

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 11 月 8 日 第 27 卷 第 21 期 (Volume 27 Number 21)



21 / 2019

ISSN 1009-3079



《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

1295 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

基础研究

1304 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

临床研究

1313 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

1320 LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

文献综述

1326 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

1330 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

研究快报

1339 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

1344 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

消 息

- 1303 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1319 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1343 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 1348 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

吴德全, 教授, 主任医师, 博导. 哈尔滨医科大学附属二院肝脏外科主任, 普通外科主任, 外科教研室主任, 省级重点学科带头人, 省级领军人才梯队带头人, 国家重点(培育)学科带头人, 国家临床重点专科建设项目带头人. 先后赴比利时和美国留学及研修. 先后任黑龙江省医学会普通外科分会主委、名誉主委, 省外科医师分会主委, 中华医学会外科学分会委员及手术学组委员, 中国外科医师分会委员及胆道外科医师委员会副主委, 《中华外科杂志》等10余种核心期刊编委. 从医三十余年, 专注于普外科临床与基础研究, 主持完成黑龙江省首例胰肾联合移植术及国际首例甲状腺甲状旁腺胸腺联合移植术. 黑龙江省首批龙江名医.

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 李香; 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 2019-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

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

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

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

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

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

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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

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 21 Nov 8, 2019

EDITORIAL

1295 Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

Li W, Yuan F, Wang LY

BASIC RESEARCH

1304 Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML

CLINICAL RESEARCH

1313 Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S

1320 Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

Zhang XH, Li JY, Gao JS

REVIEW

1326 Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

Gao J, Gao P

1330 Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

Chen C, Yang Z, Huang ZS

RAPID COMMUNICATION

1339 Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

Sheng XF

1344 Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

Zhang XP

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, WU De-Quan, Professor, Chief Surgen, Tutor of Ph.D, Department of General Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University. No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Haerbin 150086, Heilongjiang Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 8, 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.

药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

厉文, 袁芳, 王来友, 广东药科大学药学院 广东省广州市 510006

厉文, 在读硕士研究生, 研究方向为药物性胆汁淤积发生机制.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目, No. 81673689.

作者贡献分布: 厉文根据导师的指导完成论文的初稿与综述; 袁芳进行了修改补充; 王来友进行了最后的审校与完善.

通讯作者: 王来友, 教授, 510006, 广东省广州市大学城外环东路280号, 广东药科大学药学院. wanglaiyou@gdpu.edu.cn
电话: 020-39352123

收稿日期: 2019-04-29

修回日期: 2019-05-29

接受日期: 2019-08-02

在线出版日期: 2019-11-08

Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang

Wen Li, Fang Yuan, Lai-You Wang, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation Project, No. 81673689.

Corresponding author: Lai-You Wang, Professor, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, 280 East Huandong Road, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Received: 2019-04-29

Revised: 2019-05-29

Accepted: 2019-08-02

Published online: 2019-11-08

Abstract

Drug-induced cholestasis (DIC) refers to the accumulation of bile acid in the liver or systemic circulation due to the

obstruction of intrahepatic and extrahepatic bile flow caused by various prescription or non-prescription chemicals, biological agents, traditional Chinese medicines, natural drugs, and their metabolites. In recent years, the incidence of DIC, a common manifestation of drug-induced liver injury (DILI), has been increasing with the aging of the population, the increase of the variety of clinical medications, and the more common use of combined drugs. Therefore, DIC has attracted wide attention from medical professionals, including clinical pharmacists. Hepatic injury induced by DIC is a complex process, which is triggered by two types of biological reactions: the deteriorative response, caused by bile acid accumulation, and the adaptive response aiming at removing the accumulated bile acids. Current studies have shown that several factors can trigger DIC, including changes of functions or microstructures of membrane transporters, hepatocytes, and bile ducts. There is still a lack of specific effective treatment for DIC. Timely withdrawal of suspected liver-injuring drugs is the most important strategy for DIC, and appropriate drugs should be then chosen to relieve the condition based on the clinical type of DIC and symptoms such as itching. For very few patients with severe liver failure, liver transplantation should be considered to save their lives. As such, in-depth knowledge of the mechanism of DIC can help to optimize the prediction and pharmacovigilance model of DILI *in vivo* during drug development and afterwards marketing, and promote the improvement of prevention and treatment strategies and the development of related interventions. This article reviews the progress in the understanding of the pathogenesis, prevention, and treatment of DIC, with an aim to provide reference for further studies.

