

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 10 月 28 日 第 27 卷 第 20 期 (Volume 27 Number 20)



20/2019

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

1239 肝细胞癌合并癌栓的研究进展

赵健, 谢于

基础研究

1248 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究

王浩冉, 潘元明, 张玲

1256 茵芪肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

临床研究

1263 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较

王苗

1271 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标识物的研究

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊

文献综述

1278 miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业

研究快报

1285 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析

朱艳丽, 王向明, 郑旭春

1290 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析

邵学诚

消 息

- 1247 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1270 《世界华人消化杂志》正文要求
1284 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1294 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普通外科主任医师. 目前担任上海交通大学结直肠癌诊治中心副主任. 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及基础研究30余年, 擅长消化道肿瘤的手术及手术后综合治疗, 尤其擅长胃癌以及结直肠癌的腹腔镜微创手术, 同时对进展期胃癌/肠癌的新辅助化疗、大肠癌的靶向治疗及晚期结直肠癌肝转移的转化治疗等前沿项目也有较深的造诣. 主持并完成乐沙定治疗大肠癌的IV期药物临床试验研究; 近年来主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究、化疗药物引起肠黏膜屏障损伤的相关基因筛选以及化疗导致的肠黏膜损伤的防治机制研究等工作.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 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 吴云晓健; 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 2019-10-28

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 20 Oct 28, 2019

EDITORIAL

1239 Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

Zhao J, Xie Y

BASIC RESEARCH

1248 Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy

Wang HR, Pan YM, Zhang L

1256 Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

Zhao YQ, Fang Y

CLINICAL RESEARCH

1263 Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection

Wang M

1271 Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis

Ma BQ, Wang LF, Wu WY, Xing YJ

REVIEW

1278 Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

Tian YQ, Fan ZJ, Liu S, Wu YJ, Liu SY

RAPID COMMUNICATION

1285 Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction

Zhu YL, Wang XM, XC Zheng

1290 Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery

Shao XC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 20 Oct 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Yu, Professor, Master's Instructor, The Chief Physician, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, 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: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 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.

肝细胞癌合并癌栓的研究进展

赵健, 谢于

赵健, 谢于, 火箭军特色医学中心肝胆外科 北京市 100088

赵健, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤外科疾病研究.

作者贡献分布: 本文由赵健撰写; 谢于审核.

通讯作者: 谢于, 副教授, 副主任医师, 100088, 北京市西城区新街口外大街16号, 火箭军特色医学中心肝胆外科. suzhouxieyu@163.com

收稿日期: 2019-03-28

修回日期: 2019-06-04

接受日期: 2019-07-22

在线出版日期: 2019-10-28

Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

Jian Zhao, Yu Xie

Jian Zhao, Yu Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, Rocket Army Featured Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Yu Xie, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Rocket Army Featured Medical Center, No. 16, Xijiekouwai Street, Xicheng District, Beijing 100088, China. suzhouxieyu@163.com

Received: 2019-03-28

Revised: 2019-06-04

Accepted: 2019-07-22

Published online: 2019-10-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) with tumor thrombus is a hot and difficult issue in the study of HCC, and many key issues concerning this condition are still controversial. Clinical guidelines and treatment recommendations vary widely between the East and the West, and efficacy remains unsatisfactory. In recent years, with the progress of comprehensive tumor treatment concept and the

rapid development of surgical techniques, perioperative management, interventional therapy, radiotherapy, targeted therapy, and other treatment methods, the overall survival rate of HCC with tumor thrombus has been significantly extended and encouraging efficacy has been achieved. However, the core issues on how to select individualized treatment to achieve optimal treatment and how to prevent postoperative recurrence still need to be studied and discussed. This article reviews the progress in the research of hepatic carcinoma with portal vein thrombus, inferior vena cava thrombus, or bile duct thrombus.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Tumor thrombus; Portal vein tumor thrombus; Inferior vena cava tumor thrombus; Bile duct tumor thrombus

Zhao J, Xie Y. Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1239-1247
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1239.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1239>

摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并癌栓是HCC研究的热点和难点, 许多焦点问题尚有争议, 临床指南和治疗推荐方面东西方差异巨大, 疗效仍不令人满意. 近年来, 随着肿瘤综合治疗理念的进步和手术技术, 围术期管理, 介入, 放疗, 靶向治疗等治疗手段的飞速发展, HCC合并癌栓的总体生存率明显延长, 取得令人鼓舞的疗效. 但是, 如何个体化选择治疗方案以达到最优化治疗, 以及如何预防术后复发等核心问题仍需不断研究和探讨. 本文就HCC合并门静脉癌栓, 下腔静脉癌栓和胆管癌栓的研究进展作一综述.

关键词: 肝细胞癌; 癌栓; 门静脉癌栓; 下腔静脉癌栓; 胆管癌栓

核心提要: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)合并癌栓治疗上非常困难, 表现在指南推荐意见不统一, 治疗方案繁多, 疗效不明确, 总的生存率仍不令人满意, 核心问题争议不断. 本文就近年来HCC合并各类癌栓的治疗进展和预后情况作一综述.

赵健, 谢于. 肝细胞癌合并癌栓的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(20): 1239-1247

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1239.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1239>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性度和异质性非常高的肿瘤, 多数病人就诊时病情已属进展期, 其中常见的特征之一是合并癌栓. 在此, 我们对HCC合并各类癌栓的情况作一探讨.

1 HCC合并门静脉癌栓

合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)可分为微血管癌栓(或称微血管浸润, microvascular invasion, MVI)和大血管侵犯(major portal vein tumor thrombus, MPVTT), 两者均是影响HCC预后的独立危险因素. MVI发生率随肿瘤增大而增加, 但即使在小HCC中发生率也高达15%-50%^[1]. MVI意味着肿瘤生物学行为较差, 主要是显著增加术后复发风险降低远期生存率; 其发生原因尚不明确, 可能和肿瘤与微环境相互影响, 免疫, 内分泌, 代谢, 基因等多个因素有关^[2]. 现行的检查及影像手段难以在术前发现, 仅能通过术前预测模型和相关指标推测其发生风险^[3], 需术后病理才能明确诊断, 容易被忽视. MVI与MPVTT的生物学行为, 临床病理特征, 诊断, 治疗和预后均有不同, 因此本文讨论PVTT仅为肉眼可见的门静脉癌栓.

1.1 PVTT的发生率和发生机制 文献报道PVTT的发生率44%-62.2%^[4], 在晚期HCC中可高达90%^[5]. 无PVTT的HCC病人中位生存时间(median survival time, mST)24.4 mo, 发生PVTT但未予治疗的mST仅2.7-4 mo^[6]. 近年来对PVTT发生机制的研究取得进展, 认为可能与肿瘤的分化浸润, 解剖学特点, 生长方式, 凝血异常, 门静脉逆流, 基因及分子机制如癌细胞间黏附降低, 癌细胞与基质间黏附升高, 细胞外基质降解, 癌细胞趋化运动等诸多因素相关^[7-9]. 有研究表明KDM6A, CUL9, FDG6, AKAP3, RNFI39等基因突变^[7], 趋化因子及受体CCR1, CXCR4, CCL22等与PVTT的发生发展相关^[8].

1.2 PVTT的生物学行为 PVTT往往预示HCC预后更差, 原因为: (1)癌细胞沿门静脉播散引起广泛肝内转移; (2)肝血流分布锐减使肝功能持续恶化导致肝衰; (3)加重

门脉高压导致难治性腹水和食管胃底曲张静脉破裂出血. 其生物学特点表现为: (1)呈离心性生长, 生长偏慢; (2)预后与生长部位, 浸润程度, 病理类型关系密切; (3)肝硬化, 血清碱性磷酸酶>100 IU/L, 肿瘤包膜不完整, 邻近器官浸润是预后不良的独立危险因素^[10]; (4)原发灶大小并不是PVTT发生的决定因素, 但原发灶直径>8cm时更容易发生一级门脉及门脉主干癌栓^[11].

1.3 PVTT的诊断 诊断方面以影像学检查为最常用方法. 增强电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)应用最广, 3D-CT的确诊率可达87%^[12]. PVTT与HCC原发灶有相同的病理学性质和血供特点, 结合是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的T1WI, T2WI, 增强扫描和弥散成像, 表观扩散成像等可较好的诊断, 判断静脉壁是否受累以及与血栓鉴别. 血清学检测方面, 目前尚无单一标志物可以准确预测PVTT, 因敏感性和特异性均不高. 有研究表明, AFP, 异常凝血酶原, α -岩藻糖, 白细胞介素8, 外泌体microRNA等有望成为预测因子^[13], 但尚需临床进一步验证.

1.4 PVTT的临床分型 目前国际上最常采用的临床分型包括: 日本HCC研究组提出的根据门静脉分级分型(VP分型)^[14]和研究^[15]提出的根据PVTT进展程度分型(程式分型). 分型的制定对PVTT进展度判断, 治疗策略选择, 预测和评价预后有重要意义. 但这两种分型均是以癌栓发生部位划分, 并未考虑肝脏功能和全身状态, 以及HCC原发灶的可切除性, 在实际应用中略显不足^[16].

1.5 PVTT的治疗方法 当前的治疗包括: (1)手术治疗; (2)全身辅助治疗: 包括经导管动脉化疗栓塞术(transarterial chemoembolization, TACE), 肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC), 外放射治疗, 系统化疗, 靶向治疗(索拉菲尼, 仑伐替尼), 免疫治疗; (3)局部治疗: 包括 I ¹²⁵粒子内放射治疗, 钇⁹⁰(Y⁹⁰)经动脉放射性栓塞(transarterial radioembolization, TARE), 门静脉支架植入, 腔内射频消融等.

1.6 各治疗方法的预后分析 PVTT的治疗是HCC的研究热点和争论焦点, 东西方差异很大. 以欧美国家为代表的巴塞罗那临床HCC分期(BCLC分期)将大血管侵犯划为进展期(C期), 推荐治疗仅有索拉菲尼, 其依据是这类病人生存率低(mST小于6.5 mo, 1年生存率低于25%)^[17]和并发症发生率高(治疗带来的肝损害, 毒性和耐受力下降)^[18]. 然而, 越来越多的研究证实, 索拉菲尼并非最佳的治疗选择. 基于SHARPE trial(欧洲和美国)^[19]和Asian-Pacific study(Asia-Pacific regions)^[20]两项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究证据: (1)索拉菲尼延长生存期仅有3 mo; (2)对不同PVTT分型仅推荐单一治疗方案而非个体化和最优化的治疗选择; (3)手术治

疗和多种治疗方案的综合治疗的确延长了病人生存期和改善了生活质量; (4)基于MDT, 精准术前评估和围手术期管理, 手术安全性和有效性得以改善. 以中日韩三国为代表的亚太国家制定的共识意见^[21]认为, 手术治疗是PVTT病人有效的治疗选择, 即使不能达到根治, 仍可以有效延长病人生存期和改善生活质量. 因此, 中国大陆, 香港和日本相继更新了本国指南^[22-24].

1.6.1 手术切除: 手术切除是否有效呢? 一项来自欧洲(希腊)的系统回顾^[25]分析了29项研究3659例PVTT患者手术治疗后的生存情况. 结果显示mST为15 mo, 3, 5年生存率33%和20%. 日本最新公布的一项汇总了6474例PVTT患者的全国多中心调查^[26]显示, 手术组mST较对照组(索拉菲尼)延长1.77年, 1年, 3年, 5年生存率明显高于对照组. 来自中国的汇总1580例患者的大型队列研究也显示, 程式 I-II 型mST明显优于非手术组. 这些研究数据充分说明手术切除可带来明显的生存获益. 另外, 一项针对PVTT术后生活质量的研究显示^[27], 手术治理在提高生活质量方面较非手术治疗更有优势, 原因可能是PVTT的清除具有减轻肿瘤负担, 减轻门静脉高压及其相关并发症, 改善肝功能的优点.

手术切除是否安全呢? PVTT的手术死亡率文献报道较少且结果不一致, 为3.4%-9.3%^[28], 术后30 d死亡率达2.3%. 主要死因多集中在术后肝衰竭和术后出血. 术后并发症发生率18%-33%^[28,29]. 但这些文献统计的病例数均较少, 且不同中心不同医生存在技术差异和病人选择差异, 难以反映真实世界结果. 由此可见, PVTT手术治疗虽然已被广泛采用并证明是安全的, 但仍有一定风险性, 需要非常精细的技术和慎重决定.

不同PVTT分型如何选择手术呢? 日本一项多中心研究显示^[26], 如仅限于一级分支(VP1-3, 程式 I-II 型), 手术切除与非手术相比具有更长的总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS). 国内一项回顾性分析^[11]1980-2012年手术治疗PVTT结果显示, VP1-3型(程式 I-II 型)行手术治疗后OS/DFS有上升趋势, 这可能得益于手术技术和评估手段的进步. 但VP4(程式III-IV型)和癌栓延伸至对侧时并无获益. 由此可见, PVTT的位置和范围是影响手术疗效的关键因素, VP1-3(程式 I-II 型)应更积极的手术.

如何优化手术呢? 首先应强调适应症选择. 研究表明, 影响手术效果的不良因素除了进展度(临床分型), 还包括年龄, 肝功能储备, 肝纤维化程度, 全身状态, 肿瘤大小数量^[26,30]. 安全实施PVTT手术尤其是行大范围肝切除时, 肝功能评估极其重要, 一般认为Child-Pugh A级才能安全实施手术; 三维可视化技术和肝脏与病灶精准评估可显著提高手术安全性和治疗效果^[11]. 其次是手

术技术的改进. 对VP3-4病人术中搬动和离断肝脏之前先进行PVTT的清除, 结果显示mST和OS大幅提高, 显示出癌栓优先处理的明显优势^[31]. 随后, 提出了“癌栓优先处理”的手术方案, 并报道了3例III-IV型(VP4)病人行癌栓优先手术治疗+术后TACE治疗并获得长期生存(4.6-13年)^[32]. 这种技术的改进一方面避免了术中挤压以减少肝内播散风险, 另一方面使健侧肝脏血流得以早期恢复对肝功能有保护作用, 从而提高手术效果和改善总体生存. Li等^[33]回顾性研究了30例HCC合并门静脉左支癌栓行手术治疗的业绩, 显示联合尾状叶切除组治疗效果好于未切除组. 门静脉受累时建议予以切除后重建或异体血管置换, 但整块切除与取栓术哪个更好尚有争议, 应依据癌栓类型, 术者经验和吻合技术水平慎重决定^[34,35]. 总之, 随着手术技术的发展和理念的进步, 手术疗效必将逐步提升.

1.6.2 TACE: TACE曾被欧美国家认为可能增加肝衰竭风险而被视为禁忌症. 近年来, 越来越多的研究探讨了TACE在PVTT治疗中的作用. 美国近期一项汇总2006/2016 13项研究中1933例采用TACE治疗PVTT病人的系统回顾并对总生存率, 应答率和并发症发生率进行Meta分析^[29], 结果中位OS为8 mo, 1年, 3年, 5年生存率分别为29%, 4%和1%, 应答率14%-16%, 并发症率18%, 且分支癌栓较主干癌栓有更好的生存获益. 北京大学人民医院近期报道的一份回顾性分析了多个中心1040例PVTT病人的治疗资料^[36], 其中TACE治疗675例(65%), 中位OS和1年生存率均优于索拉菲尼组(9 mo vs 6 mo和35.2% vs 26.9%), 死亡率TACE组也明显占优势(2.6% vs 7.7%). 由此可见, TACE不应被视为PVTT治疗禁忌, 而是安全有效且合理的治疗选择. 随着微球技术的进步, 以含有化疗药物的微球作为栓塞材料的载药微球(drug-eluting beads, DEB)-TACE迅速发展, 可以持续的局部输送高质量的药物, 在降低全身(血浆内)药物峰值水平的同时, 产生微球介导的栓塞效应. 研究证明DEB-TACE对于晚期不可切除PVTT患者是安全和有效的^[37]. 一项PRECISION V前瞻性RCT研究^[38]表明, TACE与DEB-TACE的疗效相似, 但后者的肝脏毒性明显轻. TACE与DEB-TACE哪个更好目前尚无定论, 仍缺少高质量RCT研究. 此外, 术前TACE与术后TACE应如何选择即TACE的时机问题, 以及如何筛选潜在获益人群等问题也没有定论, 同样缺少高级别循证医学证据.

1.6.3 手术与TACE如何选择: 一项国外META分析^[39]中的分层研究表明, 接受手术切除的程式 I-II 型PVTT患者的生存率优于TACE, 而III-IV型患者更适合TACE. 研究^[7]比较了201例接受手术治疗和402例接受TACE治疗的病例后也得到相近的结果. 来自东方肝胆医院的两项

研究: 一项是回顾性分析了11项3129例PVTT病人治疗资料, 一项是近期的汇总了中日韩三国2012/2016 7项研究的4810例PVTT病人治疗资料, 结果均显示, 手术切除较TACE的OS更长, 特别是程式 I - II 型, 可切除的PVTT病人能获得更好的生存获益。

1.6.4 放疗: 理论上讲, PVTT术后复发与癌栓脱落扩散有关, 因此术前灭活癌栓有利于预防转移和癌细胞扩散。有研究表明, 癌栓的放射应答率高于原发灶(27% vs 13%), 作为新辅助治疗, 术前放疗可以有效提高生存率和降低半年-1年内复发率, 且耐受性良好, 1年, 2年总生存率有显著优势(69% vs 20.4%, 35.6% vs 0%)^[40]。同时研究还认为, 术前放疗可导致PVTT部分甚至全部坏死从而有机会达到降期, 且减少术中出血和缩短手术时间, 提高了手术安全性^[40,41]。Minagawa等^[42]观察研究外放射治疗PVTT的病例, 并没有发现放射性肝病和明显的放射相关并发症。这得益于放射治疗技术的进步, 同时放射部位仅是癌栓而非HCC原发灶, 全身放射性损害被局限和最小化, 因而并没有显著增加肝功能和全身状态的损害。由此可见, 术前外放射治疗对延长病人生存是有益的。

1.6.5 局部治疗: 这里着重介绍一种经动脉放射性粒子栓塞治疗, 即钇⁹⁰(Y⁹⁰)TARE。钇⁹⁰是一种发射β射线的放射性同位素, 其组织穿透率低(平均2.5 mm, 最大11 mm), 术后无需隔离^[43]。由于放射性树脂微球主要聚集于肿瘤组织富含的血管内, 对正常肝实质的影响小, 其体积仅20-60 μm, 对肝内血流分布影响小于传统TACE^[44]。一项来自美国的纳入185例钇⁹⁰-TARE治疗晚期PVTT的数据显示其是安全, 有效的局部治疗手段^[45]。对于肝功能不良的晚期病人, 其有效率可达42%-57%^[46]。钇⁹⁰-TARE对比索拉菲尼和传统TACE的多项研究表明, 其生存率明显优于单一索拉菲尼治疗^[47], 无进展生存期(progression free survival, PFS)明显好于TACE(>26 mo vs 6.8 mo)^[48], 但中位生存期和存活期并无显著差异。由此可见, 钇⁹⁰-TARE能为局部晚期病人带来生存获益, 且耐受性较好。

1.6.6 多学科联合, 序贯治疗: PVTT的治疗非常复杂, 肝硬化和其他潜在并发症进一步恶化了整体预后, 并使临床决策极具挑战^[49]。多学科评估和联合序贯治疗在近期的PVTT治疗中得到应用^[49], 包括肿瘤学, 肝病内科, 外科, 放射介入治疗, 核医学和病理学等多个学科可以帮助优化病人管理和治疗决策。近期, 基于多学科协作模式下开展联合-序贯治疗取得了令人鼓舞的成绩。国内外多项研究表明^[50-52], 手术切除+术后TACE的OS和PFS明显优于单纯手术, 认为术后TACE可有效延缓和预防肿瘤复发从而改善生存。韩国一项纳入984例晚期PVTT患者(VP4)的回顾性多中心研究显

示, 放疗联合TACE治疗的中位OS为10.2 mo, 有效率为52%^[30]。Lee等^[53]报道在16.9%的晚期病例通过同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT) +HAIC治疗后降期而成功实施了根治性切除。Chong等^[54]报道98例局晚不可切除PVTT病人行相同的CCRT+HAIC治疗后降期再行手术治疗的效果和预后分析显示, 经CCRT+HAIC治疗转化率26.5%, 再经手术后中位生存率明显优于仅行CCRT和仅行手术者(62 mo vs 15 mo vs 13 mo)。日本一项系统回顾显示^[28], 接受手术联合多学科治疗的PVTT患者OS明显优于未接受多学科治疗者。其多学科治疗包括: 术前放疗, 术前TACE, 皮下注射干扰素治疗, 术后TACE, 经肝动脉门静脉化疗等。同时认为, 肝切除联合多学科序贯治疗可能是延长患者生存期的必要方法之一, 但如何合理选择序贯治疗方案尚无定论, 需进一步研究探讨。

综上所述, 笔者认为, PVTT治疗方案的选择应以精准评估为前提, 以手术切除为基础, 综合全身及肝功能情况, 严格把握适应症, 合理筛选病人, 结合自身技术条件恰当选择手术方式, 术后辅以综合治疗预防复发转移。多学科联合序贯治疗, 治疗方案合理配置与时相选择以及转化治疗将是未来研究的方向。

2 HCC合并下腔静脉癌栓

2.1 HCC合并下腔静脉癌栓的发生率与诊断 HCC合并下腔静脉癌栓(inferior vena cava tumor thrombus, IVCTT)是HCC的晚期表现, 包括肝静脉内癌栓和下腔静脉主干癌栓, 发生率分别为3.8%和2.0%^[55]。一般认为癌栓从HCC原发灶侵入肝静脉或肝短静脉并沿静脉回流方向延展, 导致下腔静脉甚至右心房癌栓形成, 腔静脉完全阻塞时可引起布加综合征(Budd-Chiari), 癌栓脱落可导致肺内弥漫性肿瘤播散, 肺栓塞, 心脏停搏甚至猝死。目前临床检查手段包括多普勒超声, CT和MRI。三维重建及腔静脉造影等能非常直观显示癌栓的大小, 部位, 梗阻程度和下腔静脉壁浸润情况, 对术式选择, 手术风险评估, 可能出现的困难及应对策略等是十分有益的。

2.2 IVCTT的临床分型 目前国际上尚无对IVCTT的分型标准, 国外各HCC治疗指南未将其分级分层研究。东方肝胆医院根据下腔静脉内癌栓的蔓延部位将其分为3型^[56], 即 I 型膈下型, II型膈上型, III型心内型。不同分型对应不同的治疗方案和手术策略。

2.3 手术治疗的预后 以往认为IVCTT并不适合手术治疗。主要考虑这类病人已处于终末期, 自然病程仅1-5 mo^[57]。IVCTT属于大血管侵犯, 更易发生肺转移或癌栓栓塞, 按BCLC分期属于进展期(C期), 并不主张手术而是推荐索拉菲尼治疗。但越来越多的证据表明, 手术可

以使这类病人获益. 日本东京大学报道肝部分切除联合下腔静脉切开取栓术患者的1, 3年总生存率分别为81%和32%, mST为16.7 mo, 中位无复发生存期为3 mo^[39]. 日本北海道大学报道术后患者的1和3年总生存率分别为80%和30%, mST明显优于索拉菲尼治疗(30.8 mo vs 10.7 mo)^[58].

笔者对于IVCTT的治疗持积极态度. 理由是: (1)下腔静脉癌栓属于静脉内延伸, 血供丰富, 多不伴有静脉壁浸润和内膜改变, 呈铸型生长. 这是实施取栓术的理论基础; (2)这类手术均难以达到根治性切除. 但即便原发灶不能根治性切除, 下腔静脉取栓仍有意义, 目的是经手术取栓, 减少肿瘤负荷, 使肝静脉再通, 降低癌栓脱落引起栓塞的几率; (3)单纯局部治疗(消融或支架)和辅助治疗(TACE或放疗)均不能延长总体生存时间^[59]. 因此, 在病人条件允许的情况下, 积极的手术治疗是可以获益的. 同时, 必须充分认清这类手术极高的风险性, 任何意外情况都有猝死在手术台上的可能. 既往文献报道手术相关并发症率为40%, 30 d内死亡率高达15%^[55], 均提示手术取栓仍需慎重决定.

2.4 手术治疗的要点 手术应注意以下问题: (1)术前准备很重要: 一是严格筛选病人, 把握手术适应症; 二是精准评估癌栓浸润程度和慎重评估手术风险. (2)手术操作是关键: 包括: ①术中再评估癌栓平面和静脉壁是否受侵犯; ②预防性血流控制, 流入, 流出道预置阻断带; ③前入路劈肝, 减少肿瘤挤压和搬动, 最后处理肝静脉和下腔静脉; ④下腔静脉游离后下拉, 可增加2-3 cm操作空间; ⑤术中超声, 食管内超声等手段实时监控, 直视下取栓. (3)做好应急处置和预案. 术中最危险的是癌栓脱落导致急性肺梗塞和空气栓塞, 其次是大出血. (4)尾状叶来源的IVCTT常浸润肝后下腔静脉壁并引起阻塞, 需行切除后血管置换. (5)术后辅助治疗可能使病人获益, 但这类病人生存时间均较短, 难以判断术后辅助治疗的效果.

综上所述, IVCTT是HCC终末期表现, 治疗较为棘手. 在病人条件允许的情况下, 严格筛选病人, 慎重评估手术风险, 妥善做好术前术中准备和意外情况应急处置, 手术可以延长短期生存和改善生活质量. 术后最大的问题仍是高复发率和肺转移, 如何解决复发问题尚需进一步研究.

3 HCC合并胆管癌栓

3.1 胆管癌栓的发生率和发生机制 胆管癌栓(bile duct tumor thrombus, BDTT)发生率较低, 文献报道为1.2%-9%^[60]. HCC合并BDTT并不是肿瘤晚期表现, 在肿瘤发生早期就可能有胆管内微小癌栓出现^[61]. 因胆管内并不

适合肿瘤生长, 癌栓仅呈膨胀性铸型状生长, 但较大的癌栓也可侵犯胆管壁并获取血供. 一旦癌栓阻塞胆管可引起胆汁排出障碍, 如胆总管阻塞可引起黄疸和肝功能持续性恶化. BDTT的发生机制尚无定论, 推测可能与肿瘤直接浸润, 血行转移, 胆道内癌栓脱落, 微小癌栓跳跃式侵犯胆管壁, 肿瘤微环境, 免疫状态, 肿瘤干细胞起源等相关^[62].

3.2 BDTT的临床分型 BDTT的分型尚未统一, 临床应用较多的是根据Ueda等依据癌栓位置提出的分型^[60]: I型胆道癌栓位于胆管树2级分支内; II型延伸至1级分支内; III型延伸或种植至肝总管; IV型是癌栓或肿瘤碎片悬浮于胆总管内. 分型与手术方案的制定, 手术难度及风险等密切相关, 但各型的远期生存率无差别^[60].

3.3 治疗的预后 手术切除是BDTT治疗的关键. Oba等^[63]的研究显示, BDTT术后1年, 3年和5年生存率分别为92%, 77%和48%, 与同时期切除的HCC患者的长期疗效一致. 东京大学附属医院回顾性分析1994年至2007年间19例BDTT病例结果显示^[64], 1年, 3年, 5年生存率分别为82.3%, 38.8%, 32.4%, 平均复发时间6.4 mo, 复发率67%. 这充分说明手术治疗可使BDTT病人明显获益, 但高复发率问题目前没有好的解决方案. 对于不能耐受手术的BDTT病人, 常用的局部治疗手段包括TACE, 胆道支架, 放疗, 索拉菲尼等^[65], 但效果均不理想. 研究^[66]比较了27例行TACE治疗和40例经胆管穿刺引流的治疗效果, 两者远期生存均较差. 但随着技术的进步, TACE, HTAC, 腔内射频消融治疗均有一定进展, 逐渐出现非手术治疗后改善短期生存的个案报道^[67,68], 但总的疗效尚不明确, 仍缺少大样本, 高质量的研究数据.

3.4 BDTT术式的选择 术式选择问题尚无定论. 对于Ueda I, II型BDTT病人行HCC原发灶及癌栓胆管一并切除以达到根治性已得到广泛认可. Ueda III, IV型病人的术式选择是争论的焦点: 癌栓胆管的保留问题, 文献报道并不一致. 一方面, 国内一项回顾性研究^[69]比较了不同术式治疗BDTT的疗效显示, HCC切除+胆总管切除+肝肠吻合术的总体生存时间优于HCC切除+胆管切开取栓术; 韩国一项多中心研究也支持行规则性肝切除同时进行肝外胆管切除长期生存良好, 术后1年, 3年, 5年, 10年生存率分别为76.5%, 41.4%, 32%和17%^[70]. 另一方面, Satoh等^[60]比较了5例行肝外胆管切除与17例未行肝外胆管切除患者的复发率和远期生存未有差别, 但前者生活质量较差, 复发后耐受辅助治疗和再手术的机会降低.

笔者认为: (1)生物学行为是肿瘤治疗的基础. 一方面, 胆管内缺少适合HCC肿瘤生长的环境, 扩散和转移均受限制, 这为尽可能手术治疗彻底清除癌栓创造了条件.

