨蛙肽诱导的AP模型AR42J细胞中呈低表达. 探究AP发病机制发现炎症介质大量释放是引起全身炎症综合反应特征及患者死亡的主要原因^[21,22]. Chen等^[23]研究显示PIAS1可直接调控MAPK信号转导途径进而参与疾病发生及发展过程. 本研究结果发现PIAS1过表达可促进胰腺腺泡细胞AR42J增殖并抑制其凋亡, 分析原因可能为PIAS1水平升高增强其对MAPK信号转导途径的抑制作用而抑制炎症介质释放进而降低炎症反应, 但关于其是否通过MAPK信号转导途径发挥作用需深入探究.

综上所述, miR-7a-5p在AR42J细胞中呈高表达并可促进细胞凋亡、抑制细胞增殖, 本研究发现并证实miR-7a-5p可通过负向调控靶基因PIAS1表达进而促进AP发生及发展, 但关于其具体作用机制仍需进一步探索, 可为miR-7a-5p在AP发病机制中的研究及AP治疗提供理论基础.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病率逐年升高,严重影响患者生活质量, 目前关于AP发病机制尚未完全阐明,

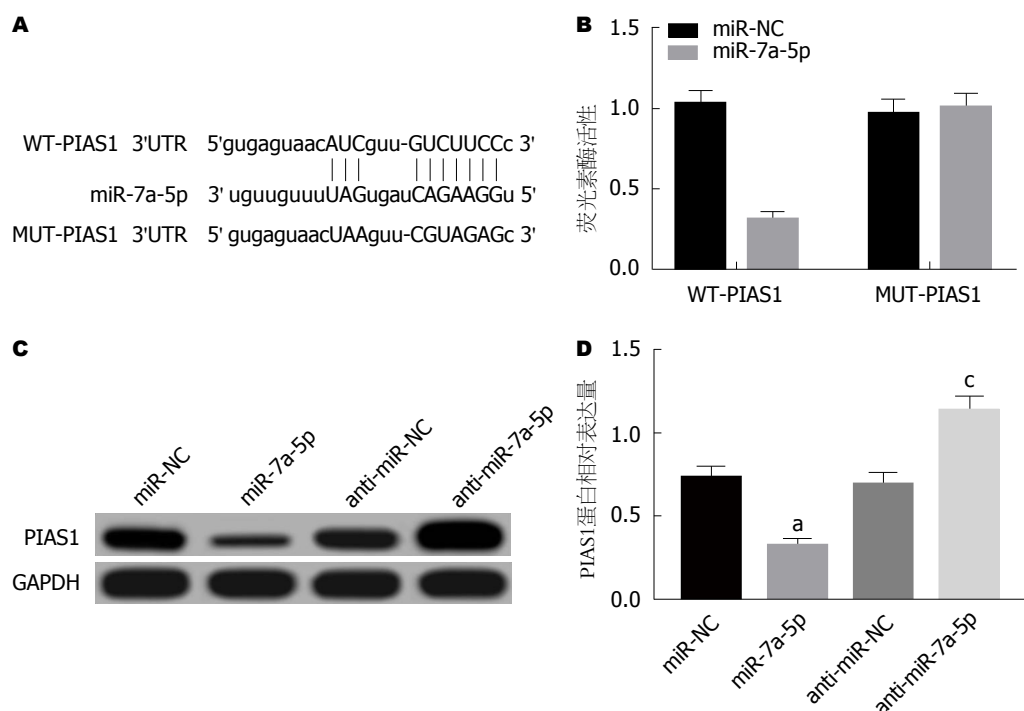


图 5 miR-7a-5p靶向调控PIAS1的表达. A: PIAS1的3'UTR中含有与miR-7a-5p互补的核苷酸序列; B: 双荧光素酶报告实验; C、D: miR-7a-5p调控PIAS1蛋白的表达. $^aP<0.05$, 与miR-NC组比较; $^cP<0.05$, 与anti-miR-NC组比较. PIAS1: 活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1.

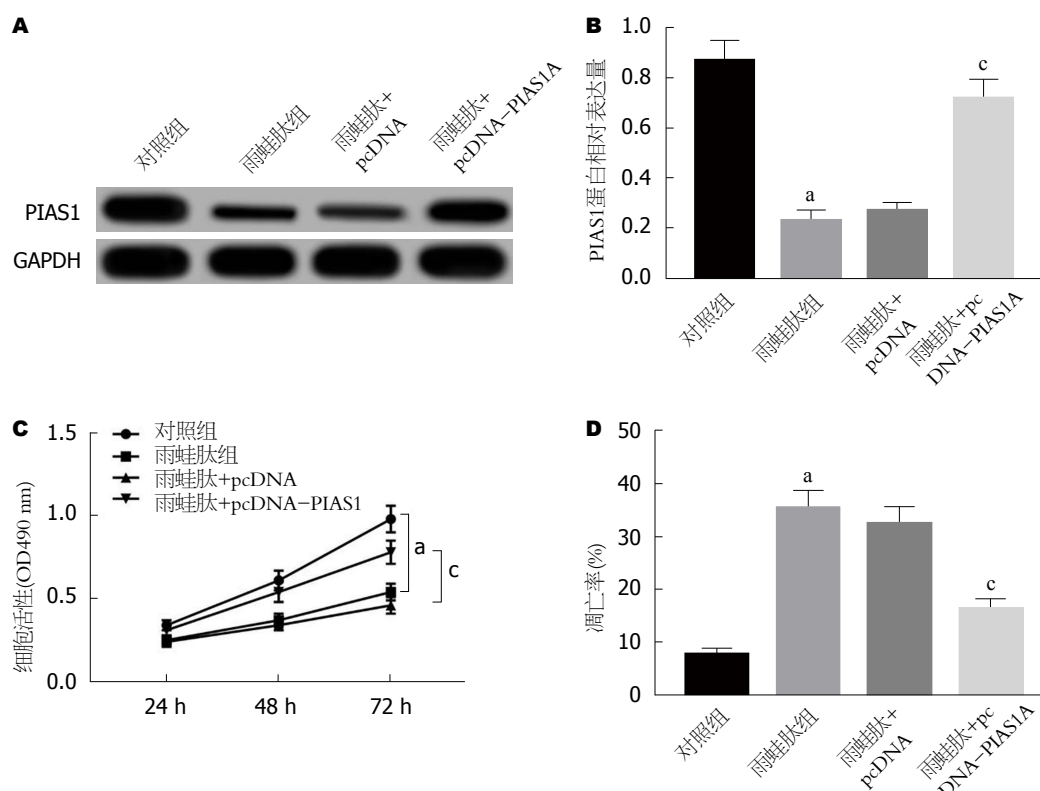


图 6 PIAS1过表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖和凋亡的影响. A、B: PIAS1蛋白表达; C: PIAS1过表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖的影响; D: PIAS1过表达对胰腺炎腺泡细胞AR42J凋亡的影响. $^aP<0.05$, 与对照组比较; $^cP<0.05$, 与雨蛙肽+pcDNA组比较. PIAS1: 活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1.

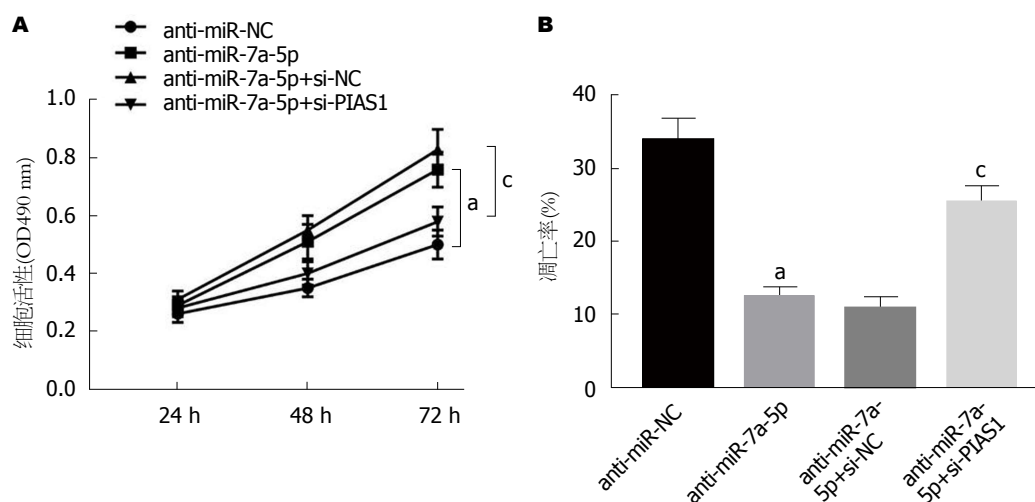


图7 胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖和凋亡. A: 抑制PIAS1表达逆转了抑制miR-7a-5p表达对雨蛙肽诱导的胰腺炎腺泡细胞AR42J增殖的作用; B: 抑制PIAS1表达逆转了抑制miR-7a-5p表达对雨蛙肽诱导的胰腺炎腺泡细胞AR42J凋亡的作用. ^a $P < 0.05$, 与anti-miR-NC组比较; ^b $P < 0.05$, 与anti-miR-7a-5p+si-NC组比较.

miRNA作为内源性非编码小RNA分子广泛分布于多种组织或器官中, 其异常表达可参与多种疾病发生及发展过程, 本研究试图寻找miRNA与AP发生及发展的相关性, 揭示其潜在作用机制, 为临床研发治疗药物或制定治疗方案提供依据.

实验动机

本研究主题为揭示miR-7a-5p与AP发生及发展的相关性及其潜在作用机制, 拟解决的问题是为揭示AP致病机制提供新方向, 为进一步揭示AP致病机制提供理论依据.

实验目标

本研究主要目标是揭示miR-7a-5p与活化信号转导和转录激活因子的蛋白抑制因子-1(protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription 1, PIAS1)在AP致病机制的靶向关系, 可为下一步体内动物实验研究奠定基础, 对临床提高AP治疗效果提供参考.

实验方法

本研究选用雨蛙肽素构建AP模型, 检测胰腺炎细胞中miR-7a-5p与PIAS1表达水平, 检测抑制miR-7a-5p表达及PIAS1过表达对细胞增殖、凋亡的影响, 双荧光素酶报告基因检测miR-7a-5p与PIAS1的靶向作用. 在胰腺炎细胞中首次验证miR-7a-5p与PIAS1的靶向关系.

实验结果

本研究证实胰腺炎细胞中miR-7a-5p表达升高, PIAS1表达降低, 抑制miR-7a-5p表达或PIAS1过表达可抑制细胞凋亡, 双荧光素酶报告基因证实miR-7a-5p可负向调控靶基因PIAS1的表达活性, 抑制PIAS1表达可逆转抑制miR-

7a-5p表达对细胞增殖及凋亡的作用.

实验结论

本研究首次发现miR-7a-5p与PIAS1的靶向调控关系; 首次提出miR-7a-5p可负向调控PIAS1表达而参与胰腺细胞增殖及凋亡过程; 为miRNA与AP致病机制的细胞学基础提供新理论; 针对miR-7a-5p与AP的相关性可进一步进行体内实验, 还需研究其与相关信号通路的作用关系, 构建整体调控网络; 证实AP中miR-7a-5p可靶向负性调控PIAS1的表达, 为未来研究提供理论依据.

展望前景

经验教训: 选用适宜浓度的雨蛙肽构建AP模型, 收集细胞及处理细胞时需谨慎小心, 避免失误, 减少失误; 未来方向: 体内实验研究, 寻找miR-7a-5p上游调控基因LncRNA或circRNA; 最佳方法: 细胞实验, 体内实验, 测序分析.

4 参考文献

- 1 乐杨桦, 曹友德. 炎症反应与免疫抑制在急性胰腺炎中作用的研究进展. 标记免疫分析与临床 2019; 26: 173-176
- 2 Lin Z, Guo J, Xue P, Huang L, Deng L, Yang X, Xia Q. Chaiqinchengqi decoction regulates necrosis-apoptosis via regulating the release of mitochondrial cytochrome c and caspase-3 in rats with acute necrotizing pancreatitis. *J Tradit Chin Med* 2014; 34: 178-183 [PMID: 24783930]
- 3 Zhang XX, Deng LH, Chen WW, Shi N, Jin T, Lin ZQ, Ma Y, Jiang K, Yang XN, Xia Q. Circulating microRNA 216 as a Marker for the Early Identification of Severe Acute Pancreatitis. *Am J Med Sci* 2017; 353: 178-186 [PMID: 28183420 DOI: 10.1016/j.amjms.2016.12.007]
- 4 Kim T, Mehta SL, Morris-Blanco KC, Chokkalla AK, Chelluboina B, Lopez M, Sullivan R, Kim HT, Cook TD, Kim JY, Kim H, Kim C, Vemuganti R. The microRNA miR-7a-5p

- ameliorates ischemic brain damage by repressing α -synuclein. *Sci Signal* 2018; 11: eaat4285 [PMID: 30538177 DOI: 10.1126/scisignal.aat4285]
- 5 Lu P, Wang F, Wu J, Wang C, Yan J, Li ZL, Song JX, Wang JJ. Elevated Serum miR-7, miR-9, miR-122, and miR-141 Are Noninvasive Biomarkers of Acute Pancreatitis. *Dis Markers* 2017; 2017: 7293459 [PMID: 29332987 DOI: 10.1155/2017/7293459]
- 6 陈平, 董文杰, 孙蕴伟, 姚玮艳, 章永平, 乔敏敏, 袁耀宗. PIAS1基因沉默对胰腺腺泡细胞炎症反应的影响. *中华胰腺病杂志* 2010; 10: 404-407 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2010.06.008]
- 7 陈平, 黄李雅, 章永平, 乔敏敏, 袁耀宗. PIAS1基因沉默对雨蛙肽诱导胰腺腺泡细胞凋亡的影响. *胃肠病学* 2010; 15: 395-399 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2010.07.003]
- 8 徐志刚, 郑帅, 杨泽冉, 陈雪, 肖鲁瑶, 孙亚梅, 张杰. NR5A2减弱雨蛙素诱导大鼠胰腺腺泡细胞的炎症反应. *基础医学与临床* 2018; 38: 28-35
- 9 王刚, 韩俊岭, 王放, 王增允, 孙腾飞, 连颖, 王丽君. 胃肠道动力障碍的相关因子在家兔重症急性胰腺炎模型的变化. *河北医学* 2019; 25: 229-233 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.02.015]
- 10 朱勇, 崔建娇, 张明智, 王萍. 甘氨酸对重症急性胰腺炎肺组织中髓样细胞触发受体-1 mRNA及高迁移率蛋白-1表达的影响及临床意义. *中国老年学杂志* 2016; 36: 1055-1056 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.05.014]
- 11 付兰英, 饶春燕, 赵晓晏. 硫化氢对离体大鼠胰腺腺泡细胞炎症因子表达的影响. *第三军医大学学报* 2013; 35: 784-788
- 12 傅冬阳, 黄元林, 陈建洪. miRNA在急性胰腺炎诊断和评估病情严重程度的作用. *临床和实验医学杂志* 2016; 15: 1398-1401 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.14.016]
- 13 Lee HB, Park HK, Choi HJ, Lee S, Lee SJ, Lee JY, Cho EH, Han HJ, Seok JH, Son WC. Evaluation of Circulating MicroRNA Biomarkers in the Acute Pancreatic Injury Dog Model. *Int J Mol Sci* 2018; 19: E3048 [PMID: 30301227 DOI: 10.3390/ijms19103048]
- 14 Liu P, Xia L, Zhang WL, Ke HJ, Su T, Deng LB, Chen YX, Lv NH. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14: 159-166 [PMID: 24854610 DOI: 10.1016/j.pan.2014.03.019]
- 15 Ballegaard V, Ralfkiaer U, Pedersen KK, Hove M, Koplev S, Brændstrup P, Ryder LP, Madsen HO, Gerstoft J, Grønbaek K, Nielsen SD. MicroRNA-210, MicroRNA-331, and MicroRNA-7 Are Differentially Regulated in Treated HIV-1-Infected Individuals and Are Associated With Markers of Systemic Inflammation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 74: e104-e113 [PMID: 27749601 DOI: 10.1097/QAI.0000000000001191]
- 16 付强, 秦涛, 刘传江, 陈琳, 楚皓源, 胡明星, 王玉柱, 张宏伟. 微小RNA-135a通过抑制其靶基因Sp3的表达促进大鼠胰腺腺泡细胞凋亡. *中华实验外科杂志* 2016; 33: 666-669 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2016.03.035]
- 17 Zhang XD, Fan QY, Qiu Z, Chen S. MiR-7 alleviates secondary inflammatory response of microglia caused by cerebral hemorrhage through inhibiting TLR4 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 5597-5604 [PMID: 30229834 DOI: 10.26355/eurev_201809_15824]
- 18 Cao B, Wang T, Qu Q, Kang T, Yang Q. Long Noncoding RNA SNHG1 Promotes Neuroinflammation in Parkinson's Disease via Regulating miR-7/NLRP3 Pathway. *Neuroscience* 2018; 388: 118-127 [PMID: 30031125 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.019]
- 19 陈平, 赵德寿, 孙蕴伟, 姚玮艳, 章永平, 袁耀宗. 信号转导和转录激活因子1的活化抑制蛋白对急性胰腺炎的预后判断. *中华胰腺病杂志* 2012; 12: 250-253 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2012.04.010]
- 20 Alagu J, Itahana Y, Sim F, Chao SH, Bi X, Itahana K. Tumor Suppressor p14ARF Enhances IFN- γ -Activated Immune Response by Inhibiting PIAS1 via SUMOylation. *J Immunol* 2018; 201: 451-464 [PMID: 29848755 DOI: 10.4049/jimmunol.1800327]
- 21 Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 395-399 [PMID: 26107390 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000195]
- 22 Cao MH, Xu J, Cai HD, Lv ZW, Feng YJ, Li K, Chen CQ, Li YY. p38 MAPK inhibition alleviates experimental acute pancreatitis in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14: 101-106 [PMID: 25655298]
- 23 Chen P, Zhao D, Sun Y, Huang L, Zhang S, Yuan Y. Protein inhibitor of activated STAT-1 is downregulated in gastric cancer tissue and involved in cell metastasis. *Oncol Rep* 2012; 28: 2149-2155 [PMID: 22972521 DOI: 10.3892/or.2012.2030]

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



超声内镜下上消化道黏膜下病变的临床特征及内镜下治疗效果观察

张艳, 张伟, 张莹

张艳, 厦门大学附属翔安医院消化内科 福建省厦门市 361005

张伟, 安阳市肿瘤医院普外一科 河南省安阳市 455000

张莹, 安阳市人民医院消化内科 河南省安阳市 455002

张艳, 副主任医师, 研究方向为消化系统早癌内镜下诊治.

作者贡献分布: 此课题由张艳、张伟及张莹设计; 研究过程由张艳完成; 研究所用新试剂及分析工具由张伟提供; 数据分析由张艳完成; 本论文写作由张艳、张伟及张莹完成.

通讯作者: 张伟, 副主任医师, 455000, 河南省安阳市洹滨北路1号, 安阳市肿瘤医院普外一科. guon8417@163.com

收稿日期: 2019-05-07

修回日期: 2019-07-05

接受日期: 2019-08-09

在线出版日期: 2019-08-28

Revised: 2019-07-05

Accepted: 2019-08-09

Published online: 2019-08-28

Abstract BACKGROUND

Upper gastrointestinal submucosal lesions (SMLs) are common gastrointestinal conditions, and their diagnosis and treatment are very complicated. Therefore, it is especially important to select a reasonable treatment method based on the clinical features of the patients. With the wide use of endoscopic techniques, the efficacy of endoscopic treatment of upper gastrointestinal SMLs has been greatly improved. It is important to improve the clinical diagnosis and treatment efficacy by summarizing clinical experience.

AIM

To investigate the endoscopic ultrasonographic features of upper gastrointestinal SMLs and their endoscopic curative effects.

METHODS

Three hundred and twenty patients with SMLs treated at Department of Gastroenterology of Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University from January 2015 to February 2017 were included. All the cases underwent ultrasonic endoscopic examination. The diseased region, disease type, the layer where lesions originated, disease type by location, lesion size, and endoscopic curative effects were analyzed.

RESULTS

The lesions of 320 cases were mainly located in the stomach, which accounted for 53.75% of all cases, followed by 39.69% in the esophagus, 4.38% in the

Upper gastrointestinal submucosal lesions: Endoscopic ultrasonographic features and endoscopic curative effects

Yan Zhang, Wei Zhang, Ying Zhang

Yan Zhang, Department of Gastroenterology, Affiliated Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China

Wei Zhang, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Ying Zhang, Department of Gastroenterology, Anyang People's Hospital, Anyang 455002, Henan Province, China

Corresponding author: Wei Zhang, associate chief physician, Department of General Surgery, Anyang Tumor Hospital, No. 1, Huanbin north road, Anyang 455000, Henan Province, China. guon8417@163.com

Received: 2019-05-07

duodenum, and 2.19% in the cardia of stomach. The common disease categories of SMLs were leiomyoma, interstitialoma, and heterotopic pancreas. The esophageal lesions mainly originated from the muscularis mucosa layer, followed by the muscularis propria layer; the duodenal lesions mainly originated from the submucosa layer; the lesions of the cardia of the stomach mainly originated from the muscularis mucosa layer and muscularis propria layer; the gastric lesions mainly originated from the muscularis propria layer and submucosal layer. The main types of lesions in the esophagus, the cardia of the stomach, the duodenum, and stomach were leiomyoma, interstitialoma and leiomyoma, interstitialoma and heterotopic pancreas, and interstitialoma and heterotopic pancreas, respectively. The majority of lesions had a size of 3 cm or below. Of all 320 cases, 128 (40.00%) underwent endoscopic treatment, including 56 (43.75%) cases of endoscopic mucosal resection (EMR), 4 (3.13%) cases of submucosal tunnel endoscopic resection (STER), and 68 (53.13%) cases of endoscopic submucosal dissection (ESD). The lesions in the ESD group were mainly located in the stomach, while those in the EMR group and STER group were mainly located in the esophagus; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The lesions in the ESD group and STER group mainly originated from the muscularis propria layer, while those in the EMR group mainly originated from the muscularis mucosa; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The size of lesions in the ESD group, EMR group, and STER group was mainly 1-3 cm, < 1 cm, and < 1 cm, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of perforation, bleeding, or the coincidence rate of ultrasonic endoscopic diagnosis of the source of lesions with the operative diagnosis among the three groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The most common types of SMLs detected by ultrasonic endoscopy are leiomyoma, interstitialoma, and heterotopic pancreas, and the lesions mainly occur in the stomach, especially in the antrum of the stomach. The lesions mainly originate from the muscularis propria layer, muscularis mucosa layer, and submucosa layer. The size of lesions is mostly 3 cm or below. EMR and ESD are common procedures for the treatment of SML, and different procedures are suitable for patients with different lesion sources and sizes.