Key Words: Drug-induced cholestasis; Pathological mechanism; Prevention and treatment

Li W, Yuan F, Wang LY. Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1295-1303
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

摘要

药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是指由各类处方或非处方的化学药物, 生物制剂, 传统中药, 天然药及其代谢产物等所引发的胆汁分泌或排泄障碍而导致胆酸在肝组织或循环系统内的蓄积。近年来, 随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 作为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)常见表现形式的DIC的发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注。DIC所致的肝损伤是一个复杂的过程, 主要被两类生物反应所触发: 胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应。DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变。DIC目前仍然缺乏特效的治疗方法, 发现可疑导致DIC药物时, 及时停用, 根据DIC的临床症状选用合适的药物缓解, 极少数进展至肝衰竭的重症患者者可考虑肝移植以挽救生命。对DIC发生机制的准确理解有助于新药开发与上市后体内DILI预测与预警模型的优化, 推动防治方案的完善与相关干预药物的研发。本文综述DIC的病理发生机制与防治研究进展, 以期对DIC后续的深入研究提供参考。

关键词: 药物性胆汁淤积; 病理机制; 防治

核心提要: 药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DIC)是药物性肝损伤常见表现形式, 发病率逐年上升。DIC涉及的机制涉及转运蛋白, 肝细胞, 胆小管等功能或微观结构的改变。针对其发生机制, 研究, 探索或开发DIC有效防治策略与药物至关重要。

厉文, 袁芳, 王来友. 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1295-1303

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1295.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1295>

0 引言

肝脏是对药物, 异源物和环境毒素进行选择性的摄取, 代谢和排泄的中枢器官。这一特征使肝脏易遭受药物毒性的侵扰, 药物肝毒性也是新药开发被迫终止的主要原因。药物毒性是临床上急性暴发性肝衰竭最常见的原因, 约占全部病例数的50%以上。而胆汁淤积和肝细胞损伤及其混合型是药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)最常见的表现形式, 在最近发布的一项

旨在确定中国大陆DILI发生率和原因的回顾性研究中, 发现在收集的中国大陆共25927例确诊DILI的病例中, 胆汁淤积, 肝细胞损伤及混合型三者比例分别为20.31%, 51.39%, 28.30%, 中国大陆DILI年总发生率约为23.80/100万, 高于欧洲人群^[1,2]。胆汁淤积是指肝内外各种原因造成胆汁分泌和排泄障碍, 胆汁不能正常流入十二指肠而导致在肝组织蓄积或反流入血液循环的病理状态。近年来随着人口老龄化与临床用药种类及联合用药的比例增加, 包括药物性胆汁淤积在内(drug-induced cholestasis, DIC)的DILI发病率逐年上升, 已引起包括临床药师在内的医务工作者的广泛关注^[3,4]。

1 临床表型

胆汁淤积临床可表现为瘙痒, 乏力, 尿色加深和黄疸等, 早期常无症状仅表现为血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和γ谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)水平升高, 病情进展后可出现高胆红素血症, 严重者可导致肝衰竭甚至死亡。

药物可导致几种不同类型的胆汁淤积性肝损伤, 这些损伤可能以急性或者慢性肝病的形式出现。急性肝病可能伴有黄疸, 通常随着停药而迅速消退。然而, 实质性肝损伤可能引发非特异性症状, 如恶心, 不适, 肛门排气和疲劳。少数药物引起的胆汁淤积症可能会出现腹痛或不适, 例如阿莫西林-克拉维酸盐或红霉素引起的胆汁淤积症。症状可能在开始治疗后几周或几个月出现。而药物引起的慢性胆汁淤积则可出现黄色瘤, 瘙痒和黑色素瘤等症状。瘙痒症通常是患者寻求医疗护理的主要原因。药物引起的慢性胆汁淤积通常也会在停药后消退, 但在某些情况下, 如果有小叶间胆管明显损失(vanishing bile duct syndrome, VBDS), DIC会导致慢性肝病, 并可能发展为肝功能衰竭。很少有药物能诱发胆石症或模拟大管硬化性胆管炎, 导致肝外梗阻。某些情况下, 药物毒性的肝外表现可能为诊断提供线索, 比如: 阿莫西林-克拉维酸盐引发肝损伤的同时, 常伴随急性间质性肾炎和急性泪腺炎。类似的, 1981年发生在西班牙的食吃受污染的菜籽油中毒人群同时呈现DIC和肺部毒性^[5-7]。

DIC临床表型按发生部位, 急慢性以及病理特征可分为几类(表1和表2)。无肝炎的急性DIC。此类疾病很少发生, 并且引起很少或没有肝实质受累。这种药物引起的胆汁淤积在组织学上表现为单纯的小管胆汁淤积, 典型地由雌激素或合成代谢类固醇产生。

1.1 急性DIC伴肝炎 胆汁淤积症合并肝炎的特征是门静脉炎症和不同程度的肝细胞损伤和坏死。

1.2 急性DIC伴胆管损伤 此类疾病表现为胆管损伤, 实

表 1 药物性胆汁淤积综合征的分类

肝内药物引起的胆汁淤积
急性
无肝炎的胆汁淤积(纯胆汁淤积, 单纯性胆汁淤积, 小管胆汁淤积或轻度胆汁淤积)
胆汁淤积伴肝炎(肝细胞性肝炎或混合型淤胆型肝炎)
胆汁淤积伴胆管损伤(胆管, 胆管或胆管溶解性胆汁淤积)
慢性(胆管疾病)
轻度非特异性胆管损伤
VBDS
PSC样
肝外药物性胆汁淤积
胆石症
PSC样

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎.