另一方面, BDTT表现出更高的血管侵袭性和更低组织分化程度^[71], 恶性程度高预后差。这显著增加了根治性切除难度和术后复发率。(2)术式选择不是影响远期生存的因素。因此, 对于一般情况和肝功能良好, 病变可切除的病人应适当扩大切除范围, 包括HCC原发灶+肝外胆管+尾状叶联合切除; 对于肝硬化重, 全身状态差, 或不能根治性切除的病人, 考虑到术后高复发率和术后接受辅助治疗的耐受问题, 应尽量选择相对简单的胆管切开取栓术以提高病人生活质量。

总之, BDTT并不是癌症晚期表现, 也不意味着丧失手术机会, 相反手术是可以获得长期生存的唯一选择。术后复发是尚未解决的难题, 术后综合治疗和非手术治疗的效果尚需大样本, 高质量前瞻性研究验证。

4 结论

HCC合并脉管癌栓并不是手术的绝对禁忌症, 多数病人可以从手术中获益。PVTt的整体预后差, 但通过以手术为主的综合治疗方案, 联合序贯各种辅助治疗手段可以获得较好的治疗效果; IVCTT属于HCC晚期事件, 应在条件允许的情况下积极尝试手术干预来延长短期生存和改善生活质量; BDTT的治疗争议多, 治疗效果不明确, 但仍需尽可能手术治疗来改善预后。随着外科手术的进步, 手术方式的改进, 术前评估的重视和规范化, 影像学病理学的进步, 对HCC浸润转移, 复发再发, 脉管侵犯等生物学行为的研究逐步深入, 以及综合治疗理念和MDT的推广, HCC合并脉管癌栓的治疗成绩必将逐步提升, 个体化的综合治疗和术后辅助治疗将发挥越来越重要的作用。

5 参考文献

- Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, Meyer T, Dhillon AP, Burroughs AK. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339 [PMID: 23149850 DOI: 10.1245/s10434-012-2513-1]
- Shi Y, Song Q, Yu S, Hu D, Zhuang X. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma overexpression promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis of hepatocellular carcinoma via inhibiting miR-199a expression. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2303-2310 [PMID: 26347410 DOI: 10.2147/OTT.S86807]
- Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, Kitao A, Kozaka K, Inoue D, Yoshida K, Minami T, Koda W, Gabata T. Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 191-208 [PMID: 30712167 DOI: 10.1007/s11604-019-00817-3]
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67 [PMID: 9862851 DOI: 10.1002/hep.510290145]
- Zhang ZM, Lai EC, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Wan BJ, Liu LM, Tian ZH, Deng H, Sun QH, Chen XP. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg* 2015; 20: 8-16 [PMID: 26026424 DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.009]
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 386-391 [PMID: 9708639 DOI: 10.1097/00000421-199808000-00014]
- Chaiteerakij R, Roberts LR. Genetic alterations in advanced HBV-related HCC with portal vein tumor thrombosis: insights from next generation DNA sequencing. *J Hepatol* 2013; 58: 1042-1044 [PMID: 23220253 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.046]
- Li N, Guo W, Shi J, Xue J, Hu H, Xie D, Wu M, Cheng S. Expression of the chemokine receptor CXCR4 in human hepatocellular carcinoma and its role in portal vein tumor thrombus. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 156 [PMID: 21110890 DOI: 10.1186/1756-9966-29-156]
- Liu S, Guo W, Shi J, Li N, Yu X, Xue J, Fu X, Chu K, Lu C, Zhao J, Xie D, Wu M, Cheng S, Liu S. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 389-396 [PMID: 21888875 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.08.008]
- Kondo K, Chijiwa K, Kai M, Otani K, Nagaike K, Ohuchida J, Hiyoshi M, Nagano M. Surgical strategy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus based on prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1078-1083 [PMID: 19296182 DOI: 10.1007/s11605-009-0854-2]
- Ye JZ, Wang YY, Bai T, Chen J, Xiang BD, Wu FX, Li LQ. Surgical resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the Asia-Pacific region beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer treatment algorithms: a review and update. *Oncotarget* 2017; 8: 93258-93278 [PMID: 29190996 DOI: 10.18632/oncotarget.18735]
- Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, Akisik FM, Bodanapally U, Tann M, Chalasani N. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 1211-1219 [PMID: 24261359 DOI: 10.2214/AJR.12.10171]
- Sun J, Shi J, Huang B, Cheng F, Guo W, Lau WY, Cheng S. The degree of hepatic arterial blood supply of portal vein tumor thrombus in patients with hepatocellular carcinoma and its impact on overall survival after transarterial chemoembolization. *Oncotarget* 2017; 8: 79816-79824 [PMID: 29108363 DOI: 10.18632/oncotarget.19767]
- Katagiri S, Yamamoto M. Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Surg Today* 2014; 44: 219-226 [PMID: 23591833 DOI: 10.1007/s00595-013-0585-6]
- 程树群, 吴孟超, 程红岩, 陈汉. 原发性肝癌癌栓分型的探讨. *中国现代普通外科进展* 2003; 6: 171-173
- 刘允怡. 肝癌合并门静脉癌栓现存分期的不足. *中华消化外科杂志* 2018; 5: 423-435 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.05.001]
- Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 1274-1283 [PMID: 20112254 DOI: 10.1002/hep.23485]
- Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, Santoro A, Beaugrand M, Sangiovanni A, Porta C, Gerken G, Marrero JA, Nadel A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Llovet JM. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-829 [PMID: 22727733]

- DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.014]
- 19 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem C, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
 - 20 Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, Luo R, Feng J, Ye S, Yang TS, Xu J, Sun Y, Liang H, Liu J, Wang J, Tak WY, Pan H, Burock K, Zou J, Voliotis D, Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34 [PMID: 19095497 DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
 - 21 Ho MC, Hasegawa K, Chen XP, Nagano H, Lee YJ, Chau GY, Zhou J, Wang CC, Choi YR, Poon RT, Kokudo N. Surgery for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Consensus Report from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014). *Liver Cancer* 2016; 5: 245-256 [PMID: 27781197 DOI: 10.1159/000449336]
 - 22 Cheng S, Chen M, Cai J; National Research Cooperative Group for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus. Chinese expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: 2016 edition. *Oncotarget* 2017; 8: 8867-8876 [PMID: 27780939 DOI: 10.18632/oncotarget.12817]
 - 23 Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691-700.e3 [PMID: 24583061 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.032]
 - 24 Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, Okusaka T, Miyayama S, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T, Yamakado K; Liver Cancer Study Group of Japan. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014; 3: 458-468 [PMID: 26280007 DOI: 10.1159/000343875]
 - 25 Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, Milonitis H, Tzimas P, Roukos D, Pentheroudakis G, Felekouras E. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 195-208 [PMID: 29258719 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.11.022]
 - 26 Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Kaneko S, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol* 2016; 65: 938-943 [PMID: 27266618 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.044]
 - 27 Liu J, Wang Y, Zhang D, Liu B, Ou Q. Comparison of survival and quality of life of hepatectomy and thrombectomy using total hepatic vascular exclusion and chemotherapy alone in patients with hepatocellular carcinoma and tumor thrombi in the inferior vena cava and hepatic vein. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 186-194 [PMID: 22081008 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834dda64]
 - 28 Kamiyama T, Kakisaka T, Orimo T, Wakayama K. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Hepatol* 2017; 9: 1296-1304 [PMID: 29359012 DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1296]
 - 29 Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, White S, Rilling W, Gamblin TC. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 659-666 [PMID: 28552299 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.04.016]
 - 30 Im JH, Yoon SM, Park HC, Kim JH, Yu JI, Kim TH, Kim JW, Nam TK, Kim K, Jang HS, Kim JH, Kim MS, Yoon WS, Jung I, Seong J. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis in a hepatitis B endemic area. *Liver Int* 2017; 37: 90-100 [PMID: 27317941 DOI: 10.1111/liv.13191]
 - 31 Ban D, Shimada K, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T. Efficacy of a hepatectomy and a tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus extending to the main portal vein. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1921-1928 [PMID: 19727969 DOI: 10.1007/s11605-009-0998-0]
 - 32 Peng SY, Wang XA, Huang CY, Li JT, Hong DF, Wang YF, Xu B. Better surgical treatment method for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4527-4535 [PMID: 30386102 DOI: 10.3748/wjg.v24.i40.4527]
 - 33 Li H, Li B, Wei Y. Hepatocellular carcinoma patients with left portal vein tumor thrombus may benefit from left hemihepatectomy with caudate lobectomy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 1451-1455 [DOI: 10.5754/hge13045]
 - 34 Chok KS, Cheung TT, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *World J Surg* 2014; 38: 490-496 [PMID: 24132826 DOI: 10.1007/s00268-013-2290-4]
 - 35 Lin DX, Zhang QY, Li X, Ye QW, Lin F, Li LL. An aggressive approach leads to improved survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 139-149 [PMID: 20340033 DOI: 10.1007/s00432-010-0868-x]
 - 36 Xiang X, Lau WY, Wu ZY, Zhao C, Ma YL, Xiang BD, Zhu JY, Zhong JH, Li LQ. Transarterial chemoembolization versus best supportive care for patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2019 [PMID: 31005471 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.042]
 - 37 Kishore S, Friedman T, Madoff DC. Update on Embolization Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19: 40 [PMID: 28421483 DOI: 10.1007/s11912-017-0597-2]
 - 38 Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergeant G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52 [PMID: 19908093 DOI: 10.1007/s00270-009-9711-7]
 - 39 Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S, Shindoh J, Takemura N, Aoki T, Sakamoto Y, Makuuchi M, Sugawara Y, Kokudo N. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol* 2014; 61: 583-588 [PMID: 24798618 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.032]
 - 40 Li N, Feng S, Xue J, Wei XB, Shi J, Guo WX, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ, Meng Y. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-556 [PMID: 27317960 DOI: 10.1016/j.hpb.2016.04.003]
 - 41 Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Tahara M, Nakagawa T, Kamachi H, Taguchi H, Shirato H, Matsushita M, Todo S. Efficacy of preoperative radiotherapy to portal vein tumor

- thrombus in the main trunk or first branch in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 363-368 [PMID: 17929118 DOI: 10.1007/s10147-007-0701-y]
- 42 Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 2001; 233: 379-384 [PMID: 11224626 DOI: 10.1097/0000658-200103000-00012]
 - 43 Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A 3rd, Espat J, Bilbao JL, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13-23 [PMID: 17448867 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.060]
 - 44 Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, Mulcahy M, Liu D, Chrisman H, Resnick S, Nemcek AA Jr, Vogelzang R, Salem R. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 522-529 [PMID: 16729228 DOI: 10.1007/s00270-005-0171-4]
 - 45 Abouchaleh N, Gabr A, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, Kallini JR, Mouli S, Riaz A, Lewandowski RJ, Salem R. 90 Y Radioembolization for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: Long-Term Outcomes in a 185-Patient Cohort. *J Nucl Med* 2018; 59: 1042-1048 [PMID: 29217739 DOI: 10.2967/jnumed.117.199752]
 - 46 Semaan S, Makkar J, Lewis S, Chatterji M, Kim E, Taouli B. Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After 90Y Radioembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: W263-W276 [PMID: 29072955 DOI: 10.2214/AJR.17.17993]
 - 47 Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, Boudjema K, Lenoir L, Adhoute X, Rohou T, Boucher E, Clément B, Blanc JF, Garin E. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 635-643 [PMID: 26455499 DOI: 10.1007/s00259-015-3210-7]
 - 48 Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 337-341 [PMID: 20921882 DOI: 10.1097/COC.0b013e3181ec61bb]
 - 49 Barone C, Koeberle D, Metselaar H, Parisi G, Sansonno D, Spinzi G. Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 2: ii15-ii23 [PMID: 23715939 DOI: 10.1093/annonc/mdt053]
 - 50 Qi X, Liu L, Wang D, Li H, Su C, Guo X. Hepatic resection alone versus in combination with pre- and post-operative transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6: 36838-36859 [PMID: 26451613 DOI: 10.18632/oncotarget.5426]
 - 51 Cheng HY, Wang X, Chen D, Xu AM, Jia YC. The value and limitation of transcatheter arterial chemoembolization in preventing recurrence of resected hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3644-3646 [PMID: 15962394 DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3644]
 - 52 Ren ZG, Lin ZY, Xia JL, Ye SL, Ma ZC, Ye QH, Qin LX, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. Postoperative adjuvant arterial chemoembolization improves survival of hepatocellular carcinoma patients with risk factors for residual tumor: a retrospective control study. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2791-2794 [PMID: 15334671 DOI: 10.3748/wjg.v10.i19.2791]
 - 53 Lee HS, Choi GH, Choi JS, Kim KS, Han KH, Seong J, Ahn SH, Kim DY, Park JY, Kim SU, Kim BK. Surgical resection after down-staging of locally advanced hepatocellular carcinoma by localized concurrent chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3646-3653 [PMID: 24916746 DOI: 10.1245/s10434-014-3652-3]
 - 54 Chong JU, Choi GH, Han DH, Kim KS, Seong J, Han KH, Choi JS. Downstaging with Localized Concurrent Chemoradiotherapy Can Identify Optimal Surgical Candidates in Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3308-3315 [PMID: 30083834 DOI: 10.1245/s10434-018-6653-9]
 - 55 Lee IJ, Chung JW, Kim HC, Yin YH, So YH, Jeon UB, Jae HJ, Cho BH, Park JH. Extrahepatic collateral artery supply to the tumor thrombi of hepatocellular carcinoma invading inferior vena cava: the prevalence and determinant factors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 22-29 [PMID: 19026566 DOI: 10.1016/j.jvir.2008.09.030]
 - 56 Li AJ, Zhou WP, Lin C, Lang XL, Wang ZG, Yang XY, Tang QH, Tao R, Wu MC. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 263-269 [PMID: 23742771]
 - 57 Florman S, Weaver M, Primeaux P, Killackey M, Sierra R, Gomez S, Haque S, Regenstein F, Balart L. Aggressive resection of hepatocellular carcinoma with right atrial involvement. *Am Surg* 2009; 75: 1104-1108 [PMID: 19927515]
 - 58 Wakayama K, Kamiyama T, Yokoo H, Kakisaka T, Kamachi H, Tsuruga Y, Nakanishi K, Shimamura T, Todo S, Taketomi A. Surgical management of hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the inferior vena cava or right atrium. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 259 [PMID: 24093164 DOI: 10.1186/1477-7819-11-259]
 - 59 Sakamoto K, Nagano H. Outcomes of surgery for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava or right atrium. *Surg Today* 2018; 48: 819-824 [PMID: 29279997 DOI: 10.1007/s00595-017-1619-2]
 - 60 Satoh S, Ikai I, Honda G, Okabe H, Takeyama O, Yamamoto Y, Yamamoto N, Iimuro Y, Shimahara Y, Yamaoka Y. Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi. *Surgery* 2000; 128: 779-783 [PMID: 11056440 DOI: 10.1067/msy.2000.108659]
 - 61 Navadgi S, Chang CC, Bartlett A, McCall J, Pandanaboyana S. Systematic review and meta-analysis of outcomes after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) with and without bile duct thrombus. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 312-316 [PMID: 27037199 DOI: 10.1016/j.hpb.2015.12.003]
 - 62 Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, Mikaelian A, Roberts LR, Demetris AJ, Sun Z, Nevens F, Roskams T, Thorgerirsson SS. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006; 12: 410-416 [PMID: 16532004 DOI: 10.1038/nm1377]
 - 63 Oba A, Takahashi S, Kato Y, Gotohda N, Kinoshita T, Shibasaki H, Ikeda M, Konishi M. Usefulness of resection for hepatocellular carcinoma with macroscopic bile duct tumor thrombus. *Anticancer Res* 2014; 34: 4367-4372 [PMID: 25075073]
 - 64 Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S, Uesaka K, Unno M, Endo I, Ota T, Ohtsuka M, Kinoshita H, Shimada K, Shimizu H, Tabata M, Chijiwa K, Nagino M, Hirano S, Wakai T, Wada K, Isayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Fujita N, Furuse J, Yamao K, Murakami K, Yamazaki H, Kijima H, Nakanuma Y, Yoshida M, Takayashiki T, Takada T. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 249-273 [PMID: 25787274 DOI: 10.1002/jhbp.233]
 - 65 张修平, 王康, 程树群. 原发性肝细胞癌合并门静脉癌栓非手术

- 治疗进展. 中国实用外科杂志 2016; 36: 702-705 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2016.06.32]
- 66 Xiang J, Weifeng T, Bin Y, Chen L, Xiaoqing J, Baihe Z, Feng S, Mengchao W. Surgery of hepatocellular carcinoma complicated with cancer thrombi in bile duct: efficacy for criteria for different therapy modalities. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 1033-1039 [PMID: 19421771 DOI: 10.1007/s00423-009-0496-6]
 - 67 Gao J, Zhang Q, Zhang J, Kong J, Wang S, Ding X, Ke S, Sun W. Radiofrequency Ablation of the Main Lesion of Hepatocellular Carcinoma and Bile Duct Tumor Thrombus as a Radical Therapeutic Alternative: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1122 [PMID: 26166111 DOI: 10.1097/MD.0000000000001122]
 - 68 Ebara C, Yamazaki S, Moriguchi M, Mitsuka Y, Funada T, Higaki T, Takayama T. Complete remission by transarterial infusion with cisplatin for recurrent bile duct tumor thrombus of hepatocellular carcinoma: report of a case. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 78 [PMID: 23521831 DOI: 10.1186/1477-7819-11-78]
 - 69 Liu A, Wang H, Bo W, Feng Y, Tian L, Zhang H, Zhang M, Hu Y. Extrahepatic bile duct resection in patients with hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombi. *Chin J Hepatobiliary Surg* 2018; 24: 395-399 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2018.06.009]
 - 70 Moon DB, Hwang S, Wang HJ, Yun SS, Kim KS, Lee YJ, Kim KH, Park YK, Xu W, Kim BW, Lee DS, Lee DH, Kim HJ, Lim JH, Choi JS, Park YH, Lee SG. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. *World J Surg* 2013; 37: 443-451 [PMID: 23188531 DOI: 10.1007/s00268-012-1845-0]
 - 71 Yeh TS, Wang F, Chen TC, Yeh CN, Yu MC, Jan YY, Chen MF. Expression profile of microRNA-200 family in hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus. *Ann Surg* 2014; 259: 346-354 [PMID: 24135722 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000223]

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》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)

大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究

王浩冉, 潘元明, 张玲

王浩冉, 内蒙古科技大学包头医学院中心临床学院消化内科 内蒙古自治区包头市 014040

潘元明, 中国人民解放军总医院第七医学中心消化内科 北京市 100700

张玲, 内蒙古自治区包头市中心医院消化内科 内蒙古自治区包头市 014040

王浩冉, 住院医师, 主要从事消化系统疾病的研究。

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目, No. 2016MS0894; 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目, No. YKD2018KJBW(LH)083.

作者贡献分布: 王浩冉、潘元明及张玲对此文所作贡献均等; 此课题由潘元明及张玲设计; 研究过程由王浩冉、潘元明及张玲操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由潘元明及张玲提供; 数据分析由王浩冉、潘元明及张玲完成; 本论文写作由王浩冉、潘元明及张玲共同完成。

通讯作者: 张玲, 副主任医师, 014040, 内蒙古自治区包头市东河区环城路61号, 内蒙古自治区包头市中心医院消化内科. nmgbt2013@163.com
电话: 0471-6955334

收稿日期: 2019-07-19

修回日期: 2019-09-23

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy

Hao-Ran Wang, Yuan-Ming Pan, Ling Zhang

Hao-Ran Wang, Department of Gastroenterology, Central Clinical College of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Yuan-Ming Pan, the Seventh Medical Center, Department of Gastroenterology, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100700, China

Ling Zhang, Department of Gastroenterology, Baotou Central Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Supported by: Inner Mongolia Natural Science Fund Project, No. 2016MS0894; 2. Science and Technology Project of Inner Mongolia Medical University, No. YKD2018KJBW(LH)083.

Corresponding author: Ling Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Baotou Central Hospital, 61 Huancheng Road, Donghe District, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China. nmgbt2013@163.com

Received: 2019-07-19

Revised: 2019-09-23

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

Abstract BACKGROUND

It is reported that diallyl trisulfide (DATS) can promote metaphase arrest of gastric cancer cells (GCC). We found that DATS can increase the expression of cyclin B1 (CCNB1), and many studies reported that the expression of CCNB1 decreased after metaphase arrest induced by drug treatment. Moreover, a few studies reported that overexpression of CCNB1 can promote the sensitivity of GCC to docetaxel (DOC). However, whether DATS promotes the sensitivity of GCC to DOC through overexpression of CCNB1 is still unclear.

AIM

To investigate the sensitization effect of allicin on GCC to chemotherapeutic drug DOC and the underlying mechanism.

METHODS

BGC823 cells at logarithmic growth phase were cultured *in vitro*. Flow cytometry was used to determine the effect of allicin on BGC823 cell proliferation to determine the optimal drug concentration and treatment duration. The proliferation and apoptosis of BGC823 cells in blank control cells, DATS treated cells, DOC treated cells, and DATS + DOC treated cells were analyzed by flow

cytometry. The expression of CCNB1 was determined by Western blot to determine the role of CCNB1 in DATS-mediated sensitization of GCC to chemotherapy.

RESULTS

DATS can inhibit BGC823 cell proliferation, and the optimal contraction and treatment duration were 25 mol/L and 12 hours, respectively. During the process of BGC823 cell proliferation, DATS induced the increase of CCNB1 expression. The apoptosis rate, G2/M cell ratio, and CCNB1 expression level in BGC823 cells treated with DOC alone, DATS alone, and DOC plus DATS were significantly higher than those in blank control cells ($P < 0.05$), and the effects in cells treated with DOC plus DATS were significantly higher than those in cells treated with DOC or DATS alone ($P < 0.05$).

CONCLUSION

DATS can inhibit the proliferation of BGC823 cells. DATS can synergistically increase the sensitivity of GCC to DOC chemotherapy *via* mechanisms possibly related to the increased expression of CCNB1 protein.

Key Words: Allicin; Gastric cancer BGC823 cells; Docetaxel; Cell cycle

Wang HR, Pan YM, Zhang L. Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1248-1255

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1248>

摘要

背景

研究报道大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)可以促进胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)中期阻滞, 我们研究发现DATS引起细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCNB1)表达增加, 而多数报道CCNB1在药物处理后中期阻滞阶段表达降低, 也有少数报道过表达CCNB1可以促进肿瘤的化疗敏感性, 因此DATS是否可以通过CCNB1的过表达促进多西紫杉醇(docetaxel, DOC)对GCC的敏感性。

目的

研究DATS对GCC化疗药物DOC的增敏作用及其作用机制。

方法

体外培养并取对数生长期BGC823细胞进行实验; 采用流式细胞术检测大蒜素对BGC823细胞的增殖情况的影响, 从而选择最佳药物浓度和作用时间; 运用流式细胞术检测技术分析对照组、DATS组、DOC组、DATS+DOC组各组中BGC823细胞的增殖以及凋亡情况; Western blotting法测定CCNB1的表达水平

变化规律, 从而分析判断CCNB1在DATS介导的化疗增敏效应中的作用。

结果

DATS具有抑制BGC823细胞增殖的作用, 其25 $\mu\text{mol/L}$ DATS作用12 h对BGC823细胞增殖的抑制作用最明显, DATS作用于BGC823细胞过程中诱导CCNB1表达增加; DOC组、DATS组和联合组BGC823细胞凋亡率、G2/M期细胞比例、CCNB1表达水平均显著高于空白对照组, 具有统计学意义($P < 0.05$), 其中联合组作用分别显著高于DOC组与DATS组, 具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论

DATS可抑制BGC823细胞的增殖, DATS可以协同增加GCC对DOC的化疗敏感性, 其作用机制可能与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关。

关键词: 大蒜素; 胃癌BGC823细胞; 多西紫杉醇; 细胞周期

核心提要: 目前大量研究发现大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)对胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖、分化有一定的抑制作用, 但具体作用机制尚不清楚。本研究使用胃癌BGC823细胞系, 采用流式细胞术、Western blotting等方法发现DATS对GCC的多西紫杉醇化疗有增敏作用且与细胞周期蛋白B1的表达有关。

王浩冉, 潘元明, 张玲. 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1248-1255

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1248.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1248>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一, 根据国际癌症研究机构的统计数据, 我国的GC发病和死亡例数均约占世界的50%^[1,2], 一般到典型临床症状出现的时候, 疾病已经发展到进展期^[3], 因此GC严重威胁着我国人民群众的健康。对于进展期GC的综合治疗中化疗仍是重要的方式, 其中多西紫杉醇(docetaxel, DOC)是应用最广泛的紫杉烷类化疗药物, 主要作用在细胞微管系统, 与微管的 β -tubulin结合, 抑制微管解聚^[4-6], 并可特异性作用于细胞周期的M期, 通过阻断细胞周期中的M期, 使细胞不能分化, 从而发挥其抗肿瘤作用^[7], 但DOC的毒性比紫杉醇大, 而且经常与其他化疗药物一起使用, 化疗药物的毒副作用和耐药性一直是进展期肿瘤治疗领域中的热点、难点问题^[8], 如何利用天然化合物来增加化疗药物的敏感性及降低毒性作用是一种潜在的治疗策略。既往研究提示大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)具有抗癌和抑癌作用^[9,10], DATS是大蒜中主要的生物活

性物质, 1944年, 曾有人首次在实验室中分离并研究了蒜氨酸^[11], 蒜氨酸是由蒜氨酸上的蒜氨酸酶(S-烯丙基-半胱氨酸亚砷)形成的, 蒜氨酸具有手性, 仅作为外消旋酶存在, 当大蒜粉碎时, 蒜素与蒜氨酸酶相互作用, 形成大蒜素, 它是大蒜中存在的一种含硫化合物的特有成分, 是多种含硫化合物的复合体, 有大量研究发现DATS能够抑制包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肝癌、结肠癌等多种肿瘤细胞的增殖^[12,13], 近年来部分研究提示DATS可以抑制胃癌细胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖, 本课题组的前期试验证实DATS可以阻止细胞进入有丝分裂期, 发生G2/M期阻滞, 因此可以起到抑制细胞增殖的作用。

真核细胞的细胞周期分为G0/G1期、S期和G2/M期, 质量控制检查点的失败或调控分子的失衡, 包括周期蛋白、周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)和CDK抑制剂, 在癌症的发展中起着重要作用^[14,15]。细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCNB1)是一种重要的细胞周期调节蛋白, 特别是CCNB1和CDK2是有丝分裂促进因子的组成部分, 是G2-M转化的关键角色^[16-19]。CDK2的表达水平在整个细胞周期中通常是恒定的, 而CCNB1的表达是循环的, 并在G2-M转变时达到峰值^[16,20]。另外有研究发现半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase-3)在细胞凋亡中发挥着重要作用, 与真核细胞的凋亡密切相关, 在细胞凋亡的级联反应过程中, Caspase-3是细胞凋亡的执行蛋白, 参与多种因素诱导的细胞凋亡, 是级联反应中最关键的效应蛋白酶, 在凋亡的病理过程中发挥重要作用^[21]。因此本研究通过体外培养人BGC823细胞并给予DATS+DOC联合作用, 观察DATS对BGC823细胞对DOC化疗敏感性的作用, 并初步探讨了CCNB1是否参与了DATS对GCC的化疗敏感性的作用, 为临床进展期GC的化疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 细胞株人胃腺癌细胞株BGC-823细胞(购自上海图赫实业公司), BGC823细胞培养于1640细胞培养基(美国Gibco公司); 多西紫杉醇(杭州赛诺菲制药公司, 批号: J20150083); 大蒜素注射液(购自上海禾丰制药有限公司, 批号: H31022371), 兔抗人FHIT单克隆抗体(Abcam公司), 辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG抗体(北京中杉金桥公司); 兔抗caspase-3单克隆抗体(北京百奥莱博科技公司); 4, 6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI溶液)(DAKE公司), PBS缓冲液(美国Gibco公司); 碘化丙啶(propidium iodide, PI)(北京百奥莱博科技公司); 诺考达唑(武汉欣欣佳丽生物科技有限公司); β -actin单克隆抗体(Cell Signaling

Technology公司); SDS-PAGE试剂(Sigma公司); RIPA蛋白裂解液(Beyo time公司); Annexin V-FITC/PI双染试剂盒(碧波公司); 蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物公司); ECL超敏发光液(北京普利莱公司); Cell Analyzer CA-II型流式细胞仪(德国Partec公司); Multicycle 流式细胞仪细胞(美国Phoenix Flow Systems公司); BX43型光学显微镜(日本Olympus公司); ChemDoc XRS型化学发光成像仪(美国Bio-red公司); 5804R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司); Odyssey凝胶成像系统(美国LICOR公司)。

1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测BGC823细胞周期分析: 取对数生长期的BGC823细胞, 按 1×10^6 cells/mL以1 mL加至24孔板, 再加入1 mL/孔的0 μ mol/L、25 μ mol/L、50 μ mol/L、100 μ mol/L浓度的DATS, 每组分别作用0 h、12 h、24 h、48 h、72 h, 37 $^{\circ}$ C培养后收获, 用PBS缓冲液(0.01 mol/L, pH7.4)洗涤, 离心弃上清, 沉淀的细胞在不断振荡下逐滴加入1 mL无水乙醇进行固定, 置4 $^{\circ}$ C保存待测。然后用将固定的细胞离心, 弃乙醇, 用PBS洗涤, 将细胞悬浮于1 mL预处理液(2.1%柠檬酸, 0.5% Tween 20)中, 37 $^{\circ}$ C水浴轻摇10 min, 然后加入DAPI染液, 4 $^{\circ}$ C避光孵育30 min以上, 并用流式细胞仪进行检测。检测结果用专用分析软件进行细胞周期分析。

1.2.2 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞凋亡的影响: 各组细胞经胰酶消化, 4 $^{\circ}$ C离心5 min收集细胞, 用预冷的PBS洗涤溶液洗涤2次后, 制备浓度约 1×10^5 的单细胞混悬液, 加入100 μ L缓冲液, 再加入5 μ L Annexin V-FITC和5 μ L PI混匀, 避光室温孵育10 min后, 分别加入400 μ L缓冲液并混匀后1 h内通过流式细胞仪检测并分析细胞凋亡情况。

1.2.3 Western blotting法检测CCNB1蛋白的表达水平: 收集各组细胞, 加入RIPA蛋白裂解液, 4 $^{\circ}$ C 12000 g离心20 min, 取上清, BCA蛋白定量试剂盒检测各组细胞总蛋白浓度, 蛋白样品与5 \times 上样缓冲液按4:1比例涡旋均匀, 煮沸10 min, 冷却至室温后, -20 $^{\circ}$ C保存备用。等量蛋白SDS-PAGE电泳分离蛋白, 80 V恒压电泳30 min, 换电压为120 V, 继续电泳150 min左右, 依据蛋白分子大小而定。将蛋白转移到硝酸纤维素膜上, 5%脱脂奶粉的TBST液(Tris-缓冲盐溶液)封闭1 h, 洗膜后加入按照1:1000稀释的兔抗人FHIT多克隆抗体, 4 $^{\circ}$ C孵育摇床过夜。TBST充分洗膜, 10 min/次, 洗3次。洗膜后, 用1:3000的辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG抗体、caspase-3(1:1000)一抗溶液, 室温条件下孵育1 h, TBST充分洗膜, 10 min/次, 洗3次, 使用ECL显色, 按照说明书进行显色、曝光、显影、定影, 同样方法, 以 β -actin(1:56000稀释)作为内参照。

通过Odyssey凝胶成像系统对实验结果进行拍照记录, 并进行蛋白条带灰度分析。

统计学处理 均运用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组间均数两两比较采用 t 检验, 统计分析采用单因素方差分析或双因素方差分析及重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DATS对BGC823细胞的细胞周期各时相的影响 BGC823细胞的细胞周期经DATS处理后均发生了明显的变化, 与空白对照组相比主要表现为G1期细胞减少, G2/M期细胞增多, 表明BGC823细胞经DATS处理后细胞周期阻滞于G2/M期, 且大蒜素浓度为 $25 \mu\text{mol/L}$ 、作用时间为12 h时对BGC823细胞的抑制作用最明显(图1)。在实验中进一步运用免疫荧光和流式细胞术对DATS作用后的BGC823细胞进行分析, 发现DATS作用于BGC823细胞后, 细胞内出现CCNB1的累积现象, 对BGC823细胞进行同步化处理后再次使用 $25 \mu\text{mol/L}$ DATS作用于BGC823细胞结果DATS组的CCNB1的蛋白表达水平升高(图2, 3)。同时也证实DATS处理后引起了细胞中期阻滞和凋亡的增加。

2.2 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞凋亡的影响 DATS组、DOC组和联合组细胞凋亡率均显著高于空白对照组($P < 0.05$), 且DATS+DOC联合组显著高于DOC组($P < 0.05$)(图4)。

2.3 DATS与DOC单独及联合作用对BGC823细胞周期的影响 DATS组、DOC组和联合组BGC823细胞周期G2/M期比例显著高于空白对照组($P < 0.05$); DOC组和联合组BGC823细胞周期G1期比例显著低于空白对照组($P < 0.05$); 联合组胃癌BGC823细胞周期G1期比例显著低于DATS组和DOC组($P < 0.05$); G2/M期比例显著高于DATS组和DOC组($P < 0.05$)(图5)。

2.4 DATS与DOC单独及联合作用CCNB1表达情况 Western blotting结果显示各组分别给药后胃癌BGC823细胞中CCNB1表达在联合给药后表达显著增加, 活化型caspase-3表达增加(图6)。

3 讨论

GC是消化道恶性肿瘤中最常见的肿瘤之一, 可在任何年龄段发病, 40-60岁之间居多, GC的病因不明, 可能与饮食、生活方式、环境因素、遗传、心理因素和幽门螺杆菌感染等许多因素有关^[22,23]。目前早期GC的治疗多通过手术方式进行治疗, 而进展期GC, 除手术治疗外还需要更多的综合治疗, 目前进展期GC的一线化疗大多是多种细胞毒性药物^[24], 且单一化疗的效果有限, 需要