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

Key Words: Upper gastrointestinal submucosal lesions; Ultrasonic endoscopy; Clinical features

Zhang Y, Zhang W, Zhang Y. Upper gastrointestinal submucosal lesions: Endoscopic ultrasonographic features and endoscopic curative effects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 999-1006
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/999.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.999>

摘要

背景

消化内科接诊的上消化道黏膜下病变患者较多且临床诊治较复杂,因此在总结患者临床特征的基础上选择合理的治疗方式尤为重要。而随着内镜技术的广泛使用,内镜下治疗上消化道黏膜下病变疗效已大大提高,通过总结临床诊疗经验为今后提高临床诊疗疗效有重要意义。

目的

探讨超声内镜下上消化道黏膜下病变(submucosal lesions, SML)的临床特征及内镜下治疗效果。

方法

选择2015-01/2017-02厦门大学附属翔安医院消化内科接诊的320例SML患者,行超声内镜检查,分析病变部位、病种分布情况、病变来源层次、病变来源部位、病变大小以及内镜下治疗情况。

结果

320例患者中病变主要位于胃,占53.75%,其次为食管,占39.69%,十二指肠和贲门分别占4.38%、2.19%; SML病种常见的为平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺;食管病变主要源自黏膜肌层,其次为固有肌层;十二指肠病变主要源自黏膜下层;贲门病变主要源自黏膜肌层、固有肌层;胃病变主要源自固有肌层、黏膜下层;食管病变主要类型为平滑肌瘤,贲门为间质瘤、平滑肌瘤,十二指肠主要为囊肿,胃病变主要类型为间质瘤、异位胰腺;各病种病变大小主要集中在3cm及以下;320例患者中接受内镜治疗128例(40.00%),其中行内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)56例(43.75%),内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER)4例(3.13%),内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)68例(53.13%);ESD组病灶分布主要为胃,EMR组和STER组均为食管,差异具有统计学意义($P < 0.05$);ESD组和STER组病变层次主要为固有肌层,EMR组病变层次主要为黏膜肌层,差异具有统计学意义($P < 0.05$);ESD组病变多为1-3 cm,EMR组主要集中在 < 1 cm,而STER组病变均为 < 1 cm,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组穿孔、出血等并发症发生率以及超声内镜判断病变层次与手术符合例数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论

超声内镜下SML较常见的是平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺, 病变多发生于胃, 尤其是胃窦; 病变起源层次多为固有肌层、黏膜肌层、黏膜下层, 各病变之间存在一定的差异, 病变大小主要集中在3cm及以下; EMR与ESD是SML治疗SML常用术式, 各术式适用于病变层次、病变大小有一定的差异。

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

关键词: 上消化道黏膜下病变; 超声内镜; 临床特征

核心提要: 本文立足于320例上消化道黏膜下病变(submucosal lesions, SML)患者临床资料, 通过对SML临床特征进行汇总分析, 总结SML临床特征, 探讨内镜治疗疗效, 分析内镜下不同治疗方式在SML患者中的应用安全性。

张艳, 张伟, 张莹. 超声内镜下上消化道黏膜下病变的临床特征及内镜下治疗效果观察. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 999-1006

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/999.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.999>

0 引言

上消化道黏膜下病变(submucosal lesions, SML)为临床常见的消化系统疾病, 以良性病变为主, 多为膨胀性生长, 部分为恶性病变及具有恶变倾向的肿瘤^[1,2]. 因SML无特异性临床表现, 普通内镜检查间质瘤、异位胰腺等病变类型有相似的表现, 仅可对病变外观观察, 难以判断病变性质; 常规活检无法获取病变组织, 仅能获取肿物表面的正常黏膜, 且容易引起穿孔、出血等并发症, 诊断难度较大^[3-6]. 超声内镜可准确定位患者各层次病变, 清晰显示病变性质、大小、与周围组织的关系等, 是临床检查SML的重要手段, 能为对其内镜下治疗提供指导, 使治疗风险降低^[7-8]. 本研究选择厦门大学附属翔安医院消化内科接诊的320例SML患者, 分析超声内镜下SML的临床特征及内镜下治疗效果. 现将研究结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2015-01/2017-02厦门大学附属翔安医院消化内科接诊的320例SML患者为研究对象, 其中男145例, 女175例; 年龄18-78岁, 平均年龄52.31岁±9.41岁。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: (1) 纳入标准. 行内镜或外科手术治疗; 经术后病理诊断确诊为SML; 凝血功能正常者; 认知功能与精神正常, 依从性好者; 年龄≥18周岁; (2) 排除标准: 因消化道肿瘤性外科手术或内镜治疗者; 临床资料

不完整者; 胃癌; 食管癌; 心、肾等重要器官严重不全者。

1.2.2 超声内镜检查: 使用EU-M2000的内镜超声系统, 采用Olympus UM-3R和UM-2R微型导管式超声探头对患者实施检查, 探头频率为20 MHz和12 MHz. 叮嘱患者术前禁食8 h, 并向其讲解检查方式、可能出现的风险以及术中相关注意事项. 检查时告知患者尽可能保持合适体位, 必要时可给予适量的654-2、安定等镇剂. 经胃镜活检道插入微超声探头, 以脱气水充盈法显示. 对入组患者以多倍图像放大进行观察, 选择有完整结构的图像实施分析诊断. 记录病变部位、大小、来源层次等。

1.2.3 手术方式: (1) 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR): 在病灶边缘将内镜注射针斜行刺入病灶中心, 将5-20 mL的1/10000肾上腺素生理盐水注入黏膜下层, 分离黏膜及其下层. 将隆起病灶以电圈套器套住, 套入部位以高出基底部黏膜2-4 mm最佳, 将息肉以高频电凝电切下. 用吸引器取出切除的病灶, 送至病理学检查; (2) 内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD): 用染色法确定病灶大小、性质和边缘, 用APC氩气刀探头于病变边缘3-5 cm位置做点状环形电凝标记. 在病灶边缘以针状刀环形切开, 分离肿瘤及其黏膜层, 使肿瘤下黏膜下层充分显示. 在病变及其周围黏膜下多点注射适量的无菌生理盐水, 以充分隆起病变, 剥离黏膜下层于病变下方, 在此过程中多次黏膜下注射, 确保分离病变黏膜及肌层. 将切除病灶送至病理检查; (3) 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunnel endoscopic resection, STER): 内镜下定位病灶位置后, 切口切点于病灶近口侧, 实施切除术, 并在该处黏膜下注射, 以隆起局部黏膜, 切开、分离黏膜组织, 在黏膜下层与肌层间创建一条纵行隧道, 并将黏膜组织分离至跨过病灶1-2 cm, 充分暴露病灶后, 沿着其周围将固有肌层分离, 切勿损伤病灶包膜的完整性, 剥离、取出病灶, 送至病理检查. 三种手术后观察创面是否有出血, 根据实际情况以电凝、热活检钳等处理. 告知患者术后绝对卧床休息, 禁食24-48 h, 给予抑酸、止血、补液、解痉等治疗。

统计学处理 采用SPSS 19.0统计学软件, 计数资料用例数(*n*)及百分率(%)表示, 组间比较采用卡方(χ^2)检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SML患者病变部位分布情况 320例患者中病变主要位于胃, 占53.75%(172/320), 其次为食管, 占39.69%(127/320), 十二指肠和贲门分别占4.38%(14/320)、2.19%(7/320)(图1)。

2.2 SML病种分布情况 SML病种主要为平滑肌瘤、间

质瘤、异位胰腺(图2)。

2.3 SML病变来源层次 食管病变主要源自黏膜肌层, 其次为固有肌层; 十二指肠病变主要源自黏膜下层; 贲门病变主要源自黏膜肌层、固有肌层; 胃病变主要源自固有肌层、黏膜下层(表1)。

2.4 SML各病变来源部位 食管病变主要类型为平滑肌瘤, 贲门为间质瘤、平滑肌瘤, 十二指肠主要为囊肿, 胃病变主要类型为间质瘤、异位胰腺(表2)。

2.5 SML各病变大小 各病种病变大小主要集中在3 cm及以下(表3)。

2.6 内镜下治疗情况 320例患者中接受内镜治疗128例(40.00%), 所有患者均成功开展手术, 效果满意。其中行EMR 56例(43.75%), STER 4例(3.13%), ESD 68例(53.13%)。ESD组病灶分布主要为胃, EMR组和STER组均为食管, 差异具有统计学意义($P<0.05$); ESD组和STER组病变层次主要为固有肌层, EMR组病变层次主要为黏膜肌层, 差异具有统计学意义($P<0.05$); ESD组病变多为1-3 cm, EMR组主要集中在<1 cm, 而STER组病变均为<1 cm, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 三组穿孔、出血等并发症发生率以及超声内镜判断病变层次与手术符合例数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

3 讨论

SML泛指来自黏膜下隆起型一类的消化道病变, 病变较小时一般无症状, 多在体检时被发现, 随着疾病进展, 可出现如烧心、反酸等部分不典型的消化道症状^[9,10]。常规胃镜能观察SML的黏膜表面情况、病变大小及部位, 但因SML表面覆盖消化道黏膜, 常规胃镜难以观察到病变的内在结构、血流情况、病变深度、周围淋巴结情况以及起源层次等, 无法进一步为诊断病变提供佐证^[11-13]。因黏膜下肿瘤内镜活检取材小、浅, 故无法获取病灶组织, MRI、CT等影像学检查难以准确诊断黏膜下隆起病变。

本研究中, 320例SML经超声内镜检查显示病变位于胃172例, 食管127例, 十二指肠和贲门各14例、7例; 病种主要为平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺; 食管病变主要源自黏膜肌层, 其次为固有肌层; 十二指肠病变主要源自黏膜下层; 贲门病变主要源自黏膜肌层、固有肌层; 胃病变主要源自固有肌层、黏膜下层, 提示超声内镜检查探查SML肿物病变部位、病种来源以及来源层次。食管病变主要类型为平滑肌瘤, 贲门为间质瘤、平滑肌瘤, 十二指肠主要为囊肿, 胃病变主要类型为间质瘤、异位胰腺; 各病种病变大小主要集中在3 cm及以下, 提示超声内镜能探查SMT各病变来源部位以及大小, 利于临床对病变做出诊断。超声内镜是在内镜顶端

安置超声探头, 可实施超声扫描, 并可经内镜对体腔内病灶直接观察, 而获取周围脏器的超声图像与管壁层次的组织学特征, 提高超声与内镜的诊断水平^[14-16]。因探头与病变距离较近, 图像分辨率较高, 能根据镜下黏膜病变表现特征为SML的大小、性质、位置进行初步判断, 为内镜下治疗方案的制定作指导, 尤其是超声内镜对恶性肿瘤的浸润深度和周围淋巴结转移情况有较为准确的判断, 对恶性肿瘤的可切除性、预后以及术前TNM分期判断起到重要的作用^[17-20]。

EMR、ESD、STER是治疗SML的常用手段。本研究中, 320例患者中接受内镜治疗128例, 其中行EMR 56例, STER 4例, ESD 68例。不同术式治疗患者病灶分布、病变层次、大小各有不同。EMR是在圈套器切除的基础上发展而来的内镜技术, 适用于直径<2 cm以下的病变。EMR与传统根治术相比优势在于经黏膜下注射, 可完全分离黏膜下固有肌层与病变, 经全层切除法, 将病变处组织完全切除, 创伤小且并发症发生率较低^[21-23]。但针对直径>2 cm且源自固有肌层、黏膜下层的SML, EMR无法将病灶彻底切除, 易残留病灶, 存在复发风险。ESD适用于黏膜下层、黏膜肌层及直径>2 cm的SML, 以及部分基底部较宽的病变, 切除范围更深、更大, 能获取的病理组织学资料完整^[24-26]。与EMR相比, 其具有操作时间长、手术费用高、并发症多等不足^[27,28]。STER是在病变上方5 cm位置建立黏膜下隧道, 使病变显露, 在内镜直视下将其剥离, 将隧道口以钛封闭, 适用于易并发穿孔和起源于固有肌层的病变, 且保护消化道黏膜的完整性, 即使有穿孔现象出现, 也能轻易快速闭合隧道口^[29,30]。三组穿孔、出血等并发症发生率以及超声内镜判断病变层次与手术符合例数比较无明显差异, 提示三种术式安全性及术前评估准确度均较高。

综上所述, 超声内镜下SML较常见的是平滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺, 病变多发生于胃, 尤其是胃窦; 病变起源层次多为固有肌层、黏膜肌层、黏膜下层, 各病变之间存在一定的差异, 病变大小主要集中在3 cm及以下; EMR与ESD是SML治疗SML常用术式, 各术式适用于病变层次、病变大小有一定的差异。

文章亮点

实验背景

上消化道黏膜下病变(submucosal lesions, SML)为临床常见的消化系统疾病, 且良性居多, 因SML无特异性临床表现, 普通内镜难以判断病变性质; 常规活检无法获取病变组织, 仅能获取肿物表面的正常黏膜, 且容易引起穿孔、出血等并发症, 而超声内镜可准确定位患者各

表 1 SML各病变来源层次, n (%)

病变部位	黏膜下层	黏膜肌层	固有肌层	外压性
贲门 ($n = 7$)	1 (14.29)	3 (42.86)	3 (42.86)	0
食管 ($n = 127$)	11 (8.66)	82 (64.57)	34 (26.77)	0
十二指肠 ($n = 14$)	12 (85.71)	0	2 (14.29)	0
胃 ($n = 172$)	64 (37.21)	9 (5.23)	89 (51.74)	10 (5.81)

表 2 SML各病变来源部位, n (%)

病种	贲门	食管	十二指肠	胃
间质瘤 ($n = 105$)	4 (3.81)	2 (1.90)	2 (1.90)	97 (92.38)
异位胰腺 ($n = 65$)	0	0	1 (1.54)	64 (98.46)
平滑肌瘤 ($n = 116$)	3 (2.59)	113 (97.41)	0	0
脂肪瘤 ($n = 6$)	0	1 (16.67)	4 (66.67)	1 (16.67)
静脉曲张 ($n = 4$)	0	4 (100.00)	0	0
囊肿 ($n = 14$)	0	6 (42.86)	7 (50.00)	1 (7.14)
外压性病变 ($n = 10$)	0	1 (10.00)	0	9 (90.00)

表 3 SML各病变大小分布情况, n (%)

病种	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm
间质瘤 ($n = 105$)	47 (44.76)	55 (52.38)	3 (2.86)
异位胰腺 ($n = 65$)	43 (81.54)	22 (33.85)	0
平滑肌瘤 ($n = 116$)	90 (77.59)	26 (22.41)	0
脂肪瘤 ($n = 6$)	5 (83.33)	1 (16.67)	0
静脉曲张 ($n = 4$)	3 (75.00)	0	1 (25.00)
囊肿 ($n = 14$)	13 (92.86)	1 (7.14)	0

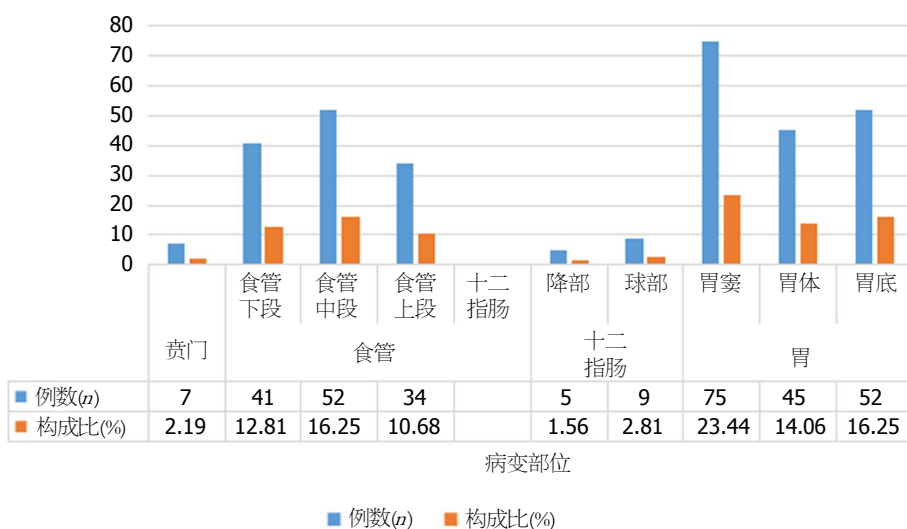


图 1 320例上消化道黏膜下病变患者病变部位分布情况.

表 4 不同治疗方式情况比较, *n* (%)

分类	ESD (<i>n</i> = 68)	EMR (<i>n</i> = 56)	STER (<i>n</i> = 4)	χ^2	<i>P</i> 值
病变层次					
固有肌层	26 (38.24)	3 (5.36)	4 (100.00)	55.259	0.000
黏膜下沉	20 (29.41)	2 (3.57)	0		
黏膜肌层	22 (32.35)	51 (91.07)	0		
病变大小 (cm)					
< 1	28 (41.18)	51 (91.07)	4 (100.00)	35.883	0.000
1-3	38 (55.88)	5	0		
> 3	2 (2.94)	0	0		
病变部位					
贲门	5 (7.35)	0	0	82.417	0.000
食管	14 (20.59)	56 (100.00)	4 (100.00)		
十二指肠	0	0	0		
胃	49 (72.06)	0	0		
并发症					
穿孔	6 (8.82)	0	0	5.554	0.062
出血	1 (1.47)	1 (1.79)	0	0.085	0.958
超声内镜判断病变层次与手术符合例数	65 (95.59)	51 (91.07)	4 (100.00)	1.345	0.511

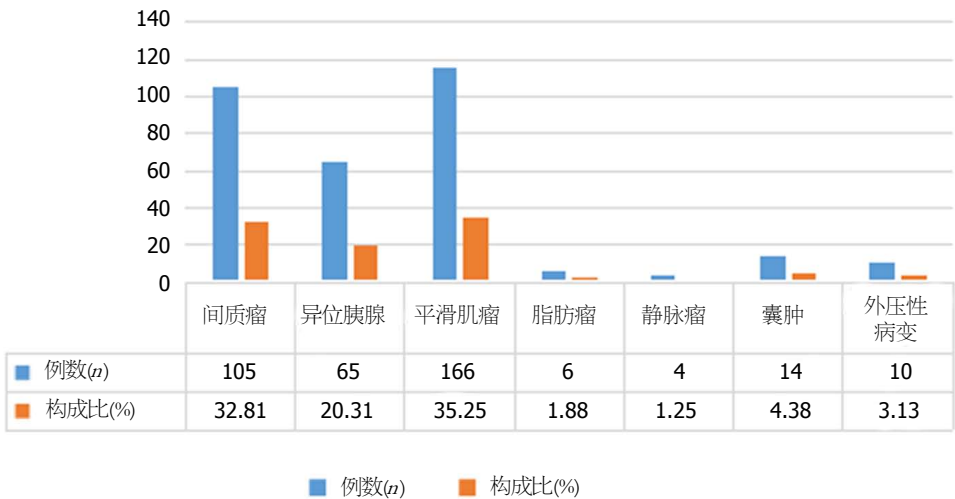


图 2 上消化道黏膜下病变病种分布情况.

层次病变, 清晰显示病变性质、大小、与周围组织的关系等, 是临床检查SML的重要手段, 通过分析超声内镜下SML的临床特征及内镜下治疗效果, 能够进一步提高SML治疗效果.

实验动机

本研究主要目的是为了提高SML的临床诊疗效果, 重点分析超声内镜下SML临床特征并分析内镜下治疗结果.

实验目标

通过统计分析, 发现SML在超声内镜下较常见的是平

滑肌瘤、间质瘤、异位胰腺, 病变多发生于胃, 尤其是胃窦; 病变起源层次多为固有肌层、黏膜肌层、黏膜下层, 各病变之间存在一定的差异, 病变大小主要集中在3 cm及以下; 内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)与内镜黏膜下层剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是SML治疗SML常用术式, 各术式适用于病变层次、病变大小有一定的差异. 这对于今后SML临床诊治有一定指导意义.

实验方法

本研究采取回顾性分析的方式, 在现有资料基础上, 最

大限度的将本研究结果进行全面统计分析, 避免了因前瞻性研究的结果、结论不确定性, 但也限制了研究的拓展性, 后期考虑结合回顾性分析结果设立前瞻性研究方案, 更进一步开展研究。

实验结果

本研究结果指明了SML的临床特征, 样本量较为充足, 对SML的诊断及内镜治疗均有参考价值。

实验结论

本研究主要是发现SML病变集中在胃部, 尤其是胃窦; 病变主要集中在3 cm及以下; EMR与ESD是SML治疗SML值得推荐且易开展的术式, 但各术式适用于病变层次、病变大小有一定差异。因此临床应完善早期诊断, 并基于此进一步选择合适术式进行治疗, 降低术后并发症。

展望前景

内镜治疗SML是未来的主要手段, 在微创设备未进一步更新发展之前, 内镜手术将是SML未来的主要治疗方式。

4 参考文献

- 王伟, 施新岗, 金震东, 李兆申. 上消化道黏膜下肿瘤内镜治疗的关键问题分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 764-768 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.11.002]
- 曹伟军, 赵有才, 张振玉, 陈震球, 张予蜀. 超声内镜对上消化道黏膜下病变的诊断应用价值. 中国医师杂志 2017; 19: 1888-1891 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2017.12.042]
- 丁艳乐, 丰义宽, 周新玲, 刘燕, 张玉英. 超声内镜对上消化道黏膜下肿瘤的诊断价值. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 1146-1149 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.10.020]
- 阿里木江·阿不都热合曼, 纪文静, 阿古再·热合曼. 超声内镜诊治上消化道黏膜下病变180例临床观察. 陕西医学杂志 2017; 46: 65-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2017.01.029]
- Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. Surg Endosc 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]
- 荣光宏, 刘芝兰, 马颖才, 杨永耿, 吉栋德, 许国彩, 蔡开琳, 王国斌. 819例上消化道黏膜下病变的超声内镜诊断分析. 中华消化内镜杂志 2017; 34: 437-438 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.06.014]
- 冉静, 李华, 李涛, 张耀仁, 杜伟. 超声内镜在上消化道黏膜下肿瘤诊断和鉴别诊断中的价值. 现代生物医学进展 2017; 17: 5917-5920 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.027]
- 杨宪武, 杨宏伟, 李红玉, 赵树巧, 刘春, 张晓博. 超声内镜下黏膜切除术在上消化道病变治疗中的应用观察. 临床误诊误治 2017; 30: 64-67 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2017.05.022]
- Liu Z, Ren G, Zhang X, Pan Y, Zhang L, Huang R, Guo X, Wu K. A case of endoscopic enucleation of a large upper GI submucosal tumor originating from the muscularis propria. Gastrointest Endosc 2014; 80: 333-334 [PMID: 25034841 DOI: 10.1016/j.gie.2014.05.301]
- Rustagi T, Aslanian HR. Endoscopic strangulation techniques for treatment of upper GI mucosal and submucosal lesions. Gastrointest Endosc 2015; 81: 1002 [PMID: 25028275 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.016]
- Mori H, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S, Masaki T. Open biopsy guided by endoscopic ultrasonography from a gastric submucosal tumor growing outside the stomach. J Gastrointest Liver Dis 2015; 24: 105-108 [PMID: 25822441 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.ssv]
- 李学彦, 郭道光, 邵晓东, 郭晓钟. 超声内镜检查在上消化道隆起性病变中应用价值. 临床军医杂志 2016; 44: 1190-1191 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.11.25]
- 张静, 黄凯莉, 丁士刚, 等. 超声内镜对上消化道黏膜下肿瘤的诊治价值. 中国微创外科杂志 2016; 16(05):385-389 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2016.05.001]
- 赵丽莎, 龙辉, 郝顺心. 超声胃镜对上消化道隆起性病变的诊治价值. 临床内科杂志 2017; 34: 606-607 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.09.008]
- 孙晔, 杨维忠. 上消化道黏膜下肿瘤的超声内镜诊断价值及内镜下治疗效果. 国际消化病杂志 2016; 36: 378-380 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.015]
- Ikehara H, Li Z, Watari J, Taki M, Ogawa T, Yamasaki T, Kondo T, Toyoshima F, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Matsuda I, Hirota S, Miwa H. Histological diagnosis of gastric submucosal tumors: A pilot study of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy vs mucosal cutting biopsy. World J Gastrointest Endosc 2015; 7: 1142-1149 [PMID: 26468338 DOI: 10.4253/wjge.v7.i14.1142]
- 刘涛, 杜平, 梁仲惠, 苏莉雅, 彭丽琼. 超声内镜对上消化道黏膜下病变的诊断及治疗价值. 中国医药导刊 2015; 17: 453-454
- 吴爱荣, 李锐, 史冬涛, 李岭, 张德庆, 王超, 严苏. 超声内镜对上消化道黏膜下肿瘤的诊治价值. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 1136-1138 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.11.017]
- 李国华, 翟英姬, 陈晓东, 杜国平. 上消化道隆起性病变的超声内镜表现——附464例分析. 新医学 2015; 46: 328-332 [DOI: 10.3969/g.issn.0253-9802.2015.05.013]
- 罗小玲, 周传文, 潘峰, 李倩君. 微探头超声内镜联合内镜黏膜下剥离术诊治上消化道黏膜下隆起性病变的研究. 现代中西医结合杂志 2015; 24: 2698-2700 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.24.030]
- 杨克利, 王拥军, 李鹏, 张澍田. 内镜下黏膜切除术在上消化道疾病诊断中的价值. 中国医刊 2016; 51: 89-91 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.01.023]
- 李清峰, 刘兆周, 丘文丹, 邱李华. 内镜黏膜切除术在诊治老年结肠直肠癌患者中的价值. 中华老年多器官疾病杂志 2017; 16: 925-928 [DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.215]
- 王保健, 顾文芬, 胡志卓, 薛林. 内镜下黏膜切除术与内镜黏膜下剥离术治疗消化道神经内分泌肿瘤的对比研究. 中国内镜杂志 2017; 23: 75-78 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.014]
- 胡晓, 李良平, 肖迅, 刘晓岗, 阳运超, 宋彦, 韩盛玺. 内镜下黏膜剥离术治疗上消化道早期癌及癌前病变的临床疗效. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 9-12 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.01.003]
- 方雅丽. 内镜黏膜剥离术、黏膜切除术及全层切除术治疗上消化道黏膜下肿瘤的疗效. 胃肠病学和肝病学杂志 2017; 26: 1150-1153 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.10.021]
- Nakamura M, Hirooka Y, Watanabe O, Yamamura T, Nagura A, Ando T, Goto H. Submucosal tumor in the small bowel resected by EMR at double-balloon endoscopy. Gastrointest Endosc 2015; 81: 1024-1025 [PMID: 25805471 DOI: 10.1016/j.gie.2014.11.024]
- 陈保银, 马竹芳, 刘畅. 上消化道黏膜下隆起性病变行微探头超声内镜联合内镜黏膜下剥离术的诊治研究. 现代消化及介入诊疗 2017; 22: 676-678 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2017.05.021]
- 王一卓, 李红, 张璇琪, 张宏博. 内镜黏膜下剥离术治疗上消化道黏膜下病变的疗效与并发症分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2015;

- 24: 519-521 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2015.05.008]
- 29 Wang XY, Xu MD, Yao LQ, Zhou PH, Pleskow D, Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Zhong YS. Submucosal tunneling endoscopic resection for submucosal tumors of the esophagogastric junction originating from the muscularis propria layer: a feasibility study (with videos). *Surg Endosc* 2014; 28: 1971-1977

- [PMID: 24515260 DOI: 10.1007/s00464-014-3420-2]
- 30 Liu H, Wei LL, Zhang YZ, Sha QM, Huang Y, Qin CY, Xu HW. Submucosal tunnelling endoscopic resection (STER) for the treatment of a case of huge esophageal tumor arising in the muscularis propria: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 15846-15851 [PMID: 26629086]

编辑: 马亚娟 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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

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

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

脑肠轴传输中的胃肠肽类激素

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

刘娅薇, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

谭周进, 教授, 主要从事中医药微生态学的研究.

基金项目: 湖南省教育厅项目, No. 13B082.

作者贡献分布: 本文综述由刘娅薇与惠华英共同完成, 谭周进负责审核.

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. tanzhjin@sohu.com
电话: 0731-85381154

收稿日期: 2019-05-10

修回日期: 2019-07-03

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-08-28

Gastrointestinal peptide hormones associated with brain-intestinal axis

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Ya-Wei Liu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hu'nan Province, China

Supported by: Hunan Education Department Project, No. 13B082.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hu'nan University of Chinese Medicine, 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hu'nan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2019-05-10

Revised: 2019-07-03

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-08-28

Abstract

The brain-intestinal axis is the interaction between biochemical signals of the digestive tract and the central nervous system, controls the two-way information exchange between the intestine and brain, and is composed of immune, vagus nerve, and neuroendocrine

pathways. Brain-gut peptide (BGP) is a small molecule polypeptide that regulates gastrointestinal function and participates in regulating gastrointestinal physiological activities in the brain-intestinal axis, and is involved in the pathogenesis of gastrointestinal diseases by regulating brain-intestinal interaction. As a molecular basis of BGP, gastrointestinal peptide hormones not only affect the functional movement of the gastrointestinal tract, but also regulate the metabolism, cardiovascular function, and even human behavior of the whole body through inflammatory reactions and immune responses. This article reviews the interaction between gastrointestinal peptide hormones and the brain-intestinal axis, with an aim to provide clues and ideas for the treatment of related diseases.