表 2 药物性胆汁淤积的临床症状

症状	病理学	临床特征	生化特征
肝内			
急性			
无肝炎胆汁淤积症	小管扩张, 充满少量胆汁, 尤其是小叶中心区(腺泡区3). 炎症或坏死很少或没有	流感样先兆症状(恶心, 厌食症, 不适)	高胆红素血症, <3倍的AP升高, 1-8倍的AST/ALT升高
胆汁淤积伴肝炎	早期门静脉炎症-伴或不伴嗜酸性粒细胞, 肝细胞坏死	流感样先兆症状, 过敏症状, 右上腹痛(可模拟急性胆管炎或胆囊炎)	高胆红素血症, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍
胆汁淤积伴胆管损伤	充满大量胆汁的胆管, 分散性脂肪变性, 最小肝细胞损伤或无损伤.	嗜酸性粒细胞增多, 肾衰竭, 史提芬强生症候群病, 长期黄疸(>6 mo), 可能发展到VBDS	高胆红素血症, AP>3倍, GGT升高, AST/ALT升高2-10倍
长期的			
轻度非特异性胆管损伤	微小胆管上皮紊乱	无临床症状的	门脉三联征患者胆道上皮内或周围偶见AP或GGT轻度升高
VBDS	50%以上的小叶间或间隔胆管在门静脉内丧失或完全消失, 门静脉导管炎症, 纤维化, 肝细胞坏死, 明显的导管破坏	肝脾肿大, 高脂血症, 吸收不良, 黄疸, 黄疸会导致肝硬化	高胆红素血症, 抗线粒体抗体缺失, AP升高3倍以上, AST/ALT升高2-10倍, GGT初始升高, 高胆固醇血症
PSC样	可能与PSC相似的非特异性发现, 明显的导管破坏, 肝细胞坏死	黄疸在给药后3-6 mo内发生	高胆红素血症, AP>3倍, AST/ALT升高2-10倍, 高胆固醇血症
肝外			
胆石病		胆绞痛, 胆源性胰腺炎, 胆总管扩张	高胆红素血症, AP升高
PSC样	肝外导管的PSC样病理	黄疸在给药后3-6 mo内就会发展	高胆红素血症, AP>3倍, AST/LT升高2-10倍, 高胆固醇血症

VBDS: 胆管缺失综合征; PSC: 原发性硬化性胆管炎; AP: 碱性磷酸酶; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; GGT: 谷氨酰转肽酶.

质肝细胞损伤最小.

1.3 慢性药物性胆管疾病 药物诱导的这类胆汁淤积性疾病不同于具有AP或GGT单独升高的无症状患者. 尽管一些关于无症状的成人特发性胆管扩张症的报告未能确定病因, 但其他报告表明, 这些病例可能源于被忽视的药物诱导的胆管损伤. 引起各种DIC综合征的常见

药物列于表3^[3-7].

2 DIC的病理机制

肝细胞是高度极化的细胞, 药物进入肝细胞的方式除了易化扩散转运之外, 大多数需要转运体的介入(0相代谢), 药物被肝细胞摄取与结合胞质蛋白后, 会继续

表 3 引起各种药物性胆汁淤积综合征的常见药物

无肝炎胆汁淤积症

合成代谢类固醇, 雌激素, 他莫昔芬, 硫唑嘌呤, 环孢菌素, 奈韦拉平, 格列美脲, 美托拉宗, 英夫利昔单抗, 西替利嗪

胆汁淤积症伴肝炎

异烟肼, 氟烷, 甲基多巴, 大环内酯类抗生素, 三环类抗抑郁药, 阿莫西林-克拉维酸盐, 硫唑嘌呤, 氧化青霉素, NSAIDs, 氯丙嗪, 曲格列酮, 塞来昔布, 卡马西平, 瑞格列奈, 特比萘芬, 头孢氨苄, 非诺贝特, 氢氯噻嗪, 噻氯匹定, 吡硫醇, 甲巯咪唑, 二甲双胍, 吉西他滨, 奥利司他, 塞来昔布, 加巴喷丁, 普罗帕酮, 阿维A, 异氟烷, 安非他酮

胆汁淤积伴胆管损伤

卡莫司汀, 毒素(百草枯, 亚甲基二苯胺), 氟考西林, 右旋苯氧酚, 替诺昔康, 黄金疗法, 吡格列酮, 阿莫西林克拉维酸盐

消失型胆管综合征(胆管减少症)

乙酰异丙嗪, 阿义马林, 安咪奈丁, 阿米替林, 阿莫西林-克拉维酸, 氨苄西林, 硫唑嘌呤, 巴比妥酸盐, 卡马西平, 卡布他胺, 氯噻嗪, 氯丙嗪, 西咪替丁, 环丙沙星, 克林霉素, 复方新诺明, 色甘酸钠, 氟美嗪, 丙酸环己酯, 赛庚啶, D-青霉胺, 地西泮, 红霉素, 雌二醇, 氟羧西林, 格列苯脲, 甘草甜素, 氟哌啶醇, 布洛芬, 丙咪嗪, 甲基睾丸酮, 去甲雄酮, 保泰松