研究新的更为有效的化疗药物或化疗方案。本课题研究了DATS对BGC823细胞的抑制肿瘤细胞增殖的作用效果, 并探讨了DATS对GCC化疗药物DOC的增敏作用及其作用机制。

DATS是大蒜粉碎后加水蒸馏而得到的大蒜挥发油, 其主要成分为二烯丙三硫^[25,26], 具有天然性和低毒性的特点, 已有研究发现, 较低浓度的DATS即可抑制肿瘤细胞迁移, 诱导细胞凋亡^[27,28]。目前有大量研究表明DATS对多种肿瘤细胞的生长、增殖、分化有一定的抑制作用^[13,29-31], 本实验已证实不同浓度的DATS作用于BGC823细胞后, 细胞凋亡率测定结果显示, DATS浓度为 $25 \mu\text{mol/L}$ 、作用时间为12 h时肿瘤细胞中期阻滞和凋亡增加, DATS作用于培养细胞后, 流式细胞仪检测及镜下的形态学观察结果显示, 细胞周期大多被阻滞于M期, 同时可以促进CCNB1的累积。

在临床上DATS作为治疗恶性肿瘤的辅助用药已经得到广泛的应用, Gao等^[32]研究证明联合应用DATS后可以增强化疗药物环磷酰胺的药物作用, 明显降低肿瘤的生长。谢军等^[33]研究也发现, DATS联合环磷酰胺对肿瘤细胞增值抑制作用明显高于单一环磷酰胺用药组。另外, 有研究发现DATS具有增强化疗药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)诱导肝癌细胞的细胞毒性^[10]。因此, 联合应用DATS对化疗药物的增敏作用在少许实验中已经证实, 本实验通过DATS与DOC单独或联合作用检测对BGC823细胞凋亡及细胞周期的结果显示: 与单用DOC组比较, 联合组能够更加显著的将胃癌BGC823细胞周期阻滞于G2/M期, 抑制细胞有丝分裂, 显著提高BGC823细胞凋亡率, 提示DATS能够增强胃癌BGC823细胞对DOC化疗敏感性, 即DATS对BGC823有化疗增敏作用。进一步我们应用Western blotting检测DATS作用前后CCNB1表达的变化, 结果显示, 空白对照组、DATS组、DOC组中CCNB1表达量少, DATS+DOC组的CCNB1表达较前3组明显表达增多, 表明DATS都能够促进GCC的凋亡, 且两者具有协同作用, 这种促凋亡作用可能与CCNB1过表达相关, 其具体机制有待于进一步阐明。

综上所述, DATS可增强BGC823细胞对DOC化疗敏感性, 可能与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关, 具体机制需进一步研究。

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是全球常见的恶性肿瘤, 晚期患者预后相对较差, 而进展期GC的治疗多通过手术或联

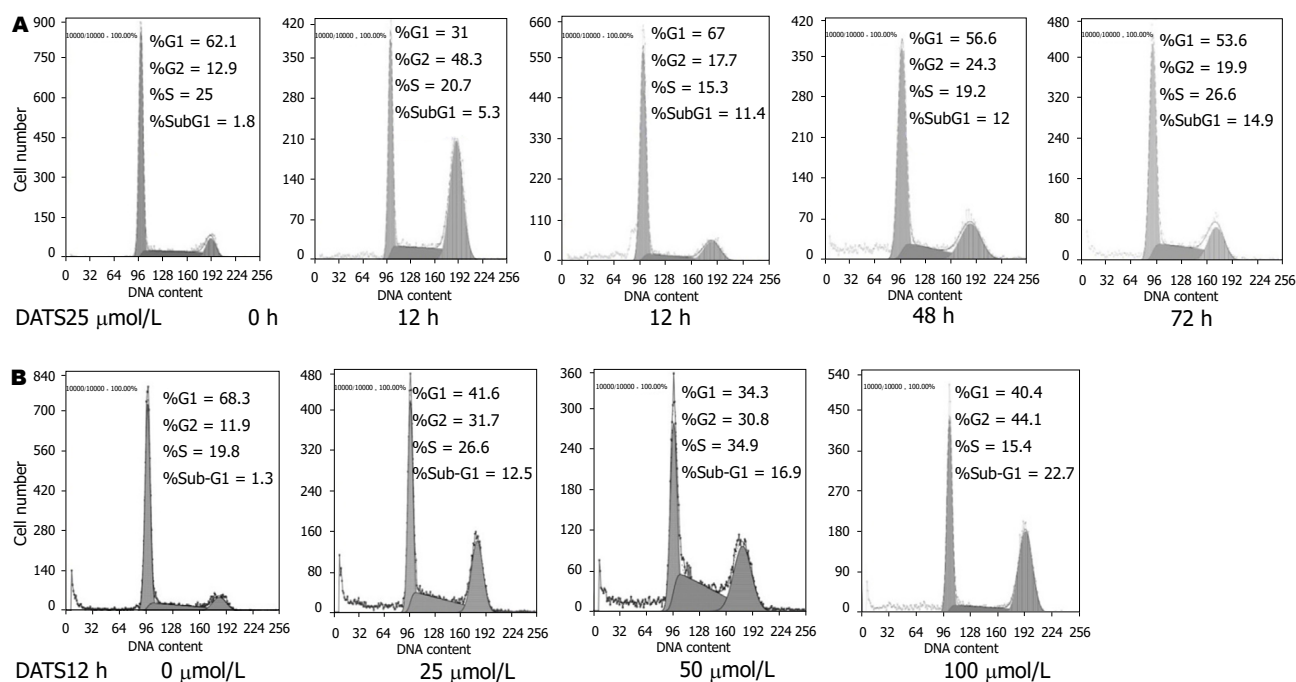


图 1 DATS促进胃癌细胞BGC823发生中期阻滞. A: 25 $\mu\text{mol/L}$ DATS处理BGC823胃癌细胞不同时间段, 观察细胞周期的变化; B: 以不同DATS浓度分别处理BGC823 12 h. DATS: 大蒜素.

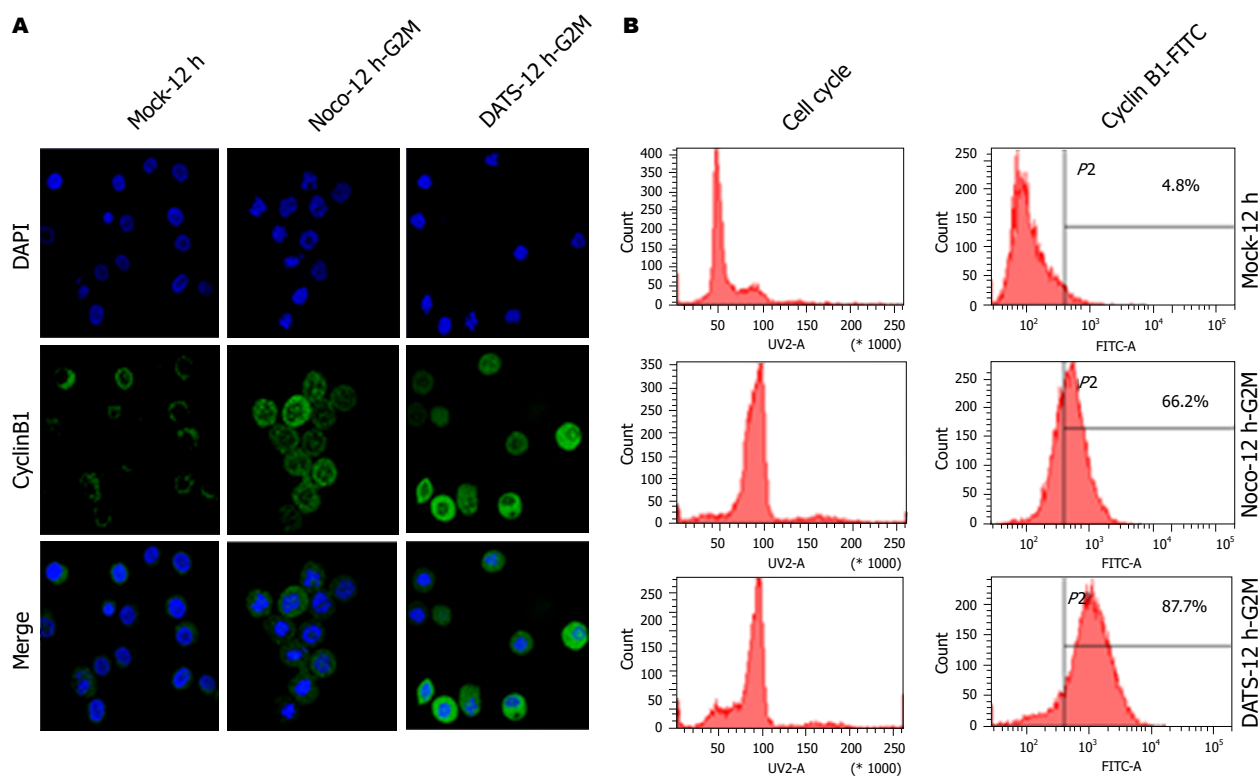


图 2 DATS诱导cyclinB1表达增加. A: 用DATS、阳性对照诺考达唑中期阻滞药及生理盐水分别处理BGC823细胞, CCNB1免疫荧光染色情况, DAPI染色显示细胞核(蓝色); B: 用DATS、阳性对照诺考达唑中期阻滞药及生理盐水分别处理BGC823细胞后, 流式细胞仪分析细胞周期结果表示细胞在G2/M期阶段的百分比. cyclinB1: 细胞周期蛋白B1; DATS: 大蒜素.

合辅助化疗进行治疗, 目前临床中GC的化疗药物多种多样, 其中多西紫杉醇(docetaxel, DOC)是最常见的化疗药物之一. DOC为新一代紫杉醇类衍生物, 可特异性作

用于细胞周期的M期, 通过阻断细胞周期中的M期, 使细胞不能分化, 从而发挥其抗肿瘤作用, 近年来部分研究提示大蒜素(diallyl trisulfide, DATS)可以抑制胃癌细

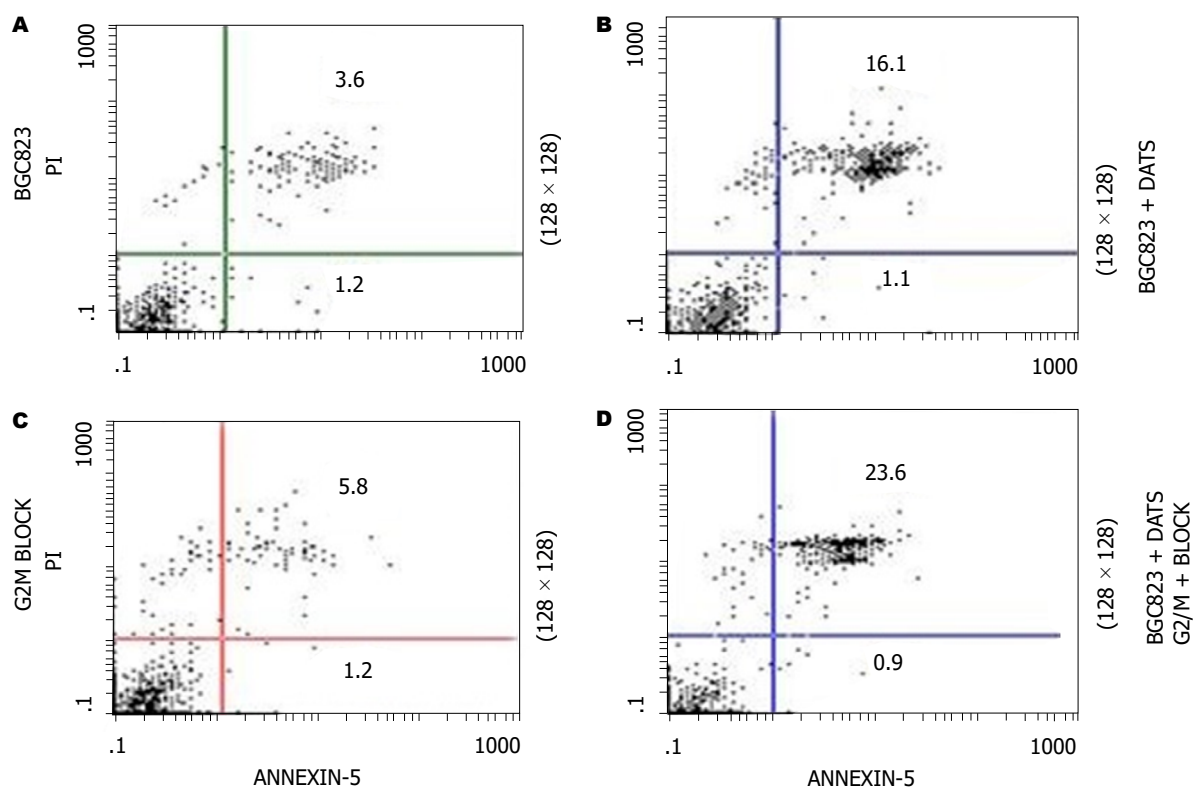


图 3 DATS对中期同步化与非同步化的胃癌细胞凋亡比例的影响. A: 对照组细胞的凋亡比例仅为4.8%(平均); B: 加入DATS 12 h后, 凋亡比例为17.2%(平均); C: 当通过中期同步化技术, 细胞的凋亡比例为7%(平均); D: 通过在同步化的基础上, 加入DATS处理12 h, 凋亡细胞的比例为24.5%(平均), 提示DATS处理后引起细胞中期阻滞和凋亡增加. DATS: 大蒜素.

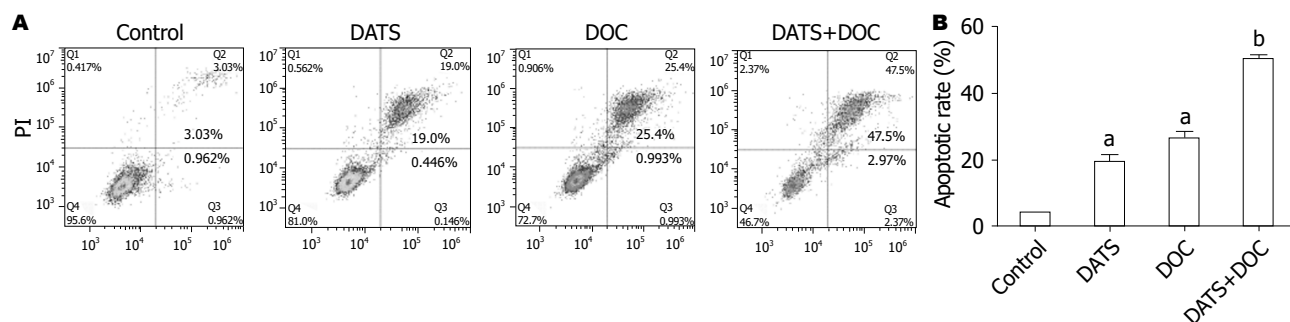


图 4 各组胃癌BGC823细胞凋亡情况. A: 用DATS和/或DOC处理BGC823细胞后, 细胞凋亡的代表性分析; B: 定量, 数据以mean \pm SD表示, $^aP<0.05$, $^bP<0.01$, 与对照组比较有显著性差异. DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇.

胞(gastric cancer cells, GCC)的增殖, 发生G2/M期阻滞, 因此可以起到抑制细胞增殖的作用. 目前DOC的临床应用受耐药性的限制, 寻找耐药辅助增敏的研究倍受关注, 因此拟通过本课题研究探讨DATS对GCC化疗增敏的分子生物学机制.

实验动机

本研究拟通过实验研究验证DATS是否可以增加GCC对于化疗药物DOC的敏感性, 明确细胞周期蛋白B1(cyclinB1, CCNB1)是否参与DATS抑制GCC增殖的作用, 为临床肿瘤化疗提供新的思路.

实验目标

明确DATS抑制GCC增殖的作用机制. 明确DATS是否对DOC对GCC的化疗作用有增敏作用. 明确CCNB1是否参与了DATS对GCC的化疗敏感作用.

实验方法

从胃癌系中筛选出CCNB1表达阳性的BGC823 GCC, 然后细胞培养, 选择对数生长的细胞接种于培养瓶随机分成对照组和实验组, 利用流式细胞术、细胞凋亡、细胞周期分析等, 检测细胞周期分布比例变化. 设立空白对照组、加入DATS组、加入DOC组及加入DATS+DOC

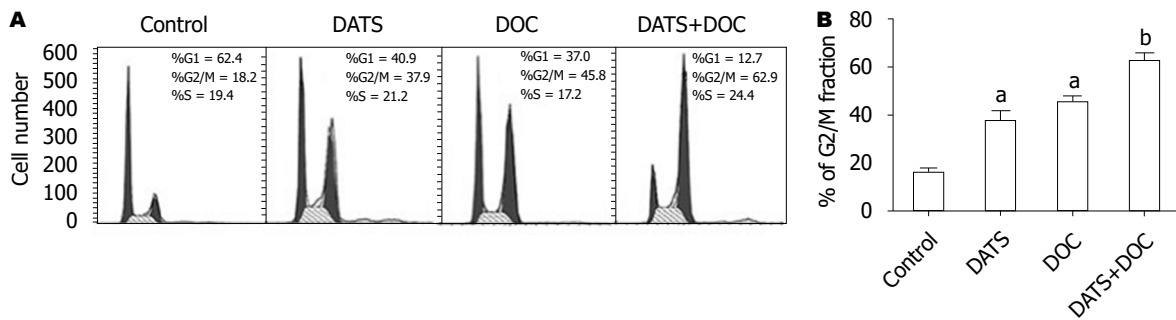


图 5 各组胃癌BGC823细胞周期的比例分布情况。A: 用DATS和/或DOC处理BGC823细胞后, 细胞周期分布的代表性分析; B: 定量, 数据以mean ± SD表示, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与对照组比较有显著性差异。DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇。

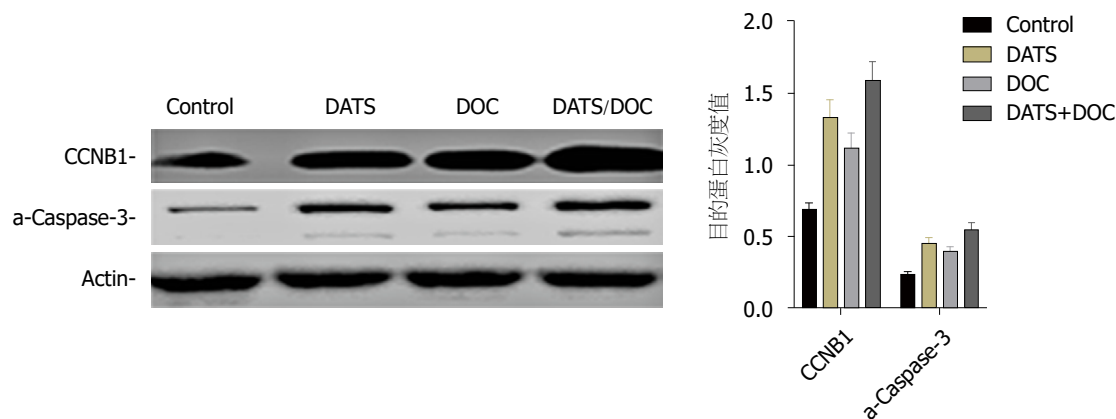


图 6 各组胃癌BGC823细胞中CCNB1表达情况。Western blotting结果提示大蒜素和多西紫杉醇单一或者联合给药后CCNB1和a-caspase-3表达水平。DATS: 大蒜素; DOC: 多西紫杉醇; CCNB1: 细胞周期蛋白B1; a-caspase-3: 活化型半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶。

组, 应用流式细胞术实验方法检测DATS单独或联合DOC后BGC-823的增殖及细胞凋亡情况。应用蛋白质印迹法检测上述各实验组分别给药后CCNB1的表达情况, 并应用免疫荧光与流式细胞术对比中期阻滞药诺考达唑处理后的BGC823细胞与富集大蒜素(DATS)诱导后的中期BGC823细胞中CCNB1的表达。

实验结果

DATS可增强DOC对BGC823细胞的化疗敏感性, 且与诱导CCNB1的蛋白的表达增加有关, 为DATS在抑制肿瘤细胞增殖作用及抗癌机制提供理论依据, 且初步验证CCNB1参与DATS抑制肿瘤细胞增殖的作用。

实验结论

我们研究结果发现, DATS可以明显抑制GCC增殖, 增加DOC的化疗敏感性, 其机制与诱导CCNB1的蛋白表达增加有关。

展望前景

本研究首次通过实验研究验证DATS可以增加GCC疗药物DOC的敏感性, 初步证实DATS对化疗药物DOC的增

敏作用与CCNB1的过表达有关, 后期将继续进一步探讨CCNB1表达调控的分子机制, 为临床表观遗传学干预治疗提供新的理论基础。

4 参考文献

- 1 哈敏文, 袁媛. 大蒜素诱导人胃癌细胞M期阻滞的研究. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 585-589 [DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2004.10.003]
- 2 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]
- 3 Zhang W, Ha M, Gong Y, Xu Y, Dong N, Yuan Y. Allicin induces apoptosis in gastric cancer cells through activation of both extrinsic and intrinsic pathways. *Oncol Rep* 2010; 24: 1585-1592 [PMID: 21042755 DOI: 10.3892/or.00001021]
- 4 Vassilomanolakis M, Koumakis G, Barbounis V, Demiri M, Panopoulos C, Chrissohou M, Apostolikas N, Efremidis AP. First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer. *Breast* 2005; 14: 136-141 [PMID: 15767183 DOI: 10.1016/j.breast.2004.08.017]
- 5 Giannakakou P, Villalba L, Li H, Poruchynsky M, Fojo T. Combinations of paclitaxel and vinblastine and their effects on tubulin polymerization and cellular cytotoxicity: characterization of a synergistic schedule. *Int J Cancer* 1998; 75: 57-63 [PMID: 9426691 DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980105)75:1<57::aid-ijc10>3.0.co;2-a]
- 6 多西紫杉醇对胃癌细胞作用及其机制的研究. 第四届中国肿瘤大会中国药理学会肿瘤药理专业委员会分会学术会议论文摘要 2006

- 7 蒋谦, 陈环球, 周晓明, 何晓松, 戴美红, 俞军. 多西紫杉醇对人胃癌细胞BGC-823 hTERT启动子转录活性及其调控基因c-myc表达的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2007; 14: 1531-1534 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2007.20.004]
- 8 Lanza-Jacoby S, Cheng G. 3,3'-Diindolylmethane enhances apoptosis in docetaxel-treated breast cancer cells by generation of reactive oxygen species. *Pharm Biol* 2018; 56: 407-414 [PMID: 30301388 DOI: 10.1080/13880209.2018.1495747]
- 9 Zhang X, Zhu Y, Duan W, Feng C, He X. Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2015; 11: 2755-2760 [PMID: 25523417 DOI: 10.3892/mmr.2014.3109]
- 10 Zou X, Liang J, Sun J, Hu X, Lei L, Wu D, Liu L. Allicin sensitizes hepatocellular cancer cells to anti-tumor activity of 5-fluorouracil through ROS-mediated mitochondrial pathway. *J Pharmacol Sci* 2016; 131: 233-240 [PMID: 27177453 DOI: 10.1016/j.jphs.2016.04.017]
- 11 Fujisawa H, Watanabe K, Suma K, Origuchi K, Matsufuji H, Seki T, Ariga T. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73: 1948-1955 [PMID: 19734685 DOI: 10.1271/bbb.90096]
- 12 Gruhlke MCH, Antelmann H, Bernhardt J, Kloubert V, Rink L, Slusarenko AJ. The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects. *Free Radic Biol Med* 2019; 131: 144-153 [PMID: 30500420 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.022]
- 13 陶庆霞, 张鹏, 吴翠莹, 孙恺, 郑江华, 王翀. 大蒜素抗肿瘤作用及其机制的研究进展. *中华神经创伤外科电子杂志* 2016; 2: 365-368 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2016.06.010]
- 14 McDonald ER, El-Deiry WS. Cell cycle control as a basis for cancer drug development (Review). *Int J Oncol* 2000; 16: 871-886 [PMID: 10762622]
- 15 Takizawa CG, Morgan DO. Control of mitosis by changes in the subcellular location of cyclin-B1-Cdk1 and Cdc25C. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 658-665 [PMID: 11063929]
- 16 Norbury C, Nurse P. Animal cell cycles and their control. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 441-470 [PMID: 1497317 DOI: 10.1146/annurev.bi.61.070192.002301]
- 17 Hiraoka D, Aono R, Hanada S, Okumura E, Kishimoto T. Two new competing pathways establish the threshold for cyclin-B-Cdk1 activation at the meiotic G2/M transition. *J Cell Sci* 2016; 129: 3153-3166 [PMID: 27390173 DOI: 10.1242/jcs.182170]
- 18 Cho YC, Park JE, Park BC, Kim JH, Jeong DG, Park SG, Cho S. Cell cycle-dependent Cdc25C phosphatase determines cell survival by regulating apoptosis signal-regulating kinase 1. *Cell Death Differ* 2015; 22: 1605-1617 [PMID: 25633196 DOI: 10.1038/cdd.2015.2]
- 19 Sun WJ, Huang H, He B, Hu DH, Li PH, Yu YJ, Zhou XH, Lv Z, Zhou L, Hu TY, Yao ZC, Lu MD, Shen X, Zheng ZQ. Romidepsin induces G2/M phase arrest via Erk/cdc25C/cdc2/cyclinB pathway and apoptosis induction through JNK/c-Jun/caspase3 pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2017; 127: 90-100 [PMID: 28012958 DOI: 10.1016/j.bcp.2016.12.008]
- 20 Hassan KA, Ang KK, El-Naggar AK, Story MD, Lee JL, Liu D, Hong WK, Mao L. Cyclin B1 overexpression and resistance to radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 6414-6417 [PMID: 12438226]
- 21 张亚利, 王亚琼, 李红. 平目方及其拆方含药血清对Graves眼病眼眶脂肪细胞Caspase-3、Caspase-8和Caspase-9蛋白表达的影响. *中华中医药学刊* 2016; 34: 79-83 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2016.01.022]
- 22 Zhang YW, Eom SY, Yim DH, Song YJ, Yun HY, Park JS, Youn SJ, Kim BS, Kim YD, Kim H. Evaluation of the relationship between dietary factors, CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, and RUNX3 promoter hypermethylation in gastric cancer tissue. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1778-1787 [PMID: 23555166 DOI: 10.3748/wjg.v19.i11.1778]
- 23 Massarrat S, Stolte M. Development of gastric cancer and its prevention. *Arch Iran Med* 2014; 17: 514-520 [PMID: 24979566]
- 24 赵佳, 王硕, 曲磊磊. 胃癌化疗的现状与研究进展. *实用药物与临床* 2019; 22: 337-341 [DOI: 10.14053/j.cnki.pppcr.201904001]
- 25 哈敏文, 袁媛. 大蒜素诱导人胃癌细胞M期阻滞的研究. *中华肿瘤杂志* 2004; 26: 11-15 [DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2004.10.003]
- 26 Wang CJ, Wang C, Han J, Wang YK, Tang L, Shen DW, Zhao Y, Xu RH, Zhang H. Effect of combined treatment with recombinant interleukin-2 and allicin on pancreatic cancer. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 6579-6585 [PMID: 24135803 DOI: 10.1007/s11033-013-2766-1]
- 27 吴淑芬, 李志晋. 大蒜素抑制内质网自噬影响胃癌SGC-7901细胞增殖和凋亡的研究. *肿瘤药学* 2019; 9: 226-230 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2019.02.10]
- 28 Zhuang J, Li Y, Chi Y. Role of p38 MAPK activation and mitochondrial cytochrome-c release in allicin-induced apoptosis in SK-N-SH cells. *Anticancer Drugs* 2016; 27: 312-317 [PMID: 26771864 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000340]
- 29 Luo R, Fang D, Hang H, Tang Z. The Mechanism in Gastric Cancer Chemoprevention by Allicin. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16: 802-809 [PMID: 26555611]
- 30 Tao M, Gao L, Pan J, Wang X. Study on the inhibitory effect of allicin on human gastric cancer cell line SGC-7901 and its mechanism. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013; 11: 176-179 [PMID: 24653574 DOI: 10.4314/ajtcam.v11i1.28]
- 31 柳星, 袁媛. 大蒜素抗肿瘤的作用机制. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2679-2682 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2004.11.038]
- 32 Gao XY, Geng XJ, Zhai WL, Zhang XW, Wei Y, Hou GJ. Effect of combined treatment with cyclophosphamide and allicin on neuroblastoma-bearing mice. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 137-141 [PMID: 25902028 DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60304-7]
- 33 谢军, 朱德力, 曾纪晓. 大蒜素联合环磷酰胺对体外人神经母细胞瘤细胞增殖的影响. *实用医学杂志* 2014; 11: 1716-1718 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.11.011]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

王艳娇, 丽水市人民医院 浙江省丽水市 323000

赵云青, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区消化科 浙江省杭州市 310000

王艳娇, 住院医师, 研究方向为幽门螺杆菌.

作者贡献分布: 王艳娇负责课题申请, 主导课题研究过程和文章撰写; 赵云青负责课题资料收集.

通讯作者: 赵云青, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市江干区下沙路368号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区消化科. o0627905queyongp@163.com
电话: 0578-2780009

收稿日期: 2019-06-13

修回日期: 2019-10-11

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-10-28

Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

Yan-Jiao Wang, Yun-Qing Zhao

Yan-Jiao Wang, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Yun-Qing Zhao, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun-Qing Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 368, Xiasha Road, Jiangnan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. o0627905queyongp@163.com

Received: 2019-06-13

Revised: 2019-10-11

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-10-28

Abstract BACKGROUND

Yinzhi Ganfu granules has the functions of soothing the liver and replenishing the spleen, clearing away heat, detoxifying, and removing dampness, but its effect on liver function and its mechanism of action are still unclear. This study analyzed the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestatic hepatitis (CP) in rats to provide an experimental basis for clinical treatment of this disease.

AIM

To investigate the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestatic hepatitis (CP) in rats and its effect on serum inflammatory factors, oxidative stress index, and farnesyl X receptor (FXR).

METHODS

Twenty-seven male Wistar rats were divided into a control group ($n = 9$, healthy rats, given no treatment), model group [$n = 9$, treated with α -naphthyl isothiocyanate (ANIT) to replicate a CP model], and Yinzhi Ganfu granules group ($n = 9$, CP rats administered with Yinzhi Ganfu granules). Pathological changes, liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), and glutamyl transpeptidase (GGT)], and serum cytokine levels [interleukin (IL)-17, IL-4, and interferon- γ (IFN- γ)] were assayed. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), liver tissue IL-17, IL-4, IFN- γ , SOD, MDA, and FXR mRNA levels were also analyzed. By using multiple logistic regression, the factors that may affect liver function were evaluated.

RESULTS

There were no abnormalities in liver cells and structure in the control group; liver cells and structures in the model group were abnormal; the liver lobule structure in the Yinzhi Ganfu granules group was intact and clear, hepatocytes were swollen, and hepatic cord was radial. AST, ALT, ALP, TB, and GGT in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly lower than those of the model group, but significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). IL-17, IFN- γ , and MDA were significantly higher and SOD was significantly lower in the Yinzhi Ganfu granules group than in the control group ($P < 0.05$); IL-17 and IFN- γ mRNAs were significantly higher and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly lower in the model group than in the control group ($P < 0.05$). IL-17 and IFN- γ mRNAs were significantly lower and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly higher in the Yinzhi Ganfu granules group than in the model group ($P < 0.05$). IL-17 and IFN- γ mRNAs in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly higher than those of the control group, and SOD and FXR mRNAs were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); IL-17, IFN- γ , and MDA were positively correlated with CP, while SOD and FXR were negatively correlated with CP ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Yinzhi Ganfu granules can significantly improve liver function and liver cell structure and morphology of CP rats *via* mechanisms possibly related to alleviating the inflammatory reaction and improving antioxidant capacity by regulating IL-17, IFN- γ , MDA, and other cytokines.