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

Key Words: Gastrointestinal peptide hormone; Brain-gut peptide; Brain-gut axis

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ. Gastrointestinal peptide hormones associated with brain-intestinal axis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 1007-1012

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1007.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.1007>

摘要

脑肠轴是消化道和中枢神经系统的生物化学信号, 控制着肠和脑之间的双向信息交流系统, 由免疫、迷走神经和神经内分泌途径构成. 脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)是脑肠轴中调节胃肠功能、参与调节胃肠生理活动一种小分子多肽, 在脑肠互动中调控胃肠道疾病发挥重要作用. 而胃肠肽类激素作为BGP的分子基础, 不仅作用于胃肠道功能运动, 还通过炎症反应、免疫反应等影响全身的代谢、心血管功能

甚至人类行为. 本文对胃肠肽类激素与脑肠轴之间的相互作用机制作一综述, 期望能对相关疾病治疗提供线索及思路.

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

关键词: 胃肠肽类激素; 脑肠肽; 脑肠轴

核心提要: 本文梳理了近年来关于胃肠肽类激素与中枢神经系统和肠道神经系统双向交互影响(脑肠轴)之间相关关系的研究. 并从疾病发生发展角度进一步分析了胃肠肽类激素在其中的作用及可能的治疗效果.

刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 脑肠轴传输中的胃肠肽类激素. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 1007-1012

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1007.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1007>

0 引言

从广义上说, 脑肠轴是连接感情中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统的双向交通枢纽. 脑肠肽(brain-gut peptide, BGP)在胃肠和神经系统中双重分布, 由多种具有神经递质和激素双重功能的小分子多肽影响脑肠轴各个环节的交互作用. 目前已发现的BGP有60多种^[1], BGP在脑肠轴中介导细胞间信息传递, 发挥激素和局部递质效应, 起到搭建连接桥梁和调控功能的作用, 亦可直接作用于胃肠道感觉神经末梢或平滑肌细胞的相应受体而调节胃肠道功能^[2]. BGP主要分为胃肠肽类激素、胃肠神经肽、神经肽3类^[1]. 其中胃肠肽类激素可分为兴奋型和抑制型两类, 这些递质相互作用、相互影响, 共同发挥调节作用. 近年来, 胃肠肽类激素的基础研究向临床应用的转化取得了前所未有的进展, 在对胃肠肽类激素与疾病发病及预后的基础研究中, 或许调节胃肠肽类激素能成为新型的辅助治疗方法. 本文综述了近年来胃肠肽类激素的检测方法、分布位置、合成途径以及对脑肠轴的作用过程和保护机制. 本文从胃肠肽类激素的检测方法、分布位置、合成途径及作用机制来阐明其水平变化对脑肠轴的影响(图1).

1 兴奋型胃肠肽类激素

1.1 胃动素 胃动素(motilin, MTL)是由近端小肠Mo细胞分泌的胃肠道肽类激素, 主要分布在十二指肠和上端空肠, 同时也存在于大脑、外周神经和肠壁内神经等神经系统中^[3]. 研究表明^[4]脑梗死急性期中脑组织水肿及颅内压增高, 引起丘脑下部自主神经功能紊乱, 十二指肠酸化均可刺激MTL分泌. MTL的动态变化说明了胃肠

损伤与脑梗死神经中枢的变化有密切相关性. 研究指出MTL水平降低下降会导致胃收缩减弱或消化间期肌电活动III相收缩缺乏, MTL通过影响消化间期复合肌电活动III相, 升高胃肠道平滑肌细胞内Ca²⁺浓度, 加强胃平滑肌收缩, 促进小肠蠕动, 缩短内容物在小肠的传送时间, 调节胃肠道运动及水电解质转运^[5]. MTL受体能够诱导血管平滑肌收缩, 在胃黏膜上的平滑肌细胞和神经细胞内存在直接发生的相互作用^[6]. 该物质可以用放射免疫分析法^[1]检测.

1.2 胃泌素 胃泌素(gastrin, GAS)是由十二指肠、胃窦及空肠黏膜中的1/3的G细胞分泌的胃肠道多肽激素, 同时也存在于中枢神经系统的下丘脑和延髓迷走神经背核^[7]. GAS是目前唯一均能在中枢神经系统、肠神经系统和外周神经3个水平上兴奋胃肠道运动的BGP. GAS是公认与胃溃疡发病有密切关系的指标. GAS可直接刺激壁细胞或通过产生组胺作用于壁细胞增加胃酸的分泌, 促进胃肠黏膜细胞生长并能营养胃黏膜和壁细胞, 促进胃肠运动与收缩, 增加应激性溃疡的发生发展^[8]. 近年研究表明^[9]脑梗塞后的脑组织破坏及颅内压增高, 使迷走神经高度兴奋, 过度释放乙酰胆碱及GAS释放肽, 从而引起GAS分泌增加. 此外GAS参与胃黏膜炎症反应, 刺激正常黏膜组织的生长修复, 促进细胞因子和炎症介质的表达、释放^[10]; GAS亦可与胃窦平滑肌细胞的受体相结合, 使胃窦和幽门括约肌进行舒缩活动. 该物质可以用放射免疫法^[10]检测.

1.3 P物质 P物质(substance P, SP)是最早发现的神经肽, 以十二指肠和结肠含量丰富. 在消化系统中SP主要以D细胞旁分泌的形式产生, 是维持胃肠激素环境稳定的重要BGP^[11]. SP可直接作用于平滑肌纤维, 激活胃肠道胆碱能神经元、增强乙酰胆碱效应, 促进食管下括约肌及胃肠平滑肌收缩. 最近研究表明SP可以通过激活肌内神经节非胆碱能传递而增强其收缩效能^[12]. SP可以通过下调炎症因子来减轻肠损伤、恢复隐窝结构, 保持肠屏障完整^[13]. 研究发现^[14]在肠道低度炎症状态下, 肥大细胞(mast cell, MC)易被活化, 产生类胰蛋白酶等物质刺激兴奋性递质SP等相关神经肽的释放, 导致内脏高敏感性症状出现. SP作为内脏感觉神经递质可启动活化和致敏机制的级联效应, 并向中枢神经系统传递伤害性疼痛信息. 该物质可用免疫组织化学方法^[14]检测.

1.4 5-羟色胺 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种参与中枢神经系统和胃肠道活动的神经递质^[15]. 肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC)摄取色氨酸后, 先在羟化酶的催化下生成5-羟色氨酸, 然后通过5-羟色氨酸脱羧酶作用形成5-HT储存于囊泡内^[16]. 在双向的脑-肠相

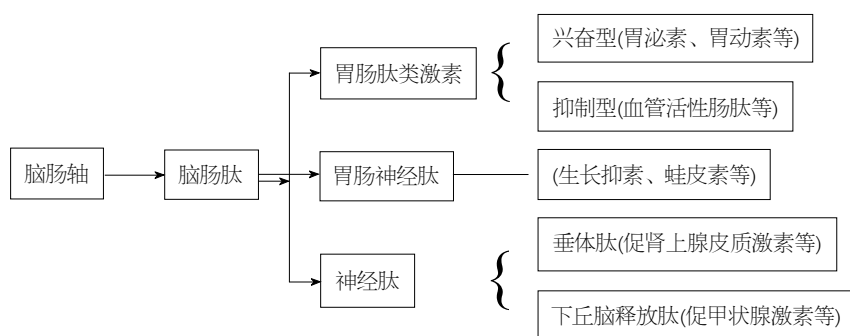


图1 脑肠轴中相关肽类物质。

相互作用中, 5-HT为其重要的神经递质和信号分子. 5-HT对肠道功能的具体调节作用方式有以下3种: (1) 5-HT通过5-HT_{2B}受体直接作用于肠道黏膜上皮细胞或平滑肌细胞调节结肠的分泌及运动^[17]; (2) 5-HT₁、5-HT₇受体可通过作用于中间神经元及内源性传入神经元, 参与并调节肠道的分泌、蠕动反射^[18]; (3) 通过作用于外源性传入神经元上的5-HT₃、5-HT₄受体, 增加细胞内Ca²⁺的浓度, 调节中枢神经和外周神经元的兴奋性, 导致内脏高敏感性和腹部不适等胃肠道功能异常, 从而将不适感觉信号传入中枢神经系统^[16]. 该物质可以用免疫组化法检测^[19](表1).

2 抑制型胃肠肽类激素

2.1 胆囊收缩素 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是一种由小肠黏膜I细胞分泌产生的激素, 通过多种分泌作用于消化系统、中枢及外周神经系统的BGP, CCK是通过肽CCK基因的翻译后修饰产生的, 由三肽酶II在胃的酶灭活^[20]. CCK在胃肠道中主要通过作用于幽门及胃平滑肌上CCK-A受体, 使胃排空延缓、抑制食欲及摄食减少出现肠胃运动障碍; 在中枢调节方面, 通过迷走反射以及中枢边缘系统舒张近端胃、提高幽门括约肌张力^[21]. 介导CCK抑制摄食活动的主要途径是迷走传入神经途径^[22], CCK可通过组织液的扩散作用进入机体微循环; 另一部分则与迷走神经传入末梢的CCK_{1R}受体结合后, 影响了后脑中神经元产生饱感信号^[23]. 该物质可以用ELISA分析^[24]检测.

2.2 血管活性肠肽 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一个由28个氨基酸残基构成的多肽, 由中枢神经系统和胰岛D1细胞分泌, 副交感神经节后纤维和免疫细胞所释放, 广泛分布于中枢及外周神经系统, 以黏膜下层为最多^[25]. 研究发现VIP神经元可以直接激活上皮隐窝细胞调节肠道离子和液体, 维持上皮屏障稳态^[26]. Conlin等^[27]研究发现VIP可以改善由柠檬酸杆菌引起的结肠炎所导致的肠屏障损伤, 并诱导细胞旁通

透性增加, 进一步维持肠屏障完整性. VIP有引起消化道环形肌松弛的独特能力, 能促进NO合成而引起环形肌舒张, 而NO则能使易于VIP释放, 与一氧化氮合酶共存于肌间神经丛及黏膜下神经丛^[28]. 另外有研究^[29]表明VIP对肠神经丛具有抗应激和稳定作用, VIP含量降低易发生肠道蠕动着收缩, 同时减小对肠道动力抑制作用, 使肠神经应激性增强. 该物质可用免疫组织化学方法^[30]检测.

2.3 酪神经肽 酪神经肽(neuropeptide Y, NPY)是一种含有36个氨基酸残基的BGP. 消化系统中NPY主要分布于胃、食管下和肛门内外括约肌及支配小肠肠系膜的神纤维中^[31]. 下丘脑中的NPY来源于弓状核中含有NPY的纤维束, 可参与调节下丘脑激素的释放, 下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素, 使得这两个神经肽系统之间可实现交流^[32]. 研究^[33]认为NPY通过G蛋白相关膜受体与配体结合发挥作用, NPY与Y₁或Y₅受体结合后产生的信号抑制交感神经兴奋, 此外NPY与肠黏膜下神经节中的周围性胆碱乙酰转移酶相结合发挥作用能抑制胃的收缩和排空, 舒张小肠及结肠平滑肌, 抑制结肠的动力^[34]. 该物质可以用放射免疫法^[10]检测.

2.4 生长抑素 生长抑素(somatostatin, SS)是一个由14个氨基酸残基构成的短肽, 在胃肠道主要分布在胃窦和十二指肠及小肠和结肠. SS在消化系统主要由D细胞分泌^[11]. SS与体内多种神经递质共存: SS通过调节G细胞的分泌, 抑制CCK、MOT等胃肠激素的分泌和释放, 对胃肠道进行直接和间接调节作用^[35]. 研究发现SS在通过诱导或抑制炎症因子调节肠上皮细胞的黏膜炎症反应. 亦有研究证明^[36]SS通过抑制猕猴回肠上皮细胞分泌IFN- γ 间接阻止肥大细胞脱颗粒, 减少毛细血管通透性, 降低肠黏膜水肿, 维持结肠上皮细胞完整性改善肠缺血再灌注引起的全身炎症反应. 同时SS能够全面增强谷胱甘肽过氧化物酶系统的功能, 以维持黏膜内非蛋白结合巯基含量, 从而加强胃黏膜对氧自由基及其引起的脂质过氧化产物的清除能力, 以实现其胃黏膜保护

表 1 胃肠肽类激素信息表

	名称	分布位置	功能作用	检测方法
兴奋型胃肠肽类激素	MTL	十二指肠和上端空肠, 大脑、外周神经和肠壁内神经等神经系统	促进和影响胃肠运动及胃肠道对水、电解质的运输	放射免疫法
	GAS	十二指肠、胃窦及空肠黏膜中的1/3的G细胞	刺激胃窦与肠运动, 延缓胃排空	放射免疫法
	SP	十二指肠和结肠, 以D细胞旁分泌的形式产生	传递痛觉信息, 向脑内痛觉中枢传递痛觉信息	免疫组化法
	5-HT	约90%合成和分布于肠嗜铬细胞	参与神经系统和胃肠道活动	免疫组化法
	CCK	小肠黏膜i细胞分泌产生	刺激胃酸分泌, 抑制吸收	ELISA法
	VIP	神经系统, 以黏膜下层为最多	舒张肠道平滑肌	免疫组化法
抑制型胃肠肽类激素	NPY	胃、食管下和肛门内外括约肌及支配小肠肠系膜的神经纤维中	抑制胃的收缩和排空, 舒张肠道平滑肌, 抑制结肠动力	放射免疫法
	SS	胃窦和十二指肠及小肠和结肠	保护胃黏膜, 减少毛细血管通透性, 降低肠黏膜水肿	放射免疫法
	CGRP	广泛分布于中枢及外周神经系统, 主要分布于内脏感觉神经中	降低内脏的敏感性, 抑制胃酸分泌及胃肠运动	放射免疫法

MTL: 胃动素; GAS: 胃泌素; SP: P物质; 5-HT: 5-羟色胺; CCK: 胆囊收缩素; VIP: 血管活性肠肽; NPY: 酪神经肽; SS: 生长抑素; CGRP: 降钙素基因相关肽。

作用. 该物质可以用放射免疫法测定^[37]检测。

2.5 降钙素基因相关肽 降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是由37个氨基酸组成的促炎症性感觉性神经肽, 广泛分布于中枢及外周神经系统, 其中主要分布于内脏感觉神经. 肠道中的CGRP主要有2种来源途径^[38]: 一种为黏膜下血管壁的脊髓传入神经, 另一种为肠壁其他各层的壁内神经. CGRP发挥生物学效应的机制是通过与其相互关联的受体相互作用而产生的, CGRP受体主要存在血管内膜和中膜中由降钙素受体样受体、受体活性修饰蛋白质和受体组分蛋白质三部分组成^[39], CGRP与其相关的受体结合后, 腺苷酸环化酶被激活, 升高细胞内环磷酸腺苷水平, 进而促使细胞膜上的腺嘌呤核苷三磷酸敏感的钾离子通道被激活, 促使细胞膜发生超极化反应, 从而使电压依赖性钙离子通道关闭, 使细胞内Ca²⁺浓度降低, 从而发挥其效应^[40]; 其次在痛觉的产生与传递过程中, CGRP作为神经调节介质在内脏疼痛调节中起重要作用, 可以通过调节脊髓初级传入神经元NK1R1表达, 降低血浆CGRP的水平, 减弱背角神经元兴奋性, 提高内脏的痛阈^[41], 降低内脏的敏感性, 也可以抑制胃酸分泌及胃肠运动^[42]; 最后CGRP在扩张血管、抑制细胞过度增殖等方面的作用是通过刺激内皮细胞增加一氧化氮等舒血管因子的释放来实现的^[43]. 该物质可以用放射免疫法测定检测^[37]。

3 结论

综上所述, 近年来研究发现通过脑-肠轴进行沟通并调节肠道功能及大脑的发育和改变宿主的行为, 也重新阐释

了众多疾病尤其是代谢性疾病和精神异常性疾病的发生机制, 也为治疗及研究提供了新的方向. BGP分子胃肠肽类激素在参与脑肠轴功能中发挥着重要的生理功能, 通过自身调节与多种受体作用, 参与了胃肠道功能的调控和中枢系统的传导. 但关于BGP在脑肠轴中发挥作用的具体调节机制尚需要进一步深入研究及完善, 这将为临床预防、治疗及新药物的研发提供理论依据。

4 参考文献

1 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23: 570-576 [DOI: 10.11569/wjcd.v23.i4.570]

2 关兴芳, 段志军. 脑肠肽对肠屏障损伤的保护作用和机制. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2805-2812 [DOI: 10.11569/wjcd.v25.i31.2805]

3 Sanger GJ, Wang Y, Hobson A, Broad J. Motilin: towards a new understanding of the gastrointestinal neuropharmacology and therapeutic use of motilin receptor agonists. Br J Pharmacol 2013; 170: 1323-1332 [PMID: 23189978 DOI: 10.1111/bph.12075]

4 安朋朋, 史蕊, 唐明, 李芳, 张焕华. 脑梗死大鼠急性期胃动素的动态变化. 中国老年学杂志 2016; 36: 2582-2583 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.11.007]

5 Asano H, Tomita T, Nakamura K, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Fukushima K, Hirota S, Watari J, Miwa H. Prevalence of Gastric Motility Disorders in Patients with Functional Dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil 2017; 23: 392-399 [PMID: 28423481 DOI: 10.5056/jnm.16173]

6 饶珈琦, 布小玲, 陈浩, 沙卫红. 功能性消化不良患者外周胃动素、神经肽Y和瘦素水平研究. 胃肠病学 2015; 20: 486-488 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.08.008]

7 马佳佳, 闫亚南, 关翰宇. 针刺对应激性胃溃疡模型大鼠血清和下丘脑中GAS、SS和MT表达的影响. 环球中医药 2018; 11: 486-491

8 Lee KJ, Cha DY, Cheon SJ, Yeo M, Cho SW. Plasma ghrelin

- levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia. *Digestion* 2009; 80: 58-63 [PMID: 19494492 DOI: 10.1159/000215389]
- 9 唐明, 杨秀丽, 安朋朋, 李玲玲, 孙莉莉, 周景想. 枳实对脑梗塞急性期大鼠胃动素、胃泌素的调节作用. *中国中医药科技* 2015; 22: 39-40
 - 10 滕金艳, 李志刚, 白妍, 赛音朝克图. 不同电针对抑郁模型大鼠结肠黏膜脑肠肽GAS、NPY、CGRP含量的影响. *世界中西医结合杂志* 2013; 8: 226-229 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-6613.2013.03.005]
 - 11 刘红玉, 李志婷. 功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态与胃窦黏膜GAS及SS表达的关系. *山东医药* 2016; 56: 57-58 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.18.020]
 - 12 Welgan P, Meshkinpour H, Hoehler F. The effect of stress on colon motor and electrical activity in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 1985; 47: 139-149 [PMID: 4048360 DOI: 10.1097/00006842-198503000-00005]
 - 13 Hong HS, Hwang DY, Park JH, Kim S, Seo EJ, Son Y. Substance-P alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal damage by suppressing inflammation through enrichment of M2 macrophages and regulatory T cells. *Cytokine* 2017; 90: 21-30 [PMID: 27750083 DOI: 10.1016/j.cyt.2016.10.002]
 - 14 裴丽霞, 张伟, 宋亚芳, 耿昊, 陈璐, 吴晓亮, 周俊灵, 孙建华. 电针“天枢”穴对感染后肠易激综合征内脏高敏感模型大鼠结肠肥大细胞活化和P物质的影响. *针刺研究* 2018; 43: 419-423 [DOI: 10.13702/j.1000-0607.180211]
 - 15 汤伯宗, 李熠萌, 丛军, 林江. 痛泻要方对RIN-m细胞TRPA1表达及5-HT分泌的影响. *中华中医药杂志* 2017; 3: 1283-1286
 - 16 Yu FY, Huang SG, Zhang HY, Ye H, Chi HG, Zou Y, Lv RX, Zheng XB. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3451-3459 [PMID: 27022227 DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3451]
 - 17 Okamoto T, Barton MJ, Hennig GW, Birch GC, Grainger N, Corrigan RD, Koh SD, Sanders KM, Smith TK. Extensive projections of myenteric serotonergic neurons suggest they comprise the central processing unit in the colon. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 556-570 [PMID: 24460867 DOI: 10.1111/nmo.12302]
 - 18 杨晨玉, 韩亚楠, 王子旭. 5-HT转运体/受体在肠道疾病发生中的作用研究进展. *神经解剖学杂志* 2014; 30: 720-724 [DOI: 10.11670/1000-7547.201406020]
 - 19 陈富丽, 窦志芳. 痛泻要方治疗肠易激综合征肝郁脾虚证5-羟色胺作用机制研究. *世界中西医结合杂志* 2017; 12: 1686-1690 [DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.171214]
 - 20 张洪领, 杨春敏. 功能性消化不良的脑肠轴机制研究进展. *实用医学杂志* 2010; 26: 3265-3266 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.17.086]
 - 21 Rehfeld JF. Cholecystokinin-From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 47 [PMID: 28450850 DOI: 10.3389/fendo.2017.00047]
 - 22 Mirza KB, Alenda A, Eftekhar A, Grossman N, Nikolic K, Bloom SR, Toumazou C. Influence of Cholecystokinin-8 on Compound Nerve Action Potentials from Ventral Gastric Vagus in Rats. *Int J Neural Syst* 2018; 28: 1850006 [PMID: 29631504 DOI: 10.1142/S0129065718500065]
 - 23 王鑫, 陈京, 白波. 胆囊收缩素及受体调节食欲研究进展. *济宁医学院学报* 2015; 4: 278-280 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2015.04.015]
 - 24 薛亚楠, 曲怡, 王建波. 针刺“足三里”穴对脾气虚模型大鼠下丘脑及小肠组织CCK、CCK-AR表达的影响. *针灸临床杂志* 2017; 33: 46-49 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2017.01.014]
 - 25 Bell LA, Bell KA, McQuiston AR. Activation of muscarinic receptors by ACh release in hippocampal CA1 depolarizes VIP but has varying effects on parvalbumin-expressing basket cells. *J Physiol* 2015; 593: 197-215 [PMID: 25556796 DOI: 10.1113/jphysiol.2014.277814]
 - 26 Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M, Ström M, Salvo-Romero E, Vicario M, Mayer EA, Keita ÅV. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 948-960.e3 [PMID: 28711627 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.051]
 - 27 Conlin VS, Wu X, Nguyen C, Dai C, Vallance BA, Buchan AM, Boyer L, Jacobson K. Vasoactive intestinal peptide ameliorates intestinal barrier disruption associated with *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G735-G750 [PMID: 19661153 DOI: 10.1152/ajpgi.90551.2008]
 - 28 Vicario M, Alonso C, Guilarte M, Serra J, Martínez C, González-Castro AM, Lobo B, Antolín M, Andreu AL, García-Arumí E, Casellas M, Saperas E, Malagelada JR, Azpiroz F, Santos J. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 65-77 [PMID: 21641728 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.05.005]
 - 29 Askar B, Ibrahim H, Barrow P, Foster N. Vasoactive intestinal peptide (VIP) differentially affects inflammatory immune responses in human monocytes infected with viable *Salmonella* or stimulated with LPS. *Peptides* 2015; 71: 188-195 [PMID: 26206287 DOI: 10.1016/j.peptides.2015.06.009]
 - 30 李林, 茹立强. 大鼠肠道内ACh能、SP、VIP-肽能和NO能神经的分布模式及相互关系. *华中科技大学学报(医学版)* 2009; 38: 575-580 [DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2009.05.003]
 - 31 马庆宇. 肝郁脾虚证大鼠下丘脑nesfatin-1-POMC/OT网络的变化及逍遥散的调节作用. *北京中医药大学*, 2017
 - 32 Aveleira CA, Botelho M, Cavadas C. NPY/neuropeptide Y enhances autophagy in the hypothalamus: a mechanism to delay aging? *Autophagy* 2015; 11: 1431-1433 [PMID: 26086271 DOI: 10.1080/15548627.2015.1062202]
 - 33 Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274 [PMID: 22979996 DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005]
 - 34 Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, Kou ST, Liu HR. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1644-1651 [PMID: 17999187 DOI: 10.1007/s10620-007-0062-4]
 - 35 陈淮军. 生长抑素治疗非静脉曲张性上消化道大出血疗效观察. *中国医药* 2011; 6: 1504-1505 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2011.12.029]
 - 36 刘苓, 谭庆华, 胡兵. 生长抑素对猕猴肠缺血再灌注后回肠黏膜IFN- γ 的影响. *现代免疫学* 2007; 27: 120-124 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-2478.2007.02.007]
 - 37 于林, 吴升伟, 禚正正, 伍远菲, 徐琰, 丁国安, 吴宝峰, 郭建雄. 加味逍遥散对胃肠功能失调的抑郁大鼠脑肠肽SS、GAS表达的影响. *时珍国医国药* 2017; 28: 1290-1292
 - 38 代巧妹, 梁慧, 尚艳琦, 颜培宇, 王美娇, 于晓红, 刘澜澜. 针刺对降钙素基因相关肽的影响研究进展. *河北中医* 2018; 40: 1582-1585 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.10.033]
 - 39 孙飞, 秦旭平. 降钙素基因相关肽(CGRP)受体. *生命的化学* 2009; 29: 731-734
 - 40 Zeng SY, Yang L, Hong CL, Lu HQ, Yan QJ, Chen Y, Qin XP. Evidence That ADAM17 Mediates the Protective Action of CGRP against Angiotensin II-Induced Inflammation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 2109352 [PMID: 30046277 DOI: 10.1155/2018/2109352]
 - 41 Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review.