硬化性胆管炎样胆汁淤积

氟尿苷, 内在致损药剂(高渗盐水, 碘溶液, 甲醛, 无水酒精, 硝酸银)

NSAIDs: 非甾体抗炎药。

I 相和 II 相代谢反应进行生物转化, 产生更多水溶性代谢物。I 相代谢反应包括氧化, 羟基化和细胞色素 P450(cytochrome P, CYP)系统介导的其他反应。CYP 系统的活性在个体之间差异很大, 它们的转录可受到外源物感受器如孕烷X受体PXR和组成型雄甾烷受体CAR的调节; II 相代谢反应包括与硫酸盐, 葡萄糖醛酸, 氨基酸或谷胱甘肽等形成结合物的酯化反应。一般情况下, 药物代谢反应会增加水溶性, 降低药理活性, 从而增强其解毒作用。然而, 同样的过程也会导致有毒中间体的产生, 特别是在药物浓度增加, 酶或转运蛋白表达发生遗传改变和/或抗氧化剂如谷胱甘肽在肝内的浓度降低的情况下, DIC发生的风险会增加。这些DIC一般认为是药物或其代谢物对肝脏不同细胞类型的直接毒性作用, 干预肝细胞膜转运蛋白的功能活性, 微循环障碍或通过免疫介导的过程引起的^[8,9]。

目前鉴定出的诸多调节胆汁酸和药物跨膜转运的膜蛋白(表4), 极大地增进了我们对DIC的理解^[10]。亲脂性药物及其代谢物排泄到胆汁的过程限制了它们全身清除的速度, 这一过程由腺苷三磷酸依赖的小管转运蛋白调节, 包括胆盐外排泵(bile salt export pump, BSEP), 以及多重耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)。转运有机阳离子(通常为叔胺或季胺)的多重耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1), 转运有机阴离子的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)和多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3, MDR3)。已知这些转运体的许多药物底物会导致DIC(表4)。这些母药或其代谢产物可以破坏肝细胞的转运系统, 导致潜在的毒性胆酸对肝脏的损害或者增加肝细胞摄入外源性物质, 而后者又会激活对肝细胞的损

伤, 最终导致DIC^[11]。

肝细胞转运子, 位于基底外侧膜, 主要负责运输胆酸和药物, 从窦状间隙摄取化学物质。而胆小管的转运子功能则是通过负责清理和分泌药物, 胆酸和其他胆汁成分, 使之穿过肝细胞的胆管膜汇入胆汁^[11]。

影响肝脏内胆酸转运子的表达, 功能抑制和异常的药物均可能引起胆汁淤积^[11]。药物对转运子系统的影响可能会导致胆酸蓄积或增加对潜在有害的外源性物质的摄取。

2.1 转运子改变 BSEP表达于肝脏胆小管膜上, 是一个外排转运子, 负责清除外源性物质, 使药物与胆酸经过肝细胞的跨膜转运进入胆汁。负责胆酸的分泌和降低细胞内有害胆酸水平药物对BSEP功能的干扰尤其是抑制被认为是波生坦, 环孢霉素, 利福平, 曲格列酮等药物导致的DILI主要机制, 但是由于种属差异, 目前仍缺乏合适的具有很好的预测功能的临床前动物模型^[12,13]。

同样表达于肝脏胆小管膜上的MDR3是三磷酸腺苷酸依赖的磷脂翻转酶, 其主要功能是将细胞内的磷脂酰胆碱从肝小叶的小管膜内侧转运到外侧, 而在胆酸微团和胆固醇的形成中, 磷脂发挥了保护胆管和肝细胞的顶端膜免受胆酸的毒性作用。因而一些对MDR3的功能有抑制作用的药物如伊曲康唑, 氯丙嗪等常会导致药源性胆汁淤积。除此之外, 阴离子外排泵MRP2被药物抑制后, 也可以引起黄疸发生^[14]。另外, 诸多研究表明基底膜转运子MRP3^[4]和MRP4, 摄入转运子牛磺胆酸辅助转运子和有机阴离子转运多肽1B1, 1B3和2B1(OATP1B1, 1B3和2B1)^[15,16]都参与了胆汁淤积的发病过程。有研究表明, BSEP等转运子基因的常见变异也会导致胆汁淤积的易感性大幅度提高^[11]。