Key Words: Cholestatic hepatitis; Cytokines; Yinzhi Ganfu granules; Rat; IL-17

Zhao YQ, Fang Y. Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1256-1262 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

摘要

背景

茵陈肝复颗粒具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效,但其对肝功能影响及作用机制尚不明确.本研究经过分析茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)大鼠肝功能影响,为临床治疗提供一些实验室依据.

目的

探讨茵陈肝复颗粒对大鼠CP的改善作用及对血清炎症因子、氧化应激指标及法尼酯X受体(farnesyl X

receptor, FXR)的影响.

方法

27只雄性Wistar大鼠根据处理方法不同分为对照组($n = 9$,健康大鼠,不予任何处理)、模型组[$n = 9$,以 α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型]、茵陈肝复颗粒组($n = 9$,ANIT灌胃法复制CP大鼠模型后给予茵陈肝复颗粒处理),比较3组肝组织病理变化、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)]、血清细胞因子水平[IL-17、IL-4、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)]、肝组织IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平,采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

结果

肝组织病理:对照组肝脏细胞、结构无异常;模型组肝脏细胞、结构存在明显异常;茵陈肝复颗粒组肝脏小叶结构完整清晰,肝细胞肿胀,肝索呈放射状;茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组,高于对照组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组($P < 0.05$);模型组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$); IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$).

结论

茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝细胞结构形态,其机制可能与调控IL-17、IFN- γ 、MDA等因子,缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

关键词: 胆汁淤积性肝炎; 细胞因子; 茵陈肝复颗粒; 大鼠; IL-17

核心提要: 茵陈肝复颗粒可提升胆汁淤积性肝炎大鼠机体抗氧化能力,降低炎症反应程度,改善大鼠肝细胞结构形态和肝功能.

王艳娇, 赵云青. 茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1256-1262 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

0 引言

胆汁淤积性肝炎(cholestasis hepatitis, CP)是由肝胆管系统结构与功能受损造成胆汁形成、分泌、排泄异常引起的肝脏疾病^[1]。国外相关调查指出, 住院慢性肝病患者中约11%伴有胆汁淤积, 可导致肝硬化及终末期肝病, 危害患者生命安全^[2,3]。目前西医治疗CP多采用糖皮质激素、S-腺苷-L-蛋氨酸等, 但疗效欠佳^[4]。中医治疗慢性疾病具有安全性高与整体调理优势, 近年来受到临床重视。茵芪肝复颗粒是采用黄芪、茵陈、党参、大黄、焦栀子等制成, 具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效, 但其对肝功能影响及作用机制尚不明确。本研究以 α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型, 探讨茵芪肝复颗粒对CP大鼠的改善作用及对白介素(interleukin, IL)-17、相关细胞因子的影响, 为疾病良好治疗提供理论支持, 报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 27只雄性Wistar大鼠均为无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级, 体质量180-210 kg, 平均 $198.14 \text{ kg} \pm 5.90 \text{ kg}$, 购于广州中医药大学实验动物中心, 动物合格证号4400580000540, 实验动物许可证号SCXK(粤)2013-0034, 适应性饲养1 wk, 自由饮用纯净水, 相对湿度为60%, 环境温度22-25 °C, 进食高压消毒灭菌不含致敏原饲料, 每周更换垫料2-3次, 每12 h交替光照。实验过程符合《中华人民共和国实验动物管理条例》。

1.1.2 实验仪器、试剂、药物: 低温高速离心机(美国Sigma公司3k30); 实时荧光定量PCR仪(美国赛默飞公司Applied Biosystems); 蛋白质核酸电泳分析仪(美国Bio-Rad); ANIT(美国Sigma公司, 货号Sigma-N4525); 酶标仪(美国Thermo公司); 显微镜、显微摄像及图像分析系统(日本Olympus公司); 兔抗鼠IL-17、IL-4、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)抗体; IL-17、IL-4、IFN- γ 、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒; RNA提取试剂盒; 免疫组织化学二抗试剂盒; 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒; cDNA第一链合成试剂盒; 引物; 茵芪肝复颗粒(太极集团四川南充制药有限公司, 国药准字Z19980017)。试剂均购于北京博奥森生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模: 27只雄性Wistar大鼠以记号笔分别标记为1-9。对照组为健康大鼠, 不予任何处理; 模型组以100 mg/kg ANIT经口灌胃复制CP大鼠模型, 灌胃前后12 h自由饮水, 禁食, 12 h后恢复正常饮食, 每周灌胃1次, 共灌胃3

次, 第3次灌胃后48 h, 予以0.5 mL/100 g 20%乌拉坦腹腔注射麻醉, 无菌条件下留取腹主动脉血与肝组织标本; 茵芪肝复颗粒组以模型组相同方法复制CP大鼠模型, 并于造模结束后给予3.18 g/kg、3次/d, 共持续3 wk茵芪肝复颗粒, 溶解于饮水后经口灌胃, 总给药体积为10 mL, 标本留取方法同模型组。

1.2.2 标本检测: (1)腹主动脉血标本: 腹主动脉血6 mL置于真空干燥采血管中, 室温静置0.5 h, 离心处理(3000 r/min, 10 min), 上清液分装后保存于-20 °C待测。以全自动生化仪检测大鼠血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)水平, 以酶联免疫吸附法检测血清IL-17、IL-4、IFN- γ 水平, 以比色法检测血清SOD、MDA水平; (2)肝组织标本: 一份采用10%中性福尔马林溶液固定, 脱水、石蜡包埋, 以免疫组化技术、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色, 观察肝组织病理变化; 一份置于液氮中迅速冷冻, 保存于-80 °C下, 应用试剂盒提取标本总RNA, 逆转录合成cDNA, 设计合成引物, IL-17上下游引物分别为5'-GGGAAGTTGGACCACCACA-3'、5'-CCCACCAGCATCTTCTCCA-3'; IL-4上下游引物分别为5'-TGCAACGAGATGTTTGTACCA GA-3'、5'-TTGCGAAGCACCTGGAAG-3'; IFN- γ 上下游引物分别为5'-CATCAGCAACAACATAAGTGTCATC-3'、5'-CATTGACAGCTTTGTGCTGGA-3'; SOD上下游引物分别为5'-GGTACCTTATGGCGACGAGCG-3'、5'-GCTCTAGAGCGATCCCAATTA-3'; FXR上下游引物分别为5'-GCAACTGCGTGA TGGATATG-3'、5'-TTCTCCCTCGCATAGCTTGGT-3', 内参 β -actin上游引物5'-GTACTAGTCGTAGCAGTAGT-3', 下游引物5'-GCTAGTCAGTCAGCTAGCTAT-3', 建立PCR反应体系, 实时荧光定量聚合酶链反应检测IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR) mRNA水平。

1.2.3 观察指标: (1)比较3组肝组织病理变化; (2)比较3组肝功能指标水平: AST、ALT、ALP、TB、GGT; (3)比较3组血清相关指标: IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA; (4)比较3组肝组织IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平; (5)采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据, 计量资料以mean \pm SD表示, 多组间比较以单因素方差进行分析, 两两比较以LSD-*t*检验, 采用LOGISTIC多元回归方程行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝组织病理变化 对照组: 肝脏细胞无变性坏死, 小叶结构完整清晰, 无纤维组织和胆管增生, 肝细胞形态正常, 以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 无炎症细胞浸润; 模型组: 肝细胞点状、灶状坏死, 小叶分界不清, 胆管增生, 周围纤维组织增生, 肝细胞肿大, 肝索排列紊乱; 茵陈肝复颗粒组: 肝脏小叶结构完整清晰, 肝细胞肿胀, 肝索呈放射状(图1)。

2.2 肝功能 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组AST、ALT、ALP、TB、GGT比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组, 高于对照组($P<0.05$)(图2)。

2.3 血清相关指标 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, IL-4、SOD低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA低于模型组, IL-4、SOD高于模型组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-4与对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

2.4 肝组织mRNA水平 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、FXR mRNA水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-4 mRNA与对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(图4)。

2.5 相关性分析 LOGISTIC多元回归发现, IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P<0.05$); IL-4与CP无相关性($P>0.05$)(表1)。

3 讨论

目前制备CP主要有两种方法: 一类是对实验动物实施胆总管结扎, 引起肝外胆汁淤积实现造模, 是外科领域常用方法; 一类是应用ANIT处理实验动物, 该方法简单易行, 造模方便, 且成模率高, 其保留胆总管, 造成肝脏病变与人肝内胆汁淤积性肝病相似, 因此本研究选取ANIT制备模型。李华等^[5]报道以ANIT处理健康雄性大鼠制备CP模型, 发现大鼠AST、ALT等明显升高。AST、ALT、ALP、TB、GGT是临床评价肝功能常用指标, 其中AST主要存在于肝细胞线粒体中, 当肝脏受到损伤时, 其水平可表现出升高, 故能反应肝细胞受损程度; ALT主要分布于肝细胞中, 正常情况下血清中含量微小, 当肝细胞受损时, 其

在血清中水平可明显升高, 根据Williams等^[6]研究, 1%肝细胞坏死可使ALT血中表达水平成倍增高, 故是诊断肝细胞损伤敏感性指标; ALP、GGT主要存在于肝细胞微粒体、毛细胆管膜、毛细胆管微绒毛中, 可作为评价胆道阻塞与胆汁淤积指标^[7]; TB来源于血液中衰老红细胞, 主要代谢场所为肝脏, 故能反应肝脏胆汁淤积。茵陈肝复颗粒内柴胡可利胆、疏肝、理气, 茵陈配伍大黄可活血退黄、清利湿热, 黄芪配伍党参可健脾扶正、益气升阳, 当归养血柔肝, 焦栀子可除烦解郁、清利三焦湿热, 猪苓利水渗湿, 白花蛇舌草可凉血解毒、清热利湿, 炙甘草益气和中, 调和上述诸药, 全方共起扶正祛邪、清热解毒、健脾益气柔肝及利湿退黄功效。本研究对比发现, 3组肝组织病理差异明显, 与对照组相比, 模型组肝脏细胞、结构存在明显异常, 而经茵陈肝复颗粒处理后存在肝细胞肿胀, 但肝脏小叶结构完整清晰, 肝索呈放射状, 提示茵陈肝复颗粒能直接改善CP大鼠肝细胞与结构形态。从肝功能角度分析, 茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组($P<0.05$), 说明茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能。

CP发病机制较为复杂, 目前已证实氧化系统、炎症因子等共同参与了发病过程^[8]。IL-17是来源于T细胞的细胞因子, 可促进T细胞激活, 刺激内皮细胞、上皮细胞等分泌巨噬细胞刺激因子、IL-6、IL-8等多种细胞因子, 介导炎症的产生。国外相关研究指出, 其是T细胞诱导炎症反应早期启动因子^[9]。动物学实验表明, Th17细胞能通过分泌IL-17参与急性肝损伤和肝内炎症过程^[10]。刘桂玲等^[11]报道显示, 肝炎患者肝组织细胞中IL-17表达量明显高于健康人群。IFN- γ 可由T细胞、Th1细胞等产生, 结合受体后可激活中性粒细胞、自然杀伤细胞等, 促进炎症发生。研究指出, IFN- γ 可导致肝实质细胞坏死, 诱发肝脏炎症反应^[12]。IL-4在大鼠中由Th2细胞产生, 具有免疫调节作用, 可增强B细胞提呈抗原能力, 抑制IFN- γ 转录^[13]。黄传钟等^[14]研究指出, 乙型肝炎感染及肝癌患者IL-4表达被抑制, IL-17表达量增加。MDA来源于脂质过氧化过程, 可反映细胞受活性氧、自由基攻击程度。SOD与MDA具有相反生理功能, 可灭活机体内氧自由基, 具有较强抗氧化作用^[15]。动物学实验表明, 慢性肝损伤大鼠肝组织细胞中MDA表达量较高, SOD呈低表达状态^[16]。本研究结果显示, 茵陈肝复颗粒组血清及肝组织细胞IL-17、IFN- γ 、MDA表达低于模型组, IL-4、SOD表达高于模型组($P<0.05$), 说明茵陈肝复颗粒可改善炎症反应, 提高抗氧化能力, 这可能是其改善肝功能作用机制之一。

此外FXR系核受体超级家族孤核受体, 在肝脏胆汁酸、脂质代谢、肝脏炎症和肿瘤的发展过程中起着

表 1 影响肝功能因素

影响因素	β	SE	Wald	OR	P值	95%CI
IL-17	0.356	0.312	1.302	2.187	0.022	1.805–3.996
IL-4	-0.767	-0.453	2.867	0.245	0.694	0.056–0.632
IFN- γ	0.257	0.212	1.470	2.423	0.018	1.683–3.815
SOD	-0.456	-0.202	5.096	0.826	0.024	0.664–0.939
MDA	0.519	0.146	12.637	1.526	0.015	1.105–1.848
FXR	-0.340	-0.249	1.864	0.532	0.006	0.334–0.799

IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; FXR: 法尼酯X受体.

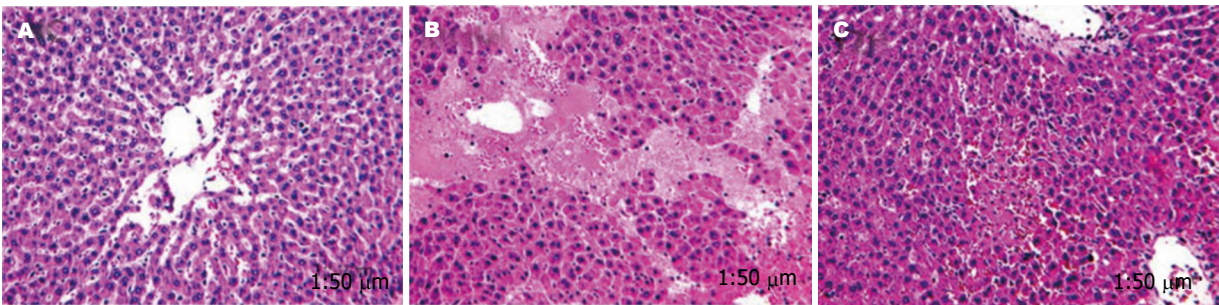


图 1 各组大鼠肝组织病理形态. A: 对照组; B: 模型组; C: 茵陈肝复颗粒组.

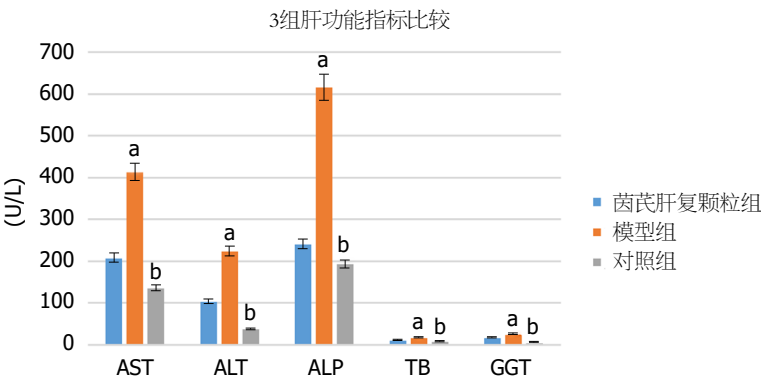


图 2 3组肝功能指标比较(mean \pm SD). ^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比. AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TB: 总胆红素; GGT: 谷氨酰转氨酶.

重要调控作用, 是近年来研究热点. 国外动物学实验表明, FXR能通过作用于替代途径限速酶CYP27A及胆汁酸合成经典途径限速酶CYP7A1抑制胆汁酸合成^[17]. 丁艳等^[18]研究指出, FXR表达的降低为急性淤胆型肝炎发病始动环节, 可导致胆汁酸合成增加, 解毒及转运功能减弱. 国内学者研究发现, 激活FXR治疗CP具有保肝利胆作用^[19]. 目前FXR被认为是治疗胆汁淤积类疾病最有前景靶点, 但相关药物仍处于研发阶段, 需大量可靠基础实验与临床实验进行验证. 本研究结果显示, 模型组FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$), 提示CP大鼠FXR表达水平较低, 而茵陈肝复颗粒组FXR mRNA高于模型组($P < 0.05$), 说明茵陈肝复颗粒可增加FXR的表达, 这可能

是其发挥疗效另一机制. 另本研究在以上研究基础上进行了深入分析发现, IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$), IL-17、IFN- γ 、MDA是CP发生危险因素, SOD、FXR为保护因素. 值得注意的是, 茵陈肝复颗粒组肝功能指标等细胞因子表达与对照组仍存在明显差异($P < 0.05$), 提示治疗CP时单一依赖茵陈肝复颗粒, 不能完全纠正肝功能异常、炎症反应等情况, 这可为临床治疗CP提供参考, 联合相关药物可能有助于提高疗效, 但关于药物联合治疗的疗效及最佳配伍方案, 有待后续大样本量、深入探讨.

综上所述, 茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝脏细胞与结构形态, 其机制与调控IL-17、

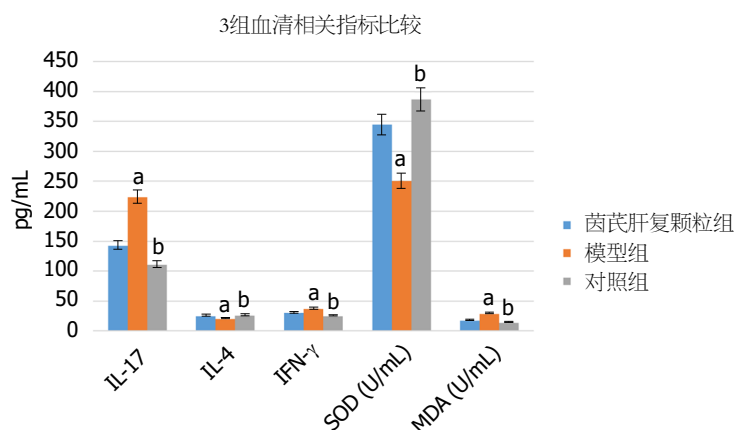


图 3 3组血清指标比较(mean ± SD). ^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

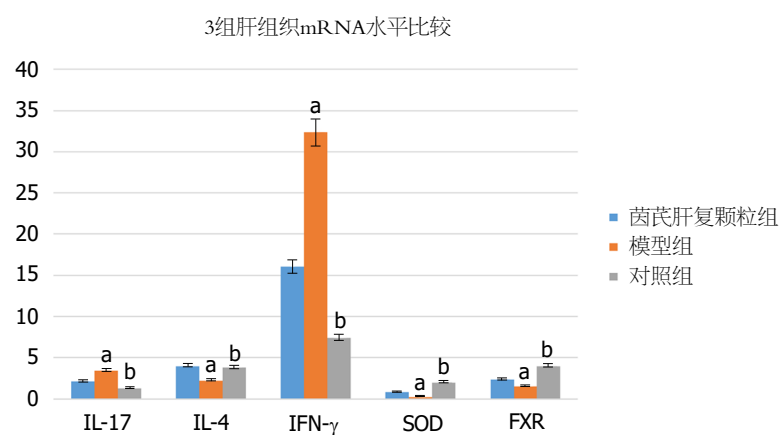


图 4 3组肝组织mRNA水平比较(mean ± SD). ^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN-γ: 干扰素-γ; SOD: 超氧化物歧化酶; FXR: 法尼酯X受体.

IFN-γ、MDA等细胞因子缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

文章亮点

实验背景

胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)为不同因素所造成肝细胞坏死导致胆汁排泌障碍, 胆汁不能经胆小管至胆囊, 造成胆汁在肝内淤积, 可引起功能紊乱、代谢失调、脏器损伤等, 严重者可导致肝硬化及终末期肝病, 危害患者生命安全.

实验动机

采用α-异硫氰酸萘酯(α-naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法制备CP大鼠模型, 分析茵陈肝复颗粒对CP大鼠肝功能、血清氧化应激等指标的影响.

实验目标

通过分析茵陈肝复颗粒对大鼠肝脏细胞与结构形态、

肝功能的影响, 以了解茵陈肝复颗粒治疗CP的相关作用机制.

实验方法

比较各组大鼠肝组织病理变化、肝功能指标、血清炎症因子、氧化应激指标, 及肝组织白介素(interleukin, IL)-17、IL-4、干扰素-γ(Interferon-γ, IFN-γ)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR)mRNA水平, LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

实验结果

茵陈肝复颗粒组大鼠肝功能指标均低于模型组, 血清IL-17、IFN-γ、MDA低于模型组, IL-17、IFN-γ、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$).

实验结论

茵陈肝复颗粒能够提升CP大鼠抗氧化能力, 降低血清内炎症因子含量, 改善大鼠肝功能.

展望前景

由于人力和时间等因素限制, 本研究中部分数据难免存在偏颇, 下一步将继续学习有关理论知识和临床实践, 进行更大样本量, 更多观察指标的研究。

4 参考文献

- 1 陆伦根. 胆汁淤积性肝病临床和基础研究热点和难点. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 561-563 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.001]
- 2 Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, Gilroy R, Olyae M. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med* 2016; 64: 33-38 [PMID: 26755811 DOI: 10.1136/jim-d-15-00181]
- 3 O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, Subramanian RM, Kamath PS, Thuluvath P, Vargas HE, Maliakkal B, Tandon P, Lai J, Thacker LR, Bajaj JS. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 2367-2374 [PMID: 29315693 DOI: 10.1002/hep.29773]
- 4 吕勇焕, 高旭峰, 戴巧国. 门冬氨酸钾镁与腺苷蛋氨酸对胆汁淤积性病毒性肝炎的临床疗效研究. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 2202-2204 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.22.008]
- 5 李华, 黎一鸣, 卢乐. α -异硫氰酸酯致胆汁淤积性肝炎的发生机制初探. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 933-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.026]
- 6 Williams GM, Duan JD, Iatropoulos MJ, Perrone CE. Sex differences in DNA damage produced by the carcinogen 2-acetylaminofluorene in cultured human hepatocytes compared to rat liver and cultured rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 2016; 90: 427-432 [PMID: 25510676 DOI: 10.1007/s00204-014-1415-3]
- 7 诸孙桥, 周文辉. 血清总胆汁酸与传统肝功能酶学指标在肝胆疾病中的诊断价值比较. 国际检验医学杂志 2015; 36: 269-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.057]
- 8 Blaya D, Coll M, Rodrigo-Torres D, Vila-Casadesús M, Altamirano J, Llopis M, Graupera I, Perea L, Aguilar-Bravo B, Díaz A, Banales JM, Clària J, Lozano JJ, Bataller R, Caballería J, Ginès P, Sancho-Bru P. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. *Gut* 2016; 65: 1535-1545 [PMID: 27196584 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311314]
- 9 Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An

- inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 25-33 [PMID: 25434285 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.009]
- 10 汤艳丽, 陈瑜, 马雄, 叶静, 陆一鸣. 白介素17在脂多糖诱导小鼠急性肝损伤中的作用. 内科理论与实践 2016; 11: 91-94 [DOI: 10.16138/j.1673-6087.2016.02.007]
 - 11 刘桂玲, 李连花, 牛梦铤, 康茹, 刘晓娜. IL-10与IL-17水平在乙型肝炎病毒相关肝癌中的表达及临床价值研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 3627-3630 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170537]
 - 12 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501-1509 [PMID: 25867264 DOI: 10.1038/bjc.2015.101]
 - 13 Naradikian MS, Myles A, Beiting DP, Roberts KJ, Dawson L, Herati RS, Bengsch B, Linderman SL, Stelekati E, Spolski R, Wherry EJ, Hunter C, Hensley SE, Leonard WJ, Cancro MP. Cutting Edge: IL-4, IL-21, and IFN- γ Interact To Govern T-bet and CD11c Expression in TLR-Activated B Cells. *J Immunol* 2016; 197: 1023-1028 [PMID: 27430719 DOI: 10.4049/jimmunol.1600522]
 - 14 黄传钟, 李洁羽, 陈淑萍, 刘枋, 叶韵斌. IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IL-17A在肝癌组织中表达及其与乙肝病毒感染的关系. 中国免疫学杂志 2015; 31: 527-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.04.019]
 - 15 Su X, He Y, Yang W, Wang Y, Zhang W, Wang Y. Effect of Dan Hong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5886-5889 [PMID: 25664126]
 - 16 蔡纲, 黄平, 李绍民. 翻白草对CCl₄所致慢性肝损伤大鼠肝组织中SOD、MDA、GSH水平的影响. 黑龙江医药科学 2016; 39: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.01.014]
 - 17 Cermanova J, Kadova Z, Zagorova M, Hroch M, Tomsik P, Nachtigal P, Kudlackova Z, Pavek P, Dubecka M, Ceckova M, Staud F, Laho T, Micuda S. Boldine enhances bile production in rats via osmotic and farnesoid X receptor dependent mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 285: 12-22 [PMID: 25771127 DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.004]
 - 18 丁艳, 熊小丽, 赵雷, 李华蓉. 法尼醇X受体在大鼠急性胆汁型肝炎中的作用. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 441-445 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.009]
 - 19 周厚琴, 王建, 李洋, 黄银秋, 张璐, 陆小华, 赵艳玲. 基于分子对接技术探讨赤芍治疗胆汁淤积型肝炎作用机制的研究. 中国医院用药评价与分析 2016; 16: 1456-1460 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.11.004]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较

王苗

王苗, 义乌市中心医院消化内科 浙江省义乌市 322000

王苗, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病及肿瘤研究.

作者贡献分布: 此课题由王苗设计、数据收集、数据分析及写作.

通讯作者: 王苗, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 义乌市中心医院消化内科. wangmiaotougao@163.com

收稿日期: 2019-05-25

修回日期: 2019-08-16

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection

Miao Wang

Miao Wang, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Wang Miao, Resident Physician, Department of Gastroenterology, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. wangmiaotougao@163.com

Received: 2019-05-25

Revised: 2019-08-16

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

Abstract

BACKGROUND

Various nutrition-based prognostic scores, including control of nutritional status (CONUT) score, nutritional risk index (NRI), and prognostic nutritional index (PNI), are associated with survival rates in patients with various

types of cancer.

AIM

To compare the prognostic value of the above-mentioned scores in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) before radical resection.

METHODS

A retrospective analysis of 470 patients who underwent radical resection for HCC at the Yiwu Central Hospital from January 2007 to June 2016 was performed. Clinical pathological parameters, CONUT score, NRI, and PNI were collected and compared. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was calculated to compare the predictive power of each scoring system. Univariate and multivariate analyses were performed using the COX proportional hazards model to identify risk factors associated with overall survival (OS).

RESULTS

In the univariate analysis, albumin, PNI, NRI, CONUT score, and histology were significantly associated with OS in patients with HCC. PNI, NRI, and CONUT score were significantly associated with 1-year, 3-year, and 5-year HCC survival rates. NRI always had a higher AUC value than other nutrition-based prognostic scores. In the multivariate analysis, AST (hazard ratio [HR] = 1.503, $P = 0.031$), FIB status (HR = 1.981, $P = 0.001$), and NRI (HR = 1.584, $P = 0.014$) were independent risk factors for prognosis in patients with HCC.

CONCLUSION

Our study suggests that NRI is superior to other nutrition-based prognostic scores in predicting overall survival in patients undergoing radical surgery for HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Objective nutritional

indicators; Prognosis

Wang M. Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1263-1270
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1263.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1263>

摘要

背景

各种基于客观营养指标的评分标准, 包括控制营养状况(control of nutritional status, CONUT)评分, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)与许多类型癌症患者的生存率相关。

目的

本研究的目的是比较这些评分在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者中的预后价值。

方法

回顾性分析2007-01/2016-06在义乌市中心医院行HCC切除术的470例患者临床病理资料并比较CONUT评分, NRI, PNI与其预后的关系。计算受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC), 用以比较每个评分系统的预测能力。用COX比例风险模型进行单因素和多因素分析以确定与HCC总体生存率(overall survival, OS)相关的危险因素。

结果

在单因素分析中, 白蛋白, PNI, NRI, CONUT评分, 组织学等与HCC患者的OS显著相关。PNI, NRI和CONUT评分与1年, 3年和5年HCC生存率显著相关。NRI总是具有比其他基于客观营养指标的评分标准更高的AUC值。在多因素分析中, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)($HR = 1.503, P = 0.031$), FIB状态($HR = 1.981, P = 0.001$)和NRI($HR = 1.584, P = 0.014$)是HCC患者预后的独立危险因素。

结论

我们的研究表明, NRI在预测HCC根治术后患者的OS方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 具有一定的临床价值。

关键词: 肝细胞癌; 客观营养指标; 预后

核心提要: 控制营养状况评分, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数与许多类型癌症患者的生存率相关, 包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 但鲜有比较各种营养指标对HCC术后生存率的价值, 本研究发现NRI在预测HCC术后患者的总体生存率方面优于其他营养指标。

王苗. 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1263-1270

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1263.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1263>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上癌症相关死亡的第五大常见病因, 也是最常见的原发性肝癌, 每年诊断出新病例超过50万例, 年死亡率为25万人^[1]。在过去的几十年中, HCC的治疗方法得到了明显提高。到目前为止, 手术一直是HCC治愈性治疗的首选^[2]。尽管开发了复杂的诊断技术和外科手术, 肝脏切除HCC的结果仍然不能令人满意, 因为复发率很高^[3]。因此, 预测HCC的预后具有重要意义。

目前, 学者们已经提出了HCC的各种各样的分期系统, 如肿瘤淋巴结转移分期^[4], 巴塞罗那临床肝癌(barcelona clinic liver cancer, BCLC)分期^[5]和意大利肿瘤计划分期系统^[6], 但是, 由于HCC患者的个体差异, 上述系统的准确性受到限制。因此, 找到可靠且简单的预后生物标志物用于评估HCC患者预后, 可能对改善其生存率至关重要。

HCC最重要的危险因素是肝硬化, 其存在于70%-90%的HCC患者中。据报道, 约有60%-90%的肝硬化患者营养不良^[7,8]。控制营养状况(control of nutritional status, CONUT), 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)和预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)是广泛用于评估营养状况的客观指标。研究表明, 术前营养状况不仅与术后并发症有关, 还与恶性肿瘤患者的长期预后有关^[9-14], 如HCC等^[15-20]。本研究的目的是比较这些评分在HCC患者中的预后价值。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究回顾性分析了2007-01/2016-06 543例在义乌市中心医院接受根治术的HCC患者的临床病理资料。45例患者随访失访, 28例没有完整的临床实验室数据的患者被排除在研究之外。最终有470名HCC患者被纳入到我们的研究中, 其中有393名男性和77名女性(中位年龄: 57岁)。纳入标准: 病理结果证实为HCC并具有完整的临床、实验室、影像学 and 随访数据。排除标准: 术前接受化疗、放疗、围手术期死亡, 或死于感染及其他炎症(如血管炎, 类风湿性关节炎)等疾病。研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基础变量和基于客观营养指标的评分标准: HCC患者在根治性切除术前1 wk进行详细的病史, 体格检查, 术前常规实验室和影像学检查。我们收集了可

能与HCC预后相关的所有数据, 包括人口统计学数据, 全血细胞计数的实验室数据, 白蛋白和甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP), 血清总胆红素, 谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST), 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT), 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBs-Ag), 以及生存时间等; 肿瘤相关变量包括肿瘤数量, 大小和肿瘤包膜, 以及术后病理变量(肿瘤分化, 血管侵犯, 淋巴结转移和肝内转移). 实验室数据的截止点采用我们医院实验室数据的正常值上限. CONUT评分标准总分大于3分为高CONUT组, 反之为低CONUT组(表1); PNI评分公式为 $10 \times \text{白蛋白}(\text{g/dL}) + 0.005 \times \text{淋巴细胞计数}(\times 10^6/\text{mL})$, 得分大于45分为高PNI组, 反之为低PNI组; NRI评分公式为 $1.519 \times \text{白蛋白}(\text{g/L}) + 41.7 \times \text{实际体重}(\text{kg})/\text{理想体重}(\text{ideal body weight, IBW})(\text{kg})$, 男性 $\text{IBW}(\text{kg}) = 50 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg/英尺}(>5 \text{ 英尺}, 1 \text{ 英尺} = 30.48 \text{ cm})$ 和女性 $\text{IBW}(\text{kg}) = 48.67 \text{ kg} + 1.65 \text{ kg/英尺}(\text{超过} 5 \text{ 英尺}, 1 \text{ 英尺} = 30.48 \text{ cm})$ ^[21], 实际体重大于IBW的患者, 我们将此比率设定为1^[22,23], 得分大于100分为高NRI组, 反之为低NRI组. PNI, NRI和CONUT的临界值根据之前的研究结果确定^[15,19,20].