J Headache Pain 2017; 18: 34 [PMID: 28303458 DOI: 10.1186/s10194-017-0741-2]

- 42 陈阳. 腹泻型肠易激综合征重叠胃食管反流病中医证与脑肠肽相关性研究. 扬州: 扬州大学 2017
- 43 Yamawaki K, Zamami Y, Kawasaki H, Takatori S. Effects

of endogenous nitric oxide on adrenergic nerve-mediated vasoconstriction and calcitonin gene-related peptide-containing nerve-mediated vasodilation in pithed rats. *Eur J Pharmacol* 2017; 802: 69-75 [PMID: 28246028 DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.02.041]

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*)》.

肠神经胶质细胞对肠上皮屏障的调节与功能紊乱疾病

狄治杉, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 李利生, 徐敬东

狄治杉, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 徐敬东, 北京市首都医科大学基础医学与病理生理学系 北京市 100069

李利生, 北京市首都医科大学基础医学院机能学实验中心 北京市 100069

狄治杉, 本科, 研究方向为消化生理学及临床医学.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81274173, 81673671 和 81270443; 首都医科大学创新基金, Nos. XSKY2018008和CXZDS2018011.

作者贡献分布: 本文综述由狄治杉、李利生及徐敬东完成; 图片由狄治杉与徐敬东绘制; 杨泽俊、王菲菲及朱敏佳负责部分文献搜集与整理; 徐敬东审核.

通讯作者: 徐敬东, 副教授, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条10号, 北京市首都医科大学基础医学与病理生理学系. xu_jdd@ccmu.edu.cn

收稿日期: 2019-05-08

修回日期: 2019-07-11

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-08-28

Regulation of intestinal epithelial barrier by and dysfunction of intestinal glial cells

Zhi-Shan Di, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Li-Sheng Li, Jing-Dong Xu

Zhi-Shan Di, Ze-Jun Yang, Min-Jia Zhu, Fei-Fei Wang, Jing-Dong Xu, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Li-Sheng Li, School of Basic Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81673671, No. 81270443, and No. 81274173; Innovation Fund of Capital Medical University, No. XSKY2018008 and No. CXZDS2018011.

Corresponding author: Jing-Dong Xu, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Capital Medical University, 10 Xitoutou, Youanmen, Fengtai District, Beijing 100069, China. xu_jdd@ccmu.edu.cn

Received: 2019-05-08

Revised: 2019-07-11

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-08-28

Abstract

The enteric glia is an important component of the enteric nervous system and forms a broad network in the mucosa of the gastrointestinal tract. Enteric glial cells (EGC) are located in all layers of the intestinal wall and respond to neurotransmitters and neuromodulators through signal transduction pathways. The enteric nervous system interacts with resident glial cells in the gut, and there is increasing evidence that EGC are involved in the regulation of epithelial function. Epithelial cells have important absorption and secretion functions and are also involved in the formation of intestinal epithelial barrier. Studies have found that the enteric glia is not only involved in the regulation of gastrointestinal motility and epithelial barrier function, but also in the formation of cellular molecular bridges between intestinal neurons, enteroendocrine cells, immune cells, and epithelial cells. This article reviews the recent progress in the understanding of the role of EGC in the intestinal barrier and defense functions.

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

Key Words: Enteric glial cells; Intestinal epithelial barrier; Dysfunction; Gastrointestinal disease

Di ZS, Yang ZJ, Zhu MJ, Wang FF, Li LS, Xu JD. Regulation of intestinal epithelial barrier by and dysfunction of intestinal glial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 1013-1021

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1013.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.1013>

摘要

肠神经胶质是肠神经系统的重要组成部分, 其在胃肠道的黏膜中共同组成完整的神经调节体系. 肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)分布于肠壁的全层, 并通过多条信号转导途径参与到了神经递质和神经调质对肠道功能的调节中. 肠神经系统与肠道中的固有神经胶质细胞相互作用, 参与上皮功能的调节. 上皮细胞具有吸收和分泌的重要功能, 同时参与到了肠道的屏障中. 研究表明肠神经胶质不仅参与调控胃肠道的运动和上皮屏障功能, 还参与形成肠神经元、肠内分泌细胞、免疫细胞和上皮细胞之间的细胞分子桥. 本文主要对EGCs在肠道屏障和防御功能中的作用进展加以综述.

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

关键词: 肠神经胶质细胞; 肠上皮屏障; 肠上皮细胞; 功能紊乱; 肠道疾病

核心提要: 胶质细胞广泛分布于整个消化道, 具有神经营养支持和神经免疫的属性, 在消化系统疾病以及非消化系统疾病中发挥不可或缺的作用. 特别是近年来发现胶质细胞在免疫调控中的作用, 成为目前消化领域备受关注的治疗靶点.

狄治彬, 杨泽俊, 朱敏佳, 王菲菲, 李利生, 徐敬东. 肠神经胶质细胞对肠上皮屏障的调节与功能紊乱疾病. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 1013-1021
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1013.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1013>

0 引言

肠神经胶质细胞(enteric glial cells, EGCs)作为肠神经系统的重要组成部分, 可将肠神经系统的各种组分粘合在一起, 在人体扮演了重要的粘合剂角色. 除此之外, EGC还具有调节肠道稳态、参与神经保护等作用, 是肠道生理功能和炎症反应的复杂相互关系中的积极参与者. EGC可以调节肠上皮屏障(intestinal epithelial barrier, IEB)的完整性, 在此过程中可作为抗原呈递细胞影响肠上皮细胞的增殖与分化. 因此, EGC在维持IEB的完整性、保持肠道微生物生态平衡和调节肠道稳态中发挥了不可替代的作用. 最近, 大量的研究表明EGCs的改变可能在肠道疾病的引发中有重要的作用. 因此, 本综述的重点将放在基础, 转化和/或临床研究支持的新兴概念上, 探讨EGCs在通讯、肠道微环境中其他细胞的相互调节以及感染和炎症中的作用. 另外在临床上, EGCs正在成为神经胃肠病学的新领域和潜在的治疗靶点.

1 EGCs

“神经胶质”源于希腊语, 意为肠道神经系统的粘合剂. 多年来, EGCs被认为主要提供结构支持. 然而, 作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的星形胶质细胞的EGC可以在肠神经系统和胃肠功能的稳态调节中的作用不可小觑.

EGCs最早是从肠壁中发现, 但是由于研究手段的限制, 直到1971年真正开启了神经胶质的研究时代^[1]. 直到20世纪70年代电子显微镜的发现, 科学家才观察到了EGCs与中枢系统的星形胶质细胞在形态学中的相似性. 在1971年将肠壁内的神经胶质细胞, 描述这种多分支, 单细胞周围没有基底膜而在整个神经节周围观察到基底膜的细胞, 确定为一种单独的细胞类型. 此后越来越多的证据表明, 肠神经系统的EGCs与CNS中的星形胶质细胞相对应. 从分子学角度看, 成熟的EGCs能表达与星形胶质细胞相似的分子标记物如: 胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白(vimentin)^[1,2]、连接蛋白-43(connexin, Cx)^[3]和S100β^[1].

目前发现有两种主要的EGCs群, 一种位于神经节内, 称为神经节内神经胶质细胞. 其功能有: 释放生物活性分子、为神经元提供神经递质前体、螯合和降解胞外神经活性分子和接收神经递质等功能; 另一种分布于在黏膜上皮细胞下方, 与黏膜紧密连接, 广泛分布, 称为黏膜胶质细胞. 其影响着上皮细胞的分化、支持粘附、迁移、增殖等功能^[4](图1). Van等^[5]人通过将EGC和肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)共培养24 h后, 发现与单独培养的IEC相比, 在用EGC培养的IEC中, IEC的116个基因表达发生变化, 其中70个发生上调, 46个发生下调. 通过使用ingenuity pathway analysis对其中116个鉴定的基因进行功能分析, 发现EGC诱导了有利于细胞-细胞、细胞-基质粘附以及细胞分化的基因表达. 并且此实验用基因芯片证明EGC诱导了IEC的细胞粘附、分化和运动加强, 这有利于促进细胞修复和减少细胞增殖的效果.

2 IEB

IEB由排列在胃肠道上的单层柱状上皮细胞组成. 它的机械屏障作用的功能完整性受到多种因素调节, 其中受微生物调节的报道比较多, 而EGCs在其中的作用报道比较少. 有研究表明在小鼠模型中, 敲除神经胶质可以诱导炎症和肠紊乱, 这可能与IEB有关. 由此可见正常EGC功能可能是缓解炎症的有效策略.

2.1 IEB的生理学结构 IEB由单层IEC组成, 受上皮细胞与肠神经和免疫系统之间的多向相互作用调节. 当这些

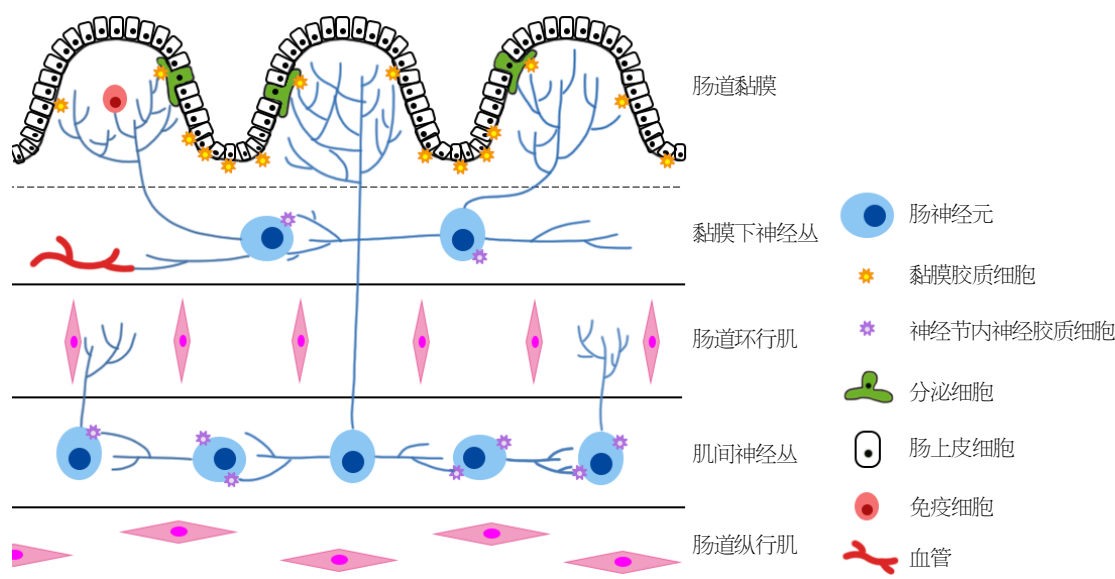


图1 肠壁中肠神经胶质细胞的分布模式图。黏膜胶质细胞位于肠上皮细胞下方的黏膜中，神经节内神经胶质细胞主要存在于肌间神经丛的肠神经节中。在肠神经系统中，肠神经胶质细胞略多于肠神经元。越来越多的人发现肠神经胶质细胞在健康和疾病中发挥的关键作用，这种广泛分布的细胞不仅仅起结构作用，还参与调节胃肠蠕动、分泌和免疫调节^[1,4,63-65]。

调节出现紊乱时，肠道微生物群可跨越上皮屏障发生易位，肠道微生物群与宿主之间的平衡被破坏，肠道发生紊乱，导致疾病的发生。电镜观察显示EGCs、肠神经元轴突和IEC之间有直接的联系，这成为相互作用和调节的结构基础^[6,7]。

从微观角度上来讲，IEB主要由相邻IEC的三种连接复合物组成——紧密连接、黏着连接和桥粒^[8]。黏着连接是由跨膜蛋白E-钙粘着蛋白和细胞内成分通过E-钙粘着蛋白、细胞内成分和肌动蛋白细胞骨架(actin cytoskeleton, AC)之间的相互联系，保持细胞形状，维持组织整体性。除此之外，黏着连接的另一作用是参与组装紧密连接，密封细胞间隙^[9]。而桥粒是跨膜蛋白桥粒芯蛋白和桥粒胶蛋白的连接复合物，增强了组织抵抗外界压力与张力的机械强度。黏着连接和桥粒是IEC之间的粘着剂，为IEB提供了机械加固作用，保持细胞间的近距离，并且是细胞间通信的位点^[8]。

然而，三种连接复合物中，肠神经胶质影响最大的是紧密连接。其主要作用是封闭细胞间隙，调控细胞旁离子和溶质分子的通过。在紧密连接的组成成分中，最重要的跨膜蛋白属于闭合蛋白家族(closed protein family, CPF)，CPF是一种组织特异性蛋白，其决定紧密连接渗透性特性。Claudin家族成员具有相同的结构，均由4个跨膜结构域组成，细胞外形成2个环状结构，氨基和羧基末端位于细胞质内，羧基末端在信号传导上发挥重大作用，其上存在特异性PDZ(PSD-95/DLG/ZO1)结合区，可以和胞浆内的其他紧密连接蛋白直接相连^[10]，例如ZO-1、ZO-2和ZO-3、PDZ结构蛋白-1和PALS-1关联

的紧密连接蛋白。这段序列与细胞质支架蛋白ZO-1、ZO-2相互作用，可以使闭合蛋白与肌动蛋白间接作用，在维持紧密连接之间的稳定性和选择性通透方面起到非常重要的作用^[11]。

2.2 IEB通透性的调节 IEB完整性对机体健康十分重要，多种因素参与其完整性的调节。旁细胞通透性由紧密连接和黏着连接有关F-AC的从属关系调节。过程涉及重要的酶，如：肌球蛋白调节轻链激酶(myosin-regulated light chain kinase, MLCK)^[12,13]、PhoA、Rac1^[11]、CDC42^[14,15]、蛋白激酶C^[16]。MLCK可以催化肌球蛋白20KD轻链(MLC)的磷酸化并诱导紧密连接蛋白分布。并且MLCK的上调可能导致屏障功能障碍和IBD发病机制^[17]。相反，使用药理学抑制剂和显性失活突变体抑制Rac1、CDC42，发现抑制细胞增殖、IEC的恢复^[18]。除此之外，旁细胞通透性还由关键的紧密连接相关蛋白的转译变化调节，如ZO-1^[19-21]、闭合蛋白(occludin)或密封蛋白(claudins)^[22]的磷酸化作用。旁细胞通透性还由闭合蛋白或密封蛋白的内吞穿梭作用来调节^[23]。以上众所周知，但是随着研究的继续深入，发现还有其他通路参与其中。有研究表明，促炎细胞因子：肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和干扰素- γ 可以通过对紧密连接的破坏引起肠道紧密连接通透性的增加，并通过允许抗原渗透入体内以促进炎症过程^[24-26]。Ye等^[27]人证明了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF)诱导的增加肠上皮紧密连接通透性由NF- κ B增加肠上皮紧密连接结合和MLCK启动子的活化介导。而IL-10则通过调节IEB的渗透性，促进肠道屏障功能^[28]。

3 肠神经胶质对IEB通透性的调节

肠神经和神经胶质细胞与IEC密切相关, 并在维护上皮完整性和肠道内环境稳定功能中起关键作用. 最近的研究表明, 肠神经系统的作用特别是肠神经胶质与上皮下固有层中成纤维细胞(subepithelial myofibroblasts, ISEMF)^[29], 通过调控S-亚硝基谷胱甘肽(nitrosoglutathione, GSNO)、转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)等细胞因子的产生来调节IEB的功能^[30-34]. GSNO是通过影响紧密连接蛋白的表达而影响IEB的功能, 而TGF则通过调节IEC的增殖而影响IEB的功能(图2).

3.1 肠神经胶质通过衍生GSNO促进紧密连接相关蛋白的表达 肠神经胶质衍生的GSNO在体内外可担任黏膜屏障功能有效诱导物的角色. Savidge等^[30]人发现, 在GFAP-HSVtk转基因小鼠中减少肠神经胶质可以导致组织炎症, 注射了GCV(ganciclovir, GCV)的GFAP-HSVtk转基因小鼠注射GSNO, 发现可有效降低EGC减少导致的肠道通透性的增高. 这说明GSNO在体内对黏膜屏障功能具有保护功能. 同样的Cheadle等^[35]使用HT29与EGC共培养或与GSNO共培养后再加入肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和干扰素- γ 后, 发现EGC不但阻止与其共培养的上皮细胞通透性增加, 而且增加紧密连接蛋白ZO-1、occludin和磷酸化MLC(P-MLC)的表达, 降低了黏膜的通透性. 此外GSNO也有类似的作用. 以上结果提示EGCs衍生的GSNO可防止损伤后上皮屏障失效并改善紧密连接蛋白表达, 该作用与不仅与F-Actin的表达有关, 还部分地受到紧密连接相关蛋白和闭合蛋白与Actin-细胞骨架关联的影响^[30]. 有趣的是, Savidge等^[30]人发现, GSNO的功能与其浓度的大小有关系. 在低浓度下, GSNO促进紧密连接相关蛋白与细胞骨架结合, 而在较高浓度和潜在药理剂量下, GSNO直接破坏F-Actin的合成, 导致IEB渗透压升高. 这种现象可能与NO信号有关. 值得关注的是, 有研究表明, NO信号对上皮的屏障功能具有双向调节作用^[36-38]. 这种双重作用可能与GSNO的剂量有关. 因此, 该结果提示临床医务工作者在临床上可使用低浓度的GSNO来恢复肠炎患者的IEB功能.

3.2 肠神经胶质通过衍生神经营养因子降低IEC的死亡 除了GSNO, 由EGCs合成并分泌的神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)使机体存在自我挽救机制. Fettucciari等^[39]人用毒素B(toxin B, TcdB)处理大鼠的EGC, 发现在TcdB的细胞毒性作用下存活的EGC没有完全恢复, 并且不仅表现出持久的Rac1葡萄糖基化, 细胞周期停滞和低凋亡, 同时也增加GDNF的产生, 表明GDNF可通过降低TNF诱导的IEC死亡来维持肠炎期间的黏膜稳态.

3.3 肠神经胶质通过衍生TGF- β 抑制IEC的增殖 EGCs衍生的转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF β)可以抑制IEC增殖, 从而降低IEB通透性^[6]. 小鼠通过转基因使EGC减少的同时, IEC增殖的研究表明隐窝细胞增殖明显, 此外结肠腺癌中黏膜胶质网络间的联系显著降低. 与单独培养的Caco-2相比, 混合EGC的体外共培养模型的Caco-2细胞密度显著降低. 然而EGC可以诱导Caco-2细胞表面积显著增加. 外源性添加TGF- β 1部分地复制了EGC介导的对细胞密度和表面积的影响. 当中和TGF- β 1抗体之后, EGC对Caco-2细胞增殖效应明显降低^[6]. 这表明EGC分泌的TGF- β 1在抑制IEC增殖中起到关键作用. EGC的此功能的发现提示其在治疗肠道癌症治疗中的发挥的重要潜能.

除TGF- β 之外, 由EGCs释放的GSNO可抑制IEC增殖并降低IEB通透性^[6,30], GSNO有维持黏膜屏障功能, 并在体内肠道胶质细胞受损时保护肠道免受炎症损伤, 同时降低CD炎症反应^[30]. 弗氏志贺氏菌(*Shigella freundi*)是一种导致IEC的破坏和主要的肠道炎症反应的一种侵袭性病原体. 从人结肠黏膜与*Shigella freundi*共培养的试验中发现, GSNO可降低*Shigella freundi*诱导的IEB损伤^[40]. 这项研究为治疗、预防与IEB功能障碍相关的胃肠道疾病, 特别在感染期疾病提供理论依据.

3.4 激活EGC增强肠道屏障功能 基于EGCs和其衍生物在IEB损坏时起到的保护作用. 有研究表明激活EGC可增强肠道屏障功能, 而刺激迷走神经可通过胆碱能信号传导增加表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)活性. 当Caco-2单独培育或与EGC共培养, 然后在使用或不使用烟碱胆碱能激动剂尼古丁的情况下用Cytomix刺激细胞24 h, 并通过免疫印迹评估磷酸化的NF- κ B抑制因子(I- κ B)和磷酸化的NF- κ B(P-NF- κ B)的变化. 通过GFAP表达的增加证明, 用尼古丁刺激导致EGC活化. Cytomix刺激增加了单独或与EGCs一起培养的Caco-2细胞的通透性. 尼古丁可使Caco-2/EGC共培养物降低通透性. 尼古丁不能单独阻止Caco-2细胞的屏障通透性. 刺激的Caco-2细胞与尼古丁激活的EGC的共培养阻止了Cytomix诱导的I- κ B和P-NF- κ B表达的增加. 由此可见药理学烟碱胆碱能激动剂在肠损伤的体外模型中增加EGC活化并改善IEB功能. 而过程有NF- κ B途径的激活来调节屏障功能^[41]. 当然, 一些药物会对肠神经胶质产生影响, 从而影响到肠道的正常机能, 例如阿片类药物吗啡会参与到GDNF的机制, 损害IEB的功能^[42]. 这个研究提示在临床上激活EGCs的疗法有望成为改善损伤后肠屏障功能的新的治疗途径^[41](图2).

除此之外, 肠道胶质细胞与IEC和肠内分泌细胞等非神经细胞相互作用在维持肠道环境的稳态中是十分

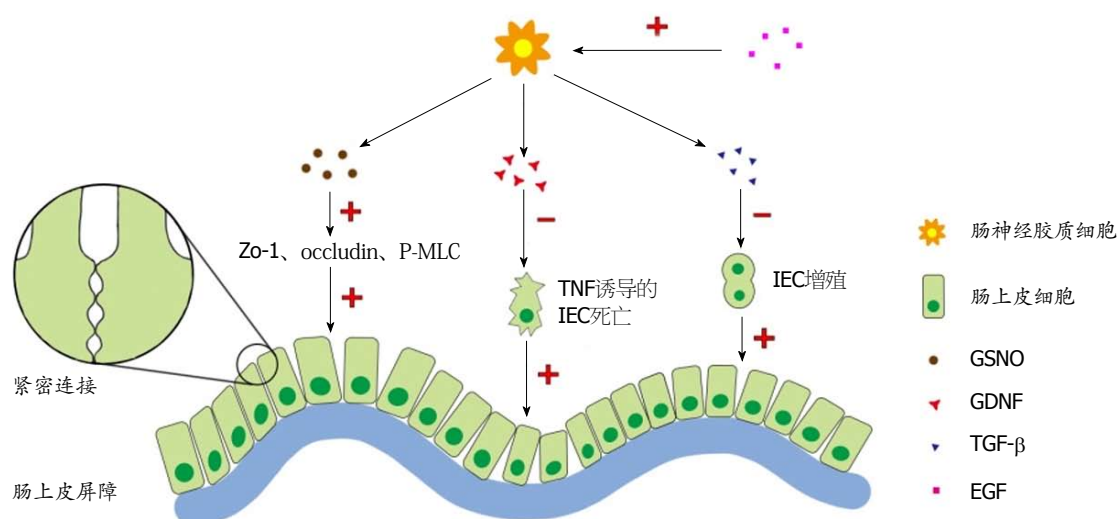


图2 肠神经胶质对肠上皮屏障通透性的调节的作用机理模式图. 肠神经胶质衍生的 s -亚硝基谷胱甘肽通过增加紧密连接蛋白ZO-1、occludin和磷酸化肌球蛋白调节轻链的表达, 防止损伤后上皮屏障的失效, 增加炎症诱导的上皮通透性. 除了 s -亚硝基谷胱甘肽, 由肠神经胶质细胞合成并分泌的神经营养因子F可通过降低肿瘤坏死因子诱导的肠上皮细胞死亡来维持结肠炎期间的黏膜稳态. 而由肠神经胶质细胞释放的转化生长因子 β 可以通过抑制肠上皮细胞增殖, 从而降低肠上皮屏障通透性. 表皮生长因子等刺激物可以通过激活肠神经胶质细胞, 从而维护肠道屏障功能, 调节肠上皮屏障的通透性^[6,35,39,41].

重要的. 胶质细胞通过影响肠细胞的发育和成熟调节IEB的完整性^[43]. 但是, 目前关于黏膜胶质细胞-肠内分泌相互作用知之甚少, 然而, 两种细胞之间的特殊结构特征提示胶质细胞可能对胃肠激素释放调节的候选细胞之一^[44].

4 IEB、肠神经胶质与疾病

在正常条件下, IEB具有高度选择性, 可以阻止促炎分子从外部环境进入黏膜下层和血液循环. 然而, 当IEB受损内毒素或一些病原微生物通过黏膜屏障, 进入机体可引发一系列的炎症疾病. 另外, 除IBD、IBS的发生发展与肠屏障功能障碍相关性已有大量的报道, 然而近年来结肠癌、帕金森综合征与之相关性引起了高度关注.

4.1 结肠癌 研究表明, 长期的慢性炎症是导致癌症发病的一个重要基础. IBD、UC是结肠癌的主要风险之一, 这种疾病的发生与肠上皮受损密切相关^[45]. EGC释放的TGF- β 可以抑制IEC的增殖, 降低肠道癌症的发生几率, 维护IEB^[46]. 与此同时有研究表明微血管和EGC之间的相关活动. 已经证明GDNF是炎症条件下肠神经元和微血管之间自分泌抗细胞凋亡环的效应物^[47]. 当在暴露于致癌物的大鼠中用化学方法去肌间神经丛的神经支配, 使神经元数量减少63%, 阻止了结肠肿瘤的发展^[48]. 而EGCs不仅可以引起肠神经元的生成, 还可以控制IEC的增殖. 在肠炎过程中, 胶质细胞出现变化, 而肠神经元在这种情况下数量增加, 可增加肠道癌症的发生几率^[49]. 以上结果提示肠神经胶质对结肠癌的发生发展有显著影响. 由此可见激活EGC可能成为结肠癌治的新策略.