表 4 主要肝细胞膜药物转运体及其已知药物底物的命名、定位和功能

名称	缩写	位置	功能	临床相关多态性
牛磺胆酸钠共转运体	NTCP (<i>SLC10A1</i>)	基底外侧膜	从门脉血中摄取结合胆盐的主要载体, 但可转运雌酮-3-硫酸盐和罗舒伐他汀	
有机阴离子转运多肽	OATPs (<i>SLCO</i> , <i>1B1</i> , <i>1B3</i> , <i>2B1</i>)	基底外侧膜	有机阴离子广泛的底物载体和其他来自门静脉的两亲性有机溶质, 包括广泛的药物以及不依赖钠摄取胆盐	OATP 1 15 变异体(1628 T>G), 与他汀诱发的肌病有关
有机阳离子转运体1	OCT1 (<i>SLC22A1</i>)	基底外侧膜	运输有机阳离子, 例如西咪替丁, 甲福明二甲双胍, 阿昔洛韦和齐多夫定	
有机阳离子转运体	OAT2 (<i>SLC22A7</i>)	基底外侧膜	运输诸如对氨基马尿酸盐, 水杨酸盐和前列腺素E2的有机阴离子药物	
浓缩平衡核苷转运蛋白	CNT1 CNT2 (<i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i>) ENT1 和 ENT2 (<i>SLC29A1</i> , <i>SLC29A2</i>)	基底外侧膜	NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药-1P糖蛋白	MDR1 (<i>ABCB1</i>)	小管膜	ATP依赖性地将各种有机阳离子, 异种药物和细胞毒素排泄到胆汁中, 包括环孢菌素, 维拉帕米, 红霉素, 氯丙嗪, 伊维菌素以及柔红霉素和长春新碱等抗癌药物, 心脏糖苷, 人体免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂	
多重耐药蛋白-3 ¹	MDR3 (<i>ABCB4</i>)	小管膜	介导ATP依赖的磷脂酰胆碱排泄到胆汁(一种翻转酶, 而不是药物转运体); 多态性易导致药物引起的胆汁淤积	杂合子p.1764L突变与利培定肝细胞胆汁淤积症相关. 进行性家族性肝内胆汁淤积症突变与口服避孕药引起的胆汁淤积症
多重耐药相关蛋白(小管多特异性有机阴离子转运体) ¹	MRP2 (<i>ABCC2</i>)	小管膜	介导ATP依赖的多特异性有机阴离子结合物流入胆汁(如头孢曲松双氯芬酸, 合成雌激素, 普伐他汀, 甲氨蝶呤以及胆红素二葡萄糖醛酸); 通过谷胱甘肽转运促进胆汁不依赖盐的胆汁流动	
小管胆盐排泵 ¹	BSEP (<i>ABCB11</i>)	小管膜	ATP依赖的胆盐转运到胆汁中; 刺激胆汁盐依赖的胆汁流动, 但也能转运紫杉醇和普伐他汀	pV444A单核苷酸多态性与药物性胆汁淤积症的关系更为频繁. 服用氟伐他汀的肝细胞胆汁淤积症患者P.D676Y杂合子突变
乳腺癌耐药蛋白 ¹	BCRP (<i>ABCG2</i>)	小管膜	ATP依赖的抗癌药物(蒽环类, 拓扑替康), 雌激素, 罗伐他汀, 咪喹妥因排入胆汁	
多药毒素挤压转运体	MATE1 (<i>SLC47A1</i>)	小管膜	质子梯度介导的阳离子药物如西咪替丁, 普鲁卡因胺的外排	
浓缩核苷转运体和平衡核苷转运体	CNT1 and CNT2 (<i>SLC28A1</i> 和 <i>SLC28A2</i>); ENT1 (<i>SLC29A1</i>)	小管膜	CNTs从胆汁转运至肝细胞; ENTs是双向的. NTS转运核苷和核苷类似物, 如腺苷, 尿苷, 二羟肌苷, 氟尿苷, 5-氟尿嘧啶, 利比韦林等	
多重耐药相关蛋白-3 ¹	MRP3 (<i>ABCC3</i>)	肝细胞基底膜	ATP依赖的药物葡萄糖苷的外排, 如吗啡葡萄糖苷. 胆汁淤积症引起的表达	
多重耐药相关蛋白-4 ¹	MRP4 (<i>ABCC4</i>)	肝细胞基底膜	ATP依赖的硫酸和胆汁酸流出泵. 胆汁淤积症表达上调	

¹这些转运蛋白是三磷酸腺苷结合盒家族的成员. 可以产生胆汁淤积的药物转运体用斜体表示.

2.2 肝细胞的改变 细胞骨架包括三个主要成分: 微管, 微丝和中间丝. 微管协助了极化膜域的蛋白嵌入, 微丝支持胆管的网络形成, 调节紧密结合的通透性; 中间丝是细胞骨架主要成分, 药物可以通过作用于微管或者细胞角蛋白中间丝来干扰肝细胞的极性^[13]. 大鼠胆管结

扎导致的胆汁淤积模型中, 会发现微管的重排, 并干扰Ca²⁺, Mg²⁺-ATP酶依赖的小囊泡转运^[17]. 另外, 利福平和雌二醇等可导致胆汁淤积的药物, 能影响肝细胞去极化, 并且能够通过破坏细胞之间的紧密结合导致肝细胞的改变^[14].

肝细胞紧密结合的重要性还体现在可以限制胆汁成分从胆小管向窦状隙扩散的过程. 破坏这种紧密结构会干扰胆酸到血浆的梯度渗透和顶端到基底膜的扩散屏障^[18]. 后者会导致胆汁的流动变化, 比如: 胆汁入血增加, 或者胆汁进入细胞间隙. α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)正是通过破坏这种紧密连接增加通透性而导致胆汁淤积^[19].