1.2.2 术后随访: 所有患者均在术后前3 mo内每月复查一次, 之后每3 mo复查一次, 手术后3年, 每6 mo复查一次, 直至2018-07-01. 随访方式为门诊复查或电话随访. 从手术时间到死亡时间或者随访截止时间定义为总体生存时间.

统计学处理 连续变量表示为中位数(范围). 百分比(%)用于计数分类变量. *t*检验用来比较符合正态分布的连续变量, 对于不符合正态分布的连续变量, 通过Whitney *U*检验测试. χ^2 检验或Fisher精确检验用于评估分类变量. 受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线及受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)用以评估每个评分系统的预测能力. COX比例风险回归模型用于预后因素的单因素及多因素分析. 选择单因素分析中对总体生存率(overall survival, OS)具有显著预后价值的变量($P < 0.05$)进行多因素分析. 使用IBM SPSS Statistics软件包v.21.0(IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States)进行统计学分析. $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 HCC患者的临床病理基线特征 在我们的研究中, 我们纳入了393名(83.6%)男性和77名(16.4%)女性患者, 中位年龄为57岁(范围24-82岁). 中位随访时间为55.38 mo(范围1-103 mo), 在我们最后一次随访结束时, 229例(48.7%)患者死于HCC. 1年, 3年和5年生存率分别为

86.6%, 69.4%和51.3%(表2).

2.2 影响HCC患者预后的危险因素 单因素分析显示AST, 总血清胆红素, PT, FIB, 白蛋白, 肝硬化, PNI, NRI, CONUT, 组织学(肿瘤最大径, 肿瘤数目, 肿瘤包膜, 分化程度, 血管浸润, 肝内转移与HCC患者OS显著相关($P < 0.05$). 考虑到PNI, NRI和CONUT评分均由白蛋白组成, 为避免相互干扰, 白蛋白不被纳入到多因素分析中. 多因素分析显示AST(HR = 1.503, 95%CI: 1.038-2.178, $P = 0.031$), FIB(HR = 1.981, 95%CI: 1.344-2.920, $P = 0.001$)和NRI(HR = 1.584, 95%CI: 1.096-2.291, $P = 0.014$)是HCC预后的独立危险因素(表3).

2.3 客观营养指标的比较及其与HCC预后的关系 NRI, CONUT和PNI分组与HCC患者预后的Kaplan-Meier分析曲线结果表明患者的营养状态越差, OS越低($P < 0.05$)(图1). 术前客观营养指标之间的比较结果表明1年、3年及5年生存率比较中, NRI评分基本优于CONUT评分、PNI评分($P < 0.05$)(表4). 各评分之间的1年、3年和5年生存率ROC曲线显示NRI评分对应的AUC值分别为0.702、0.694及0.666, 均优于CONUT评分和PNI评分(图2).

3 讨论

据报道, PNI, NRI和CONUT的预后价值不仅与癌症相关并发症有关, 还与恶性肿瘤患者的远期预后有关^[9-14]. 然而, 这些基于客观营养指标的评分标准在HCC患者的预后评价能力方面, 尚未有学者探究. 因此, 本研究的目的就是比较这些客观营养评分在HCC患者接受根治术后的预后价值.

在我们的研究中, 就客观营养评分来说, 单因素分析显示PNI, NRI和CONUT评分都与HCC患者的OS显著相关. 然而, 多因素分析显示, 只有NRI与HCC的OS密切相关, 说明NRI是HCC患者预后的独立危险因素. 此外, 比较这些基于客观营养指标的评分标准之间的AUC, NRI总是具有更高的AUC值, 也就是说, 在预测HCC的OS准确性方面, NRI优于其他营养预后评分. 据我们所知, 我们的研究首次比较了各种基于客观营养指标的评分标准在HCC患者中预后价值.

人们普遍认为, 全身营养状况与癌症的进展密切相关. 有研究表明, 营养状况受损与多种癌症患者(包括HCC)预后不良有关^[13]. 营养状况反映了HCC患者的一般状况, 包括代谢水平, 免疫力和蛋白质代谢. PNI, NRI和CONUT评分均由白蛋白组成, 白蛋白是一种被临床广泛使用的营养标记物, 已被证明与许多癌症术后并发症有关^[21-23]. HCC患者术后的低复发率与血清白蛋白水平升高有关^[24]; 因此, 高水平的血清白蛋白是HCC术后OS的有利影响因素. 在本研究中, 我们发现所有病例中

表 1 控制营养状况评分

变量	得分(分数)			
白蛋白(g/dL)	≥3.5 (0)	3.0–3.4 (2)	2.5–2.9 (4)	<2.5 (6)
淋巴细胞计数($\times 10^6$ /mL)	≥1600 (0)	1200–1599 (1)	800–1199 (2)	<800 (3)
总胆固醇(mg/dL)	≥180(0)	140–179 (1)	100–139 (2)	<100 (3)

表 2 所有患者的临床病理基线特征

变量	数值
年龄(岁)	57 (24–82)
性别(男)	393 (83.6%)
体重指数	22.5 (14.2–46.8)
饮酒史(有)	274 (58.3%)
肝硬化(有)	217 (46.2%)
乙型肝炎表面抗原(阳性)	373 (79.4%)
白蛋白(g/L)	40.2 (18.4–51.7)
总胆固醇(mg/dL)	162.03 (53.75–337.20)
中性粒细胞(μ L)	3200 (700–29000)
淋巴细胞计数(μ L)	1500 (100–3300)
单核细胞计数(μ L)	400 (0–2100)
凝血酶原时间(s)	13.8 (12.1–19.3)
纤维蛋白原(g/L)	2.84 (0.40–8.72)
甲胎蛋白(ng/mL)	32.05 (1–87500)
总胆红素(mg/dL)	0.64 (0.29–10.12)
谷草转氨酶(IU/L)	41.0 (4.0–1072.0)
谷丙转氨酶(IU/L)	37.0 (6.0–584.0)
PNI(高组)	301 (64.0%)
NRI(高组)	256 (54.5%)
CONUT(低组)	344 (73.2%)
肿瘤最大径(mm)	40 (4–300)
肿瘤数目(单发)	255 (54.3%)
肿瘤包膜(无)	74 (15.7%)
分化程度(高中分化)	260 (55.3%)
血管浸润(无)	409 (87.0%)
肝内转移(无)	386 (82.1%)

BMI: 体重指数; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; PT: 凝血酶原时间; FIB: 纤维蛋白原; AFP: 甲胎蛋白; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; PNI: 预后营养指数; NRI: 营养风险指数; CONUT: 控制营养状况评分。

存在肝硬化病史的HCC患者占比很大, 众所周知, 肝硬化的严重程度会影响血清白蛋白水平, 导致低蛋白血症和营养不良。据报道, 低蛋白血症是HCC患者的独立预后因素^[25]。Nojiri等^[26]研究表明白蛋白可以抑制HCC的增殖。

NRI除了需要计算血清白蛋白, 还需要计算患者的体重减轻程度。许多研究表明, 体重减轻较少的癌症患者死亡率较低^[27,28]。其他研究表明, NRI与营养相关的癌

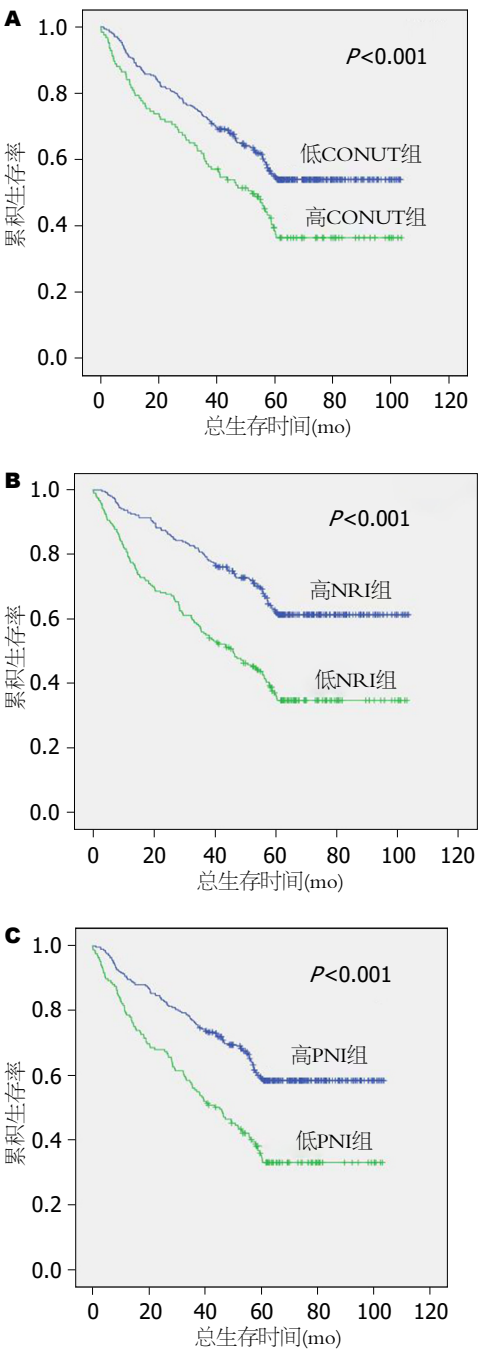


图 1 客观营养指标分组与肝细胞癌患者预后的Kaplan-Meier曲线。A: CONUT分组的总体生存率的K-M曲线; B: NRI分组的总体生存率的K-M曲线; C: PNI分组的总体生存率的K-M曲线。CONUT: 控制营养状况评分; NRI: 营养风险指数; PNI: 预后营养指数。

表 3 HCC患者预后的单因素及多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI
年龄	0.642	1.064	0.819–1.383			
性别	0.924	1.017	0.715–1.446			
BMI	0.559	0.987	0.946–1.030			
饮酒史	0.380	0.888	0.682–1.157			
AFP	0.866	0.978	0.751–1.272			
ALT	0.060	1.302	0.998–1.714			
AST	0.002 ^a	1.554	1.177–2.051	0.031 ^a	1.503	1.038–2.178
总胆红素	<0.001 ^a	2.115	1.549–2.890			
PT	0.004 ^a	1.554	1.154–2.092			
FIB	<0.001 ^a	1.827	1.386–2.408	0.001 ^a	1.981	1.344–2.920
白蛋白	<0.001 ^a	2.096	1.607–2.734			
HBsAg	0.615	0.922	0.672–1.265			
肝硬化	0.002 ^a	1.863	1.260–2.757			
肿瘤最大径	<0.001 ^a	1.990	1.528–2.593			
肿瘤数目	0.001 ^a	1.562	1.192–2.049			
肿瘤包膜	0.013 ^a	1.534	1.095–2.149			
分化程度	0.002 ^a	1.636	1.204–2.222			
血管浸润	0.005 ^a	1.662	1.169–2.364			
肝内转移	<0.001 ^a	1.816	1.475–2.235	0.053	0.562	0.314–1.006
PNI (0/1)	<0.001 ^a	2.096	1.616–2.718			
NRI (0/1)	<0.001 ^a	2.271	1.744–2.957	0.014 ^a	1.584	1.096–2.291
CONUT (0/1)	0.001 ^a	1.622	1.233–2.135			

^a $P<0.05$ 具有统计学意义；BMI：体重指数；HBsAg：乙型肝炎表面抗原；PT：凝血酶原时间；FIB：纤维蛋白原；AFP：甲胎蛋白；AST：谷草转氨酶；ALT：谷丙转氨酶；PNI：预后营养指数；NRI：营养风险指数；CONUT：控制营养状况评分。

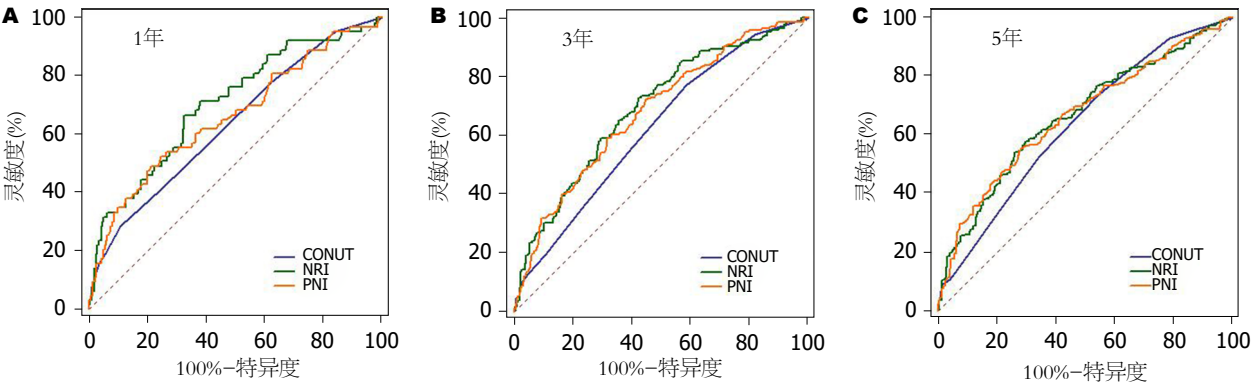


图 2 客观营养指标分组的ROC曲线。A：CONUT，PNI和NRI 1年总体生存率的ROC曲线比较；B：CONUT，PNI和NRI 3年总体生存率的ROC曲线比较；C：CONUT，PNI和NRI 5年总体生存率的ROC曲线比较。CONUT：控制营养状况评分；NRI：营养风险指数；PNI：预后营养指数；ROC曲线：受试者工作特征曲线。

症患者术后并发症和死亡率密切相关^[29]。尽管有报道称，PNI和CONUT评分与癌症患者预后相关，但在我们的研究中，它们并不能独立预测HCC患者的OS这一结果的差异，可能与我们研究的HCC患者全部是接受根治性切除术有关，具体原因还有待后来者进一步探究。

本研究存在一定局限性。首先，它是一个回顾性单

中心研究，所有样本均来源于同一地区及同一医院，样本量也相对较小；其次，它无法控制可能影响营养状态的因素，如住院期间的药物治疗，并发症等；最后，HCC患者的术后复发未纳入到我们的研究中。鉴于HCC患者的病因学和生物学行为的多样性，NRI的与HCC患者预后的相关性，应通过大样本或若干机构的多中心研究进

表 4 NRI、CONUT及PNI之间的比较

变量	P值	AUC	95%CI
1年			
CONUT	<0.001	0.635	0.590–0.679
NRI	<0.001	0.702	0.659–0.743
PNI	<0.001	0.659	0.614–0.702
CONUT vs NRI	0.047 ^a		
CONUT vs PNI	0.338		
PNI vs NRI	0.035 ^a		
3年			
CONUT	<0.001	0.624	0.579–0.668
NRI	<0.001	0.694	0.650–0.735
PNI	<0.001	0.681	0.637–0.723
CONUT vs NRI	0.011 ^a		
CONUT vs PNI	0.003 ^a		
PNI vs NRI	0.033 ^a		
5年			
CONUT	<0.001 ^a	0.635	0.589–0.678
NRI	<0.001 ^a	0.666	0.621–0.708
PNI	<0.001	0.665	0.620–0.707
CONUT vs NRI	0.049 ^a		
CONUT vs PNI	0.130		
PNI vs NRI	0.946		

^aP<0.05具有统计学意义; PNI: 预后营养指数; NRI: 营养风险指数; CONUT: 控制营养状况评分.

行验证。
总之, 本研究发现, 在已知基于客观营养指标的评分标准(如PNI, NRI, CONUT评分)中, NRI是HCC患者根治性切除后OS的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 具有一定的临床价值。

文章亮点

实验背景

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)目前在全球范围内发病率、复发率及死亡率均非常高, 因此为了提高HCC术后患者的生存率, 提出了很多评估HCC预后的评分系统及生物标志物, 众所周知, HCC的发生发展与肝硬化密切相关, 并且肝硬化与患者营养不良密不可分, 所以近些年客观营养指标与癌症患者预后的关系研究较多, 其中包括HCC. 不过鲜有学者比较各客观营养指标对HCC根治术后预后的价值。

实验动机

本研究想通过比较各种客观营养指标与HCC根治术后的预后价值, 进而找出与HCC预后最为密切的生物标志

物来指导临床医生的诊疗和提高患者的生活质量。

实验目标

我们想通过回顾性分析, 找出HCC患者根治术后预后的影响因素, 并比较各客观营养指标的预测价值。

实验方法

本文采用回顾性分析方法, 通过科学严密的统计方法比较各临床病理参数和评分指标。

实验结果

我们的研究结果基本与预期相符, 我们发现各客观营养指标中, 营养风险指数(nutritional risk index, NRI)是HCC患者根治性切除后总体生存率(overall survival, OS)的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准, 我们的研究对HCC行根治术后患者的预后具有重要价值。

实验结论

我们首次发现各客观营养指标中, NRI是HCC患者根治性切除后OS的独立危险因素, 在预测HCC根治术后患者的预后方面优于其他基于客观营养指标的评分标准,

这对于HCC患者的预后极其重要。

展望前景

在我们的研究过程中, 由于各种因素导致病人失访率较高, 损失了一部分资源, 未来研究中, 我们希望能有更大的临床数据以验证本研究结果的可靠性。

4 参考文献

- Steel JL, Nadeau K, Olek M, Carr BI. Preliminary results of an individually tailored psychosocial intervention for patients with advanced hepatobiliary carcinoma. *J Psychosoc Oncol* 2007; 25: 19-42 [PMID: 19341012 DOI: 10.1300/J077v25n03_02]
- Cheng JW, Lv Y. New progress of non-surgical treatments for hepatocellular carcinoma. *Med Oncol* 2013; 30: 381 [PMID: 23292867 DOI: 10.1007/s12032-012-0381-y]
- Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990; 211: 277-287 [PMID: 2155591]
- Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. ICSGJ-T classification, 6th or 5th edition TNM staging did not independently predict the long-term prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. *J Surg Res* 2010; 159: 538-544 [PMID: 19111323 DOI: 10.1016/j.jss.2008.09.004]
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338 [PMID: 10518312 DOI: 10.1055/s-2007-1007122]
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-755 [PMID: 9731568 DOI: 10.1002/hep.510280322]
- Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445-450 [PMID: 11399401]
- Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 602-609 [PMID: 8599326 DOI: 10.1093/ajcn/63.4.602]
- Faramarzi E, Mahdavi R, Mohammad-Zadeh M, Nasirimotlagh B. Validation of nutritional risk index method against patient-generated subjective global assessment in screening malnutrition in colorectal cancer patients. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 544-548 [PMID: 24255578 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.10.04]
- Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlebach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 92-97 [PMID: 20013933 DOI: 10.1002/bjs.6805]
- Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N, Nakajima Y. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2647-2654 [PMID: 23463091 DOI: 10.1245/s10434-013-2926-5]
- Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg* 2013; 37: 2688-2692 [PMID: 23884382 DOI: 10.1007/s00268-013-2156-9]
- Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011; 98: 268-274 [PMID: 20960457 DOI: 10.1002/bjs.7305]
- Yoshida N, Baba Y, Shigaki H, Harada K, Iwatsuki M, Kurashige J, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Imamura Y, Ida S, Hiyoshi Y, Watanabe M, Baba H. Preoperative Nutritional Assessment by Controlling Nutritional Status (CONUT) is Useful to estimate Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer. *World J Surg* 2016; 40: 1910-1917 [PMID: 27220507 DOI: 10.1007/s00268-016-3549-3]
- Pinato DJ, North BV, Sharma R. A novel, externally validated inflammation-based prognostic algorithm in hepatocellular carcinoma: the prognostic nutritional index (PNI). *Br J Cancer* 2012; 106: 1439-1445 [PMID: 22433965 DOI: 10.1038/bjc.2012.92]
- Chan AW, Chan SL, Wong GL, Wong VW, Chong CC, Lai PB, Chan HL, To KF. Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Tumor Recurrence of Very Early/Early Stage Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4138-4148 [PMID: 25801356 DOI: 10.1245/s10434-015-4516-1]
- Okamura Y, Ashida R, Ito T, Sugiura T, Mori K, Uesaka K. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict overall survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2015; 39: 1501-1509 [PMID: 25670038 DOI: 10.1007/s00268-015-2982-z]
- Takagi K, Yagi T, Umeda Y, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, Kuise T, Araki H, Fujiwara T. Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score for Assessment of Prognosis Following Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2017; 41: 2353-2360 [PMID: 28389736 DOI: 10.1007/s00268-017-3985-8]
- Harimoto N, Yoshizumi T, Sakata K, Nagatsu A, Motomura T, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Uchiyama H, Soejima Y, Maehara Y. Prognostic Significance of Preoperative Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients Undergoing Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* 2017; 41: 2805-2812 [PMID: 28653142 DOI: 10.1007/s00268-017-4097-1]
- Bo Y, Yao M, Zhang L, Bekalo W, Lu W, Lu Q. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015; 24: 591-597 [PMID: 26693742 DOI: 10.6133/apcn.2015.24.4.26]
- Pai MP, Paloucek FP. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1066-1069 [PMID: 10981254 DOI: 10.1345/aph.19381]
- Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, Iida T, Haruki K, Gocho T, Wakiyama S, Hirohara S, Ishida Y, Misawa T, Ohashi T, Yanaga K. Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2010; 30: 5129-5136 [PMID: 21187501]
- Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY, Chin CC. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 473-481 [PMID: 21190025 DOI: 10.1007/s00384-010-1113-4]
- Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T. Factors influencing distant recurrence of hepatocellular carcinoma following combined radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization therapy in patients with hepatitis C. *Cancer Manag Res* 2011; 3: 267-272 [PMID: 21847355 DOI: 10.2147/CMR.S22073]
- Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, Kim WT, Byun JH. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008; 112: 352-361 [PMID: 18008352 DOI: 10.1002/cncr.23185]
- Nojiri S, Joh T. Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 5163-5174 [PMID: 24663086 DOI: 10.3390/ijms15035163]

- 27 Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 603-611 [PMID: 10411233]
- 28 Drøyvold WB, Lund Nilsen TI, Lydersen S, Midthjell K, Nilsson PM, Nilsson JA, Holmen J; Nord-Trøndelag Health Study. Weight change and mortality: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Intern Med* 2005; 257: 338-345 [PMID: 15788003 DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01458.x]
- 29 Dempsey DT, Mullen JL, Buzby GP. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 352-356 [PMID: 3124596 DOI: 10.1093/ajcn/47.2.352]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 $^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第 3 套为 $^eP<0.05$, $^fP<0.01$ 。 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 , $\text{c}/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标识物的研究

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科 浙江省丽水市 323000

马柏强, 副主任医师, 主要从事创伤急救, 急腹症外科治疗, 疝与腹壁疾病方面的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由马柏强与王理富设计; 研究过程由马柏强与王理富实施; 吴文元完成数据分析; 论文写作由马柏强邢永俊完成.

通讯作者: 马柏强, 副主任医师, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院创伤/急腹症、疝外科. syzhouxyd@126.com
电话: 0578-2780253

收稿日期: 2019-06-06
修回日期: 2019-09-19
接受日期: 2019-09-24
在线出版日期: 2019-10-28

Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis

Bai-Qiang Ma, Li-Fu Wang, Wen-Yuan Wu, Yong-Jun Xing

Bai-Qiang Ma, Li-Fu Wang, Wen-Yuan Wu, Yong-Jun Xing, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Bai-Qiang Ma, Associate Chief Physician, Department of Trauma, Acute Abdomen and Hernia Surgery, The People's Hospital of Lishui, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. syzhouxyd@126.com

Received: 2019-06-06
Revised: 2019-09-19
Accepted: 2019-09-24
Published online: 2019-10-28

Abstract

BACKGROUND

Acute pancreatitis (AP) is a main cause of acute abdominal pain. Although the pathophysiology of AP is not fully understood, it is now widely acknowledged

that the activation of enzymes in zymogen granules (ZGs) plays an important role in the progression of AP. In AP animal models, the up-regulation of serum ZG glycoprotein 2 (GP2) can be used as a potential biological marker for AP.

AIM

To investigate whether serum GP2 can be used as an early biomarker of AP severity.

METHODS

In a prospective single-center cohort study, plasma samples and baseline clinical data were collected from 9 healthy subjects and 59 patients with AP within 24 h of onset. Serum GP2 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and their correlation with the severity of AP was analyzed.

RESULTS

Of the 59 AP patients, 30 had mild AP, 16 had moderate AP, and 13 had severe AP. Serum GP2 levels were significantly increased in AP patients and positively correlated with AP severity. Using 2.3 ng/mL as the cut-off point, the sensitivity and specificity of serum GP2 to distinguish moderate AP were 96.6% and 90.0%, respectively, and the positive and negative predictive values were 90.3% and 96.4%, respectively. Using 5.1 ng/mL as the cut-off point, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value to distinguish severe AP were all 100%. Serum GP2 was found to be a better prognostic marker than bedside index for severity in acute pancreatitis score, hematocrit, admission or persistent systemic inflammatory response score, and C-reactive protein.

CONCLUSION

Serum GP2 increases in AP patients, and it positively correlates with the severity of AP, suggesting its potential

to predict the severity of AP.

Key Words: Glycoprotein 2; Acute pancreatitis; Biomarker

Ma BQ, Wang LF, Wu WY, Xing YJ. Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1271-1277

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1271.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1271>

摘要

背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是急性腹痛的主要原因。虽然AP的病理生理学尚不完全清楚。目前人们普遍认为, 酶原颗粒(zymogen granules, ZGs)中的酶原激活在AP的进展中起着重要作用。在AP动物模型中, 血清ZGs的糖蛋白2(glycoprotein 2, GP2)水平的上调可作为AP的一个潜在的生物标识物。

目的

研究血清GP2是否能够作为AP严重程度的早期生物标识物。

方法

在一项前瞻性单中心队列研究中, 纳入9例健康受试者和发病24 h内的59例AP患者, 收集血浆样本和临床病例基线资料。采用酶联免疫吸附实验法检测血清GP2水平, 并将血清GP2水平与AP的严重程度进行关联分析。

结果

59例AP患者中包含30例轻度AP, 16例中度AP, 13例重度AP。血清GP2水平在AP患者中显著升高, 且与AP严重程度呈现正相关关系。用2.3 ng/mL作为截止点, GP2区分中度AP的灵敏度和特异性分别为96.6%和90.0%, 阳性和阴性预测值分别为90.3%和96.4%。用5.1 ng/mL作为截止点, 重度AP的灵敏度, 特异性, 阳性及阴性预测值均为100%。且血清GP2在对AP预后方面较急性胰腺炎严重程度床边指数评分、红细胞压积、入院时或持续性全身炎症综合征评分和C反应蛋白优越。

结论

AP的血清GP2的浓度升高, 且血清GP2与胰腺炎的严重程度呈正相关, 提示其具有预测AP严重程度的潜力。

关键词: 糖蛋白2; 急性胰腺炎; 生物标识物

核心提要: GP2在AP患者血清中明显升高, 且与AP的严重程度呈正相关。血清GP2的敏感性、特异性或预后准

确性高于其他常用指标, 包括C反应蛋白、全身炎症综合征评分、红细胞压积和急性胰腺炎严重程度床边指数评分。

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊. 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标志物的研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1271-1277

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1271.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1271>

0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的突发炎症导致胰腺自身消化的过程, 通常涉及胰周组织及周围器官, 是胃肠道疾病导致入院的最常见原因之一^[1,2]。该疾病的严重程度变化很大, 包括轻度胰腺炎、局限性胰腺炎到可能导致多器官衰竭和死亡的重症胰腺炎^[3,4]。

AP的严重程度早期预测成为AP治疗中的一个关键问题^[5]。当预测准确时, 可以对患者进行适当的患者分级, 对患者预后具有重要意义^[6]。当患有严重AP风险时, 可通过血液动力学支持及密切监测, 对识别胰腺炎及可能需要的特定治疗方法进行评估^[7]。但目前准确地识别疾病早期AP的方法仍在探究之中。目前, 对于AP严重程度的预测主要是基于多因素的得分, 包括Ranson、APACHE-II、全身炎症综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)评分急性胰腺炎床旁严重指数(bedside index of severity in acute pancreatitis, BISAP)等^[8-10]。然而, 其中的一些预测方式的计算复杂(APACHE-II, Ranson), 更重要的是, 这些评分系统对死亡率或持续器官衰竭(>48 h)的敏感性有限^[11]。此外, 一些报告表明, 这些评分系统并不优于易于确定的生物标志物, 如尿素氮, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 红细胞压积(hematocrit, HCT)或肌酐(creatinine, Cr)^[12-14]。因此, 需要一种新的血液生物标志物来对AP的严重程度作出较准确的预测, 以对AP的早期管理提供指导。

有研究^[15]表明, 酶原颗粒的糖蛋白(glycoprotein 2, GP2)在AP动物模型的血清中有较明显的差异性, 可作为动物AP模型中的生物标识物。而在患者的血清中, AP患者的GP2水平较对照组有明显的升高^[16]。在发病1 d以上的患者血清中, GP2的水平与AP的血清学检测有一定的联系^[14]。而GP2水平的上升也可以在慢性胰腺炎及胰腺癌患者血清中观察到^[17], 因此, GP2作为AP严重程度的生物标志物尚待进一步研究。

本研究拟利用酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)对患者血清GP2进行检测, 且对AP患者的严重程度及预后进行分析, 以此来确定GP2在预测AP严重程度中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例纳入: 纳入发病24 h内急性胰腺炎患者(>18岁)进行前瞻性研究. 根据亚特兰大分型对急性胰腺炎患者进行严重程度分类. 患者需符合以下三个条件中的任何两种及以上: (1)持续性腹痛; (2)血清淀粉酶活性是正常值的3倍以上; (3)CT增强扫描、MRI扫描或超声扫描明确AP. 排除标准: 复发性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 胰腺肿大性胰腺炎; 孕期患者; 从发病至入院超过24 h. 研究已经过伦理委员会批准, 患者已签署知情同意.

1.1.2 收集患者一般资料: 收集患者入院及住院期间血清学检测资料. SIRS依据患者症状及血清学检测明确. 患者的结局变量依据亚特兰大分型进行分类.