4.2 帕金森病 在过去的二十年里, 帕金森病(parkinson's disease, PD)和肠道失调存在联系这一现象已经变得越来越明显. 在某些时候, 几乎每个帕金森患者都会出现肠胃的不适, 这也是该疾病中最使人虚弱的非运动特征. 临床的数据和病理学研究也证明了肠神经系统中路易病理学(路易小体和神经突)的存在. PD的病因现在尚不清楚, 但已有证据表明慢性神经炎症可以导致神经变性^[50-56]. 然而神经炎症的来源尚不清楚. 但最近通过对PD患者的研究表明, PD患者肠道对乳果糖/甘露醇比值的增高, 以及倡导紧密连接蛋白ZO-1和occludin降低, 表明肠道的通透性明显降低^[57]. 同时ELISA检测发现PD患者胃肠道中神经胶质标志物GFAP和Sox-10的表达增加^[58]. GFAP和Sox-10的水平与若干促炎性细胞因子的数量密切相关, 而这些促炎性细胞因子是被EGCs活化后释放. 这些观察结果支持PD期间患者胃肠道中发生胶质反应的观点. 同时发现, 神经胶质标志物的水平与疾病的持续时间呈负相关, 这表明肠道胶质细胞反应在疾病发作时高, 随后随着时间降低^[58]. 当疾病发作时, 活化细胞释放其细胞因子, EGCs反应可能很高. 随后肠胶质细胞反应在保持疾病活动(如脑中小胶质细胞激活)的同时减少.

在PD中, EGCs失调的作用可能是什么呢? 首先尸检结果表明, PD中肠道化学表型中没有明显的神经元丢失与改变, 这提示肠神经系统的神经病理学不太可能称为PD相关胃肠功能障碍的致病因素^[59,60]. 因此人们假设, 是PD中EGCs的生化变化导致了胶质的机能失衡. 这反过来会导致突触功能障碍, 并且肠道蠕动也会改变. 这

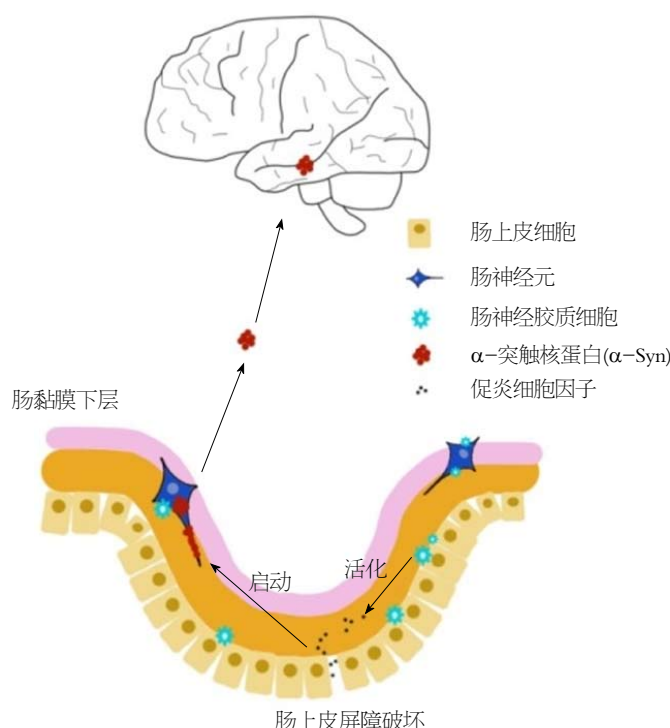


图3 帕金森综合症的胶质细胞发病机制示意图. 促炎性细胞因子被肠神经胶质细胞活化后释放, 随后破坏肠上皮屏障以启动黏膜下神经丛末端轴突中的 α 突触核蛋白(alpha synuclein, α -Syn)聚集. α -Syn由通过轴浆运输到中枢神经系统, 引发相关核团病变, 帕金森综合征.

种假设已经被用于慢性便秘中^[61]. 其次, PD中EGCs功能障碍支持了Braak的假设. Braak提出PD可能由某种的神经营养因子触发, 该神经营养因子破坏IEB以启动黏膜下神经丛末端轴突中的 α 突触核蛋白(alpha synuclein, α -Syn)聚集. 同时由于肠道过度渗透和微生物生态失调, 促炎性肠环境会引发或加剧PD发病机制(图3). 更有趣的是肠细胞外 α -Syn可能的作用, 它能促进局部神经胶质细胞反应. 肠胶质细胞会反过来诱导局部促炎细胞因子的分泌和炎症, 从而促进PD的进一步加重^[62-65].

5 结论

总之, 肠神经胶质不仅仅是一个简单的“粘合剂”. 肠神经胶质可以通过其分泌的细胞因子和紧密连接相关蛋白调节IEB的功能. 肠神经胶质产生s-GSNO、GDNF、TGF- β 增强IEB的功能. 而且EGCs还可以与非神经细胞相互作用, 维持肠道环境的稳态. 胶质细胞调节肠细胞的发育和成熟, 以维持IEB的完整性. 在临床肠神经胶质对于IEB的保护作用已成为治疗结肠癌和帕金森综合征等疾病的新靶点.

6 参考文献

- Neunlist M, Van Landeghem L, Mahé MM, Derkinderen P, des Varannes SB, Rolli-Derkinderen M. The digestive neuronal-glia-epithelial unit: a new actor in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 90-100 [PMID: 23165236 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.221]

- Jessen KR, Mirsky R. Astrocyte-like glia in the peripheral nervous system: an immunohistochemical study of enteric glia. *J Neurosci* 1983; 3: 2206-2218 [PMID: 6138397]
- McClain J, Grubišić V, Fried D, Gomez-Suarez RA, Leininger GM, Sévigny J, Papura V, Gulbransen BD. Ca^{2+} responses in enteric glia are mediated by connexin-43 hemichannels and modulate colonic transit in mice. *Gastroenterology* 2014; 146: 497-507.e1 [PMID: 24211490 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.061]
- Gulbransen BD, Sharkey KA. Novel functional roles for enteric glia in the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 625-632 [PMID: 22890111 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.138]
- Van Landeghem L, Mahé MM, Teusan R, Léger J, Guisle I, Houlgatte R, Neunlist M. Regulation of intestinal epithelial cells transcriptome by enteric glial cells: impact on intestinal epithelial barrier functions. *BMC Genomics* 2009; 10: 507 [PMID: 19883504 DOI: 10.1186/1471-2164-10-507]
- Neunlist M, Aubert P, Bonnaud S, Van Landeghem L, Coron E, Wedel T, Naveilhan P, Ruhl A, Lardeux B, Savidge T, Paris F, Galmiche JP. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF- β 1-dependent pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G231-G241 [PMID: 16423922 DOI: 10.1152/ajpgi.00276.2005]
- Van Landeghem L, Chevalier J, Mahé MM, Wedel T, Urvil P, Derkinderen P, Savidge T, Neunlist M. Enteric glia promote intestinal mucosal healing via activation of focal adhesion kinase and release of proEGF. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G976-G987 [PMID: 21350188 DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2010]
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809 [PMID: 19855405 DOI: 10.1038/nri2653]
- Capaldo CT, Macara IG. Depletion of E-cadherin disrupts establishment but not maintenance of cell junctions in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 189-200 [PMID: 17093058 DOI: 10.1091/mbc.e06-05-0471]

- 10 Bazzoni G. Pathobiology of junctional adhesion molecules. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1221-1234 [PMID: 21254840 DOI: 10.1089/ars.2010.3867]
- 11 Gonzalez JE, DiGeronimo RJ, Arthur DE, King JM. Remodeling of the tight junction during recovery from exposure to hydrogen peroxide in kidney epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1561-1569 [PMID: 19733232 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.08.024]
- 12 Shen L, Black ED, Witkowski ED, Lencer WI, Guerriero V, Schneeberger EE, Turner JR. Myosin light chain phosphorylation regulates barrier function by remodeling tight junction structure. *J Cell Sci* 2006; 119: 2095-2106 [PMID: 16638813 DOI: 10.1242/jcs.02915]
- 13 Su L, Shen L, Clayburgh DR, Nalle SC, Sullivan EA, Meddings JB, Abraham C, Turner JR. Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 551-563 [PMID: 19027740 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.081]
- 14 Bruewer M, Hopkins AM, Hobert ME, Nusrat A, Madara JL. RhoA, Rac1, and Cdc42 exert distinct effects on epithelial barrier via selective structural and biochemical modulation of junctional proteins and F-actin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287: C327-C335 [PMID: 15044152 DOI: 10.1152/ajpcell.00087.2004]
- 15 Rojas R, Ruiz WG, Leung SM, Jou TS, Apodaca G. Cdc42-dependent modulation of tight junctions and membrane protein traffic in polarized Madin-Darby canine kidney cells. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 2257-2274 [PMID: 11514615 DOI: 10.1091/mbc.12.8.2257]
- 16 Ivanov AI, Samarin SN, Bachar M, Parkos CA, Nusrat A. Protein kinase C activation disrupts epithelial apical junctions via ROCK-II dependent stimulation of actomyosin contractility. *BMC Cell Biol* 2009; 10: 36 [PMID: 19422706 DOI: 10.1186/1471-2121-10-36]
- 17 Blair SA, Kane SV, Clayburgh DR, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase expression and activity are upregulated in inflammatory bowel disease. *Lab Invest* 2006; 86: 191-201 [PMID: 16402035 DOI: 10.1038/labinvest.3700373]
- 18 Babbitt BA, Jesaitis AJ, Ivanov AI, Kelly D, Laukoetter M, Nava P, Parkos CA, Nusrat A. Formyl peptide receptor-1 activation enhances intestinal epithelial cell restitution through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent activation of Rac1 and Cdc42. *J Immunol* 2007; 179: 8112-8121 [PMID: 18056353]
- 19 Chen YH, Lu Q, Schneeberger EE, Goodenough DA. Restoration of tight junction structure and barrier function by down-regulation of the mitogen-activated protein kinase pathway in ras-transformed Madin-Darby canine kidney cells. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 849-862 [PMID: 10712504 DOI: 10.1091/mbc.11.3.849]
- 20 Ciccocioppo R, Finamore A, Ara C, Di Sabatino A, Mengheri E, Corazza GR. Altered expression, localization, and phosphorylation of epithelial junctional proteins in celiac disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 502-511 [PMID: 16627260 DOI: 10.1309/DTYR-A91G-8R0K-TM8M]
- 21 Resta-Lenert S, Smitham J, Barrett KE. Epithelial dysfunction associated with the development of colitis in conventionally housed mdr1a-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G153-G162 [PMID: 15774938 DOI: 10.1152/ajpgi.00395.2004]
- 22 Findley MK, Koval M. Regulation and roles for claudin-family tight junction proteins. *IUBMB Life* 2009; 61: 431-437 [PMID: 19319969 DOI: 10.1002/iub.175]
- 23 Ivanov AI, Nusrat A, Parkos CA. Endocytosis of epithelial apical junctional proteins by a clathrin-mediated pathway into a unique storage compartment. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 176-188 [PMID: 14528017 DOI: 10.1091/mbc.e03-05-0319]
- 24 Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1beta-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *J Immunol* 2008; 180: 5653-5661 [PMID: 18390750]
- 25 Ma TY, Iwamoto GK, Hoa NT, Akotia V, Pedram A, Boivin MA, Said HM. TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G367-G376 [PMID: 14766535 DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003]
- 26 Nusrat A, Turner JR, Madara JL. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions. IV. Regulation of tight junctions by extracellular stimuli: nutrients, cytokines, and immune cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G851-G857 [PMID: 11052980 DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G851]
- 27 Ye D, Ma I, Ma TY. Molecular mechanism of tumor necrosis factor-alpha modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G496-G504 [PMID: 16474009 DOI: 10.1152/ajpgi.00318.2005]
- 28 Mazzon E, Puzzolo D, Caputi AP, Cuzzocrea S. Role of IL-10 in hepatocyte tight junction alteration in mouse model of experimental colitis. *Mol Med* 2002; 8: 353-366 [PMID: 12393933]
- 29 Lei NY, Jabaji Z, Wang J, Joshi VS, Brinkley GJ, Khalil H, Wang F, Jaroszewicz A, Pellegrini M, Li L, Lewis M, Stelzner M, Dunn JC, Martin MG. Intestinal subepithelial myofibroblasts support the growth of intestinal epithelial stem cells. *PLoS One* 2014; 9: e84651 [PMID: 24400106 DOI: 10.1371/journal.pone.0084651]
- 30 Savidge TC, Newman P, Pothoulakis C, Ruhl A, Neunlist M, Bourreille A, Hurst R, Sofroniew MV. Enteric glia regulate intestinal barrier function and inflammation via release of S-nitrosoglutathione. *Gastroenterology* 2007; 132: 1344-1358 [PMID: 17408650 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.051]
- 31 Rühl A, Franzke S, Collins SM, Stremmel W. Interleukin-6 expression and regulation in rat enteric glial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G1163-G1171 [PMID: 11352809 DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.6.G1163]
- 32 Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, Laboisse CL, Galmiche JP, Jarry A. Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction-associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1028-G1036 [PMID: 12881224 DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2003]
- 33 Al-Sadi R, Ye D, Boivin M, Guo S, Hashimi M, Ereifej L, Ma TY. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene. *PLoS One* 2014; 9: e85345 [PMID: 24662742 DOI: 10.1371/journal.pone.0085345]
- 34 von Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, Reinshagen M, Schäfer KH, Adler G, Kirsch J. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 346-354 [PMID: 16670534 DOI: 10.1097/01.MIB.0000219350.72483.44]
- 35 Cheadle GA, Costantini TW, Lopez N, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Enteric glia cells attenuate cymox-induced intestinal epithelial barrier breakdown. *PLoS One* 2013; 8: e69042 [PMID: 23840906 DOI: 10.1371/journal.pone.0069042]
- 36 Gookin JL, Duckett LL, Armstrong MU, Stauffer SH, Finnegan CP, Murtaugh MP, Argenzio RA. Nitric oxide synthase stimulates prostaglandin synthesis and barrier function in C. parvum-infected porcine ileum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G571-G581 [PMID: 15155179 DOI: 10.1152/ajpgi.00413.2003]
- 37 Han X, Fink MP, Yang R, Delude RL. Increased iNOS activity is essential for intestinal epithelial tight junction dysfunction

- in endotoxemic mice. *Shock* 2004; 21: 261-270 [PMID: 14770040 DOI: 10.1097/01.shk.0000112346.38599.10]
- 38 Lee NP, Mruk DD, Wong CH, Cheng CY. Regulation of Sertoli-germ cell adherens junction dynamics in the testis via the nitric oxide synthase (NOS)/cGMP/protein kinase G (PRKG)/beta-catenin (CATNB) signaling pathway: an in vitro and in vivo study. *Biol Reprod* 2005; 73: 458-471 [PMID: 15858215 DOI: 10.1095/biolreprod.105.040766]
 - 39 Fettucciari K, Ponsini P, Gioè D, Macchioni L, Palumbo C, Antonelli E, Coaccioli S, Villanacci V, Corazzi L, Marconi P, Bassotti G. Enteric glial cells are susceptible to *Clostridium difficile* toxin B. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 1527-1551 [PMID: 27891552 DOI: 10.1007/s00018-016-2426-4]
 - 40 Flamant M, Aubert P, Rolli-Derkinderen M, Bourreille A, Neunlist MR, Mahé MM, Meurette G, Marteyn B, Savidge T, Galmiche JP, Sansonetti PJ, Neunlist M. Enteric glia protect against *Shigella flexneri* invasion in intestinal epithelial cells: a role for S-nitrosoglutathione. *Gut* 2011; 60: 473-484 [PMID: 21139062 DOI: 10.1136/gut.2010.229237]
 - 41 Cheadle GA, Costantini TW, Bansal V, Eliceiri BP, Coimbra R. Cholinergic signaling in the gut: a novel mechanism of barrier protection through activation of enteric glia cells. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 387-393 [PMID: 24828283 DOI: 10.1089/sur.2013.103]
 - 42 Bauman BD, Meng J, Zhang L, Louiselle A, Zheng E, Banerjee S, Roy S, Segura BJ. Enteric glial-mediated enhancement of intestinal barrier integrity is compromised by morphine. *J Surg Res* 2017; 219: 214-221 [PMID: 29078884 DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.099]
 - 43 Meir M, Flemming S, Burkard N, Wagner J, Germer CT, Schlegel N. The glial cell-line derived neurotrophic factor: a novel regulator of intestinal barrier function in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G1118-G1123 [PMID: 27151942 DOI: 10.1152/ajpgi.00125.2016]
 - 44 Bohórquez DV, Samsa LA, Roholt A, Medicetty S, Chandra R, Liddle RA. An enteroendocrine cell-enteric glia connection revealed by 3D electron microscopy. *PLoS One* 2014; 9: e89881 [PMID: 24587096 DOI: 10.1371/journal.pone.0089881]
 - 45 Waldner MJ, Wirtz S, Jefremow A, Warntjen M, Neufert C, Atreya R, Becker C, Weigmann B, Vieth M, Rose-John S, Neurath MF. VEGF receptor signaling links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer. *J Exp Med* 2010; 207: 2855-2868 [PMID: 21098094 DOI: 10.1084/jem.20100438]
 - 46 Moradi-Marjaneh R, Khazaei M, Ferns GA, Aghaee-Bakhtiari SH. The Role of TGF- β Signaling Regulatory MicroRNAs in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 4611-4618 [PMID: 30636580 DOI: 10.2174/1381612825666190110150705]
 - 47 Steinkamp M, Schulte N, Spaniol U, Pflüger C, Hartmann C, Kirsch J, von Boyen GB. Brain derived neurotrophic factor inhibits apoptosis in enteric glia during gut inflammation. *Med Sci Monit* 2012; 18: BR117-BR122 [PMID: 22460084]
 - 48 Garcia SB, Oliveira JS, Pinto LZ, Muccillo G, Zucoloto S. The relationship between megacolon and carcinoma of the colon: an experimental approach. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1777-1779 [PMID: 8761443]
 - 49 Margolis KG, Stevanovic K, Karamooz N, Li ZS, Ahuja A, D'Autréaux F, Saurman V, Chalazonitis A, Gershon MD. Enteric neuronal density contributes to the severity of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2011; 141: 588-598, e1-598.e2 [PMID: 21635893 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.047]
 - 50 Bartels AL, Leenders KL. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease: evidence from animal models to human in vivo studies with [11C]-PK11195 PET. *Mov Disord* 2007; 22: 1852-1856 [PMID: 17592621 DOI: 10.1002/mds.21552]
 - 51 Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 77-98 [PMID: 16081203 DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.004]
 - 52 Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol* 2009; 8: 382-397 [PMID: 19296921 DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6]
 - 53 McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 Suppl 1: S3-S7 [PMID: 15109580 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.01.005]
 - 54 Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. *Neuropharmacology* 2015; 96: 29-41 [PMID: 25445485 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.028]
 - 55 Sekiyama K, Sugama S, Fujita M, Sekigawa A, Takamatsu Y, Waragai M, Takenouchi T, Hashimoto M. Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Related Disorders: A Lesson from Genetically Manipulated Mouse Models of α -Synucleinopathies. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 271732 [PMID: 22550610 DOI: 10.1155/2012/271732]
 - 56 Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 43-53 [PMID: 24281245 DOI: 10.1038/nrn3617]
 - 57 Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, Heymann MF, Neunlist M, Derkinderen P. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 12 [PMID: 25775153 DOI: 10.1186/s40478-015-0196-0]
 - 58 Devos D, Lebouvier T, Lardeux B, Biraud M, Rouaud T, Pouclet H, Coron E, Bruley des Varannes S, Naveilhan P, Nguyen JM, Neunlist M, Derkinderen P. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 42-48 [PMID: 23017648 DOI: 10.1016/j.nbd.2012.09.007]
 - 59 Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 665-680 [PMID: 22941241 DOI: 10.1007/s00401-012-1040-2]
 - 60 Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche JP, Damier P, Derkinderen P. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010; 5: e12728 [PMID: 20856865 DOI: 10.1371/journal.pone.0012728]
 - 61 Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio F, Cadei M, Morelli A, Panagiotis T, Cathomas G, Salerni B. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut* 2006; 55: 41-46 [PMID: 16041063 DOI: 10.1136/gut.2005.073197]
 - 62 Lema Tomé CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Inflammation and α -synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease—is there a link? *Mol Neurobiol* 2013; 47: 561-574 [PMID: 22544647 DOI: 10.1007/s12035-012-8267-8]
 - 63 Neunlist M, Rolli-Derkinderen M, Latorre R, Van Landeghem L, Coron E, Derkinderen P, De Giorgio R. Enteric glial cells: recent developments and future directions. *Gastroenterology* 2014; 147: 1230-1237 [PMID: 25305504 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.040]
 - 64 Grubišić V, Verkhatsky A, Zorec R, Parpura V. Enteric glia regulate gut motility in health and disease. *Brain Res Bull* 2018; 136: 109-117 [PMID: 28363846 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.03.011]

65 Chow AK, Gulbransen BD. Potential roles of enteric glia in bridging neuroimmune communication in the gut. *Am J*

Physiol Gastrointest Liver Physiol 2017; 312: G145-G152 [PMID: 28039160 DOI: 10.1152/ajpgi.00384.2016]

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》修回稿须知

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

1 修回稿信件

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

2 稿件修改

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

3 版权

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

某三级医院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征研究

刘佳

刘佳, 浙江中医药大学附属第三医院病理科 浙江省杭州市 310000

刘佳, 主要从事临床病理学研究工作。

作者贡献分布: 本文课题的设计、研究过程、数据分析及论文写作均由刘佳完成。

通讯作者: 刘佳, 310000, 浙江省杭州市西湖区西溪街道莫干山路219号, 浙江中医药大学附属第三医院病理科. wenminghuangwz@126.com
电话: 0571-88393562

收稿日期: 2019-04-24

修回日期: 2019-06-08

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-08-28

Pathological characteristics of gastric polyps in 1995 patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital

Jia Liu

Jia Liu, Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Jia-Liu, Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 219 Moganshan Road, Xixi Street, Xihu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. wenminghuangwz@126.com

Received: 2019-04-24

Revised: 2019-06-08

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-08-28

Abstract

Background

Gastric polyps are a clinically common disease. In recent

years, with the change of the dietary style, the incidence of gastric polyps is rising gradually. They are usually detected during electronic gastroscopy. Some polyp have a tendency of malignant transformation. Therefore, early detection and biopsy are of important value and significance clinically.

AIM

To analyze the pathological features of gastric polyps in 1995 patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital.

Methods

A retrospective analysis was performed on the incidence, diameter, pathological type, and location of gastric polyps in 1995 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy at our hospital from September 2017 to December 2018.

Results

Among the 1995 cases who underwent upper gastrointestinal endoscopy, 390 (19.55%) had polyps, including 146 (37.43%) males and 244 (62.56%) females. Polyp diameter ranged from 3 to 75 mm (mean, 10.2 ± 6.4); 220 (56.41%) cases were ≤ 5 mm, 155 (39.74%) were 6-10 mm, 12 (3.08%) were 11-22 mm, and 3 (0.77%) were > 20 mm. Among the 390 gastric polyps, 266 (68.21%) were hyperplastic polyps (HPs), 98 (25.13%) were fundus glandular polyps (FGPs), and 26 (6.67%) were adenomatous polyps (APs). HPs were found in the gastric angle in 103 (40.55%) cases, FGPs found in the gastric fundus in 42 cases (42.86%) cases, and APs in the gastric angle in 11 (42.31%). All 390 patients with gastric polyps underwent polypectomy, among whom 220 with a polyp diameter ≤ 5 mm were excised with hot biopsy forceps, and 170 with a diameter > 6 mm were excised by

snare resection.

Conclusion

The overall incidence of gastric polyps is 19.55% in this study cohort. The incidence of HPs is 68.21%, which may be caused by the high rate of *Helicobacter pylori* infection in China. The incidence of APs is 6.67%, which may be due to the long-term use of proton pump inhibitors after infection with *Helicobacter pylori*.

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

Key Words: Upper gastrointestinal endoscopy; Gastric polyps; Pathological characteristics

Liu J. Pathological characteristics of gastric polyps in 1995 patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 1022-1026
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1022.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1022>

摘要

背景

胃息肉是临床常见疾病之一,近年来随着饮食结构的改变,该病发病率逐渐呈上升趋势,通常是在行电子胃镜检查时被发现。在一定程度上具有恶变,其发生是由于某些息肉具有恶变倾向或与某些遗传疾病有关所致。因此,早期检查并活检对临床具有重要价值和意义。

目的

观察分析某三级医院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征。

方法

对2017-09/2018-12期间在浙江中医药大学附属第三医院行上消化道内镜检查的1995例患者胃息肉发生率,息肉直径,病理类型及好发部位等进行回顾性分析。

结果

在1995例上消化道内镜检查中有息肉病变者390例(占19.55%),其中男性146例(37.43%),女性244例(62.56%);息肉直径3-75 mm,平均为10.2 mm±6.4 mm,其中直径≤5 mm者220例(56.41%),直径为6-10 mm者155例(39.74%),直径为11-22 mm者12例(3.08%),直径>20 mm者3例(0.77%)。390例胃息肉患者中增生性息肉(hyperplastic polyp, HPs)266例(68.21%),胃底腺息肉(fundus glandular polyp, FGPs)98例(25.13%),腺瘤性息肉(adenomatous polyp, APs)26例(6.67%)。HPs好发于胃角部103例(40.55%),FGPs好发于胃底部42例(42.86%),APs好发于胃角部11例

(42.31%)。390例胃息肉患者均行息肉切除术,其中220例息肉直径≤5 mm者采用热活检钳切除,直径>6 mm 170例患者采用圈套式切除。

结论

本研究中,胃息肉发生率为390例(19.55%),其中HPs发生率较高68.21%,这可能与我国幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高所导致;APs发生率较低6.67%,可能是由于*H. pylori*高感染率后长期使用质子泵抑制剂所致。

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

关键词: 上消化道内镜; 胃息肉; 病理特征

核心提要: 影响胃息肉发生的因素较多,最主要可能与幽门螺杆菌感染有很大关系。本研究对某三级医院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征进行分析,旨在为临床诊疗提供重要价值。

刘佳. 某三级医院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(16): 1022-1026

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1022.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1022>

0 引言

息肉通常是无症状的,约90%的息肉是由于其他原因在行上消化道内镜检查时发现。较大的息肉可能导致出血、贫血、腹痛或梗阻(极少数是由息肉发生部位所导致)^[1,2]。息肉的确诊需要进行组织学检查。胃息肉的发生率和息肉类型因所研究人群不同而存在很大差异。胃息肉大致分为增生性息肉(hyperplastic polyp, HPs)、胃底腺息肉(fundus glandular polyp, FGPs)和腺瘤性息肉(adenomatous polyp, APs),其发生实际上是由于某些息肉具有恶变倾向或与某些遗传疾病有关所致。虽然在一些先天性疾病(如家族性APs病变、青少年息肉病和Peutz-Jeghers综合征等)中也可见到胃息肉,但大多数息肉均是在偶然检查时发现,息肉癌变的风险也在增加。有研究表明,HPs恶变风险较低,而APs的恶变相对较高^[3,4]。胃息肉的治疗主要通过内镜下手术切除。本研究对我院上消化道内镜检查1995例患者胃息肉病理特征进行回顾性分析。现报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 对2017-09/2018-12在浙江中医药大学附属第三医院门诊或住院行上消化道内镜检查的1995例患者资料进行回顾性分析。该研究均经过患者知情同意。

1.2 方法 使用仪器EG530 WR内镜检查, 经患者同意后行普通或无痛麻醉检查, 检查前要求患者空腹. 息肉大小的评估主要通过对比息肉与活检钳开口的大小评估. 对于多发性息肉患者, 通常测量最大息肉的直径来计算.