导致胆汁淤积的药物对肝细胞的另外一个影响是改变胆小管膜上脂质的含量, 从而影响细胞膜的流动性. 细胞膜的流动性是指对于膜内的脂质的自由运动. 胆固醇和鞘磷脂都是决定膜流动性的主要决定因素. 降低鞘磷脂浓度会降低膜的流动性^[20]. 在环孢素A和雌二醇诱导的胆汁淤积中, 膜上游离胆固醇和胆固醇酯的浓度明显增加^[21].

2.3 胆小管的改变 胆汁的流动需要肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化过程引起胆管有节律地收缩. 肌球蛋白轻链2的磷酸化和去磷酸化通过蛋白激酶(protein kinase, ROCK), 肌球蛋白轻链激酶和肌球蛋白通路等调节子控制. 引发胆汁淤积的药物可以在早期干扰胆管动力学, 甚至早于转运子的抑制发生之前, 比如环孢素A和氯丙嗪二者可通过干扰肌球蛋白轻链的磷酸化和去磷酸化和ROCK活性导致胆小管收缩, 而且会继发引起细胞死亡. 另外, 有报道氟氯西林可激活蛋白激酶C/p38, 导致热休克蛋白27的磷酸化从而诱导胆小管的扩张, 激发可逆的细胞毒性^[22]. 其它的化学物质, 比如波生坦和ANIT, 也可以通过抑制肌球蛋白轻链激酶和减少肌球蛋白轻链磷酸化来诱导胆小管扩张^[3].

2.4 两类生物反应 针对上述改变, 肝脏细胞会继发胆酸蓄积所导致的损害性反应, 以及机体旨在清除蓄积胆酸的适应性反应. 损害性反应会导致线粒体的损伤, 在慢性药源性胆汁淤积中, 膜损伤和呼吸链活性的降低都会导致线粒体功能损伤. 鹅脱氧甘胆酸盐的蓄积可以诱导线粒体的碎裂, 增加细胞的死亡率^[23]. 内质网担负着各种应激的传感和信号功能, 尤其在是折叠和翻译后修饰的蛋白分泌旁路中发挥重要作用. 除此之外, 内质网还有助于为细胞提供一个钙离子富集和氧化的环境. 如果在特殊情况下, 比如缺氧应激, 会导致蛋白质的错误折叠, 这被称之为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS). 环孢素A可以增加ER的应激性表达. 研究显示左旋氧氟沙星, 氟喹诺酮, 红霉素, 氯唑西林和耐酶的青霉素类抗生素等能导致胆汁淤积的药物都会增加ERS^[24]. 除此之外, 药物通过氧化应激, 炎症和细胞死亡等机制也均可导致药源性胆汁淤积的发生.

肝细胞除了胆酸蓄积的损害性反应外, 还存在适应性应激反应. 在这一过程中核受体发挥着重要作用. 胆

汁淤积性肝损伤伴随着明显的肝细胞保护机制, 目的在于抵消胆酸对内稳态的干扰. 大量的转录调节机制可以被胆酸激活, 引起细胞摄入胆酸的减少, 并且增加外排, 通过I相和II相代谢过程促进改善胆酸的羟基化和共轭结合促进从尿液的排出. 这一转录调节过程依赖于核受体的激活. 核受体作为配体依赖的转录因子, 可上调相关靶基因的表达^[25]. 法尼醇X受体FXR, 孕烷X受体PXR, 组成型雄甾烷受体CAR, 维生素D受体等与维持胆汁分泌和胆管的内稳态关系密切. 我们前期通过人源化PXR小鼠模型的研究表明, PXR可介导利福平和异烟肼联用所引起的内源性肝脏毒性物质原卟啉IV的蓄积, 引起DIC. 这也是国际上首次报道抗结核药物联用所致胆汁淤积的防治靶点^[25].

2.5 遗传因素 越来越多的研究表明基因遗传因素会影响个体对DIC的易感性. 对转运子, 核受体与药物代谢酶单核苷酸多态性及其功能的研究也是DIC的一个热点领域. 现已发现OATP1b1, OATP1b2, MRP2, BSEP, UGT2B7和CYP2C8的SNP与基因变异与药源性胆汁淤积关系密切^[26-30]. 详细的综述可参见已发表的综述^[31]. 这些研究提醒我们, 对于DIC患者中调节药物代谢和转运的核受体和代谢酶的遗传因素, 仍需要我们去深入研究.

3 DIC的防治

DIC目前尚无特效治疗方法, 大多数药物引起的胆汁淤积症会随着药物的停用而得到解决, 不会发展成慢性肝病; 同时应避免再次使用导致DIC的药物. 除了停用可疑药物外, 对已经或随后产生的症状应积极处理. 对DIC及其相关症状的治疗国内外学者进行了诸多的探索^[32-36]. 目前, 一般认为轻度瘙痒通常可以通过非特异性措施来控制, 如润肤剂和温水浴或H₁受体阻断剂羟嗪和苯海拉明, 胆酸结合树脂如考来烯胺和考来替泊是治疗DIC中重度瘙痒证的常用药物. 糖皮质激素仅用于超敏或自身免疫征象明显, 且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化的患者, 且需充分权衡治疗收益或可能的不良反应.

熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是目前应用最广泛的治疗DIC的药物, 多数胆汁淤积性肝病可以通过服用UDCA达到治疗目标. UDCA可以促进内源性胆酸排泄, 改变BA的组成, 增加亲水性胆酸的比例, 保护肝细胞和胆管细胞免受毒性胆酸的侵害. 一般服用至胆红素, ALP和GGT基本复常后可考虑停药. UDCA疗效不佳者加用贝特类降脂药物有可能改善对胆汁淤积的疗效. 病情较重者可同时加用S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAMe). 瘙痒明显时可酌用考来烯胺, 但为避免抑制其吸收需与UDCA等药物错开服用.

UDCA也是PXR的强激动剂,可上调CYP3A4。对大鼠的实验研究表明,UDCA可明显改善由鬼笔环肽,17 β -雌二醇葡萄糖醛酸苷和内毒素诱导的胆汁淤积。UDCA还可增加BSEP和其他有机阴离子转运子如MRP2的表达,促进胆汁分泌。UDCA还能刺激MDR1靶位于小管膜,从而防止环孢菌素引起的胆汁淤积^[37]。

SAMe参与磷脂酰胆碱合成,是主要的谷胱甘肽前体和甲基供体,可增加疏水性胆汁酸的溶解性,减少活性氧含量,减轻肝细胞毒性作用。动物实验表明SAMe可以改善DILI时氧化应激状态,线粒体功能障碍,改善酒精中毒性CYP的活性失调,促进肝脏功能恢复,因而SAMe也常用于DIC的治疗^[38,39]。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)可以减轻多种自由基的含量,于2004年被批准用于治疗对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)导致的DILI和非APAP药物导致的急性肝衰竭。另外,在病程较长的胆汁淤积患者中,肠胃外给药途径的脂溶性维生素(维生素A,维生素D和维生素K)也可以考虑^[2]。

利福平是核受体PXR的强激活剂,诱导CYP相关亚型的表达,这些亚型能够减轻疏水性胆汁盐的毒性。利福平(150-300 mg,一天两次)对不能耐受结合树脂的DIC患者可能有效^[4,22]。但利福平本身也会导致肝毒性,其它类似的药物尚有苯巴比妥。其它可以考虑的药物有阿片受体拮抗剂纳洛酮和纳曲酮^[2-4]。

另外,使用分子吸附剂再循环系统的侵入性手术(包括血浆置换和体外白蛋白透析),可以缓解严重瘙痒,但这两种方法都可能需要住院治疗和肾透析人员的大量投入。DIC导致的严重瘙痒可引起睡眠剥脱和心理异常,甚至可以作为DIC肝移植的指征^[2-5]。有发展为胆汁性肝硬化和肝衰竭风险的患者应考虑转移至肝移植中心。Russo等^[40]报道了1990/2002年270例急性药物性肝功能衰竭患者行肝移植治疗,1年生存率可达到70%以上,证实了肝移植治疗有效。

在我国肝病界,中医药的使用是相当广泛的,有独特的疗效,减轻了肝病患者的病痛,延长了生命期。尽管CLD的防治难度很大,中药治疗也没有绝对的把握。但若充分发挥“辨证论治”的特点和优势,不失为对DIC防治的有益补充。比如甘草类药物具有稳定肝细胞膜,解毒及调节免疫等功能,有研究表明应用甘草类药物或苦参类药物治疗药物性肝损害患者可有效改善其肝功能^[41]。今后,对DIC患者的精准辨证,个体化中药复方或许是一个有效途径^[42,43]。

在未来,基因表达谱信息,毒理基因组学和蛋白质组学可有助于更好地理解药物引起的胆汁淤积症的发病机制,基于循证医学与整合药学的理念,开发特异

的DIC的防治药物或中药复方或许不再遥遥无期,比如选择性的PXR拮抗剂用于防治抗结核药物联用所致的DIC^[25]。

4 结论

DIC症发病机制复杂,不同药物引起胆汁淤积的机制可能存在异同。深入了解DIC的发病机制,对开展DIC预警,预防及优化治疗具有重要的意义,对新药研发过程中肝毒性的评估也具有潜在指导价值。发生胆汁淤积时,迅速识别和撤回涉及的药物是治疗DIC症的主要手段。严重时可采用UDCA等药物和血液净化乃至肝移植等治疗,采取药物治疗时应尽可能避免处方级联的现象,增加患者的负担。

由于我国国情等原因,导致DILI的药物种类繁多,特别是中(成)药占据主要地位;而大多中药成分不明,一定程度上增加了包括DIC在内的诊断和治疗难度;我国人口众多,部分地区人们甚至医务工作者对DILI的认识和重视不足,因此全民科普包括DIC在内的DILI的相关常识至关重要,这一方面临床药师及相关的工作人员应承担更多的职责。另外,充分利用好美国的LiverTox网站(<http://livertox.nlm.nih.gov>)和我国的HepaTox网站(<http://www.hepa-tox.org>)以及国家、省不良反应中心的信息,建立完善的药物警戒系统也是一个重要方向。DILI临床表现缺乏特异性,早期诊断困难,因此发现客观的血清学标志物,是建立预测模型,早期明确诊断的重要策略。此外,DIC最重要的还是预防。加强DIC相关药物的研究,深入DIC发病机制,预后因素和精准治疗的研究,对已有明确靶点的DIC防治药物开发加大投入,减少药物性肝衰竭的发生,意义重大。