1.2 方法

1.2.1 血清GP2 ELISA检测: 抽取患者5 mL肘静脉血, 常规分离血清, 采用人酶原颗粒GP2 ELISA检测试剂盒(LMAI Bio, 中国)检测血清GP2. 抗GP2单抗包被于酶标板上, 标准品与样品中GP2单抗结合, 加入生物素化GP2抗体, 形成免疫复合物, 辣根过氧化物酶与生物素结合, 加入酶底物TMB, 出现蓝色, 在450 nm处测OD值, 制作标准曲线. 待标准曲线作出后, 将血清样品100 μ L加入孔中, 37 $^{\circ}$ C静置120 min, 洗板4-6次, 每孔中加入第一抗体工作液50 μ L, 混匀后静置60 min, 洗板后每孔加酶标工作液100 μ L, 反37 $^{\circ}$ C静置60 min, 洗板后加入底物反应液100 μ L, 暗处静置5 min, 最后加入50 μ L终止液混匀, 在450 nm处测吸光值, 根据标准曲线计算血清GP2浓度.

统计学处理 连续性变量采用中位数(M)及四分位间距(IQR)来表示, 比较患者的基线水平特征. 连续型变量采用方差分析, 非参数变量Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检测分类变量. 二元多变量逻辑回归评估GP2水平与急性胰腺炎严重程度关系. 采用Cochran-Mantel-Haenszel检验来揭示GP2及其它指标水平与患者血清学结局指标的影响. 所有数据均经SPSS 17.0版统计软件. $P < 0.05$ 被认为有统计学意义.

2 结果

2.1 患者的人口统计学、临床和生化特征 根据修订后的亚特兰大分类, 59名患者和9名健康受试者进入该研究, 30例患者有轻度AP, 16例患有中度AP, 13例患有重度AP. 患者的基础临床特征以及根据严重程度的分类结果(表1)表明, 胆结石是主要的病因, 其次是酒精滥用和内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP). 8例严重AP患者死亡(其中5例感染胰腺坏死). 患者年龄, 性别或身体质量指

数(body mass index, BMI)>30 kg/m²均无显著差异.

2.2 血清GP2水平 治疗前所有AP患者血清GP2水平均高于健康受试者(均 $P < 0.05$); 且随着AP严重程度的增加, 血清GP2水平升高, 且差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表2). 以AP患者治疗后的临床结局分为痊愈/好转出院或死亡, 根据临床结局前最后一次血清GP2水平结果统计, 治疗后痊愈/好转出院的AP患者血清GP2水平均显著低于治疗前(均 $P < 0.05$); 而治疗后死亡的重度AP患者血清GP2水平显著高于治疗前重度AP患者血清GP2水平($P < 0.05$)(表2).

2.3 GP2和其他预测因子的预后准确性 对于中度至重度AP的预测, GP2, BISAP评分和CRP的受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)如图1. GP2水平的ROC、ROC曲线下面积(area under curve, AUC)高于BISAP评分和CRP(表3). 以2.3 ng/mL为截止点, 入院时血清GP2可轻易地预测为中度或重度AP, 敏感性为96.6%, 特异性为90.0%, 阳性预测值(positive predictive value, PPV)为90.3%, 阴性预测值(negative predictive value, NPV)为96.4%. GP2的敏感性和NPV高于其他常用预测因子(表4).

GP2是严重疾病的预测因子, 与BISAP评分和CRP相比, AUC更高(表3, 图1). 使用5.1 nmol/L作为临界值, 血清GP2的预测重度AP的敏感性, 特异性, PPV值和NPV值均为100%. 该准确度高于本研究中评估的任何其他预测因子(表5).

3 讨论

准确地评估AP的严重程度, 对患者的治疗及预后均有重要意义^[18]. 因此, 目前, 研究者们一直在寻找敏感性 & 特异性较高的AP的血清学标识物. AP主要是由于多种因素的共同作用导致的胰腺的坏死及及肿胀, 导致炎症因子及其它细胞因子释放, 这些因子为寻找AP的生物标识物提供了思路, 但多数适用于动物模型的生物标识物在应用于患者时则无意义^[19]. 因此急需寻找一种适用于人的特异性及敏感性较高的生物标识物.

GP2作为一种可自身聚集及非消化性自身抗原, 可伴随消化酶原一起分泌^[20]. GP2在分泌过程中不起主要作用, 但是分泌后的抗菌及免疫调节方面起着重要作用, 包括腺泡的内吞及酶原颗粒功能的调节^[21]. AP的自身消化会致使腺泡的损害并导致消化酶及包括GP2和其它酶原颗粒的释放^[22]. 在本研究中, GP2在AP患者血清中明显升高, 且与不同严重程度AP呈正相关, 表明GP2对诊断AP及预测AP有一定的临床意义.

为了探究GP2的敏感性与其它常用的AP预测因子的优越性, 本研究对GP2与AP进行了关联性分析. 结果表明, GP2对中度及重度胰腺炎的预测准确性较CRP

表 1 患者的一般资料

病理特征	总数(<i>n</i> = 59)	轻度(<i>n</i> = 30)	中等(<i>n</i> = 16)	重度(<i>n</i> = 13)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64.0 (52.5–77.0)	62.5(49.5–72.3)	66.5(53.5–77.8)	77.0(42.0–81.5)	0.571
性别(男/女)	26/33	11/19	7/9	8/5	0.324
病因					0.065
胆源性	24 (40.7%)	13 (43.3%)	7 (43.8%)	4 (30.8%)	
酒精性	8 (13.6%)	1 (3.3%)	4 (25.0%)	3 (23.1%)	
ERCP术后	7 (11.9%)	3 (10.0%)	2 (12.5%)	2 (15.4%)	
BMI>30 kg/m ²	14 (23.7%)	7 (23.3%)	3 (18.8%)	4 (30.8%)	0.749
BISAP评分	1 (1–2)	1 (0–2)	2 (1–3)	2 (1–3)	0.005
Charlson指数	0	0	1 (0–2)	1 (0–2)	0.035
CRP(mg/dL)	10.9 (3.0–24.2)	4.3(1.8–12.7)	19.8 (9.6–28.4)	30.4(23.2–39.3)	<0.001
SIRS发生率	29 (49.2%)	9 (30%)	11 (68.8%)	9 (75%)	0.007
SIRS>48 h	14 (23.7%)	0	3 (18.8%)	11 (84.6%)	<0.001
胰腺坏死	9 (15.3%)	0	3 (18.8%)	6 (46.2%)	0.001
胰周组织坏死	9 (15.3%)	0	3 (18.8%)	6 (46.2%)	<0.001
败血症	5 (8.5%)	0	0	5 (38.5%)	<0.001
器官衰竭	13 (22.0%)	0	0	13 (100%)	<0.001
住院天数	12 (7.0–18.5)	8.5 (6.0–12.3)	14 (11.0–20.0)	32.5 (3.8–52.3)	0.014
死亡率	8(13.6%)	0	0	8 (61.5%)	<0.001

BISAP: 急性胰腺炎严重程度床边指数; SIRS: 全身炎症反应综合征; CRP: C反应蛋白; ERCP: 经内镜逆行胰胆管造影; BMI: 身体质量指数.

表 2 健康受试者和不同严重程度AP患者治疗前后的血清GP2水平

组别	治疗前(GP2, ng/mL)	治疗后(GP2, ng/mL)	
		痊愈/好转	死亡
健康受试者(<i>n</i> = 9)	0.1 (0.0–0.2); (<i>n</i> = 9)	--	--
轻度AP患者(<i>n</i> = 30)	2.2 (1.0–2.6) ^a ; (<i>n</i> = 30)	0.4 (0.1–0.6) ^a ; (<i>n</i> = 30)	--
中度AP患者(<i>n</i> = 16)	4.1 (3.2–4.6) ^{a,c} ; (<i>n</i> = 16)	0.6 (0.2–0.8) ⁱ ; (<i>n</i> = 16)	--
重度AP患者(<i>n</i> = 13)	6.3 (5.2–7.1) ^{a,c,e} ; (<i>n</i> = 13)	1.2 (0.4–1.7) ^k ; (<i>n</i> = 8)	12.3 (9.4–17.5) ^m ; (<i>n</i> = 5)

^a*P*<0.05与健康受试者相比; ^c*P*<0.05与治疗前轻度AP患者相比; ^e*P*<0.05与治疗前中度AP患者相比; ⁱ*P*<0.05与治疗前轻度AP患者相比; ^k*P*<0.05与治疗前中度AP患者相比; ^m*P*<0.05与治疗前重度AP患者相比; ⁿ*P*<0.05与治疗前重度AP患者相比. GP2:糖蛋白2; --: 未发生.

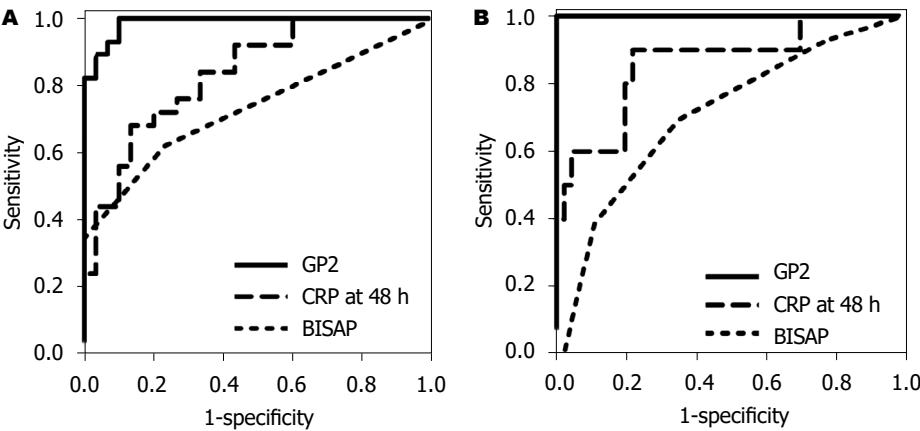


图 1 GP2, CRP和BISAP预测中度及重度胰腺炎的ROC曲线. A: 各指标预测中度胰腺炎的ROC曲线; B: 各指标预测重度胰腺炎的ROC曲线. GP2: 糖蛋白2; CRP: C反应蛋白; BISAP: 急性胰腺炎床旁严重指数; Specificity: 特异性; Sensitivity: 敏感性.

表 3 不同指标预测胰腺炎严重程度的AUC的比较

结局预测	指标	AUC (95%CI)
中度胰腺炎	GP2	0.954 (0.886–1)
	BISAP评分	0.732 (0.601–0.863)
	CRP	0.837 (0.734–0.941)
重症胰腺炎	GP2	1
	BISAP评分	0.709 (0.547–0.871)
	CRP	0.860 (0.720–1)
死亡	GP2	0.931 (0.866–0.997)
	BISAP评分	0.808 (0.668–0.948)
	CRP	0.772 (0.529–1)

AUC: 受试者工作曲线下面积.

表 4 GP2与其它指标对中度及重度胰腺炎的预测效果比较

指标	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)
GP2>2.3 ng/mL	96.6	90	90.3	96.4
SIRS	71.4	70	69	72.4
持续性SIRS	48.3	100	100	65.9
HTC>44%	44.8	66.7	56.5	55.6
BISAP	34.5	100	100	61.2
CRP>15 mg/dL	68	80	73.9	75

GP2: 糖蛋白2; SIRS: 炎症反应综合症.

表 5 GP2及其它指标对重度胰腺炎及死亡的预测准确性的比较

变量	结局预测	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测率(%)	阴性预测率(%)
GP2>5.1 ng/mL	重症胰腺炎	100	100	100	100
	死亡	100	90.2	61.5	100
SIRS	重症胰腺炎	72	56.5	31	89.7
	死亡	85.7	54.9	20.7	96.6
持续性SIRS	重症胰腺炎	84.6	93.3	78.6	95.5
	死亡	75	84	42.9	95.5
HTC>44%	重症胰腺炎	38.5	60.9	21.7	77.8
	死亡	25	58.8	8.7	83.3
BISAP	重症胰腺炎	38.5	89.1	50	83.7
	死亡	50	88.2	40	91.8
CRP>15 mg/dL	重症胰腺炎	90	68.9	39.1	96.9
	死亡	80	62	17.4	96.9

GP2: 糖蛋白2; SIRS: 炎症反应综合症.

及BISAP评分高. 有研究^[23]报道, GP2对AP预测的准确性较淀粉酶高. 这一结果与本研究相同, 表明GP2可作为AP的新型预测因子.

本研究中, 以2.3 ng/mL为截止点^[24], GP2预测AP的敏感性为0.97, 特异性为0.9, 明显高于包括持续性的炎症

反应综合率发生率、CRP指标、BISAP评分等. 以5.1 ng/mL为截止点^[25], GP2对于重度AP的敏感性及其特异性为100%. 进一步证明了GP2对AP的严重程度的预测有重要的指导意义.

与其它的生物标识物的研究类似, 本研究也有方法

和技术的限制, 首先, 本研究, 59例AP患者中只有13例重度AP, 16例中度. 虽然本研究的统计结果可以区分这三个亚组, 但仍需更多的患者来支持这一结论. 但无论如何, GP2的敏感性及特异性均高于其它因子, 包括CRP及BISAP评分. 其次, 其他标识物有采用气相色谱/质谱联用的方法, 其可能比ELISA方法有更高的准确性, 但ELISA较色相色谱/质谱法有其明显的优越性, 包括应用快速简洁等. 为了能在临床运用过程中能将大量的样本进行检测, ELISA是较好的选择.

本研究中虽然取得了较好的结果, 但仍需多中心, 多样本的队列研究支持GP2这一生物标识物在AP严重程度的预测中的准确性.

文章亮点

实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)发病机制复杂, 并发症较多, 且AP的严重程度变化较大, 其治疗方案往往相差甚远. 而早期AP严重程度的准确预测对于治疗方案的设定和预后均有重大意义, 且在AP动物模型中血清酶原颗粒的糖蛋白(glycoprotein 2, GP2)水平特异性上调.

实验动机

本研究的主题为找到一种敏感性与特异性的血清学标识物用来预测AP的严重程度. 并与其它经典的血清学标志物及评分标准进行比较.

实验目的

研究GP2是否能够作AP严重程度的早期生物标识物. 并且对其敏感性与特异性进行分析.

实验方法

纳入丽水市人民医院普外科收入的AP患者, 收集其血浆样品, 并纳入一定数量的健康受试者. 采用酶联免疫吸附实验方法检测患者血清中GP2水平, 并将GP2水平与AP患者严重程度进行关联分析.

实验结果

血清GP2水平在AP患者中明显升高, 且与AP严重程度呈现正相关. 另外, GP2对于中度和重度AP的敏感性、特异性或预后的准确性较急性胰腺炎床旁严重指数评分、全身炎症综合征评分、C反应蛋白和红细胞压积T优越.

实验结论

血清GP2具有作为预测AP严重程度和预后的生物标识物的潜力. 因此, 在AP的临床诊断与预测过程中, 可对

其血清GP2浓度进行检测, 以早期诊断其严重程度, 利于合理化的治疗.

展望前景

血清GP2有望作为预测AP严重程度和预后的生物标识物. 但, 本研究中纳入患者和健康受试者的样本量偏少, 仍需大数据的结果来支持GP2这一生物标识物在AP严重程度的预测中的准确性.

参考文献

- 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会, 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 杜奕奇, 曾悦. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海). 中华胰腺病杂志 2013; 13: 73-78. [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2013.02.001]
- 熊波, 张劲夫, 张兴文. 重症急性胰腺炎合并肠动力障碍相关机制的研究进展. 医学综述 2018; 24: 226-230. [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.02.004]
- 金献, 靖大道. 重症急性胰腺炎的治疗进展. 国际消化病杂志 2018; 38: 162-165. [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.03.003]
- Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, Parry N, Sartelli M, Wolbrink D, van Goor H, Baiocchi G, Ansaloni L, Biffi W, Coccolini F, Di Saverio S, Kluger Y, Moore E, Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019; 14: 27 [PMID: 31210778 DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0]
- Singh RG, Pendharkar SA, Cervantes A, Cho J, Miranda-Soberanis V, Petrov MS. Abdominal obesity and insulin resistance after an episode of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 1081-1087 [PMID: 29908753 DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.023]
- Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology* 2018; 154: 1103-1139 [PMID: 29421596 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.031]
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018; 154: 1096-1101 [PMID: 29409760 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032]
- Abaylı B, Gençdal G, Değirmencioglu Ş. Correlation between neutrophil/lymphocyte ratio and Ranson score in acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal* 2018; e22437 [PMID: 29575044 DOI: 10.1002/jcla.22437]
- Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study. *Int J Surg* 2018; 54: 76-81 [PMID: 29684670 DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.04.026]
- Rathnakar SK, Vishnu VH, Muniyappa S, Prasath A. Accuracy and Predictability of PANC-3 Scoring System over APACHE II in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: PC10-PC13 [PMID: 28384928 DOI: 10.7860/JCDR/2017/23168.9375]
- Shi Y, Liu Y, Liu YQ, Gao F, Li JH, Li QJ, Guo QY. Early diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis (AP) using MR elastography (MRE) with spin-echo echo-planar imaging. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1311-1319 [PMID: 28252868 DOI: 10.1002/jmri.25679]
- Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regnér S.

- IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17: 550-554 [PMID: 28610827 DOI: 10.1016/j.pan.2017.05.392]
- 13 Fei Y, Hu J, Gao K, Tu J, Li WQ, Wang W. Predicting risk for portal vein thrombosis in acute pancreatitis patients: A comparison of radical basis function artificial neural network and logistic regression models. *J Crit Care* 2017; 39: 115-123 [PMID: 28246056 DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.032]
 - 14 Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Zimmer V, Xu C, Zhou M. High-Density Lipoprotein Cholesterol, Blood Urea Nitrogen, and Serum Creatinine Can Predict Severe Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1648385 [PMID: 28904946 DOI: 10.1155/2017/1648385]
 - 15 Roggenbuck D, Goihl A, Hanack K, Holzlöhner P, Hentschel C, Veiczi M, Schierack P, Reinhold D, Schulz HU. Serological diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis by analysis of serum glycoprotein 2. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 854-864 [PMID: 27837595 DOI: 10.1515/cclm-2016-0797]
 - 16 Fétaud-Lapierre V, Pastor CM, Jorge-Costa M, Hochstrasser DF, Morel DR, Frossard JL, Lescuyer P. Time-course proteomic analysis of taurocholate-induced necrotizing acute pancreatitis. *J Proteomics* 2013; 85: 12-27 [PMID: 23624238 DOI: 10.1016/j.jprot.2013.04.022]
 - 17 DiMagno MJ, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and small intestinal bacterial overgrowth. *Pancreatology* 2018; 18: 360-362 [PMID: 29752215 DOI: 10.1016/j.pan.2018.04.011]
 - 18 Smeets XJNM, Knoester I, Grooteman KV, Singh VK, Banks PA, Papachristou GI, Duarte-Rojo A, Robles-Diaz G, Kievit W, Besselink MGH, Verdonk RC, Van Santvoort HC, Drenth JPH, Belias M, Van Geenen EJM; Dutch Pancreatitis Study Group. The association between obesity and outcomes in acute pancreatitis: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 316-322 [PMID: 30399003 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001300]
 - 19 Zhu Y, He C, Li X, Cai Y, Hu J, Liao Y, Zhao J, Xia L, He W, Liu L, Luo C, Shu X, Cai Q, Chen Y, Lu N. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol* 2019; 54: 347-358 [PMID: 30519748 DOI: 10.1007/s00535-018-1529-0]
 - 20 Maheshwari R, Subramanian RM. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Crit Care Clin* 2016; 32: 279-290 [PMID: 27016168 DOI: 10.1016/j.ccc.2015.12.006]
 - 21 Zhang C, Guo L, Qin Y, Li G. [Interaction between polymorphisms of TLR4 gene G11367C in 3' untranslated region and IkB- α Hae III in acute pancreatitis and the degree of severity]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 41: 272-281 [PMID: 27033791 DOI: 10.11817/j.jissn.1672-7347.2016.03.008]
 - 22 Branquinho D, Ramos-Andrade D, Elvas L, Amaro P, Ferreira M, Sofia C. Drug-Induced Acute Pancreatitis and Pseudoaneurysms: An Ominous Combination. *GE Port J Gastroenterol* 2016; 23: 309-313 [PMID: 28868485 DOI: 10.1016/j.jpgge.2016.06.002]
 - 23 Polonikov AV, Samgina TA, Nazarenko PM, Bushueva OY, Ivanov VP. Alcohol Consumption and Cigarette Smoking are Important Modifiers of the Association Between Acute Pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 Locus in Men. *Pancreas* 2017; 46: 230-236 [PMID: 27846138 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000729]
 - 24 Dumnicka P, Kuśnierz-Cabala B, Sporek M, Mazur-Laskowska M, Gil K, Kuźniewski M, Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembiński A, Bonior J, Drożdż R. Serum Concentrations of Angiopoietin-2 and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Are Associated with Coagulopathy among Patients with Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E753 [PMID: 28368336 DOI: 10.3390/ijms18040753]
 - 25 Padhan RK, Jain S, Agarwal S, Harikrishnan S, Vadiraja P, Behera S, Jain SK, Dhingra R, Dash NR, Sahni P, Garg PK. Primary and Secondary Organ Failures Cause Mortality Differentially in Acute Pancreatitis and Should be Distinguished. *Pancreas* 2018; 47: 302-307 [PMID: 29401171 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000998]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业, 天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市 300170

田亚琼, 主管技师, 基于质谱技术的代谢组学以及生化与分子生物学研究.

作者贡献分布: 此综述由田亚琼查阅文献、设计、写作完成; 文章格式校正由范志娟完成; 书写校正由刘爽完成; 翻译校正由武玉晶完成; 最终校核由刘树业完成.

通讯作者: 刘树业, 主任技师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室, 卫生部人工细胞工程技术研究中心. lshye@163.com
电话: 022-24384350

收稿日期: 2019-09-10

修回日期: 2019-09-27

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

Ya-Qiong Tian, Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Yu-Jing Wu, Shu-Ye Liu

Ya-Qiong Tian, Zhi-Juan Fan, Shuang Liu, Yu-Jing Wu, Shu-Ye Liu, Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Shu-Ye Liu, Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, No. 83, Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170, China. lshye@163.com

Received: 2019-09-10

Revised: 2019-09-27

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

Abstract

Some new treatment methods have been explored to

delay the recurrence of colorectal cancer (CRC). Early diagnosis plays an important role in the improvement of curative effect. The conventional methods used to diagnose and monitor CRC are fecal occult blood test (FOBT) and colonoscopy. However, FOBT has an unsatisfactory sensitivity, while colonoscopy is expensive and invasive. As new biomarkers, microRNAs, which can be detected in CRC tissues, cells, and body fluid as tumor suppressors or oncogenes, can be used in early diagnosis, the monitoring of metastasis and treatment, as well prognostic evaluation of CRC. This article reviews the diagnostic and prognostic value of microRNAs in CRC.

Key Words: MicroRNAs; Colorectal cancer; Diagnosis; Metastasis; Prognosis

Tian YQ, Fan ZJ, Liu S, Wu YJ, Liu SY. Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1278-1284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1278.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i20.1278>

摘要

虽然目前有一些新的治疗方法可以有效延缓结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者的复发, 但早期诊断对提高治疗效果至关重要. 诊断和监测结直肠癌的常规方法是便潜血试验(fecal occult blood test, FOBT)和结肠镜检, 然而, FOBT并不敏感, 结肠镜检费用较高, 属于侵入性操作. 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)作为监测CRC早期诊断和转移、治疗与预后的新型标志物, 成为新的研究热点. miRNAs能在CRC组织、细胞和循环体液中检测出来, 起抑癌或促癌作用. 现就miRNAs在CRC诊断和预后价值做一综述.

关键词: 微小RNA; 结直肠癌; 诊断; 转移; 预后

核心提要: 便潜血试验诊断结直肠癌(colorectal cancer, CRC)灵敏度低, 而结肠镜检属于侵入性操作, 且费用较高, 微小RNAs(microRNAs, miRNAs)在癌组织、细胞、循环体液中均能被检测出来, 同一类miRNAs在不同组织、细胞和循环体液中起促癌或抑癌作用, 但哪几种miRNAs组合最适于CRC的诊断、治疗和预后是目前的研究难点。

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业. miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析. 世界华人消化杂志 2019; 27(20): 1278-1284

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1278.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1278>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的胃肠道恶性肿瘤, 发病率仅次于肺癌和乳腺癌, 是全球第四大致死性癌症。结直肠癌的发病与多种因素有关, 包括遗传因素、息肉形成、大肠炎性疾病、高脂肪饮食、缺乏运动、饮酒、吸烟和肥胖等^[1]。近年来, 结直肠癌在全球范围内已经成为发病率和死亡率增长最快的疾病, 每年有大约120万新发患者, 而死于CRC的患者每年高达60万人^[2]。CRC患者生存时间很大程度上取决于诊断时的肿瘤分期, 而多数患者确诊时往往处于疾病的晚期, 已伴有局部淋巴结转移或肝脏转移, 40%-50%的患者死于远端转移, 术后复发率高, 预后较差。

微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类长度约21-25个核苷酸, 通过靶向mRNA调控基因表达的非编码微小RNA。miRNAs参与信号转导、细胞发育、细胞生长和凋亡等多种生物学和病理学进程^[3]。许多恶性肿瘤中都存在miRNAs表达的失调。大量研究表明, CRC患者的肿瘤组织^[4]和体液(如血清、血浆、粪便)^[5]中都存在miRNAs表达失调, miRNAs可作为诊断和预后标志物来评价CRC的发生、发展、侵袭、转移以及对化疗药物的反应, 对判断化疗效果具有预测价值。不同的miRNAs在CRC病理进程中可扮演抑癌和促癌的双重角色, 在癌相关信号通路比如Wnt/ β -catenin信号通路、EGFR通路以及TGF- β 和TP53信号网络中发挥重要作用, 使它们成为潜在的生物标志物和治疗靶点^[6]。循环miRNAs作为早期检测CRC的一种新型生物标志物具有广阔应用前景, 能很好地预测疾病预后, 目前的研究热点在于是哪种体液和哪种检测方法更适用于CRC筛查, 以及哪几种miRNAs组合具有最佳诊断效能^[7]。此外, miRNAs除了用于筛查腺瘤和CRC, 它在指导CRC患者的预后和治疗方面都起到很重要的作用。

1 组织和循环miRNAs在CRC诊断中的作用

CRC的早期诊断极为重要, 近年来miRNAs作为CRC诊断标志物越来越受到研究者的青睐, 组织和循环miRNAs的检测成为CRC早期诊断的有力辅助指标^[8-11](表1)。

2 组织miRNAs在CRC预后中的价值

在CRC进展的不同分期, 组织中miRNAs表达水平不同, 追踪miRNA在CRC进展中的变化能够预测疾病的预后, 预测治疗效果, miRNA序列研究确定了与CRC临床病理特征和患者预后相关的特异表达谱^[12-25](表2)。

3 循环miRNAs在CRC预后中的价值

除了组织miRNAs以外, 循环miRNAs的变化在监测CRC患者预后方面也起着重要作用。对CRC来说, 临床上常用的血液学检测指标是癌胚抗原和糖类抗原19-9, 但是这两个指标对监测CRC进展的临床价值有限, 尤其是对早期CRC, 而循环miRNAs的发现为评估CRC的预后提供了新的研究方向^[26-33](表3)。

4 miRNAs在CRC侵袭和转移中的作用

4.1 抑癌miRNAs

4.1.1 miR-34家族和肿瘤抑制因子p53: miR-34家族的miRNAs如miR-34a是p53最重要的下游分子之一, 是p53的直接转录靶标, 它可以和p53的其它靶标一起促进肿瘤细胞生长停滞和死亡。p53激活后miR-34表达上调, 其调控的基因如抗凋亡蛋白BCL2表达受抑制, 促进肿瘤细胞的凋亡, 具有抑癌作用。miR-34a在50%-75%的CRC中发现具有p53突变, 这可能是miR-34a下调在CRC中常见的原因。miR-34a下调后, 可使其靶标如CDK4、CDK6、细胞周期蛋白2等蛋白表达增加, 促进肿瘤细胞生长。有报道称^[34], miR-34a在CRC患者中表达明显低于健康人, 提示miR-34a可能是CRC中一个有用的生物标志物和治疗靶点。

4.1.2 miR-143/145作为CRC的肿瘤抑制因子: miR-143和miR-145首次作为区分结直肠腺瘤和结直肠癌的差异表达miRNAs被鉴定出来。晚期CRC患者化疗效果较好的肿瘤组织中, miR-143/145表达上调。研究发现miR-143直接结合并抑制KRAS、DNMT3A和ERK5, 而miR-145靶向作用于IRS-1、c-Myc、FLI1、IRS-1、STAT1和YES1, 从而抑制肿瘤增长。miR-143和miR-145的高表达已被证明抑制体内和体外CRC细胞的增殖^[35]。

4.1.3 miR-629在CRC组织和细胞中的抑制作用: miR-629已经被证实多种恶性肿瘤中起到促癌作用, 然而

表 1 CRC组织和血液中起诊断作用的miRNAs

miRNAs名称	在CRC诊断中所起的作用
miR-143, miR-145	抑癌, 在CRC和腺瘤组织中表达下调 ^[8]
miR-155, miR-34a, miR-29a	抑癌, 在CRC血液中表达下调 ^[9]
miR-1, miR-139-5p, miR-145, miR-195, miR-363, miR-378, miR-378c, miR-383, miR-422a, miR-486-5p, miR-490-3p, miR-551b, miR-628-3p, miR-628-5p, miR-1297, miR-3151, miR-3163, miR-3622a-5p, miR-3656	19种miRNAs起抑癌作用, 在CRC组织中表达下调 ^[10]
miR-145, miR-497, miR-30a	与正常结直肠组织相比, CRC组织中这3种miRNAs表达下调 ^[11]
miR-7, miR-96, miR-105, miR-135b, miR-296-3p, miR-483-3p, miR-494, miR-549, miR-552, miR-584, miR-592, miR-1247, miR-1269, miR-1827, miR-3144-3p, miR-3177, miR-3180-3p, miR-4326	促癌, 在CRC组织中表达上调 ^[10]
miR-20a	促癌miRNA, 在CRC组织中高表达 ^[11]

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

表 2 CRC组织中起预后作用的miRNAs

miRNAs名称	在CRC预后中所起的作用
let-7g	抑制癌细胞的迁徙、侵袭, 在CRC组织中表达下调 ^[12]
miR-195-5p	在CRC组织中表达下调,可作为一种标志物预测CRC患者的预后 ^[13]
miR-374b	通过下调肝脏受体同源体-1的表达从而抑制结肠癌细胞增殖和侵袭,在CRC组织中表达下调 ^[14]
miR-15a, miR-16	在CRC组织中表达明显下调,与较晚的TNM分期、较差的组织分级和淋巴结转移阳性率明显相关,被认为是总体生存时间(OS)和无病生存时间(DFS)的独立预测因子 ^[15]
miR-34a-5p	CRC组织中miR-34a-5p的表达与DFS呈正相关,可作为CRC复发的独立预测因子 ^[16]
miR-132	与不良的OS和肝转移复发相关,在CRC组织中低表达 ^[17]
miR-150	高表达与较长的OS相关,其低表达与较差的化疗效果相关 ^[18]
miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92-1	属于miR-17-92家族,具有促癌作用 ^[19]
miRNA-29a	miR-29a靶向作用于肿瘤抑制基因KLF4,上调基质金属蛋白酶2和下调E-钙黏蛋白的表达. II期CRC患者癌组织中miRNA-29a的高表达与高复发风险呈正相关 ^[20]
miR-21	CRC组织miR-21表达水平升高,与血管侵袭、肝转移和恶化的Dukes分期相关 ^[21]
miR-21, miR-93, miR-103	在伴发肝转移的进展期CRC患者组织中表达均升高 ^[22]
miRNA-10a-5p, miRNA-21-5p, miRNA-22-3p, miRNA-143-3p, miRNA-192-5p	88例CRC样本中这5种miRNAs表达上调 ^[23]
miR-181a	高表达抑制肿瘤抑制因子PTEN的表达,与患者预后不良有关 ^[24]
miR-181b	高表达与II期CRC患者生存率较低相关 ^[25]

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

Yan等^[36]在对CRC的体内和体外实验中发现, miR-629在异种移植CRC裸鼠组织和CRC细胞中表达下调,与肿瘤大小、淋巴转移和TNM分期明显相关,提示预后不良. 低密度脂蛋白受体相关蛋白6(low density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6)是miR-629在CRC细胞中的直接靶基因,其表达下调产生的生物学功能与miR-629表达上调产生的效能一致. 恢复LRP6的表达水平可以消除miR-629表达上调引起的抑癌作用,从而起促癌

作用. miR-629-5p在CRC组织和细胞中表达较正常组织和细胞明显下调,它抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活从而起到抑癌作用.