1.3 观察指标 对1995例患者的资料详尽筛查, 包括年龄、性别、内镜检查适应症、内镜检查结果、息肉直径和部位、诊断方法(组织学)以及内镜治疗等进行评估, 同时对年龄和息肉直径、数量之间的相关性进行分析.

统计学处理 采用SPSS 23.0进行数据分析. 计数资料以百分数(%)表示, 采用卡方检验. 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 性别、年龄分布特征分析 1995例中男性1104例(55.33%), 平均年龄65.2岁±11.6岁; 女性891例(44.67%), 平均年龄63.5岁±12.4岁. 患者年龄分布: <51岁者223例(11.2%), 51-60岁者443例(22.2%), 61-70岁者665例(33.3%), 71-80岁者443例(22.2%), >80岁者221例(11.1%)(图1).

2.2 胃息肉发生率及其直径大小分析 1995例患者有息肉病变者390例(占19.55%), 其中男性146例(37.43%), 女性244例(62.56%). 息肉直径3-75 mm, 平均直径10.2 mm±6.4 mm, 其中直径≤5 mm者220例(56.41%), 直径6-10 mm者155例(39.74%), 直径11-22 mm者12例(3.08%), 直径>20 mm者3例(0.77%).

2.3 胃息肉病理组织类型及好发部位 390例胃息肉患者中HPs 254例(65.13%), FGPs 98例(25.13%), APs 26例(6.67%). HPs好发于胃角部103例(40.55%), FGPs好发于胃底部42例(42.86%), APs好发于胃角部11例(42.31%)(表1).

2.4 息肉切除手术方式分析 390例胃息肉患者均行息肉切除术, 其中220例息肉直径≤5 mm者采用热活检钳切除, 170例患者息肉直径>6 mm采用圈套式切除(表2).

3 讨论

本研究结果表明, 1995例患者中胃息肉发生率为19.55%, 与其他学者研究有一定的异同性. 国外学者Carmack等在1万多例上消化道内镜检查操作中发现胃息肉的发病率为6.35%, 最常见的息肉类型为FGPs, 占有息肉的66%, 而HPs和APs占17%^[5], 这可能与长期使用PPI或幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率有关. 学者Elhanafi等^[6]报道, 在7090例内镜治疗患者中最常见的是HPs, 与*H. pylori*感染率增加有很大关系. 还有学者Roseau等^[7]进行的一项研究表明, 在13000上消化道内镜检查患者中发现191例(1.31%)患者有胃息肉, 其中48例

患者组织学是炎症或正常组织^[8].

有众多学者研究表明, 胃息肉发病率为0.59%-3.4%^[9,10]. 而本研究中胃息肉的发病率为19.55%, 明显高于其他学者研究结果, 这可能与患者选取时纳入标准不同和*H. pylori*感染高低有很大关系. 本研究表明, HPs是最常见息肉类型. 由于我国*H. pylori*的感染率较高, 与其他染*H. pylori*感染率同样高的国家相比, 最常见的息肉类型也为HPs, 与本研究结果一致. 在一些研究中, FGPs是最常见的息肉类型. 这类息肉发病率增加可能与*H. pylori*感染率的降低以及质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)使用率的增加有关. Graham^[11]首次描述了在1992年使用奥美拉唑治疗的3名患者的FGPs的发展过程^[12]. 此后, 在许多研究中均表明了使用PPI制剂会使FGPs的发病率增加. 这一关系的存在, 使得那些需要长期使用或服用PPI治疗的医患双方均变得焦虑^[13,14]. 在我国APs发生率较低, 可能与感染*H. pylori*有很大关系. 还有APs发病率可能与长期使用PPI有关, 这类息肉在胃癌群体中较为常见, 且通常具有高度恶变倾向. APs的恶变率大约为6.8%-55.3%, 这类息肉的大小、低分化以及肠上皮化生的存在是导致恶变的危险因素. 即使是高分化腺瘤在长期随访过程中也发现具有恶变倾向^[15]. 因此, 这类病变建议切除.

总之, 本研究中胃息肉发生率为390例(19.55%), 其中HPs发生率较高68.21%, 这可能与我国*H. pylori*感染率高所导致; APs发生率较低6.67%, 可能是由于*H. pylori*高感染率和短期使用PPI所致.

文章亮点

实验背景

胃息肉通常是没有任何症状的, 主要通过行电子胃镜检查发现. 近年来随着饮食结构的改变, 该病发病率逐渐呈上升趋势, 影响其发生因素较多, 最为关键的是幽门螺杆菌感染. 较大的胃息肉在一定程度上具有恶变, 其发生是由于某些息肉具有恶变倾向或与某些遗传疾病有关所致. 因此, 早期检查并活检对临床具有重要价值和意义.

实验动机

对行上消化道内镜检查的1995例患者胃息肉发生率, 息肉直径, 病理类型及好发部位等进行回顾性分析, 旨在为临床诊疗提供重要价值.

实验目标

分析1995例患者胃息肉特征, 为临床诊疗提供客观依据.

表 1 胃息肉病理组织类型及发病部位[n = 390, n (%)]

息肉病理组织类型	n (%)	好发部位		
		胃体	胃底	胃角
增生性息肉	254 (68.21)	84 (33.07)	67 (26.38)	103 (40.55)
胃底腺息肉	98 (25.13)	28 (28.57)	42 (42.86)	28 (28.57)
腺瘤性息肉	26 (6.67)	8 (30.77)	7 (26.92)	11 (42.31)
腺癌	12 (3.08)	4 (33.33)	5 (41.67)	3 (25.0)

表 2 圈套式息肉切除术的分布情况, n (%)

热活检钳切除术	220 (56.41)
圈套息肉切除术	170 (43.59)
总数	390 (100)

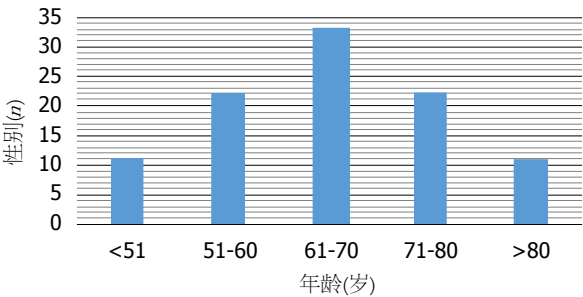


图 1 患者性别、年龄分布特征。

实验方法

通过回顾性资料分析1995例患者的年龄、性别、内镜检查适应症、内镜检查结果、息肉直径和部位、诊断方法(组织学)以及内镜治疗等相关性。

实验结果

分析1995例上消化道内镜检查中有息肉病变者390例(占19.55%); 其中直径≤5 mm者220例(56.41%), 直径为6-10 mm者155例(39.74%), 直径为11-22 mm者12例(3.08%), 直径>20 mm者3例(0.77%)。390例胃息肉患者中增生性息肉(hyperplastic polyp, HPs)最多, 其次为胃底腺息肉(fundus glandular polyp, FGPs), 再者是腺瘤性息肉(adenomatous polyp, APs)。HPs好发于胃角部, FGPs好发于胃底部, APs好发于。390例胃息肉患者均行息肉切除术, 其中220例息肉直径≤5 mm者采用热活检钳切除, 直径>6 mm 170例患者采用圈套式切除。

实验结论

本研究中, 胃息肉发生率为19.55%, 其中HPs发生率较高, 可能与我国幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率高所导致; APs发生率较低, 可能是由于*H. pylori*

高感染率后长期使用质子泵抑制剂所致。

展望前景

明确胃息肉病理组织结果对预防癌变具有重要意义。

4 参考文献

- 1 Gonzalez RS, Adsay V, Graham RP, Shroff SG, Feely MM, Drage MG, Lewin DN, Swanson EA, Yantiss RK, Bağcı P, Krasinskas AM. Massive gastric juvenile-type polyposis: a clinicopathological analysis of 22 cases. *Histopathology* 2017; 70: 918-928 [PMID: 27991685 DOI: 10.1111/his.13149]
- 2 Alférez-Andía J, Benites-Goñi H, Palacios-Salas F. Focal Intramucosal Adenocarcinoma Occurring in Gastric Hyperplastic Polyps Treated with Endoscopic Mucosal Resection. *Case Rep Gastrointest Med* 2018; 2018: 7431290 [PMID: 30345123 DOI: 10.1155/2018/7431290]
- 3 Chen MJ, Wu W, Pan S, Lin CJ, Dong LM, Chen ZF, Wu JS, Huang ZM. Sedated gastroscopy improves detection of gastric polyps. *Exp Ther Med* 2018; 16: 3116-3120 [PMID: 30214534 DOI: 10.3892/etm.2018.6525]
- 4 Corral JE, Keihanian T, Diaz LI, Morgan DR, Sussman DA. Management patterns of gastric polyps in the United States. *Frontline Gastroenterol* 2019; 10: 16-23 [PMID: 30651953 DOI: 10.1136/flgastro-2017-100941]
- 5 Olmez S, Sayar S, Saritas B, Savas AY, Avcioglu U, Tenlik I, Ozaslan E, Koseoglu HT, Altiparmak E. Evaluation of patients with gastric polyps. *North Clin Istanbul* 2018; 5: 41-46 [PMID: 29607431 DOI: 10.14744/nci.2017.50480]
- 6 Elhanafi S, Saadi M, Lou W, Mallawaarachchi I, Dwivedi A, Zuckerman M, Othman MO. Gastric polyps: Association with *Helicobacter pylori* status and the pathology of the surrounding mucosa, a cross sectional study. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 995-1002 [PMID: 26265993 DOI: 10.4253/wjge.v7.i10.995]
- 7 Roseau G, Ducreux M, Molas G, Ponsot P, Amouyal P, Palazzo L, Amouyal G, Paolaggi JA. [Epithelial gastric polyps in a series of 13000 gastroscopies]. *Presse Med* 1990; 19: 650-654 [PMID: 2139948]
- 8 Fan NN, Yang J, Sun G, Lu ZS, Ling Hu EQ, Wang XD, Yang YS. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9758-9764 [PMID: 26361423 DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9758]
- 9 Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013; 13: 1215 [PMID: 24359515 DOI: 10.1186/1471-2458-13-1215]
- 10 何金龙, 陈磊, 代剑华, 张昊翔, 冯吉, 魏周玲, 房殿春. 10137例胃息肉的临床及病理特征分析. *第三军医大学学报* 2018; 40: 248-254 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201709178]
- 11 Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy

- with omeprazole. *Med J Aust* 1992; 157: 287-288 [PMID: 1435464]
- 12 程艳艳. 老年常见胃息肉的病理分析及内镜观察. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 3759-3760
- 13 张瑞梅, 张健康. 1063例胃息肉的临床及病理特点分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2017; 11: 860-862 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2017.05.033]
- 14 刘雪梅, 骆子义, 邱智辉, 韦小兰, 张东旭, 韩玉星. 312例胃底腺息肉临床及病理分析. 中华实用诊断与治疗杂志 2016; 30: 270-272 [DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2016.03.021]
- 15 俞媛洁, 谭诗云. 老年人单发胃息肉的病例特点与内镜下治疗效果分析. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 50-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.05.010]

编辑: 马亚娟 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》2011年开始不再收取审稿费

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

经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻对比研究

柴慈曼, 宋国栋, 范 绪

柴慈曼, 天津医科大学第二医院甲状腺乳腺外科 天津市 300211

宋国栋, 天津医科大学第二医院胃肠外科 天津市 300211

范绪, 天津医科大学第二医院病理科 天津市 300211

柴慈曼, 医师, 研究方向为乳腺癌发生发展机制.

作者贡献分布: 此课题由柴慈曼、宋国栋及范绪设计; 研究过程由柴慈曼、宋国栋及范绪操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由宋国栋与范绪提供; 数据分析由柴慈曼、宋国栋及范绪完成; 本论文写作由柴慈曼、宋国栋及范绪完成.

通讯作者: 柴慈曼, 医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院甲状腺乳腺外科. sipqu16@163.com

收稿日期: 2019-06-06

修回日期: 2019-08-10

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-08-28

Comparative study of biliary stent placement by percutaneous transhepatic cholangial drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of malignant biliary obstruction

Ci-Man Chai, Guo-Dong Song, Xu Fan

Ci-Man Chai, Department of Thyroid and breast Surgery, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Guo-Dong Song, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Xu Fan, Department of Pathology, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Ci-Man Chai, surgeon, Department of Thyroid and breast Surgery, the Second Hospital of Tianjin Medical University, No. 23, Pingjiang Road, Hexi District, Tianjin 300211, China. sipqu16@163.com

Received: 2019-06-06

Revised: 2019-08-10

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-08-28

Abstract BACKGROUND

Metallic biliary stent implantation by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) or percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) is often used to treat patients with malignant biliary obstruction.

AIM

To compare the effect of metallic biliary stent implantation by PTCD and ERCP on jaundice and liver function in patients with malignant biliary obstruction.

METHODS

The clinical data of 156 patients with malignant biliary obstruction treated at our hospital from June 2012 to June 2017 were retrospectively analyzed. All the patients were divided into either an ERCP group or a PTCD group by treatment method, with 72 cases in each group. The ERCP group underwent metallic biliary stent implantation by ERCP, while the PTCD group underwent metallic biliary stent implantation by PTCD. The liver function [total bilirubin (TbIL), glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), and alanine transaminase (ALT)], success rate of surgery, hospital stays and expense, improvement of jaundice, survival time, and

complications were compared between the two groups.

RESULTS

After surgery, the levels of TBiL, GGT, ALP, and ALT in both groups decreased compared with those before surgery, but there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The success rates of surgery in the ERCP group and PTCD group were 91.67% (66/72) and 95.24% (80/84), respectively, and there was no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). The length of hospital stays and hospitalization expense in the ERCP group (13.54 d \pm 4.01 d; 47940.39 yuan \pm 4638.94 yuan) and PTCD group (19.11 d \pm 4.33 d; 51347.61 yuan \pm 6123.55 yuan) differed significantly ($P < 0.05$). The improvement rates of jaundice in the ERCP group and PTCD group were 87.88% (48/66) and 90.00% (72/80), respectively, and there was no statistical difference between them ($P > 0.05$). The survival times of the ERCP group and PTCD group were 11.02 mo \pm 1.23 mo and 11.27 mo \pm 1.19 mo, respectively, and there was no statistical difference between them ($P > 0.05$). The total incidence of complications in the ERCP group [5.56% (4/72)] was significantly lower than that of the PTCD group [21.43% (18/84)] ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Metallic biliary stent implantation by PTCD and ERCP are both effective methods in treating malignant biliary obstruction, and they can improve jaundice and realize biliary drainage. Their effects on liver function and postoperative survival time are similar. Compared with PTCD, ERCP has less complications, shorter hospital stays, and lower hospitalization expense.

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

Key Words: Malignant biliary obstruction; Percutaneous transhepatic cholangial drainage; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Jaundice; Liver function

Chai CM, Song GD, Fan X. Comparative study of biliary stent placement by percutaneous transhepatic cholangial drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in treatment of malignant biliary obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 1027-1034

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1027.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1027>

摘要

背景

本文通过对恶性胆道梗阻患者内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)与经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)两种途径进行

胆道金属支架置入治疗, 观察两种手术方式对患者肝功能及黄疸的影响, 分析两种手术方式临床应用优劣。

目的

探讨对恶性胆道梗阻患者行ERCP和PTCD途径胆道金属支架置入治疗对肝功能与黄疸的影响。

方法

回顾性分析2012-06/2017-06天津医科大学第二医院接诊的156例恶性胆道梗阻患者临床资料, 按治疗方式不同将其分为两组。ERCP组72例患者行经ERCP途径胆道金属支架置入治疗, PTCD组84例患者经PTCD途径胆道金属支架置入治疗。比较两组肝功能[总胆红素(total bilirubin, TBiL)、谷氨酰转氨酶(glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)]、手术成功率、住院时间和费用、黄疸改善情况、生存时间和并发症发生情况。

结果

术后各时点两组TBiL、GGT、ALP、ALT水平较术前均有明显降低, 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); ERCP组和PTCD组手术成功率分别为91.67%(66/72)、95.24%(80/84), 差异无统计学意义($P > 0.05$); ERCP组和PTCD组住院时间分别为13.54 d \pm 4.01 d、19.11 d \pm 4.33 d, 住院费用分别为47940.39元 \pm 4638.94元、51347.61元 \pm 6123.55元, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); ERCP组和PTCD组黄疸改善率分别为87.88%(58/66)、90.00%(72/80), 差异无统计学意义($P > 0.05$); ERCP组生存时间为11.02 mo \pm 1.23 mo, PTCD组生存时间为11.27 mo \pm 1.19 mo, 差异无统计学意义($P > 0.05$); ERCP组总并发症发生率为5.56%(4/72)低于PTCD组的21.43%(18/84), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入均是治疗恶性胆道梗阻患者的有效方式, 能改善黄疸、实现胆道引流, 对肝功能影响与术后生存时间相似; 与PTCD相比, ERCP并发症较低且住院时间和费用较少。

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

关键词: 恶性胆道梗; 经皮肝穿刺胆道引流术; 内镜下逆行胰胆管造影; 黄疸; 肝功能

核心提要: 经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)与经内镜下逆行胰胆

管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻均能改善黄疸、实现胆道引流, 但ERCP在并发症、医疗花费方面与PTCD相比有更明显的优势。

柴慈曼, 宋国栋, 范绪. 经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入治疗恶性胆道梗阻对比研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 1027-1034

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1027.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1027>

0 引言

恶性胆道梗阻为临床常见病症, 是因肝外胆管受恶性肿瘤侵犯或压迫而出现胆道狭窄, 阻碍胆汁排泄所致^[1,2]。以上腹痛、继发性肝功能恶化、进行性加重的黄疸为主要表现, 病情严重时其诱发肝功能衰竭、脓毒血症、凝血功能异常, 有极高的病死率^[3-5]。若不及时给予患者正确有效的干预, 一般自然病程不足3 mo。引流和切除是治疗恶性胆道梗阻的主要手段。但因肿瘤自身解剖结构的特殊性以及其恶性程度较高, 多数患者就诊时已错失行根治性手术的机会^[6,7]。经皮经肝胆道穿刺引流、内镜下支架置入是治疗恶性胆道梗阻的常用手段, 其中经内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)两种途径较为常见。本研究分析经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入对恶性胆道梗阻患者黄疸及肝功能的影响, 为临床医生的选择提供参考依据。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-06/2017-06天津医科大学第二医院接诊的156例恶性胆道梗阻患者临床资料, 按治疗方式不同分为两组, ERCP组72例, 男40例, 女32例; 年龄45-89岁, 平均年龄68.42岁±3.41岁; 病因: 壶腹癌8例, 肝门部胆管癌28例[6例Bismuth I型(肿瘤位于肝总管, 且未涉及分叉部及左右肝管)、6例II型(肿瘤自肝总管开始向左右肝管分叉部侵犯)、16例III型(肿瘤自肝总管向单侧一级肝管分支侵犯)], 十二指肠乳头癌4例, 中下段胆管癌20例, 胰头癌12例。PTCD组84例, 男48例, 女36例; 年龄45-90岁, 平均年龄68.45岁±3.38岁; 病因: 壶腹癌8例, 肝门部胆管癌28例[8例Bismuth I型(肿瘤位于肝总管, 且未涉及分叉部及左右肝管)、6例II型(肿瘤自肝总管开始向左右肝管分叉部侵犯)、14例III型(肿瘤自肝总管向单侧一级肝管分支侵犯)], 十二指肠乳头癌6例, 中下段胆管癌26例, 胰头癌16例。两组性别、病因及年龄对比, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 入选标准: 纳入标准: (1) 经术前增强CT、MRCP、腹部彩超和术后病理证实为恶性胆道梗阻; (2) 凝血功能、肝功能、肿瘤标志物、血常规等均存在一定程度的异常; (3) TNM肿瘤分期为III期级以上; (4) 血清总胆红素 $\geq 171 \mu\text{mol/L}$, 有明显胆道梗阻症状; (5) 伴有黄疸; (6) 肿瘤体积太大, 或侵犯周围脏器或转移, 无法行外科根治性切除; (7) 年龄 ≥ 45 岁; (8) 临床资料完整; 同一时期患者。排除标准: (1) 精神异常; (2) 合并其他引起胆红素升高的疾病; (3) 第二次或多次接受PTCD、ERCP治疗者。

1.2.2 手术方式: 两组手术均由同一治疗团队实施。术前给予两组患者纠正电解质紊乱、静脉营养、抑酸、改善凝血功能等常规治疗。金属支架均为购自南京微创医学科技有限公司的自膨式记忆钛镍合金胆道支架, 直径为8 mm。ERCP组行经ERCP途径胆道金属支架置入治疗(图1)。静脉滴注生长抑素针于手术当日, 术前30 min肌注100 mg盐酸哌替啶、10 mg地西洋、10 mg盐酸消旋山莨菪碱注射液。患者取左侧卧位, 通过口腔、食管、胃将十二指肠镜插入至十二指肠降段, 对镜身行适当调整, 使其对准十二指肠乳头口, 注入30 mL对比剂, 对胆道梗阻范围、部位及其程度密切观察。采用球囊或探调扩张后, 经导丝引导和金属支架行内镜下胆管内支架引流术。X线透视下确认支架位置与通畅情况。PTCD组行经PTCD途径胆道金属支架置入治疗(图2)。手术当日禁食, 术前30 min肌注100 mg盐酸哌替啶。患者在数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查台上取仰卧位, 常规消毒铺巾后, 密切观察胆道梗阻的程度、范围及部位于DSA透视下, 按患者实际情况选择适宜的穿刺点。以2%利多卡因5 mL实施局部浸润麻醉, 在相应肝管中刺入穿刺针, 并将铂金导丝经其引入, 交换置入PTCD三件套。将内芯推出, 并注入对比剂30 mL。置入5F椎动脉导管和水膜导丝, 打通闭塞段进入十二指肠。在十二指肠远端置入加强导丝, 将引流管沿着导丝置入胆道内外, 于十二指肠打袢(远端)。在DSA透视下观察对比剂流通情况, 确保其经引流管进入十二指肠。固定引流管。术后处理: 叮嘱患者术后24 h禁食、禁水, 并密切监测患者生命体征, 并常规行抗炎、保肝、营养支持、抑酸、抑制胰酶分泌和对症治疗。

1.2.3 观察指标: (1) 肝功能。于患者入院时、术后3 d、术后5 d、术后7 d清晨抽取4 mL空腹外周静脉血, 静置30 min后离心取血清, 在-70 °C保存待检测, 测定血清总胆红素(total bilirubin, TBil)、谷氨酰转移酶(glutamyl transferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,

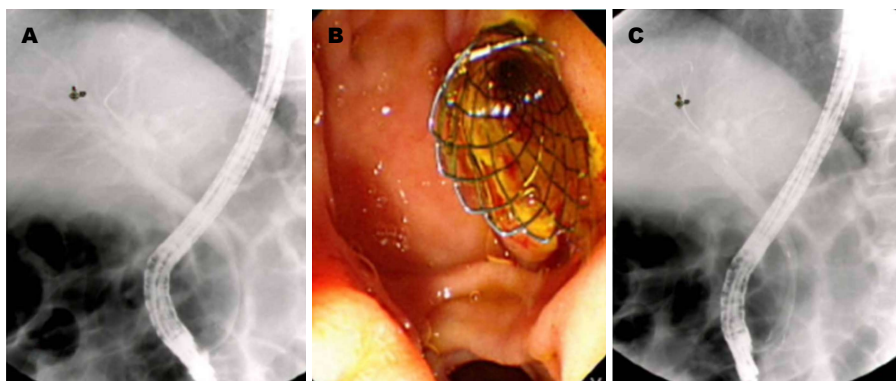


图1 内镜下逆行胰胆管造影胆道金属支架置入前、后情况。A: 胆道造影; B: 支架外露情况(胆道支架置入术后); C: 术后造影。

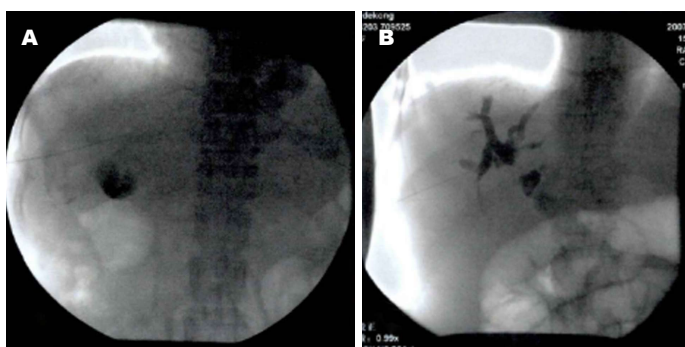


图2 经皮肝穿刺胆道引流术胆道金属支架置入前、后情况。A: 千叶针穿刺胆道造影; B: 叶针穿刺成功后胆道造影。

ALP)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)含量。仪器为BACTEC9050全自动血生仪(美国BD公司)。(2)记录并比较两组手术成功率、住院时间和费用、黄疸改善情况和并发症发生情况。黄疸改善: 手术成功患者, 与术前相比, 术后第5 d检测胆红素指标降低 $>1/3$ 。并发症: 包括胆漏、胆道感染、急性胰腺炎、脱管等。术后随访2年, 记录两组患者术后生存时间。