4.1.4 miR-877在CRC组织和细胞中的抑制效能: miR-877在肝细胞癌中和肾细胞癌中表达增加,而Zhang等^[37]通过体内和体外实验证实miR-877在CRC组织和细胞中表达下调,低水平的miR-877与CRC的淋巴结转移和TNM分期有关. 体外实验证实miR-877的过表达抑制肿

表 3 CRC患者血液中有预后价值的miRNAs

miRNAs名称	在CRC预后中所起的作用
组miR-23b	血浆中miR-23b低表达的CRC患者无复发生存率较短, 总体生存较低 ^[26]
miR-21	血清miR-21低表达, CRC复发率和病死率升高 ^[27]
miR-148a	低水平的miR-148a与较短的DFS和较差的OS显著相关 ^[28]
miR-124-5p	CRC患者血浆中高水平的miR-124-5p与较长的OS相关 ^[29]
miR-96	促癌, 血浆水平升高, 与较短的OS明显相关, 尤其是在II期和III期CRC患者 ^[30]
miR-141	高血浆水平与结肠癌IV期及预后不良有显著相关性 ^[31]
miR-183	高血浆miR-183水平与淋巴结转移、远处转移、高TNM分期和肿瘤复发密切相关 ^[32]
miR-200b, miR-200c	CRC血清和血浆中表达升高, 与较短的总体生存时间 ^[30] 、淋巴转移、远处转移、复发和不良预后 ^[33] 相关

CRC: 结直肠癌; miRNAs: 微小RNA.

瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞转移和侵袭, 体内实验证实其抑制肿瘤生长. Metadherin (MTDH)是miR-877的直接靶标, 在CRC组织中过表达, 与miR-877的表达呈负相关. 此外, miR-877通过调控MTDH的表达从而抑制PTEN/Akt信号通路的激活, 起到抑癌miRNA的作用.

4.1.5 miR-101在CRC细胞中的抑制作用: CRC细胞中, miR-101表达下调与Wnt/ β -catenin通路激活相关, 它的过表达削弱 β -catenin的核易位, 抑制肿瘤干细胞相关基因的表达. 因此, 有研究者认为^[38]miR-101表达上调可能作为肿瘤抑制因子在CRC中扮演重要角色, miR-629-5p在CRC组织和细胞中表达较正常组织和细胞明显下调, 它抑制Wnt/ β -catenin信号通路的激活从而起到抑癌作用.

4.1.6 其他抑癌miRNAs在CRC侵袭和转移中的调节作用: 除了上述提到的抑癌miRNAs, 还有很多miRNAs在抑制CRC细胞侵袭和转移中扮演重要角色. Liang等^[39]研究发现miR-141-3p在CRC组织和细胞中表达下调, 它通过直接靶向肿瘤坏死因子受体相关因子5从而抑制肿瘤自爆增殖、侵袭和转移.

Zhuang等^[40]发现miR-106b-5p作为CRC抑制因子, 其高表达可以抑制CRC细胞的侵袭和转移, 低表达起相反作用. MALAT1/miR-106b-5p/SLAIN2联合起来作为CRC抑制因子, 可能在CRC预后中起重要作用. Muhammad等^[41]证实miR-30d抑制CRC细胞增殖, 在CRC组织和细胞中表达下调, 抑制miR-30d的表达促进CRC细胞的增殖和肿瘤生长. MiR-30d直接靶向GNA13基因3'UTR, 其表达与CRC组织中GNA13的表达负相关. 因此, miR-30d在CRC发生发展中起抑癌作用, 抑制肿瘤侵袭和转移. 也有学者发现^[17]miR-132在伴有肝转移的原发性CRC组织中表达下调.

综上所述, CRC中的抑癌miRNAs还有很多, 它们大都在CRC组织和细胞中低表达, 而其作用的靶基因蛋白表达水平升高, 从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移.

虽然目前的研究对CRC中抑癌miRNAs的研究较促癌miRNAs多, 但是仍有学者对促癌miRNAs进行了深入的研究.

4.2 促癌miRNAs

4.2.1 miR-135b在CRC中的促癌作用: miR-135a/b在CRC中表达上调, 与肿瘤中的腺瘤样结肠息肉易感基因(adenomatous polyposis coil, APC)低表达水平显著相关. miR-135a/b靶向作用于APC的3'非翻译区来抑制APC基因的表达, 激活下游的Wnt途径促进肿瘤转化和进展. MiR-135b表达水平升高与CRC患者的晚期分期和较差预后有关. 更重要的是, 抑制miR-135b能够通过调控与增殖、侵袭和凋亡有关基因的表达从而抑制肿瘤的生长^[42].

4.2.2 miR-21在CRC中的促癌作用: 超过60%的CRC患者携带APC的失活突变, 导致Wnt/ β -catenin通路激活, 从而诱发肿瘤发生和复发. 血清miR-21水平高的APC突变型患者预后较差, 但在APC野生型肿瘤患者中未发现这种相关性. miR-21通过对靶基因的调控调节细胞的分化、增殖和凋亡, 参与肿瘤的生长、侵袭和转移. 程序性细胞死亡基因4(programmed cell death 4, PDCD4)是miR-21具有重要生物学功能的靶基因之一, 与肿瘤的凋亡有关. miR-21过表达, 通过促进 β -catenin核转位, 抑制其靶基因PDCD4的表达, 抑制肿瘤死亡, 促进肿瘤侵袭^[43].

4.2.3 miR-32在CRC中的促癌作用: Chen等^[44]研究发现与邻近正常结肠组织比较, miR-32在CRC组织中表达明显上调, 其与CRC淋巴浸润、转移相关, 与患者生存不良相关. miR-32过表达促进CRC细胞增殖和转移, 抑制miR-32的表达则抑制肿瘤细胞的增殖和转移. 骨形态发生蛋白5(bone morphogenetic proteins 5, BMP5)是miR-32的直接靶点, 而BMP5的缺失可能部分是由于miR-32表达上调所致. 结直肠癌中miR-32与BMP5表达呈负相关,

尤其是在晚期肿瘤患者中。

4.2.4 miR-888在CRC中的促癌作用: MiR-888在肿瘤形成、进展和转移中起重要作用。Gao等^[45]发现与癌旁正常组织比较, miR-888在CRC组织中表达明显上调, 与肿瘤分期和组织分化有关。高表达miR-888的CRC患者, 生存时间较短。MiR-888对CRC细胞增殖、侵袭和转移其促进作用, 其通过作用于其靶标Smad4, 抑制Smad4的表达, 从而促进肿瘤生长因子1诱导的癌细胞转移。

4.2.5 其他在CRC侵袭和转移中起调节作用的促癌miRNAs: 除了上述促癌miRNAs, 仍有大批学者对促癌miRNAs在CRC的发生发展过程中的作用机制进行了大量的研究。Liu等^[46]对miR-155在结直肠癌细胞中的侵袭作用进行研究中发现, miR-155在CRC组织和细胞中高表达。miR-155通过激活 β -catenin信号通路从而促进CRC的侵袭。

Zheng等^[47]研究发现miR-103在CRC患者的原发肿瘤组织中过表达, miR-103高表达的CRC患者总体生存率低于miR-103低表达的CRC患者。在CRC细胞系中, 抑制miR-103的表达显著减弱CRC细胞的增殖、侵袭和转移。miR-103通过作用于其靶标LATS2, 抑制LATS2的表达, 促进CRC细胞的侵袭和转移。此外, 有学者^[48]发现miR-210在结直肠癌组织中常常表达上调, 高表达的miR-210与肿瘤体积大小、淋巴结转移、临床分期以及不良预后呈明显正相关。

以上综述简要概述了一些miRNAs在CRC诊断和预后价值中的最新研究进展。尽管在过去十年里人们对于miRNAs作为CRC潜在生物标志物的研究显著增加, 但是关于miRNAs对CRC的临床应用价值研究甚少, 仍然不够全面。研究方法仍然比较局限, 比如样本量少、缺乏详细的患者信息、结果重复性差以及统计方法不当等等。同时, 由于miRNA的特异性和灵敏性不足, 单个miRNA作为CRC的诊断或预后标志物在临床上受到限制。大量研究显示miRNA组合检测作为CRC生物标志物可能比单一miRNA检测更加准确。然而, 这种情况下成本也相应增加, 如何降低成本至关重要。此外, 对于每一个潜在的miRNA, 都有必要了解其生物学功能和其调控机制, 这是临床应用和鉴定新的治疗靶点的关键。

血浆miRNAs的联合应用在结直肠癌患者的个体化治疗方面有很大的应用前景, 但是由于受生理或病理条件的改变而改变, 血浆miRNAs的异常表达是否与相应的组织一致、血浆中的miRNAs为什么不发生降解、血浆miRNAs的剂量优化及可能的毒性评估等问题, 仍需大量的临床试验来验证。

5 参考文献

1 Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl*

- Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21: 97-102 [PMID: 23417071 DOI: 10.1097/PAI.0b013e31827ea79e]
- 2 Gong J, Tian J, Lou J, Ke J, Li L, Li J, Yang Y, Gong Y, Zhu Y, Zhang Y, Zhong R, Chang J, Miao X. A functional polymorphism in lnc-LAMC2-1:1 confers risk of colorectal cancer by affecting miRNA binding. *Carcinogenesis* 2016; 37: 443-451 [PMID: 26905585 DOI: 10.1093/carcin/bgw024]
- 3 Wu BL, Xu LY, Du ZP, Liao LD, Zhang HF, Huang Q, Fang GQ, Li EM. MiRNA profile in esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of miR-143 and miR-145. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 79-88 [PMID: 21218087 DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.79]
- 4 Wang QX, Zhu YQ, Zhang H, Xiao J. Altered MiRNA expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35: 933-944 [PMID: 25633747 DOI: 10.1159/000369750]
- 5 Larrea E, Sole C, Manterola L, Goicoechea I, Armesto M, Arestin M, Caffarel MM, Araujo AM, Araiz M, Fernandez-Mercado M, Lawrie CH. New Concepts in Cancer Biomarkers: Circulating miRNAs in Liquid Biopsies. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27128908 DOI: 10.3390/ijms17050627]
- 6 Shirafkan N, Mansoori B, Mohammadi A, Shomali N, Ghasbi M, Baradaran B. MicroRNAs as novel biomarkers for colorectal cancer: New outlooks. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 1319-1330 [PMID: 29156521 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.046]
- 7 Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL, Duran-Sanchon S, Vedeld HM, Tham E, van Dalum G, Flügel G, Garcia-Barberan V, Fijneman RJ, Castells A, Vodicka P, Lind GE, Stoecklein NH, Heitzer E, Gironella M. Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Mol Aspects Med* 2019; 69: 107-122 [PMID: 31189073 DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.002]
- 8 Gomes SE, Simões AE, Pereira DM, Castro RE, Rodrigues CM, Borralho PM. miR-143 or miR-145 overexpression increases cetuximab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in human colon cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7: 9368-9387 [PMID: 26824186 DOI: 10.18632/oncotarget.7010]
- 9 Orosz E, Kiss I, Gyöngyi Z, Varjas T. Expression of Circulating miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a and miR-29a: Comparison of Colonic and Rectal Cancer. *In Vivo* 2018; 32: 1333-1337 [PMID: 30348685 DOI: 10.21873/in vivo.11383]
- 10 Hamfjord J, Stangeland AM, Hughes T, Skrede ML, Tveit KM, Ik Dahl T, Kure EH. Differential expression of miRNAs in colorectal cancer: comparison of paired tumor tissue and adjacent normal mucosa using high-throughput sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e34150 [PMID: 22529906 DOI: 10.1371/journal.pone.0034150]
- 11 Hao S, Huo S, Du Z, Yang Q, Ren M, Liu S, Liu T, Zhang G. MicroRNA-related transcription factor regulatory networks in human colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15158 [PMID: 30985693 DOI: 10.1097/MD.0000000000001518]
- 12 Moridikia A, Mirzaei H, Sahebkar A, Salimian J. MicroRNAs: Potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2018; 233: 901-913 [PMID: 28092102 DOI: 10.1002/jcp.25801]
- 13 Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, Shi D, Chen Y, Yang C, Xiang Z, Liu Q, Wei C, Xiong B. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-YAP pathway in colorectal cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 79 [PMID: 28356122 DOI: 10.1186/s13045-017-0445-8]
- 14 Qu R, Hao S, Jin X, Shi G, Yu Q, Tong X, Guo D. MicroRNA-374b reduces the proliferation and invasion of colon cancer cells by regulation of LRH-1/Wnt signaling. *Gene* 2018; 642: 354-361 [PMID: 29128635 DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.019]
- 15 Xiao G, Tang H, Wei W, Li J, Ji L, Ge J. Aberrant Expression of MicroRNA-15a and MicroRNA-16 Synergistically Associates with Tumor Progression and Prognosis in Patients with

- Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 364549 [PMID: 25435873 DOI: 10.1155/2014/364549]
- 16 Gao J, Li N, Dong Y, Li S, Xu L, Li X, Li Y, Li Z, Ng SS, Sung JJ, Shen L, Yu J. miR-34a-5p suppresses colorectal cancer metastasis and predicts recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer. *Oncogene* 2015; 34: 4142-4152 [PMID: 25362853 DOI: 10.1038/onc.2014.348]
 - 17 Mokutani Y, Uemura M, Munakata K, Okuzaki D, Haraguchi N, Takahashi H, Nishimura J, Hata T, Murata K, Takemasa I, Mizushima T, Doki Y, Mori M, Yamamoto H. Down-Regulation of microRNA-132 is Associated with Poor Prognosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 599-608 [PMID: 26868958 DOI: 10.1245/s10434-016-5133-3]
 - 18 Ma Y, Zhang P, Wang F, Zhang H, Yang J, Peng J, Liu W, Qin H. miR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1447-1453 [PMID: 22052060 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301122]
 - 19 Yu G, Tang JQ, Tian ML, Li H, Wang X, Wu T, Zhu J, Huang SJ, Wan YL. Prognostic values of the miR-17-92 cluster and its paralogs in colon cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 232-237 [PMID: 22065543 DOI: 10.1002/jso.22138]
 - 20 Weissmann-Brenner A, Kushnir M, Lithwick Yanai G, Aharonov R, Gibori H, Purim O, Kundel Y, Morgenstern S, Halperin M, Niv Y, Brenner B. Tumor microRNA-29a expression and the risk of recurrence in stage II colon cancer. *Int J Oncol* 2012; 40: 2097-2103 [PMID: 22426940 DOI: 10.3892/ijo.2012.1403]
 - 21 Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. *Oncology* 2010; 79: 313-320 [PMID: 21412018 DOI: 10.1159/000323283]
 - 22 Drusco A, Nuovo GJ, Zanesi N, Di Leva G, Pichiorri F, Volinia S, Fernandez C, Antenucci A, Costinean S, Bottoni A, Rosito IA, Liu CG, Burch A, Acunzo M, Pekarsky Y, Alder H, Ciardi A, Croce CM. MicroRNA profiles discriminate among colon cancer metastasis. *PLoS One* 2014; 9: e96670 [PMID: 24921248 DOI: 10.1371/journal.pone.0096670]
 - 23 Schee K, Lorenz S, Worren MM, Günther CC, Holden M, Hovig E, Fodstad O, Meza-Zepeda LA, Flatmark K. Deep Sequencing the MicroRNA Transcriptome in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2013; 8: e66165 [PMID: 23824282 DOI: 10.1371/journal.pone.0066165]
 - 24 Nishimura J, Handa R, Yamamoto H, Tanaka F, Shibata K, Mimori K, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Ishii H, Doki Y, Mori M. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2012; 28: 2221-2226 [PMID: 23023298 DOI: 10.3892/or.2012.2059]
 - 25 Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BD, Katkoori VR, Zhang B, Bae S, Singh KP, Grizzle WE, Manne U. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3955-3965 [PMID: 23719259 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3302]
 - 26 Kou CH, Zhou T, Han XL, Zhuang HJ, Qian HX. Downregulation of mir-23b in plasma is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4838-4844 [PMID: 28101227 DOI: 10.3892/ol.2016.5265]
 - 27 Menéndez P, Padilla D, Villarejo P, Palomino T, Nieto P, Menéndez JM, Rodríguez-Montes JA. Prognostic implications of serum microRNA-21 in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 369-373 [PMID: 23970420 DOI: 10.1002/jso.23415]
 - 28 Tsai HL, Yang IP, Huang CW, Ma CJ, Kuo CH, Lu CY, Juo SH, Wang JY. Clinical significance of microRNA-148a in patients with early relapse of stage II stage and III colorectal cancer after curative resection. *Transl Res* 2013; 162: 258-268 [PMID: 23933284 DOI: 10.1016/j.trsl.2013.07.009]
 - 29 Jinushi T, Shibayama Y, Kinoshita I, Oizumi S, Jinushi M, Aota T, Takahashi T, Horita S, Dosaka-Akita H, Iseki K. Low expression levels of microRNA-124-5p correlated with poor prognosis in colorectal cancer via targeting of SMC4. *Cancer Med* 2014; 3: 1544-1552 [PMID: 25081869 DOI: 10.1002/cam4.309]
 - 30 Sun Y, Liu Y, Cogdell D, Calin GA, Sun B, Kopetz S, Hamilton SR, Zhang W. Examining plasma microRNA markers for colorectal cancer at different stages. *Oncotarget* 2016; 7: 11434-11449 [PMID: 26863633 DOI: 10.18632/oncotarget.7196]
 - 31 Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, Zheng H, Schetter AJ, Nykter M, Harris CC, Chen K, Hamilton SR, Zhang W. Circulating plasma miR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One* 2011; 6: e17745 [PMID: 21445232 DOI: 10.1371/journal.pone.0017745]
 - 32 Yuan D, Li K, Zhu K, Yan R, Dang C. Plasma miR-183 predicts recurrence and prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 268-275 [PMID: 25629978 DOI: 10.1080/15384047.2014.1002327]
 - 33 Toiyama Y, Hur K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Serum miR-200c is a novel prognostic and metastasis-predictive biomarker in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 2014; 259: 735-743 [PMID: 23982750 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a6909d]
 - 34 Hahn S, Jackstadt R, Siemens H, Hüntten S, Hermeking H. SNAIL and miR-34a feed-forward regulation of ZNF281/ZBP99 promotes epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J* 2013; 32: 3079-3095 [PMID: 24185900 DOI: 10.1038/emboj.2013.236]
 - 35 Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer J* 2012; 18: 244-252 [PMID: 22647361 DOI: 10.1097/PPO.0b013e318258b78f]
 - 36 Yan G, Li C, Zhao Y, Yue M, Wang L. Downregulation of microRNA-629-5p in colorectal cancer and prevention of the malignant phenotype by direct targeting of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Int J Mol Med* 2019; 44: 1139-1150 [PMID: 31257454 DOI: 10.3892/ijmm.2019.4245]
 - 37 Zhang L, Li C, Cao L, Li H, Zou H, Li H, Pei H. microRNA-877 inhibits malignant progression of colorectal cancer by directly targeting MTDH and regulating the PTEN/Akt pathway. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2769-2781 [PMID: 31114332 DOI: 10.2147/CMAR.S194073]
 - 38 Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, Caggiano C, Sgromo A, Vittori L, Fiorentino M, Poggioli G, Rizzello F, Campieri M, Spisni E. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/ β -catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229: 379-389 [PMID: 22930392 DOI: 10.1002/path.4097]
 - 39 Liang Z, Li X, Liu S, Li C, Wang X, Xing J. MiR-141-3p inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting TRAF5 in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514: 699-705 [PMID: 31078266 DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.002]
 - 40 Zhuang M, Zhao S, Jiang Z, Wang S, Sun P, Quan J, Yan D, Wang X. MALAT1 sponges miR-106b-5p to promote the invasion and metastasis of colorectal cancer via SLAIN2 enhanced microtubules mobility. *EBioMedicine* 2019; 41: 286-298 [PMID: 30797712 DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.12.049]
 - 41 Muhammad S, Tang Q, Wei L, Zhang Q, Wang G, Muhammad BU, Kaur K, Kamchedalova T, Gang Z, Jiang Z, Liu Z, Wang X. miRNA-30d serves a critical function in colorectal cancer initiation, progression and invasion via directly targeting the GNA13 gene. *Exp Ther Med* 2019; 17: 260-272 [PMID: 30651791 DOI: 10.3892/etm.2018.6902]
 - 42 Valeri N, Braconi C, Gasparini P, Murgia C, Lampis A, Paulus-Hock V, Hart JR, Ueno L, Grivennikov SI, Lovat F, Paone A, Cascione L, Sumani KM, Veronese A, Fabbri M, Carasi S, Alder H, Lanza G, Gafa' R, Moyer MP, Ridgway RA, Cordero J, Nuovo GJ, Frankel WL, Rugge M, Fassan

- M, Groden J, Vogt PK, Karin M, Sansom OJ, Croce CM. MicroRNA-135b promotes cancer progression by acting as a downstream effector of oncogenic pathways in colon cancer. *Cancer Cell* 2014; 25: 469-483 [PMID: 24735923 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.006]
- 43 Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27: 2128-2136 [PMID: 17968323 DOI: 10.1038/sj.onc.1210856]
- 44 Chen E, Li Q, Wang H, Zhang P, Zhao X, Yang F, Yang J. MiR-32 promotes tumorigenesis of colorectal cancer by targeting BMP5. *Biomed Pharmacother* 2018; 106: 1046-1051 [PMID: 30119170 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.050]
- 45 Gao SJ, Chen L, Lu W, Zhang L, Wang L, Zhu HH. miR-888 functions as an oncogene and predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018; 15: 9101-9109 [PMID: 29928331 DOI: 10.3892/ol.2018.8461]
- 46 Liu N, Jiang F, Han XY, Li M, Chen WJ, Liu QC, Liao CX, Lv YF. MiRNA-155 promotes the invasion of colorectal cancer SW-480 cells through regulating the Wnt/ β -catenin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 101-109 [PMID: 29364476 DOI: 10.26355/eurev_201801_14106]
- 47 Zheng YB, Xiao K, Xiao GC, Tong SL, Ding Y, Wang QS, Li SB, Hao ZN. MicroRNA-103 promotes tumor growth and metastasis in colorectal cancer by directly targeting LATS2. *Oncol Lett* 2016; 12: 2194-2200 [PMID: 27602163 DOI: 10.3892/ol.2016.4814]
- 48 Qu A, Du L, Yang Y, Liu H, Li J, Wang L, Liu Y, Dong Z, Zhang X, Jiang X, Wang H, Li Z, Zheng G, Wang C. Hypoxia-inducible MiR-210 is an independent prognostic factor and contributes to metastasis in colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e90952 [PMID: 24632577 DOI: 10.1371/journal.pone.0090952]

编辑: 王禹乔 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位胃肠病学和肝病学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学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

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

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

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

多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析

朱艳丽, 王向明, 郑旭春

朱艳丽, 王向明, 郑旭春, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心 浙江省义乌市 322000

朱艳丽, 主管技师, 从事腹部CT临床研究.

作者贡献分布: 此课题由朱艳丽, 王向明及郑旭春设计; 研究过程由朱艳丽, 王向明及郑旭春操作完成; 数据分析由朱艳丽, 王向明及郑旭春完成; 本论文写作由朱艳丽完成.

通讯作者: 朱艳丽, 技师, 322000, 浙江省义乌市江东路699号, 浙江省义乌市中心医院腹部CT中心. zhuyanli@126.com
电话: 0579-85209634

收稿日期: 2019-07-12
修回日期: 2019-09-13
接受日期: 2019-09-30
在线出版日期: 2019-10-28

Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction

Yan-Li Zhu, Xiang-Ming Wang, Xu-Chun Zheng

Yan-Li Zhu, Xiang-Ming Wang, Xu-Chun Zheng, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yan-Li Zhu, Technician, Abdominal CT Center, Yiwu Central Hospital, No. 699, Jiangdong Road, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. zhuyanli@126.com

Received: 2019-07-12
Revised: 2019-09-13
Accepted: 2019-09-30
Published online: 2019-10-28

Abstract

BACKGROUND

Intestinal obstruction is one of the common acute

abdominal diseases. In recent years, with the continuous improvement of medical technology, multi-row spiral CT technology has been popularized, which has the advantages of simple operation, high resolution, convenience, and accuracy.

AIM

To explore the application value of multi-slice spiral CT in the selection of surgical indications for intestinal obstruction.

METHODS

The abdominal CT findings of 128 patients who were diagnosed with intestinal obstruction at our hospital from February 2017 to May 2019 were retrospectively analyzed. Signs of intestinal obstruction on abdominal CT images, such as complete obstruction, transitional zone, anterior adhesion, increased abdominal fat density, intestinal fecal sign, whirlpool sign, bird's beak sign, cable sign, and peritoneal effusion, were statistically analyzed to identify the correlation of these factors, alone or in combination, with surgical treatment.

RESULTS

Of the 128 patients included, 36 underwent surgical treatment and 92 recovered after conservative treatment. When comparing the CT signs between the two groups of patients, it was found that the degree of obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign, increased abdominal fat density, cable sign, bird's beak sign, and peritoneal effusion were statistically different between the two groups ($P < 0.05$). By Logistic regression analysis, it was found that complete intestinal obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign, and peritoneal effusion were statistically significant ($P < 0.05$); the specificity, sensitivity, negative predictive value, positive predictive

value, and OR value were all > 1.

CONCLUSION

Complete obstruction, transitional zone, anterior adhesion, intestinal fecal sign and peritoneal effusion are the objective basis for clinical surgeons to choose surgical treatment for intestinal obstruction patients.

Key Words: Multi-row spiral CT signs; Intestinal obstruction; Surgical indications; Application value

Zhu YL, Wang XM, XC Zheng. Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1285-1289
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1285.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1285>

摘要

背景

肠梗阻是临床常见急腹症之一。近年来,随着医疗技术水平的不断提高,多排螺旋CT技术得到普及,其具有操作简单、分辨率高、方便快捷、准确度高等优势。本研究旨在探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析,以期临床医生提供重要价值。

目的

探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析。

方法

回顾性分析2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例临床诊断为肠梗阻患者的腹部CT检查结果。其中36例行手术治疗,92例经过保守治疗好转。通过腹部CT图像分析肠梗阻征象,如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、腹腔脂肪密度增高、肠粪征、漩涡征、鸟嘴征、缆绳征、腹腔积液等进行统计分析,以分析各征象单因素、多因素及联合征象和手术治疗的相关性。

结果

经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗,92例经过保守治疗好转。通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象,发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。通过Logistic回归分析,发现手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义($P<0.05$);其特异度、敏感度、阴性预测值、阳性预测值,OR值均>1。

结论

完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔

积液5个征象是临床外科医生对肠梗阻患者选择手术治疗的客观依据,具有重要指导价值。

关键词: 多排螺旋CT征象; 肠梗阻; 手术适应证; 应用价值分析

核心提要: 本研究通过探讨多排螺旋CT征象,如梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等为临床外科医生选择手术治疗提供客观依据和重要价值。

朱艳丽, 王向明, 郑旭春. 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1285-1289
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1285.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1285>

0 引言

急性肠梗阻是急诊CT常见的急腹症之一。发病早期,肠梗阻症状及体征均不明显,随着梗阻程度的加重,临床症状及体征显著,出现水电解质紊乱,肠壁缺血坏死,感染,进而发生脓毒血症、休克,甚至危及生命。尽管CT能对梗阻的部位、性质及病因做出诊断,但是临床医生如何决定是否手术及选择手术时间仍是一个重要的临床问题。单追求为解除肠梗阻而进行手术治疗将增加患者病痛和经济负担,严重者出现术后新的肠道粘连和其他并发症。螺旋CT的应用对诊断肠梗阻及选择手术时机的具有重要价值^[1,2]。因此,本研究对2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的肠梗阻患者的CT资料进行回顾性分析并总结,研究CT征象对于肠梗阻手术适应证选择的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例肠梗阻患者,均经过CT检查证实。其中男80例,女48例,年龄26-68岁,平均年龄47.5岁±17.2岁。纳入标准:(1)符合肠梗阻CT诊断标准;(2)均在我院住院治疗;(3)经过医院伦理委员会批准同意者。排除标准:(1)经过CT明确诊断后放弃在我院住院治疗者;(2)未进行CT检查诊断的肠梗阻患者;(3)小肠肠管横径<2.5 cm。检查仪器采用GE Optima CT660 64排螺旋CT扫描仪。

1.2 方法 均于发病后1周内行CT扫描检查,从双侧膈顶开始扫描至耻骨联合。扫描参数:管电压120 kV,管电流220 mA,螺距1.375:1,层厚7.5 mm,层距7.5 mm,重建层厚及层间隔均为1.25 mm。所有图像存储于PACS系统工作站,所有图像均由从事腹部CT高年资医师进行诊断分析,对于诊断意见有分歧者,可请另两位高年资医师协助诊断,直至诊断结果一致。

诊断肠梗阻CT主要通过以下几方面诊断: (1)梗阻程度: 是完全性还是不全性肠梗阻; (2)有无移行带; (3)有无黏连带前位; (4)梗阻肠管周围肠系膜是否有增高脂肪密度影; (5)是否有小肠粪征; (6)是否有缆绳征; (7)是否有漩涡征; (8)是否有鸟嘴征; (9)是否有腹腔积液。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件处理数据, 计数资料以(%)表示, 肠梗阻CT征象单因素采用卡方检验, 多因素采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 128例肠梗阻患者CT征象的具体表现 经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗, 其中梗阻原因: 阑尾炎4例, 肿瘤10例, 黏连12例, 扭转4例, 粪石6例; 92例经过保守治疗好转。通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象, 发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 表1。

2.2 肠梗阻患者CT征象的多因素分析 通过Logistic回归分析发现, 手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义($P<0.05$); 均提示手术治疗的可能性, 表2。

2.3 肠梗阻患者CT多征象联合分析 研究表明, 肠梗阻患者CT联合征象对选择手术治疗具有统计学意义($P<0.05$), 表3。

3 讨论

肠梗阻是临床常见外科急腹症之一, 发病时有轻重之分, 轻者通常采用保守治疗即可, 重者就需要行手术治疗, 但是如何选择手术时机对临床外科医生是个重要难题。尽管X线是临床诊断肠梗阻的首选检查方法, 具有价廉、方便、辐射剂量小及快速诊断等优点, 但是不能清晰显示肠梗阻病变情况及周围软组织情况。而腹部CT却能弥补X线检查的不足, 其扫描速度快, 分辨率高等优点能清晰显示肠梗阻病变情况及周围软组织病变, 使临床医生通过梗阻征象来制定治疗方案^[3,4]。