统计学处理 应用SPSS 19.0统计学软件, 以 $n(\%)$ 表示计数资料, 采用 χ^2 检验; 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示表示计量资料, 组间比较采用非独立样本 t 检验, 多时点计量资料采用一般线性模型重复度量分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能 两组TBiL、GGT、ALP、ALT水平与术前比较均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1和表2)。

2.2 手术成功率、住院时间和费用 ERCP组和PTCD组手术成功率分别为91.67%(66/72)、95.24%(80/84), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.336, P = 0.364$); 而两组因肝门部胆管癌导致的恶性胆道梗阻患者经手术治疗后手术成功率均为100%(28/28、28/28)。ERCP组住院时间短

于对照组, 住院费用少于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。

2.3 黄疸改善情况、并发症及生存时间 ERCP组和PTCD组黄疸改善率分别为87.88%(58/66)、90.00%(72/80), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.167, P = 0.683$)。ERCP组生存时间为 $11.02 \text{ mo} \pm 1.23 \text{ mo}$, PTCD组生存时间为 $11.27 \text{ mo} \pm 1.19 \text{ mo}$, 组间比较差异无统计学意义($t = 1.244, P = 0.215$); ERCP组术后出血、急性胰腺炎、胆漏、脱管、胆道感染(全部56例因肝门部胆管癌导致的恶性胆道梗阻患者ERCP组无胆道感染发生, PTCD组发生2例胆道感染)等并发症发生率与PTCD组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与PTCD组相比, ERCP组总并发症发生率较低, 组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表4)。

3 讨论

因恶性胆道梗阻无明显的临床症状且发病隐匿, 不易被察觉, 多数患者在出现明显症状到医院就诊时已经发展为晚期, 加上部分患者体质欠佳、年龄偏大等, 外科手术切除率仅为20%左右^[8-11]。若不早期将胆道梗阻解除, 在短时间内患者的功能可出现迅速恶化, 且因合并胆道感染、严重的消化道出血、休克、肾功能衰竭等而发

表 1 两组患者TBil、GGT水平变化情况对比(mean ± SD)

组别	TBil (μmol/L)				GGT (U/L)			
	术前	术后第3天	术后第5天	术后第7天	术前	术后第3天	术后第5天	术后第7天
ERCP组 (n = 72)	262.01 ± 125.36	222.02 ± 90.51	183.14 ± 95.12	143.28 ± 97.60	768.91 ± 285.36	623.96 ± 202.14	480.14 ± 149.79	332.98 ± 147.95
	260.95 ± 125.28	221.12 ± 92.47	181.24 ± 94.57	140.58 ± 100.06	739.10 ± 255.74	603.14 ± 231.26	464.97 ± 151.52	330.75 ± 117.84
F _{组别}			0.010				0.346	
F _{时点}			0.239				1.404	
F _{组别×时点}			0.064				3.342	
P _{组别}			0.922				0.557	
P _{时点}			0.625				0.238	
P _{组别×时点}			0.801				0.069	

TBil: 血清总胆红素; GGT: 谷氨酰转氨酶; PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影。

表 2 都两组患者ALP、ALT水平变化情况对比(mean ± SD, U/L)

组别	ALP (U/L)				ALT (U/L)			
	术前	术后第3天	术后第5天	术后第7天	术前	术后第3天	术后第5天	术后第7天
ERCP组 (n = 72)	582.63 ± 218.54	513.63 ± 201.12	444.95 ± 191.65	375.61 ± 172.59	194.57 ± 95.72	157.15 ± 81.24	119.69 ± 65.24	82.10 ± 46.57
	585.61 ± 202.47	522.59 ± 197.69	458.97 ± 201.24	395.08 ± 166.74	192.40 ± 92.85	155.51 ± 82.01	118.64 ± 71.25	81.59 ± 57.10
F _{组别}			0.131				1.531	
F _{时点}			0.019				25.410	
F _{组别×时点}			0.063				5.682	
P _{组别}			0.718				0.218	
P _{时点}			0.891				0.000	
P _{组别×时点}			0.803				0.018	

ALP: 碱性磷酸酶; ALT: 丙氨酸转氨酶; PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影。

生死亡。肠黏膜的细菌和内毒素会因黄疸的影响出现移位, 诱发多种严重的并发症, 如全身炎症反应综合征, 其会使患者术前感染风险增加, 增多术后并发症的发生^[12-15]。胆汁淤积则会造成机体的细胞免疫因高胆红素血症而受损, 使肿瘤的转移、生长加速, 并增加内毒素血症和感染发生的危险性^[12,13]。

微创介入手段将胆道梗阻解除, 是临床治疗恶性梗阻性黄疸的重要方式, 对延长患者生存期、提高生活质量具有重要的意义^[15-17]。本研究中, 经PTCD与ERCP途径治疗恶性胆道梗阻均取得满意效果, 在改善肝功能、减轻黄疸方面、术后生存时间相似, 提示两者均可作为治疗恶性胆道梗阻的有效措施。较PTCD, ERCP住院时间短、住院费用低且并发症发生率低, 说明ERCP安全性更高, 能减轻患者家庭经济负担。PTCD属侵袭性操作, 具有恢复胆汁生理引流和选择适宜的靶胆管等优

势。PTCD术后恶性胆道梗阻患者携带引流袋的时间相对较长, 容易出现胆盐的大量丢失, 可引起酸碱与水电解质平衡紊乱, 患者术后恢复缓慢, 生活质量改善差^[18-20]。PTCD是经肝穿刺胆道, 易发生胆道感染、胆漏等并发症。主要依靠DSA定位释放支架, 可能会出现支架放置不准确, 若支架末端位于十二指肠主乳头内, 会刺激其组织增生, 造成支架下端狭窄; 支架的轴向多与主乳头成角, 阻碍胆汁排出, 会阻塞支架; 乳头括约肌的收缩会引起胆管胆汁淤积和支架末端膨胀不全, 缩短支架有效开通时间^[21-24]。若超出主乳头过多, 易造成对侧十二指肠肠壁损伤, 食物残渣易滞留于十二指肠腔内的支架中, 阻塞支架。此外, PTCD术后易出现并发症, 临床应加以注意。

ERCP具有并发症少、痛苦小、无胆盐丢失、住院时间短等优势, 其属微创介入手段。ERCP术后并发症较

表 3 两组患者住院时间和费用对比(mean ± SD)

组别	住院时间 (d)	住院费用 (元)
ERCP组 (n = 72)	13.54 ± 4.01	47940.39 ± 4638.94
PTCD组 (n = 84)	19.11 ± 4.33	51347.61 ± 6123.55
t	8.286	3.865
P值	0.000	0.000

PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影。

表 4 两组并发症发生情况对比, n (%)

组别	术后出血	急性胰腺炎	胆漏	脱管	胆道感染	合计
ERCP组 (n = 72)	0	2 (2.78)	0	0	2 (2.78)	4 (5.56)
PTCD组 (n = 84)	2 (2.39)	0	6 (7.14)	4 (4.76)	6 (7.14)	18 (21.43)
χ ²	0.407	0.621	3.592	1.871	0.754	8.064
P值	0.524	0.431	0.058	0.061	0.218	0.005

PTCD: 经皮肝穿刺胆道引流术; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影。

PTCD少, 这与下述几点有关: (1) 不穿刺肝组织, 为自然腔道, 更符合生理结构, 无胆道出血、肝脏损伤的潜在风险; (2) 可在DSA和内镜直视下实施支架定位释放, 双重定位, 准确性更高; (3) 无需内外放置引流管, 术后胆道感染、发热等出现风险小。虽ERCP存在诸多优势, 但其也有不足之处: (1) 因解剖结构的因素, 胰管和胆总管多形成共同通道, 并于十二指肠主乳头共同开口; (2) 虽器械改进和操作技术提高, 各种导丝、导管、切开到等使胆管的插管成功率大大提高, 但操作过程中难免会出现导丝、导管进入胰管, 可能会引起急性胰腺炎^[25-27]; (3) 胰头癌浸润十二指肠, 或十二指肠肿瘤和乳头部肿瘤累及主乳头, 均可阻碍肠腔, 造成十二指肠镜无法达到十二指肠降段, 或可能诱发十二指肠穿孔^[28-30]; (4) 对肝门部阻塞者治疗时, 导丝和导管进入肝内胆管困难性较高, 操作易失败, 或进入右侧或左侧胆管, 增加放置双支架难度, 甚至仅能对一侧胆管引流。

临床在对恶性胆道梗阻患者行手术治疗时应严格掌握PTCD与ERCP的适应症。PTCD适应症: 不能实施手术切除的十二指肠癌、胰头癌等胆总管下段恶性肿瘤引起的梗阻性黄疸; 无手术指征的中晚期胆管癌侵犯胆管; 原发于肝门、肝内、胆总管的胆管癌; 肝、胆管系的转移性肿瘤或重大淋巴结侵犯压迫胆管; 中晚期肝癌压迫或侵犯胆管, 或胆管内癌栓形成; 合并其他脏器严重疾患、年老体弱等致使外科手术危险大, 或手术部位解剖结构复杂, 外科手术苦难患者。禁忌症: 脓毒血症; 存在大量腹水; 终末期患者; 凝血功能严重障碍者; 肝门

以上多支肝段胆管阻塞, 无法建立有效引流者。ERCP适应症: 胆囊术后症状再发者或疑有先天性胆道异常; 疑有肝外胆道梗阻者; 胰腺肿瘤、慢性胰腺炎、胰腺囊肿等胰腺疾病; 疑有肿瘤、结石、硬化性胆管炎等诊断不明的胆道疾病等。此外需强调的是ERCP的实施对患者身体素质要求高, 对于部分合并重度高血压、严重的心肺衰竭、重症休克等严重情况者不适合使用。本研究中, 两组因肝门部胆管癌导致的恶性胆道梗阻患者经手术治疗成功率均为100%, 说明对于肝门部胆管癌所致恶性胆道梗阻, PTCD与ERCP均有较高的应用价值, 但由于ERCP相对要求更高, 临床对于此类患者在考虑适应症符合的基础上可以选择较为简单的PTCD术式。本研究仍存在诸多不足, 如纳入样本量偏小、未分析两组手术失败案例原因, 后期仍需加大样本量行多中心研究。

综上所述, 经PTCD与ERCP途径胆道金属支架置入均是治疗恶性胆道梗阻患者的有效方式, 能改善黄疸、实现胆道引流, 对肝功能影响相似; 与PTCD相比, ERCP并发症较低且住院时间和费用较低, 临床应根据患者情况选择适宜的手术方式治疗。

文章亮点

实验背景

恶性胆道梗阻是因肝外胆管受恶性肿瘤侵犯或压迫而出现胆道狭窄, 阻碍胆汁排泄所致, 因肿瘤自身解剖结构的特殊性以及其恶性程度较高, 所以经皮经肝胆道穿

刺引流、内镜下支架置入是恶性胆道梗阻常见治疗方式, 其中经内镜下逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和经皮肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)两种途径较为常见。本文分析PTCD与ERCP两种途径的优劣, 对于提高恶性胆道梗阻疗效有重要意义。

实验动机

本文主要对恶性胆道梗阻患者进行ERCP与PTCD两种途径的胆道金属支架置入治疗, 分析上述两种方式对患者肝功能、黄疸的影响。通过开展本研究, 能够准确的了解恶性胆道梗阻患者临床最佳治疗方式, 为提高患者预后同时降低患者医疗支出有重要意义。

实验目标

通过ERCP与PTCD两种途径胆道金属支架置入治疗结果的统计, 发现ERCP与PTCD两种途径各自的优劣, 总结两种途径的适应症, 为降低临床手术的并发症、提高手术安全性有积极意义。

实验方法

本文通过回顾性收集的方式, 对ERCP、PTCD两种方式治疗的患者进行总结分析, 应用SPSS统计学软件, 对患者手术效果、并发症及生存时间进行分析, 基于现有资料能够更真实的反应患者在两种不同手术治疗下的结果差异, 研究不确定性更低。

实验结果

本文已达到预设研究目的, 通过实验结果, 本文表明ERCP与PTCD两种途径的胆道金属支架置入治疗疗效无差异, 但ERCP在安全性方面更优于PTCD。

实验结论

本研究中, 经PTCD与ERCP途径治疗恶性胆道梗阻均获取满意效果, 两者均可作为治疗恶性胆道梗阻的有效措施。较PTCD, ERCP住院时间短、住院费用低且并发症发生率低, ERCP具有并发症少、痛苦小、无胆盐丢失、住院时间短等优势, 其属微创介入手段。临床在对恶性胆道梗阻患者行手术治疗时应严格掌握PTCD与ERCP的适应症, 但ERCP的实施对患者身体素质要求高, 对于部分合并重度高血压、严重的心肺衰竭、重症休克等严重情况者不适合使用。对于肝门部胆管癌导致的恶性胆道梗阻患者, 在考虑适应症符合的基础上可以选择较为简单的PTCD术式。

展望前景

本研究纳入样本量偏小、未分析两组手术失败案例原

因, 后期仍需加大样本量开展前瞻性研究, 发现研究过程中的不足, 为患者制定个性化手术方案, 从而提高患者预后。

参考文献

- 1 周琳 李敬东 李强 胡颖 刘健. 超声引导下经皮肝穿刺胆道引流术在治疗恶性梗阻性黄疸中的应用价值. 实用医院临床杂志 2017; 14: 9-11 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2017.03.003]
- 2 陈挺松, 李淑英. 恶性胆道梗阻经皮肝穿综合治疗. 临床军医杂志 2017; 45: 881-883 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.09.01]
- 3 沙俊峰, 安建立, 牛洪涛. 经皮肝穿刺胆道内射频消融联合胆道支架治疗恶性胆道梗阻的效果评价. 实用临床医药杂志 2017; 21: 133-134 [DOI: 10.7619/jcmp.201703041]
- 4 Park JK, Woo YS, Noh DH, Yang JI, Bae SY, Yun HS, Lee JK, Lee KT, Lee KH. Efficacy of EUS-guided and ERCP-guided biliary drainage for malignant biliary obstruction: prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 277-282 [PMID: 29605722 DOI: 10.1016/j.gie.2018.03.015]
- 5 闻瑜, 王敏荣, 许明辉, 郝建宏. 内镜下胆管金属支架引流术治疗恶性胆道梗阻的疗效观察. 中国医师杂志 2016; 18: 910-913 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.06.032]
- 6 黄平, 张筱凤, 张皞, 范震, 吕文, 黄海涛, 楼颂梅, 王霞. 超声内镜下胆道引流治疗逆行胰胆管造影失败的恶性梗阻性黄疸. 中华肝胆外科杂志 2016; 22: 464-467 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.07.010]
- 7 Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, Messallam A, Varadarajulu S, Maydeo A. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-923 [PMID: 25484326 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.054]
- 8 武中林, 李顺宗, 杨光, 谷铁树, 吴勇超, 荣小翠, 李智岗. 超声引导肝内胆管穿刺在老年高位恶性胆道梗阻中的应用. 中国介入影像与治疗学 2017; 14: 365-369 [DOI: 10.13929/j.1672-8475.201611007]
- 9 蒋孙路, 黄强, 翟东升. 经内镜逆行胰胆管造影术和经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的疗效对比. 中国内镜杂志 2018; 24: 75-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.01.015]
- 10 李文龙. 经皮肝穿刺胆道支架置入术治疗恶性胆道梗阻性黄疸的临床效果研究. 肝胆外科杂志 2015; 23: 367-369
- 11 吴刚. 经皮肝穿刺胆道支架置入术治疗恶性胆道梗阻性黄疸的临床疗效. 中国现代普通外科进展 2017; 20: 555-557 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2017.07.015]
- 12 危安, 陈红天, 刘亮. 超声造影在低位胆道梗阻诊断中的应用价值. 医学临床研究 2016; 33: 45-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2016.01.015]
- 13 张汉洋, 庄志彬. 经皮肝穿刺胆管引流术联合金属支架置入姑息性治疗恶性胆道梗阻的效果分析. 中国普通外科杂志 2015; 24: 1145-1149 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.08.018]
- 14 戚蕾, 薛苏阳, 庄树武, 李佳睿. 胆道支架联合经皮肝穿刺胆管引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床疗效. 中国老年学杂志 2016; 36: 4250-4251 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.17.056]
- 15 张小坚, 张联合, 张士良, 李东燕. 经内镜逆行胰胆管造影术与经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的比较. 中华全科医学 2016; 14: 575-577 [DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.04.020]
- 16 陈磊, 吴益峰, 蒋存兵, 陈明良, 李定耀. 经ERCP胆道金属支架植入治疗不可切除肝外胆道恶性梗阻的安全性及疗效评价. 中国内镜杂志 2018; 24: 27-31 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.03.006]
- 17 许哲, 王珍, 李焕祥. 经ERCP置入胆道金属支架与PTCD治疗老年肝外胆道恶性梗阻患者临床疗效比较. 实用肝脏病杂志 2019; 22: 276-279 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.02.031]
- 18 刘军, 陈超伍, 陈娟, 邓登豪, 陈娣, 鲁帮巧, 陆玲波. 经内镜逆行胰胆管造影术导丝辅助胆道活检技术在胆道恶性梗阻中的临床应用. 中国内镜杂志 2016; 22: 57-60 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.

- 2016.05.012]
- 19 Dhir V, Itoi T, Khashab MA, Park DH, Yuen Bun Teoh A, Attam R, Messallam A, Varadarajulu S, Maydeo A. Multicenter comparative evaluation of endoscopic placement of expandable metal stents for malignant distal common bile duct obstruction by ERCP or EUS-guided approach. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 913-923 [PMID: 25484326 DOI: 10.1016/j.gie.2014.09.054]
 - 20 唐锐, 隋璐璐, 徐刚, 张桐, 刘小方. 不同姑息减黄方式对晚期恶性梗阻性黄疸病人免疫功能的影响. *临床外科杂志* 2017; 25: 919-922 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.12.012]
 - 21 赵颖, 陆雷, 吴建伟, 王轩. 经皮经肝胆道支架置入及胆管引流治疗恶性梗阻性黄疸的临床分析. *东南国防医药* 2018; 20: 244-249 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.03.006]
 - 22 蒋孙路, 黄强, 翟东升. 经内镜逆行胰胆管造影术和经皮肝穿刺胆道引流术治疗恶性梗阻性黄疸的疗效对比. *中国内镜杂志* 2018; 24: 75-79 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.01.015]
 - 23 卜苑雯, 孙蓉. 两种途径介入治疗低位胆道恶性梗阻的效果分析. *贵州医药* 2018; 42: 61-63 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.01.024]
 - 24 孙敏志, 徐阿曼, 袁笑, 阮怀军, 曹伟. PTCD与胆肠内引流术治疗恶性梗阻性黄疸的临床分析. *肝胆外科杂志* 2018; 26: 191-194 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2018.03.012]
 - 25 张鹏飞, 闫军. ERCP胆道取石后不同时段行LC治疗胆结石的疗效分析. *山西医科大学学报* 2018; 49: 284-286 [DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2018.03.015]
 - 26 Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E, Singh VK, Kumbhari V, Messallam A, Saxena P, El Zein M, Lennon AM, Canto MI, Kalloo AN. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 557-565 [PMID: 25081224 DOI: 10.1007/s10620-014-3300-6]
 - 27 杨卓, 高峰, 麻树人. ERCP诊疗进展及热点. *医学与哲学* 2016; 37: 8-10 [DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2016.03b.03]
 - 28 Lenze F, Meister T, Matern P, Heinzow HS, Domschke W, Ullerich H. Single-balloon enteroscopy-assisted endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with surgically altered anatomy: higher failure rate in malignant biliary obstruction - a prospective single center cohort analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 766-771 [PMID: 24694357 DOI: 10.3109/00365521.2014.904397]
 - 29 金壮, 曹军英, 张筠, 蔡惠红, 里子戡. 超声引导下PTCD与ERCP联合治疗恶性梗阻性黄疸十例. *介入放射学杂志* 2015; 25: 223-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.03.11]
 - 30 赵亚军, 赵旭辉, 王成, 魏忠, 戴寅, 虞炜, 权蕊良. 经ERCP胆道支架置入术联合碘125粒子植入治疗恶性梗阻性黄疸的临床应用. *肝胆外科杂志* 2015; 23: 289-291

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



外伤后以囊内出血为首发症状的胃囊肿一例及文献回顾

吴川林, 汝贝贝, 侯国方, 徐铂然, 杜祖超, 孙 备, 白雪巍

吴川林, 汝贝贝, 侯国方, 徐铂然, 杜祖超, 孙备, 白雪巍, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科 黑龙江省哈尔滨市 150000

吴川林, 研究生, 主要从事普外科相关疾病的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81470887.

作者贡献分布: 本文写作由吴川林完成; 汝贝贝、侯国方、徐铂然及杜祖超参与资料收集和整理; 孙备与白雪巍审核.

通讯作者: 白雪巍, 副教授, 副主任医师, 150000, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街33号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科. baixuewei78@outlook.com
电话: 0451-85555734

收稿日期: 2019-05-08

修回日期: 2019-06-27

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-08-28

Gastric duplication cyst with internal hemorrhage after trauma: A case report and literature review

Chuan-Lin Wu, Bei-Rei Ru, Guo-Fang Hou, Bo-Ran Xu, Zu-Chao Du, Bei Sun, Xue-Wei Bai

Chuan-Lin Wu, Bei-Rei Ru, Guo-Fang Hou, Bo-Ran Xu, Zu-Chao Du, Bei Sun, Xue-Wei Bai, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 33 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470887.

Corresponding author: Xue-Wei Bai, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 33 Youzheng Street, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. baixuewei78@outlook.com

Received: 2019-05-08

Revised: 2019-06-27

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-08-28

Abstract BACKGROUND

Gastric duplication cyst (GDC) is a special type of digestive tract cyst, which occurs mostly in infants and young children. The cyst wall is similar to the stomach wall and mainly consists of gastric mucosa and smooth muscle tissue.

CASE SUMMARY

Here we report a case of GDC with internal hemorrhage. This patient had severe abdominal pain after trauma. Based on her medical history and related examinations, she was misdiagnosed with hepatic cyst with internal hemorrhage. Intraoperative exploration revealed that the base of the cyst was located on the large curved side of the stomach.

CONCLUSION

The clinical symptoms of GDC are untypical, and it is easy to misdiagnose. The preoperative diagnosis is mainly based on imaging examination and surgery is the main therapy method.