本研究通过对128例肠梗阻患者的腹部CT征象进行了总结分析, 研究表明, 梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征及腹腔积液5个征象是肠梗阻患者需要进行手术治疗的独立预测因素, 能尽早帮助临床外科医生做出病情评估和制定治疗方案。有研究表明^[5,6], 15%-40%完全性小肠梗阻随着病情的加重将最终演变成绞窄性肠梗阻。本研究通过多因素回归分析发现完全性肠梗阻患者需要手术治疗的特异度达88.93%, 可见手术治疗是完全性肠梗阻患者的重要治疗方法。而且, 完全性肠梗阻征象与其他征象联合诊断更有手术意义, 如联合黏连带前位征象、肠粪征征象。移行带是诊断肠梗阻的

主要依据, 能明确梗阻部位, 本研究中移行带特异性为87.56%, OR值为10.782, 能直接佐证手术治疗。有学者研究表明^[7,8], 黏连带后位常提示有肠扭转的可能, 而黏连带前位征象通常多采取保守治疗, 在一定程度上, 黏连带前位常会引起机械性肠梗阻, 在本研究中, 黏连带前位征象特异性为78.93%, 具有统计学意义($P<0.05$)。所以对决定采取手术治疗具有重要意义和价值。肠粪征是发生在梗阻近侧扩张的小肠内较多的征象, 是肠梗阻的常见病因^[9,10]。本研究结果显示小肠粪征的特异度77.65%, 尽管较其他几个征象特异性稍低, 但仍提示可采取手术治疗。有学者研究表明^[11-13], 慢性发展的梗阻病程中常出现小肠粪征, 肠梗阻时会分泌多种活性物质, 可能会加重完全性肠梗阻^[14]。腹腔积液在本研究中差异有统计学意义($P<0.05$), 也是肠梗阻手术切除治疗的征象之一。

为进一步提供精准手术治疗指征, 本研究对肠梗阻腹部CT联合征象进行分析, 发现完全性梗阻+黏连带前位, 完全性梗阻+肠粪征, 移行带+肠粪征, 黏连带前位+腹水, 肠粪征+腹水, 完全性梗阻+黏连带前位+肠粪征, 移行带+黏连带前位+腹水, 移行带+肠粪征+腹水, 黏连带前位+肠粪征+腹水等征象组合可建议手术治疗。

本研究存在以下不足之处: (1)腹部CT征象可能存在偏倚, 与操作者有一定关系; (2)考虑到住院患者经费问题和临床实际问题, 所有患者CT征象资料均为腹部平扫, 缺少腹部增强CT进一步观察肠梗阻患者肠壁厚度, 不能准确评估梗阻后肠壁缺血程度; (3)本研究为单中心研究, 存在地域性统计偏倚, 建议今后可多中心研究, 以期能为肠梗阻手术患者提供更精准的腹部CT征象; (4)纳入研究对象的临床资料存在偏倚, 比如肿瘤性肠梗阻, 可能与国外学者研究存在差异。

综上所述, 腹部CT征象能为肠梗阻患者是否需要手术治疗提供客观依据, 如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象高度提示手术治疗的可能性, 对临床外科医师制定治疗方案具有重要价值。

文章亮点

实验背景

肠梗阻是临床常见急腹症之一。近年来, 随着医疗技术水平的不断提高, 多排螺旋CT技术得到普及, 其具有操作简单、分辨率高、方便快捷、准确度高等优势。本研究旨在探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析, 以期能为临床医生提供重要价值。

实验动机

通过多排螺旋CT征象为临床医生评价是否肠梗阻患者选择手术治疗提供重要依据。

表 1 128例肠梗阻患者CT征象的单因素方差分析

CT征象		保守治疗(<i>n</i> = 92)	手术(<i>n</i> = 36)	<i>P</i> 值
梗阻程度	完全性	30	29	0.000
	不全性	62	7	
移行带	有	14	24	0.000
	无	78	12	
黏连带前位	有	12	13	0.000
	无	80	23	
脂肪密度影	有	72	35	0.000
	无	20	1	
肠粪征	有	25	15	0.002
	无	67	21	
缆绳征	有	6	8	0.000
	无	86	28	
漩涡征	有	8	6	0.026
	无	84	30	
鸟嘴征	有	7	8	0.001
	无	85	28	
腹腔积液	有	15	20	0.000
	无	77	16	

表 2 小肠梗阻CT征象多因素分析结果

CT征象	敏感度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	<i>P</i> 值	OR	95%CI
完全性肠梗阻	48.53	88.93	96.78	23.94	0.033	7.346	4.342–17.476
移行带	62.46	87.56	95.46	38.67	0.000	10.782	5.231–20.268
粘连带前位	52.03	78.93	84.15	40.62	0.023	2.983	1.653–7.034
肠粪征	38.95	77.65	86.72	24.59	0.002	1.892	1.023–3.563
腹腔积液	56.83	84.51	92.03	36.84	0.000	6.572	3.654–13.028

表 3 肠梗阻患者CT多征象联合分析

联合征象	<i>P</i> 值	联合征象	<i>P</i> 值
完全性梗阻+黏连带前位	0.0012	完全性梗阻+黏连带前位+肠粪征	0.001
完全性梗阻+肠粪征	0.002	移行带+黏连带前位+腹水	0.000
移行带+肠粪征	0.015	移行带+肠粪征+腹水	0.002
黏连带前位+腹水	0.002	黏连带前位+肠粪征+腹水	0.015
肠粪征+腹水	0.003		

实验目标

探讨多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析。

实验方法

回顾性分析2017-02/2019-05在浙江省义乌市中心医院收治的128例临床诊断为肠梗阻患者的腹部CT检查结果。其中36例行手术治疗，92例经过保守治疗好转。通

过腹部CT图像分析肠梗阻征象，如完全性梗阻、移行带、黏连带前位、腹腔脂肪密度增高、肠粪征、漩涡征、鸟嘴征、缆绳征、腹腔积液等进行统计分析，以分析各征象单因素、多因素及联合征象和手术治疗的相关性。

实验结果

经收集资料后发现128例患者有36例行手术治疗，92例

经过保守治疗好转. 通过分析手术患者和保守治疗患者的CT征象, 发现在梗阻程度、移行带、黏连带前位、肠粪征、肠系膜脂肪线模糊、缆绳征、鸟嘴征、腹腔积液等方面比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$). 通过Logistic回归分析, 发现手术治疗患者完全性肠梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象具有统计学意义($P<0.05$); 其特异度、敏感度、阴性预测值、阳性预测值, OR值均 >1 .

实验结论

完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象是临床外科医生对肠梗阻患者选择手术治疗的客观依据, 具有重要指导价值.

展望前景

临床医生可通过完全性梗阻、移行带、黏连带前位、肠粪征、腹腔积液5个征象选择对肠梗阻患者进行手术治疗.

4 参考文献

- 1 张静, 朱树龙, 陈婷婷. 多排螺旋CT对急性肠梗阻诊断的临床价值分析. 医学影像学杂志 2017; 27: 967-969
- 2 Di Saverio S, Coccolini F, Galati M, Smerieri N, Biffi WL, Ansaloni L, Tugnoli G, Velmahos GC, Sartelli M, Bendinelli C, Fraga GP, Kelly MD, Moore FA, Mandalà V, Mandalà S, Masetti M, Jovine E, Pinna AD, Peitzman AB, Leppaniemi A, Sugarbaker PH, Goor HV, Moore EE, Jeekel J, Catena F. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg* 2013; 8: 42 [PMID: 24112637 DOI: 10.1186/1749-7922-8-42]
- 3 王婧, 强永乾. 肠梗阻手术指征的多排螺旋CT征象. 中华消化病与影像杂志(电子版) 2018; 8: 102-106 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2018.03.002]
- 4 Hernandez MC, Haddad NN, Cullinane DC, Yeh DD, Wydo S, Inaba K, Duane TM, Pakula A, Skinner R, Rodriguez CJ, Dunn J, Sams VG, Zielinski MD, Choudhry A, Turay D, Yune JM, Watras J, Widom KA, Cull J, Toshlog EA, Graybill JC; EAST SBO Workgroup. The American Association for the Surgery of

- Trauma Severity Grade is valid and generalizable in adhesive small bowel obstruction. *J Trauma Acute Care Surg* 2018; 84: 372-378 [PMID: 29117026 DOI: 10.1097/TA.0000000000001736]
- 5 Chang WC, Ko KH, Lin CS, Hsu HH, Tsai SH, Fan HL, Tung HJ, Huang GS, Chen RC. Features on MDCT that predict surgery in patients with adhesive-related small bowel obstruction. *PLoS One* 2014; 9: e89804 [PMID: 24587047 DOI: 10.1371/journal.pone.0089804]
- 6 Millet I, Ruyer A, Alili C, Curros Doyon F, Molinari N, Pages E, Zins M, Taourel P. Adhesive small-bowel obstruction: value of CT in identifying findings associated with the effectiveness of nonsurgical treatment. *Radiology* 2014; 273: 425-432 [PMID: 24991990 DOI: 10.1148/radiol.14132872]
- 7 Geffroy Y, Boulay-Coletta I, Jullès MC, Nakache S, Taourel P, Zins M. Increased unenhanced bowel-wall attenuation at multidetector CT is highly specific of ischemia complicating small-bowel obstruction. *Radiology* 2014; 270: 159-167 [PMID: 24029649 DOI: 10.1148/radiol.13122654]
- 8 Deshmukh SD, Shin DS, Willmann JK, Rosenberg J, Shin L, Jeffrey RB. Non-emergency small bowel obstruction: assessment of CT findings that predict need for surgery. *Eur Radiol* 2011; 21: 982-986 [PMID: 20963444 DOI: 10.1007/s00330-010-1983-4]
- 9 章雪华. 多排螺旋CT在小肠梗阻诊断中的价值分析. 影像研究与医学应用 2018; 207-208 [DOI: 10.3969/j.issn.2096-3807.2018.17.141]
- 10 翁海仁, 鲍青文. 探讨急性肠梗阻应用64排螺旋CT诊断的价值. 医药前沿 2017; 7: 136-137 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2017.32.113]
- 11 甘雄辉, 黄民顺, 刘铁军. 多层螺旋CT在诊断肠梗阻中的临床应用. 海南医学 2018; 29: 81-84. [doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2018.16.021]
- 12 Maier IL, Leyhe JR, Tsogkas I, Behme D, Schregel K, Knauth M, Schnieder M, Liman J, Psychogios MN. Diagnosing Early Ischemic Changes with the Latest-Generation Flat Detector CT: A Comparative Study with Multidetector CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 881-886 [PMID: 29567653 DOI: 10.3174/ajnr.A5595]
- 13 Leyhe JR, Tsogkas I, Hesse AC, Behme D, Schregel K, Papageorgiou I, Liman J, Knauth M, Psychogios MN. Latest generation of flat detector CT as a peri-interventional diagnostic tool: a comparative study with multidetector CT. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1253-1257 [PMID: 27998955 DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012866]
- 14 Yang PF, Rabinowitz DP, Wong SW, Khan MA, Gandy RC. Comparative Validation of Abdominal CT Models that Predict Need for Surgery in Adhesion-Related Small-Bowel Obstruction. *World J Surg* 2017; 41: 940-947 [PMID: 27822726 DOI: 10.1007/s00268-016-3796-3]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析

邵学诚

邵学诚, 浙江省东阳市妇幼保健医院麻醉科 浙江省东阳市 322100

作者贡献分布: 此课题由邵学诚设计; 研究过程由邵学诚操作完成; 数据分析由邵学诚完成; 本论文写作由邵学诚完成。

通讯作者: 邵学诚, 副主任医师, 322100, 浙江省东阳市晨光名都A2-1902, 东阳市妇幼保健医院麻醉科. shaoxuechengsx@126.com
电话: 0579-86098870

收稿日期: 2019-08-06

修回日期: 2019-09-24

接受日期: 2019-09-30

在线出版日期: 2019-10-28

Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery

Xue-Cheng Shao

Xue-Cheng Shao, Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital of Dongyang, Zhejiang Province, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Cheng Shao, Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health Hospital of Dongyang, Chengguang Mingdu A2-1902, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China. shaoxuechengsx@126.com

Received: 2019-08-06

Revised: 2019-09-24

Accepted: 2019-09-30

Published online: 2019-10-28

Abstract

BACKGROUND

Due to the advantages of minimal invasion, quick recovery, and fewer complications, laparoscopic

technique has been widely used in clinical practice, especially in gynecological surgery. Opioid analgesics are commonly used for postoperative analgesia. However, despite good effects, opioid analgesics can result in sleep disorder and neuroendocrine and cardiovascular complications. Therefore, it is essential to find analgesics with good analgesia effects and few side effects.

AIM

To observe the effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery.

METHODS

From June 2017 to June 2019, 60 patients who underwent gynecological laparoscopic surgery at our hospital were selected and randomly divided into either a control group or an observation group, with 30 cases in each group. Anesthesia induction was adopted in both groups of patients, and a vein analgesia pump was applied 30 min before the completion of surgery. Both groups were given sufentanil 2.0 µg/kg, and the observation group was additionally given dexmedetomidine 200 µg/kg. The pain degree, sedation degree, sufentanil cumulative consumption, subjective score of sleep quality, average daily sleep time, sleep problem index (SPI), and postoperative incidence of nausea and vomiting in the two groups were compared.

RESULTS

Compared with the control group, postoperative vision algetic standard scores at different time points significantly decreased ($P < 0.05$), Ramsay sedation scale scores increased significantly ($P < 0.05$), and sufentanil cumulative consumption decreased significantly ($P < 0.05$); postoperative subjective sleep quality scores on the first and second nights as well as average daily sleep

time in the first week after surgery significantly increased ($P < 0.05$), and SPI significantly decreased ($P < 0.05$); and the incidence of nausea and vomiting at different postoperative points was significantly reduced ($P < 0.05$) in the observation group.

CONCLUSION

Dexmedetomidine and sufentanil can improve the analgesic effect after gynecological laparoscopic surgery, significantly improve the sleep quality of patients and reduce the incidence of adverse reactions of nausea and vomiting, which is conducive to the rapid recovery of patients.

Key Words: Dexmedetomidine; Sufentanil; Gynaecology; Laparoscope; Postoperative analgesia; Sleep quality; Nausea and vomiting

Shao XC. Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1290-1294

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1290.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1290>

摘要

背景

近年来具有微创、术后恢复快, 并发症少等优点的腹腔镜技术在临床广泛应用, 尤其在妇科手术中, 术后留有瘢痕小, 不影响身体美观。既往腹腔镜术后镇痛常用阿片类药物镇痛, 虽然效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症。因此, 寻找镇痛效果好, 副作用小的药物是医务人员当务之急关注的重要问题。

目的

观察右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析。

方法

选取2017-06/2019-06在东阳市妇幼保健院收住需行妇科腹腔镜手术的患者60例为研究对象, 根据住院时间编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。2组患者均采用麻醉诱导, 然后手术完毕前30 min连接静脉镇痛泵。对照组给予舒芬太尼2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}+0.9\%$ 生理盐水稀释至100 mL, 观察组在对照组基础上加右美托咪定200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 稀释至100 mL。观察2组患者术后不同时点疼痛程度、镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间、睡眠障碍指数(sleep problem index, SPI)及术后恶心呕吐发生率。

结果

与对照组比较, 观察组患者术后不同时点疼痛评

分明显降低($P < 0.05$), 拉姆齐镇静评分明显升高($P < 0.05$), 舒芬太尼累积消耗量明显减少($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组患者术后第1夜、第2夜主观睡眠质量评分明显增加($P < 0.05$), 且术后1 wk平均每日睡眠时间明显增加($P < 0.05$), SPI明显减小($P < 0.05$)。与对照组比较, 观察组患者术后不同时点恶心呕吐发生率显著降低($P < 0.05$)。

结论

右美托咪定合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率, 有利于促进患者快速康复。

关键词: 右美托咪定; 舒芬太尼; 妇科; 腹腔镜; 术后镇痛患者; 睡眠质量; 恶心呕吐

核心提要: 右美托咪定具有较强的镇静、镇痛效果, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态, 但在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道。

邵学诚. 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1290-1294

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1290.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1290>

0 引言

近年来腹腔镜技术已经在临床广泛应用, 其具有微创、术后恢复快, 并发症少等优点在妇科手术中备受妇女喜爱, 术后留有瘢痕小, 不影响身体美观。腹腔镜术后镇痛常用药物有阿片类药物、舒芬太尼、右美托咪定等。阿片类药物镇痛效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症^[1,2]。而右美托咪定具有较强的镇静、镇痛效果, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态^[3]。国外学者研究报道^[4], 右美托咪定能改善改善重症患者机械通气时睡眠质量, 但在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道。为进一步为临床医务工作者提供可靠临床资料和数据, 本研究采用右美托咪定合舒芬太尼用于妇科腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析, 效果满意。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2017-06/2019-06在东阳市妇幼保健院收住需行妇科腹腔镜手术的患者60例为研究对象, 根据住院时间编号, 采用随机数字表随机分为对照组和观察组各30例。对照组年龄43-54岁, 平均49.2岁 \pm 7.3岁; 其中美国麻醉医师协会(american standards association, ASA)

分级 I 级 16 例, II 级 14 例; 身体质量指数(body mass index, BMI) $19-26 \text{ kg/m}^2$, 平均 $22.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$. 观察组年龄 42-57 岁, 平均 $50.3 \text{ 岁} \pm 7.5 \text{ 岁}$; 其中 ASA I 级 16 例, II 级 14 例; BMI $19-26 \text{ kg/m}^2$, 平均 $22.3 \text{ kg/m}^2 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$. 2 组患儿性别、年龄、体重等资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性. 纳入标准: 均需在腹腔镜下行附件、或子宫肌瘤切除术或全子宫切除术者; 均经过患者知情同意; 均经过医院伦理委员会批准同意者. 排除标准: 右美托咪定或舒芬太尼过敏者; 长期或滥用阿片类等镇静、镇痛药物者; 服用 β 受体阻滞剂或抗抑郁药物者; 有精神病史者; 严重心肾疾病者. 本研究经绍兴市妇幼保健院伦理委员会审批通过, 患者及其家属均签署书面同意书.

1.2 方法

1.2.1 麻醉诱导方法: 静脉注射舒芬太尼 $0.6 \mu\text{g/kg}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg 行麻醉诱导后, 气管内插管进行机械通气, 维持 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 在 $35-40 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$). 术中以维持用瑞芬 $8-10 \mu\text{g/kg}$, 异丙酚 $6-8 \text{ mg/kg}$ 维持 BIS 于 50 ± 5 . 手术结束后让患者进行自主呼吸、完全清醒后拔除气管导管.

1.2.2 术后镇痛: 手术完毕前 30 min 连接静脉镇痛泵. 对照组给予舒芬太尼 $2.0 \mu\text{g/kg} + 0.9\%$ 生理盐水稀释至 100 mL , 观察组在对照组基础上加右美托咪定(江苏恒瑞医药有限责任公司生产, 国药准字: H20090248) $200 \mu\text{g/kg}$ 稀释至 100 mL . 静脉镇痛泵自控输注速率为 2 mL/h , 自控剂量为 0.5 mL/次 , 锁定时间 15 min.

1.2.3 观察指标: 观察 2 组患者术后不同时间疼痛程度、镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间, 睡眠障碍指数(sleep problem index, SPI)及术后恶心呕吐发生率. (1)疼痛程度采用不同时间疼痛评分(vision algetic standard, VAS)^[5], 镇静程度采用拉姆齐镇静评分(ramsay sedation scale, RSS)量表评估^[6]; (2)睡眠质量评分以 0 分为极差睡眠, 10 分为优质睡眠, 让患者主观评定睡眠质量, 详细记录, 然后累及求和, 加权求平均. 患者 1 wk 睡眠综合情况采用 MOS 睡眠质量量表评估, 并计算 SPI, SPI 分值越高睡眠质量越差^[7]; (3)术后恶心呕吐发生率要求提前制作好时点表, 并详细记录不同时间患者发生情况.

统计学处理 采用 SPSS 23.0 处理数据. 计数资料以 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 组内比较采用重复测量的方差分析, 组间比较采用成组 t 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组患者不同时间 VAS、RSS 评分及舒芬太尼累

积消耗量的比较 与对照组比较, 观察组患者术后不同时间 VAS 评分明显降低($P < 0.05$), RSS 评分明显升高($P < 0.05$), 舒芬太尼累积消耗量明显减少($P < 0.05$)(表 1).

2.2 2 组患者睡眠质量的比较 与对照组比较, 观察组患者术后第 1 夜、第 2 夜主观睡眠质量评分明显增加($P < 0.05$), 且术后 1 wk 平均每日睡眠时间明显增加($P < 0.05$), SPI 明显减小($P < 0.05$)(表 2).

2.3 2 组患者术后恶心呕吐发生率比较 与对照组比较, 观察组患者术后不同时间恶心呕吐发生率显著降低($P < 0.05$)(表 3).

3 讨论

任何手术都会给身体带来不同程度的疼痛伤害, 包括生理和心理伤害, 腹腔镜手术也不例外, 术后疼痛刺激会影响患者睡眠质量和发生恶心呕吐等不良反应. 有学者研究表明^[8,9], 术后患者容易出现睡眠紊乱、睡眠剥夺, 进一步导致神经内分泌系统功能紊乱, 出现多种并发症, 严重者将增加围手术期死亡率. 同时, 多种并发症的出现也会加重患者术后心理负担, 影响睡眠质量, 二者相互影响. 因此, 提高腹腔镜术后镇痛效果和睡眠质量, 降低并发症尤为重要.

术后理想的镇痛方法主要是通过阻断对中枢神经的刺激性伤害传导. 有学者研究表明^[10,11], 右美托咪定具有良好的镇静、镇痛效果, 能抑制交感神经活动, 产生类似于自然睡眠的非快速动眼睡眠时相, 不仅能减少麻醉药物剂量的使用, 还可降低恶心、呕吐等并发症的出现, 在一定程度上减轻患者心理应激反应^[12]. 右美托咪定镇痛的主要作用机理是通过大脑蓝斑核调节中枢神经系统觉醒作用, 同时也是 α_2 受体激动剂发挥镇静作用的重要场所^[13], 因此在临床上得到广泛应用. 本研究采用右美托咪定复合舒芬太尼药物联合应用于术后镇痛, 能明显减轻患者术后疼痛程度($P < 0.05$), 提高 RSS 评分($P < 0.05$), 减少舒芬太尼累积消耗量($P < 0.05$).

腹腔镜术后患者由于负面心理的影响, 会导致患者睡眠时间缩短, 睡眠质量下降, 严重者出现睡眠节律紊乱, 这与患者术后疼痛和炎症变化有很大关系^[14,15]. 因此减轻术后患者疼痛也相应能改善患者睡眠时间. 本研究结果表明, 观察组患者术后第 1 夜、第 2 夜主观睡眠质量评分明显增加($P < 0.05$), 且术后 1 wk 平均每日睡眠时间明显增加($P < 0.05$), SPI 明显减小($P < 0.05$). 而且二者联合应用镇痛、镇静效果较好, 能降低患者恶心呕吐并发症($P < 0.05$).

本研究为单中心研究, 对研究结果有一定的局限性, 在研究过程中, 尽可能排除影响研究结果的混杂因素, 如环境、噪声等, 但受医疗、护理等方面的影响, 尚不能完全排除这些因素. 另外本研究选取的患者身体状

表 1 2组患者VAS、RSS评分及舒芬太尼累积消耗量比较($n = 30$, mean \pm SD)

	组别	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
VAS评分	对照组	3.94 \pm 0.42	4.32 \pm 0.64	3.36 \pm 0.43	2.76 \pm 0.52
	观察组	2.83 \pm 0.55 ^a	2.51 \pm 0.52 ^a	2.12 \pm 0.36 ^a	1.43 \pm 0.46
RSS评分	对照组	0.86 \pm 0.27	3.97 \pm 0.32	0.98 \pm 0.32	1.16 \pm 0.34
	观察组	1.28 \pm 0.32 ^a	1.46 \pm 0.34 ^a	1.54 \pm 0.27 ^a	1.38 \pm 0.31 ^a
舒芬太尼累积消耗量(μ g)	对照组	12.93 \pm 2.56	25.86 \pm 3.42	49.26 \pm 3.46	91.68 \pm 3.89
	观察组	9.35 \pm 2.47 ^a	16.54 \pm 2.76 ^a	37.19 \pm 2.95 ^a	68.54 \pm 2.67 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组相比. VAS: 不同时间疼痛评分; RSS: 拉姆齐镇静评分.表 2 2组患者睡眠质量的比较($n = 30$, mean \pm SD, h)

组别	术前1夜	术后第1夜	术后第2夜	平均每日睡眠时间		睡眠障碍指数	
				术前1 wk	术后1 wk	术前1 wk	术后1 wk
对照组	8.6 \pm 0.7	3.9 \pm 1.5	5.0 \pm 1.8	6.3 \pm 1.4	5.1 \pm 1.5	29.6 \pm 8.2	36.8 \pm 5.6
观察组	8.4 \pm 0.6 ^a	6.3 \pm 1.2 ^a	7.2 \pm 1.4 ^a	6.0 \pm 1.2	5.9 \pm 1.3 ^a	29.9 \pm 7.9	27.4 \pm 4.9 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组相比.表 3 2组患者术后恶心呕吐发生率比较($n = 30$, n (%))

组别	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组	12 (40.0)	10 (33.33)	5 (16.67)	3 (10.0)
观察组	8 (26.67) ^a	5 (16.67) ^a	2 (6.67) ^a	1 (3.33) ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组相比.

况均较好, 排除60岁以上老年患者参与本研究, 可能存在一定统计偏倚, 但在今后的研究中将进一步多层次、多方位研究, 从而为临床医生提供重要依据. 总之, 右美托咪定合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率, 有利于促进患者快速康复.

文章亮点

实验背景

妇科腹腔镜术后镇痛常用阿片类药物镇痛, 虽然效果好, 但容易导致睡眠紊乱, 诱发神经内分泌系统和心脑血管系统的并发症, 严重影响患者身心健康. 右美托咪定镇静、镇痛效果好, 可诱导与正常生理睡眠S2期状态相似的镇静催眠作用, 使患者呈非快动眼睡眠状态. 目前在妇科腹腔镜术后镇痛患者的睡眠质量影响鲜有报道.

实验动机

旨在探讨右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛

患者睡眠质量及恶心呕吐, 以为麻醉科手术用药提供重要依据.

实验目标

观察右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛效果, 以及对患者睡眠质量及恶心呕吐的影响作用.

实验方法

采用病例观察研究对妇科腹腔镜手术患者随机分为对照组和观察组. 2组患者均采用麻醉诱导, 观察组在麻醉诱导基础上加右美托咪定200 μ g/kg稀释至100 mL. 观察2组患者术后不同时间疼痛程度, 镇静程度、舒芬太尼累积消耗量和睡眠质量主观评分、平均每日睡眠时间, 睡眠障碍指数及术后恶心呕吐发生率.

实验结果

采用右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后能减轻观察组患者术后不同时间疼痛评分($P < 0.05$), 升高拉姆齐镇静评分评分($P < 0.05$), 减少舒芬太尼累积消耗量

($P<0.05$). 改善患者术后第1夜、第2夜主观睡眠质量评分($P<0.05$)和增加患者平均每日睡眠时间($P<0.05$), 减小SPI($P<0.05$). 术后不同时间恶心呕吐发生率显著降低($P<0.05$).

实验结论

右美托咪定复合舒芬太尼能提高妇科腹腔镜术后镇痛效果, 明显改善患者睡眠质量和降低恶心呕吐不良反应发生率.

展望前景

右美托咪定复合舒芬太尼值得临床推广应用.

4 参考文献

- 郭云观, 冯艺. 亦敌亦友——术后阿片类药物镇痛研究进展. 中国疼痛医学杂志 2017; 23: 721-726 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2017.10.001]
- 卢帆, 黄鹤, 田杰. 阿片类药物静脉应用及多模式镇痛下的癌痛治疗. 中国肿瘤临床 2018; 45: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.05.339]
- 徐卫团, 喻文立. 右美托咪定的临床应用进展. 医学综述 2017; 23: 1830-1834 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.09.034]
- Lu W, Fu Q, Luo X, Fu S, Hu K. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7081 [PMID: 28591048 DOI: 10.1097/MD.00000000000007081]
- 徐德芬. 右美托咪定对妇科患者腹腔镜术后镇痛效果的研究. 川北医学院学报 2017; 6: 907-910 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2017.06.029]
- 张焕焕, 李阳, 滕秀飞, 杨延超, 万玉晓, 万静洁, 朱俊超. 右美

- 托咪定复合舒芬太尼用于妇科腹腔镜手术患者术后镇痛的效果观察. 中国医科大学学报 2016; 45: 333-336 [DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.04.011]
- 陈惠萍, 王琦, 许燕玉, 汪冬吟, 甘惠贞. 普瑞巴林对癌性神经病理性疼痛患者睡眠和抑郁的疗效. 中国临床保健杂志 2017; 20: 682-685 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2017.06.016]
- Murata Y, Oka A, Iseki A, Mori M, Ohe K, Mine K, Enjoji M. Prolonged sleep deprivation decreases cell proliferation and immature newborn neurons in both dorsal and ventral hippocampus of male rats. *Neurosci Res* 2018; 131: 45-51 [PMID: 28865754 DOI: 10.1016/j.neures.2017.08.008]
- Qureshi MF, Jha SK. Short-Term Total Sleep-Deprivation Impairs Contextual Fear Memory, and Contextual Fear-Conditioning Reduces REM Sleep in Moderately Anxious Swiss Mice. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 239 [PMID: 29238297 DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00239]
- 史成梅, 徐懋, 孟灵梅, 刘小靖. 小剂量右美托咪定在无痛胃肠镜检查中的应用: 前瞻性随机对照研究. 中国微创外科杂志 2017; 17: 117-119 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2017.02.006]
- 陈静, 姜雅各, 潘嗣宁, 谢玉波. 右美托咪定与地佐辛对瑞芬太尼痛觉过敏影响的比较. 广东医学 2017; 38: 1270-1273 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.08.037]
- 张阿曼, 裴晓娟, 张鸿, 欧理. 右美托咪定对行腹腔镜手术妇科疾病患者术后VAS评分影响及安全性研究. 陕西医学杂志 2018; 47: 87-89 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2018.01.029]
- 唐润栋, 徐晓林, 姜彦, 刘英志, 陈作雷. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对经腹子宫切除术患者睡眠质量的影响. 临床麻醉学杂志 2017; 33: 222-225 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.03.003]
- 房君, 王瑞春, 郑晋伟. 右美托咪定对老年患者全髋关节置换术后早期睡眠质量的影响. 中国现代医生 2018; 56: 93-96
- 王俊, 蒋宗明, 郑君刚, 曹刚, 黄长顺, 卢子会, 季一勤. 右美托咪定复合盐酸羟考酮术后镇痛对胃肠肿瘤病人睡眠质量的影响. 中国临床药理学与治疗学 2018; 23: 165-169 [DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2018.02.009]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

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

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性文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展和, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

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

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

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

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

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

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-223-8242

Fax: +1-925-223-8243

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

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

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

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

传真: 010-8538-1893

E-mail: 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 $^aP<0.05$ 或 $^bP<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则用 $^cP<0.05$ 和 $^dP<0.01$; 第3套为 $^eP<0.05$ 和 $^fP<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01, t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