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

Key Words: Gastric duplication cyst; Hemorrhage; Diagnosis; Surgery; Case report

Wu CL, Ru BR, Hou GF, Xu BR, Du ZC, Sun B, Bai XW. Gastric duplication cyst with internal hemorrhage after trauma: A case report and literature review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(16): 1035-1040

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1035.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.1035>

摘要

背景

胃囊肿(gastric duplication cysts, GDCs)是一种特殊的消化道囊肿, 多发于婴幼儿时期, 囊肿壁与胃壁相似, 主要含有胃黏膜和平滑肌组织。

病例概述

本文报道1例GDCs囊内出血病例。本例患者外伤后突发腹部剧烈疼痛, 结合其病史及相关检查术前曾误诊为肝囊肿囊内出血, 术中探查发现囊肿基底部位于胃大弯侧。

结论

GDCs临床症状不典型, 易误诊, 其术前诊断主要依据影像学检查, 以手术治疗为主。

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

关键词: 胃囊肿; 出血; 诊断; 手术治疗; 病例报告

核心提要: 胃囊肿作为一种罕见的消化道疾病, 多发于婴幼儿时期, 囊肿壁与胃壁相似, 主要含有胃黏膜和平滑肌组织。其临床症状不典型, 易误诊, 其术前诊断主要依据影像学检查, 以手术治疗为主。

吴川林, 汝贝贝, 侯国方, 徐铂然, 杜祖超, 孙备, 白雪巍. 外伤后以囊内出血为首发症状的胃囊肿一例及文献回顾. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 1035–1040

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1035.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1035>

0 引言

胃囊肿, 又称胃重复囊肿(gastric duplication cysts, GDCs), 是一种特殊类型的消化道囊肿。囊肿壁和胃壁相似, 存在肌层、黏膜层和腺体, 并可分泌胃液。本院收治的1例GDCs患者, 因其外伤后突发腹痛, 误诊为“肝囊肿囊内出血”行手术治疗, 术中明确诊断。在反思此病例的诊治过程并查阅相关文献后, 我们小结如下, 希望有助于提高这种罕见疾病的临床诊断及治疗。

1 病例报告

患者, 女, 55岁, 因外伤后上腹部持续性疼痛3 h急诊入院。入院后疼痛无缓解, 无恶心、呕吐, 无呕血、黑便。查体: 右上腹饱满, 可触及质软肿物, 触痛明显。血常规、肝功、肾功等实验室检查未见明显异常。腹部超声示: 肝胰间可见大小约12 cm×12 cm囊性无回声区, 其间可见分隔, 囊内回声不均。腹部电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 右侧中上腹肝胃之间巨大

不规则肿物, 边界清楚, 病灶内密度均匀; 但与患者8 mo前曾诊断为“肝囊肿”的CT片进行对比, 发现囊肿体积增大、囊液密度增高(图1)。病人近一年内胃镜检查报告正常, 自述“肝囊肿”病史多年。

2 最后诊断

根据患者病史及影像学检查诊断为肝囊肿囊内出血、局限性腹膜炎。

3 治疗

患者经非手术治疗6 h后, 症状无明显缓解, 因腹痛加剧要求手术治疗, 遂于全麻下行剖腹探查。上腹正中切口, 入腹后发现右上腹巨大囊性肿物, 位于肝左外叶下方与胃前壁之间, 被大网膜包裹(图2A); 肿物与周围组织界限清楚, 无粘连, 仔细分离后见其基底部位于胃大弯侧, 呈外生性生长, 大小约14 cm×12 cm; 肿物呈多囊状, 形态饱满, 表面张力大, 囊内充满暗红色血性液体(图2B和C)。术中诊断为胃囊性占位, 更改术式为胃部分切除术, 以直线切割闭合器在胃大弯侧切除部分与肿物相连的胃组织, 整块移除标本(图2D), 大弯侧断面缝合加固, 术程顺利, 耗时2 h, 出血量约50 mL。

4 结果和随访

患者术后恢复顺利, 无并发症, 7 d后痊愈出院。病理回报为“GDCs”(图3)。根据术中探查及病理结果修正诊断为“GDCs囊内出血”。术后随访1年, 患者一般状态可, 无腹痛等症状。

5 讨论

GDCs是一种罕见的消化道疾病。笔者在查阅相关文献后共收集31例GDCs病例供临床参考^[1-22](表1)。其中男患13例, 女患17例。年龄为早期新生儿至73岁不等。除4例患者无任何症状外^[3,5,6,22], 其余患者均出现腹痛、呕吐等症状。本组收集病例主要行X线、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、核素扫描及超声内镜检查术(endoscopic ultrasonography, EUS)等影像学检查。除3例选择非手术治疗外^[7,8,21], 其余27例患者均行手术治疗, 术后效果满意; 其中25例术后病理为良性, 2例术后病理诊断为恶性, 分别于术后6、7 mo后出现转移^[12,13]。据相关文献报道, GDCs多发于婴幼儿期, 约67%的患者在出生后一年内即可发现^[7]。甚至在Ren等^[5]报道病例中, 有1例GDCs患者通过产前检查而被发现。目前认为GDCs是一种在胚胎时期发育不良所致的先天性疾病。关于GDCs的发病机制主要包括: 胚胎期长期憩室形成假说(the persistence of fetal gut diverticula)、持续性空泡形成假设(the persistent vacuolation theory)及脊

表 1 文献病例资料

文献	年龄	性别	临床表现	相关检查	术前诊断	部位	病理	术式
Makhija等 ^[1]	3岁	男	腹痛, 咯血	X线CT MRI	—	胃大弯	胃囊肿	囊肿切除
Passos等 ^[2]	38岁	男	腹痛	X线CT MRI EUS	胰腺肿物	胃大弯	胃黏膜	囊肿切除
Gagné等 ^[3]	52岁	女	无	CT EUS	—	胃底	胃黏膜	囊肿切除
Ladd等 ^[4]	2 mo ¹	女	呕吐	X线核素扫描超声	Meckel憩室	回肠末端	胃黏膜	肠切除肠吻合
Ren等 ^[5]	1 h ¹	男	流涎, 呼吸困难	X线超声	食管闭锁	胃大弯	胃黏膜	囊肿切除
	1 d ^{1,2}	女	呕吐	X线超声	—	贲门	胃黏膜	囊肿切除
	26 d ¹	女	呕吐	X线CT MRI超声	胆总管囊肿	幽门	胃黏膜	囊肿切除
	28 d ^{1,2}	女	无	X线CT MRI超声	胃囊肿	幽门	胃黏膜	囊肿切除
	14岁 ¹	男	呕吐	X线超声	胃囊肿	贲门	胃黏膜	囊肿切除
Balakrishnan等 ^[6]	5岁 ¹	女	呕吐, 腹痛	CT	—	胃大弯	胃黏膜	囊肿切除
	2岁 ¹	男	无	超声	—	贲门	胃黏膜	囊肿切除, 部分胃切除
	10岁 ¹	女	腹痛	MRI	—	贲门	胃黏膜	囊肿切除
	9岁 ¹	男	呕吐, 腹痛	MRI	—	胃小弯	胃黏膜	囊肿切除
	12岁 ¹	男	腹痛	CT	—	胃底	胃黏膜	囊肿切除
Bhatti等 ^[7]	61岁	男	餐后恶心	CT EUS	胃囊肿	—	—	胃镜引导下抽吸囊液
Blinder等 ^[8]	26岁	女	腹痛	X线胃镜	—	—	—	药物治疗
Yang等 ^[9]	30岁 ¹	女	腹痛	CT超声	—	—	胃黏膜, 胰腺组织	部分胃切除
							胃黏膜, 支气管黏膜	囊肿切除
Leopalao等 ^[10]	29岁	女	腹痛	CT	—	胃大弯	胃黏膜	胃大部切除术
Lewitowicz等 ^[11]	73岁	女	腹痛, 呕血, 黑便	胃镜	—	—	胃黏膜	胃大部切除术
Barussaud等 ^[12]	67岁	女	体重下降, 腹部肿块	CT超声	—	—	腺癌	胃癌根治术
			发热				腺癌	胃部分切除术, 胆囊切除术
Kuraoka等 ^[13]	40岁	女	腹痛, 恶心, 呕吐	CT超声	脾囊肿	—	腺癌	胃大部切除术
Doepker等 ^[14]	28岁	女	腹痛, 恶心, 呕吐	CT EUS	胃囊肿	幽门	胃黏膜, 胰腺组织	胃大部切除术
Yoda等 ^[15]	24岁	男	餐后腹痛	CT MRI EUS	—	—	胃黏膜	胃大部切除术
Qinghua等 ^[16]	1 mo	女	呕吐, 高热	超声X线	—	胃大弯	胃黏膜	囊肿切除术
Takazawa等 ^[17]	2 mo ¹	男	呕吐	超声X线MRI	胃囊肿	胃大弯	胃黏膜	囊肿切除
顾剑峰等 ^[18]	36岁	男	腹痛, 恶心	超声	阑尾切除术后	回盲部	肠黏膜	肠切除肠吻合
					残株炎	—	—	—
廖宗源等 ^[19]	65岁	男	进食困难	CT EUS	—	贲门	胃囊肿	近端胃切除, 胃食管吻合
钟小军等 ^[20]	8岁	男	胸痛	X线CT	神经源性肿瘤	后纵膈	胃囊肿	囊肿切除
黄志刚等 ^[21]	39岁	女	腹痛	CT超声EUS	胃囊肿	—	—	胃镜引导下抽吸囊液
万厚民等 ^[22]	71岁	女	无	CT超声	—	胃小弯	纤毛柱状上皮, 平滑肌	囊肿切除

¹腹腔镜手术; ²产前发现. CT: 电子计算机断层扫描; MRI: 磁共振成像; EUS: 超声内镜检查术.

索分裂理论(the presence of separation of endoderm and notochord), 然而这些解释都未能完美的阐述GDCs的具体发病机制^[8].

GDCs囊壁与胃壁相似, 主要含有胃黏膜和平滑肌组织, 甚至还存在胰腺和支气管黏膜等其他组织^[9,10,14,22]. Ren等^[5]认为GDCs在病理学上具有以下特点: (1) GDCs壁与胃壁相连; (2) GDCs周围覆以平滑肌组织; (3) GDCs与胃肠道存在共同的血液供应; (4) GDCs与消化道相邻, 囊腔与消化道管腔存在着相通或相互隔离的关系. 根据

最后一点可将GDCs分为管型GDCs和球型GDCs, 囊肿腔与胃腔相通者则称为管型GDCs, 与胃腔互不相通者则称为球型GDCs. GDCs主要发生于胃大弯处, 而发生于胃小弯、贲门、幽门等其他部位则相对少见^[8]. 此外, GDCs还可发生于小肠、结肠和纵膈等胃外组织器官内. 本次报道病例即为发生于胃大弯处的球型GDCs, 其镜下可见平滑肌等组织.

临床上, GDCs的症状无明显特异性, 主要与囊肿大小及部位相关. GDCs较小时, 患者可无任何症状, 或者

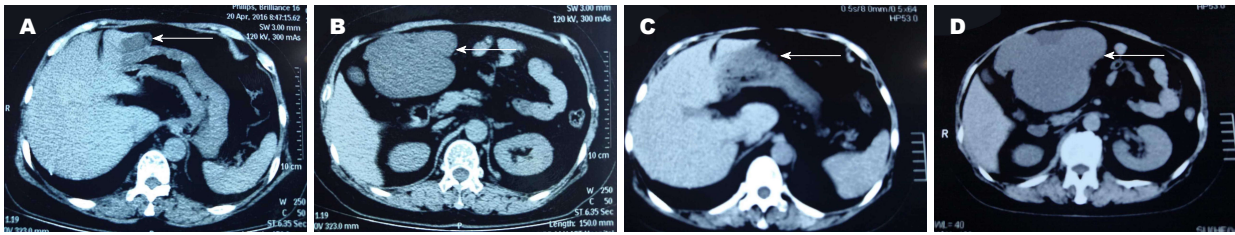


图 1 腹部电子计算机断层扫描前后变化。A、B: 8 mo前平扫电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查可见右上腹肝胃间可见巨大囊性肿物(红色箭头所示); C、D: 本次平扫CT检查结果显示囊肿较8 mo前体积增大, 囊液密度增高(红色箭头所示)。

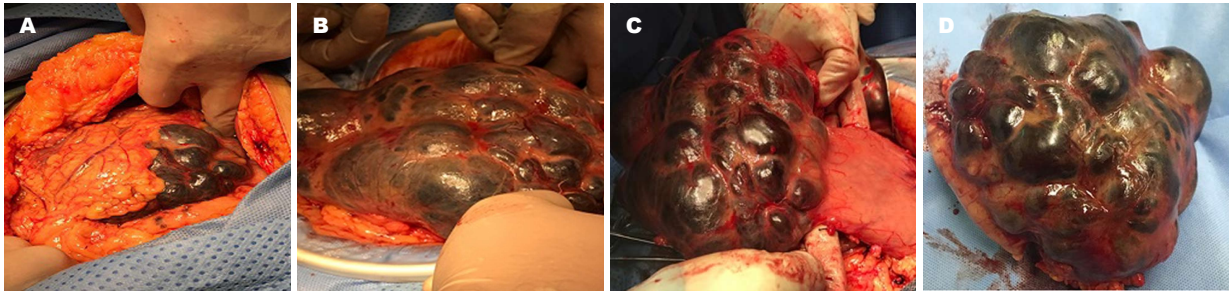


图 2 术中可见腹腔巨大囊肿。A: 进腹后见巨大囊性肿物; B: 囊肿呈多房性, 囊内充满暗红色血液液体; C: 囊肿底部与大弯侧相连; D: 将与囊肿相连的部分胃组织整块切除。

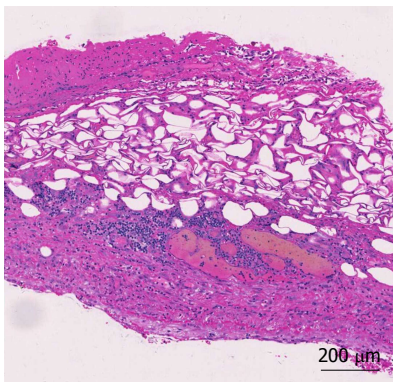


图 3 术后病理检查结果。镜下可见平滑肌组织和淋巴细胞, 其内可见血管结构(HE染色, 200 ×)。

出现轻微的腹部不适, 而囊肿逐渐增大后可引起机械性梗阻或压迫症状。当囊肿发生于食管时可导致进食困难, 甚至可压迫呼吸道引起呼吸困难等症状; 若囊肿发生于胃内, 患者可出现恶心、呕吐、腹痛、腹胀、食欲不振及消化不良等症状; 发生于小肠及结肠内的GDCs则可导致机械性梗阻。有时囊腔内压力过大而导致囊肿破裂出血时, 患者可表现为消化道大出血等症状^[1]。本次病例报道中, 患者因囊内出血囊腔压力过大而出现腹部持续性剧烈疼痛, 此时亦存在囊肿破裂出血的风险。此外, GDCs的并发症还包括: 感染、出血、溃疡、穿孔、瘘道形成, 甚至癌变。如Barussaud等^[12]和Kuraoka等^[13]报道的两例病例中, 术后病理回报均为腺癌。本组资料中

GDCs的恶变率为6%, 应引起外科医生的重视, 如病人一般状态良好、无明确手术禁忌征, 手术治疗是一种积极稳妥的选择。

上消化道造影、CT、MRI、核素扫描、超声、内镜和EUS等影像学方法有助于GDCs的术前诊断。由于管型GDCs与胃腔相通, 上消化道造影可能是发现管型GDCs最便捷的检查。在Blinder等^[8]报道病例中, 患者正是通过上消化道造影检查而被诊断为管型GDCs。然而, 对于球型GDCs而言, CT的作用则显得尤为重要, 它不仅可以发现囊肿, 还能评估囊肿的大小以及与周围脏器的关系^[23]。而且CT检查能够根据囊液的CT值判断出囊内情况, 在本病例中, 正是经过对比患者两次的CT检查结果而发现囊内出血。由于胃黏膜能特异性摄取和分泌^{99m}TcO₄⁻, 核医学影像表现为异位胃黏膜部位出现异常放射性浓聚, 据此可检出GDCs的异位胃黏膜, 因此核素扫描检查对于GDCs具有特殊的诊断意义^[24]。此外, 由于EUS能够清晰地分辨出消化道管壁的各个层次, 较准确地判断出其病变部位, 并根据病变部位的回声性质对其作出诊断, 尤其是在鉴别诊断消化道壁内和壁外病变时具有重要意义。EUS引导下还能对囊肿行细针穿刺活检确定囊肿壁性质。因此在诊断GDCs时, EUS具有较高的诊断价值。然而, 由于GDCs缺乏特异性的临床症状及体征, 当其生长较大且对周围组织器官产生推挤和压迫时, 单纯依靠术前影像学诊断方法很难准确判断出其

起源,有时容易误诊为肝囊肿、淋巴管囊肿、胰腺囊性肿物、胆总管囊肿和脾脏囊肿等常见的腹腔囊性疾病^[2,5,13]。本例患者由于急诊入院,未能完善EUS检查,仅根据术前CT检查结果而误诊为肝囊肿囊内出血。

随着囊液的不分泌, GDCs逐渐增大,可出现相应的临床症状,如未及时治疗,可诱发感染、穿孔、出血等严重并发症,甚至癌变^[12,13]。如病人一般状态良好、无明确的手术禁忌征,应积极地进行外科干预。治疗方法包括:内镜下穿刺引流、腹腔镜或胸腔镜探查和开放性的手术治疗。内镜下穿刺引流损伤最小,适合年老体弱或暂时无法耐受手术的病人,可通过引流缓解GDCs造成的压迫或梗阻症状,但存在引流不畅、囊肿继续生长或癌变的风险。腹腔镜或胸腔镜探查不仅可以明确诊断,还可以对一些解剖结构清晰、体积较小的GDCs病灶直接进行切除;主要应用于儿童期及青少年阶段发现的GDCs的治疗。而对于一些囊肿体积较大、已经出现相关并发症或不排除病灶已经癌变的患者,传统的开腹手术比较积极、稳妥;能够最大限度的保留脏器功能,避免毗邻脏器的损伤,根据术中病理结果适时行根治性手术,并降低胃漏、肠漏、胰瘘、胆漏和腹腔感染等术后并发症。

6 结论

GDCs外伤后发生囊内出血在消化道囊性疾病中十分罕见。希望借此病例报道和相关文献分析,能够提高消化外科医生对GDCs的诊断意识,减少此类疾病的误诊。我们建议在明确GDCs诊断后,应选择适当方式进行积极的外科干预。

7 参考文献

- Makhija D, Shah H, Tiwari C, Jayaswal S. Gastric duplication cyst with hemoptysis: an unusual presentation. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: 255-258 [PMID: 30872929 DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.4176]
- Passos ID, Chatzoulis G, Miliadis K, Tzoi E, Christoforakis C, Spyridopoulos P. Gastric duplication cyst (gdc) associated with ectopic pancreas: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2017; 31: 109-113 [PMID: 28131064 DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.01.033]
- Gagné A, Sazonova O, Marceau S, Périgny M, Joubert P. A Foregut Duplication Cyst of the Stomach in Association with a Gastrointestinal Stromal Tumor and a Leiomyoma: A Case Report. *Case Rep Pathol* 2016; 2016: 1537240 [PMID: 28097030 DOI: 10.1155/2016/1537240]
- Ladd MR, Garcia AV, Allison DB, Lukish JR. Intraluminal Meckel's Duplication Cyst Causing Bowel Obstruction in an Infant: A Role for Laparotomy. *Case Rep Pediatr* 2016; 2016: 4717403 [PMID: 27818823 DOI: 10.1155/2016/4717403]
- Ren HX, Duan LQ, Wu XX, Zhao BH, Jin YY. Laparoscopic resection of gastric duplication cysts in newborns: a report of five cases. *BMC Surg* 2017; 17: 37 [PMID: 28403863 DOI: 10.1186/s12893-017-0234-x]
- Balakrishnan K, Fonacier F, Sood S, Bamji N, Bostwick H, Stringel G. Foregut Duplication Cysts in Children. *JSLs* 2017; 21 [PMID: 28642639 DOI: 10.4293/JSLs.2017.00017]
- Bhatti ZS, Anderson MA, Wasnik AP. Complete gastric duplication in an adult with associated anomalies. *Clin Imaging* 2016; 40: 244-246 [PMID: 26995580 DOI: 10.1016/j.clinimag.2015.11.016]
- Blinder G, Hiller N, Adler SN. A double stomach in an adult. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1100-1102 [PMID: 10201493 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.1024_c.x]
- Yang DM, Kim HC, Choi SI, Lim SJ. Sonographic diagnosis of gastric duplication cyst communicating with the gastric lumen. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 550-552 [PMID: 21538375 DOI: 10.1002/jcu.20828]
- Leopalao M, Wernberg J. Multiple Bronchogenic and Gastroenteric Cysts Arising from the Stomach in a Patient with Abdominal Pain. *Case Rep Surg* 2015; 2015: 601491 [PMID: 26246929 DOI: 10.1155/2015/601491]
- Lewitowicz P, Matykiewicz J, Koziel D, Gluszek SZ, Sosnowski Z, Horecka-Lewitowicz A, Nasierowska-Guttmejer A. Gastric gastrointestinal stromal tumor with incomplete duplication cyst - a case with possibility of neoplasia in fetal-period malformed tissues. *Pol J Pathol* 2015; 66: 86-91 [PMID: 26017886 DOI: 10.5114/pjp.2015.51159]
- Barussaud ML, Meurette G, Cassagnau E, Dupasc B, Le Borgne J. Mixed adenocarcinoma and squamous cell carcinoma arising in a gastric duplication cyst. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 188-191 [PMID: 18496895 DOI: 10.1016/j.gcb.2008.01.014]
- Kuraoka K, Nakayama H, Kagawa T, Ichikawa T, Yasui W. Adenocarcinoma arising from a gastric duplication cyst with invasion to the stomach: a case report with literature review. *J Clin Pathol* 2004; 57: 428-431 [PMID: 15047751 DOI: 10.1136/jcp.2003.013946]
- Doepker MP, Ahmad SA. Gastric duplication cyst: a rare entity. *J Surg Case Rep* 2016; 2016 [PMID: 27150283 DOI: 10.1093/jscr/rjw073]
- Yoda T, Furihata M, Nagao S, Wada T. An Adult Gastric Duplication Cyst Mimicking a Gastrointestinal Stromal Tumor. *Intern Med* 2016; 55: 2401-2404 [PMID: 27580540 DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6402]
- Qinghua L, Shoucai W, Xiaofang L, Xincun Z, Lili M. Ultrasonographic diagnosis of congenital membranous jejunal stenosis and gastric duplication cyst in a newborn: a case report. *J Med Case Rep* 2015; 9: 162 [PMID: 26215850 DOI: 10.1186/s13256-015-0644-2]
- Takazawa S, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Sato K, Jimbo T, Iwanaka T. Laparoscopic partial gastrectomy of a huge gastric duplication cyst in an infant. *Nagoya J Med Sci* 2015; 77: 291-296 [PMID: 25797994 DOI: 10.18999/nagjms.77.1-2.291]
- 顾剑峰. 肠道重复畸形误诊阑尾炎一例. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 516 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.06.029]
- 廖宗源. 成人胃壁内囊肿1例报道. *中国普外基础与临床杂志* 2015; [DOI: 10.7507/1007-9424.20150072]
- 钟小军, 张利民, 宋平平, 刘希斌. 后纵隔胃囊肿一例. *中华外科杂志* 2005; 43: 478-479 [DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2005.07.023]
- 黄志刚, 王兴鹏. 胃囊肿1例. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 960 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2000.08.051]
- 万厚民, 王静. 胃壁支气管源性囊肿1例. *中国实用外科杂志* 2008; 24: 1005 [DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2008.11.039]
- Liaqat N, Latif T, Khan FA, Iqbal A, Nayyar SI, Dar SH. Enteric duplication in children: A case series. *Afr J Paediatr Surg* 2014; 11: 211-214 [PMID: 25047310 DOI: 10.4103/0189-6725.137327]
- Kumar R, Tripathi M, Chandrashekar N, Agarwala S, Kumar

A, Dasan JB, Malhotra A. Diagnosis of ectopic gastric mucosa using ^{99}Tcm -pertechnetate: spectrum of scintigraphic findings.

Br J Radiol 2005; 78: 714-720 [PMID: 16046423 DOI: 10.1259/bjr/16678420]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



更正 “ERO1 α 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激” [世界华人消化杂志2014; 22(34): 5228–5234]

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军

周龙霞, 杨安宁, 刘现梅, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系 宁夏回族自治区银川市 750004

陈久凯, 赵丽, 王艳华, 蔡欣, 宁夏医科大学检验学院临床检验诊断学教研室 宁夏回族自治区银川市 750004

周龙霞, 在读硕士, 主要从事心血管病理生理的研究.

基金项目: 国家自然科学基金, Nos. 81260063, 81360073.

作者贡献分布: 此课题由曹军与姜怡邓共同设计; 实验由周龙霞、赵丽、蔡欣及刘现梅完成; 数据整理与分析由杨安宁、周龙霞、陈久凯及王艳华完成; 论文撰写由周龙霞、杨安宁及曹军完成; 实验监督由张鸣号完成.

通讯作者: 曹军, 教授, 750004, 宁夏回族自治区银川市兴庆区胜利南街1160号, 宁夏医科大学基础医学院病理学与病理生理学系. jwcjyd@163.com
电话: 0951-6980998

收稿日期: 2019-05-20

修回日期: 2019-08-02

接受日期: 2019-08-19

在线出版日期: 2019-08-28

Corrigendum to “Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress” [Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(34): 5228-5234]

Long-Xia Zhou, An-Ning Yang, Jiu-Kai Chen, Li Zhao, Yan-Hua

Wang, Xian-Mei Liu, Xin Cai, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Jun Cao

Long-Xia Zhou, An-Ning Yang, Xian-Mei Liu, Ming-Hao Zhang, Yi-Deng Jiang, Jun Cao, Department of Preclinical Medicine College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Jiu-Kai Chen, Li Zhao, Yan-Hua Wang, Xin Cai, Department of Inspection College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260063 and No. 81360073.

Corresponding author: Jun Cao, Professor, Department of Pathology and Pathophysiology, Ningxia Medical University, 1160 Shengli South Street, Xingqing District, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China. jwcjyd@163.com

Received: 2019-05-20

Revised: 2019-08-02

Accepted: 2019-08-19

Published online: 2019-08-28

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

Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Corrigendum to “Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress” [Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(34): 5228-5234]. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2019; 27(16): 1041-1042

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1041.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i16.1041>

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

周龙霞, 杨安宁, 陈久凯, 赵丽, 王艳华, 刘现梅, 蔡欣, 张鸣号, 姜怡邓, 曹军. 更正“ERO1 α 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激”[世界华人消化杂志 2014; 22(34): 5228–5234]. 世界华人消化杂志 2019; 27(16): 1041–1042

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i16/1041.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i16.1041>

1 更正

《世界华人消化杂志》2014年12月第22卷第34期第5228-5234页《ERO1 α 介导同型半胱氨酸诱导的肝细胞内质网应激》一文做出如下更正:
第5231页图3中的B图应为图1.

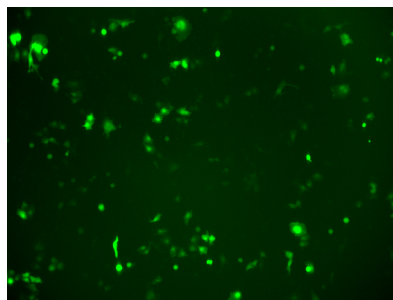


图 1 荧光倒置显微镜观察肝细胞转染效率($\times 100$). B: pERO1 α 组.

2 参考文献

- 1 Zhou LX, Yang AN, Chen JK, Zhao L, Wang YH, Liu XM, Cai X, Zhang MH, Jiang YD, Cao J. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates homocysteine-induced hepatocyte endoplasmic reticulum stress. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(34): 5228-5234 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i34.5228]



1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, WCJD, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: yj.ma@wjgnet.com

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A_r* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是*u* (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d, 3.56 ± 0.27 pg/mL应改为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10¹²/L, WBC数用1 × 10⁹/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO₂应为50 mL/L CO₂; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 χ^2 ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*ν*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^a*P*<0.05或^b*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^c*P*<0.05和^d*P*<0.01; 第三套为^e*P*<0.05和^f*P*<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写

作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入致谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等;此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计;研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成;研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供;数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成;本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成。

3.6 基金资助项目 格式如:国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com 电话: 0351-4078656

传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 P 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化.

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用^a $P<0.05$ 或^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用^c $P<0.05$ 和^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$ 和^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号。格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”。

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致。

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