5 参考文献

- Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, Xu J, Niu J, Liu J, Watkins PB, Aithal GP, Andrade RJ, Dou X, Yao L, Lv F, Wang Q, Li Y, Zhou X, Zhang Y, Zong P, Wan B, Zou Z, Yang D, Nie Y, Li D, Wang Y, Han X, Zhuang H, Mao Y, Chen C. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* 2019; 156: 2230-2241.e11 [PMID: 30742832 DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002]
- Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-1387 [PMID: 21480339 DOI: 10.1002/hep.24229]
- Kolarić TO, Ninčević V, Smolić R, Smolić M, Wu GY. Mechanisms of Hepatic Cholestatic Drug Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 86-92 [PMID: 30944824 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00042]
- Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun* 2017; 1: 726-735 [PMID: 29404489 DOI: 10.1002/hep4.1088]
- Fernández-Murga ML, Petrov PD, Conde I, Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Jover R. Advances in drug-induced cholestasis: Clinical perspectives, potential mechanisms and in vitro systems. *Food Chem Toxicol* 2018; 120: 196-212 [PMID: 29990576]

- DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.017]
- 6 Yang J, Yu YL, Jin Y, Zhang Y, Zheng CQ. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7579-7586 [PMID: 27672278 DOI: 10.3748/wjg.v22.i33.7579]
- 7 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识 (2015). *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 924-933 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.004]
- 8 Yang T, Mei H, Xu D, Zhou W, Zhu X, Sun L, Huang X, Wang X, Shu T, Liu J, Ding J, Hassan HM, Zhang L, Jiang Z. Early indications of ANIT-induced cholestatic liver injury: Alteration of hepatocyte polarization and bile acid homeostasis. *Food Chem Toxicol* 2017; 110: 1-12 [PMID: 28986171 DOI: 10.1016/j.fct.2017.09.051]
- 9 Ito Y, Bethea NW, Baker GL, McCuskey MK, Urbaschek R, McCuskey RS. Hepatic microcirculatory dysfunction during cholestatic liver injury in rats. *Microcirculation* 2003; 10: 421-432 [PMID: 14557825 DOI: 10.1038/sj.mn.7800208]
- 10 Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006; 44: 778-787 [PMID: 17006912 DOI: 10.1002/hep.21359]
- 11 Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26, vii [PMID: 18242495 DOI: 10.1016/j.cld.2007.11.010]
- 12 Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, Lee PH, Ramachandran B, Eschenberg M, Afshari CA, Qualls CW Jr, Lightfoot-Dunn R, Hamadeh HK. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci* 2010; 118: 485-500 [PMID: 20829430 DOI: 10.1093/toxsci/kfq269]
- 13 Stieger B, Geier A. Genetic variations of bile salt transporters as predisposing factors for drug-induced cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy and therapeutic response of viral hepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 411-425 [PMID: 21320040 DOI: 10.1517/17425255.2011.557067]
- 14 Mottino AD, Hoffman T, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ, Roma MG, Vore M. Disruption of function and localization of tight junctional structures and Mrp2 in sustained estradiol-17beta-D-glucuronide-induced cholestasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G391-G402 [PMID: 17463180 DOI: 10.1152/ajpgi.00496.2006]
- 15 Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276: 35669-35675 [PMID: 11477075 DOI: 10.1074/jbc.M103792200]
- 16 Zhang Y, Csanaky IL, Cheng X, Lehman-McKeeman LD, Klaassen CD. Organic anion transporting polypeptide 1a1 null mice are sensitive to cholestatic liver injury. *Toxicol Sci* 2012; 127: 451-462 [PMID: 22461449 DOI: 10.1093/toxsci/kfs123]
- 17 Song JY, Van Noorden CJ, Frederiks WM. The involvement of altered vesicle transport in redistribution of Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase in cholestatic rat liver. *Histochem J* 1998; 30: 909-916 [PMID: 10100733]
- 18 Chen X, Zhang C, Wang H, Xu J, Duan ZH, Zhang Y, Yu T, Wei W, Xu DX, Xu JM. Altered integrity and decreased expression of hepatocyte tight junctions in rifampicin-induced cholestasis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 240: 26-36 [PMID: 19577586 DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.022]
- 19 Hyogo H, Tazuma S, Kajiyama G. Transcytotic vesicle fusion is reduced in cholestatic rats: redistribution of phospholipids in the canalicular membrane. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1662-1668 [PMID: 10492150]
- 20 Yasumiba S, Tazuma S, Ochi H, Chayama K, Kajiyama G. Cyclosporin A reduces canalicular membrane fluidity and regulates transporter function in rats. *Biochem J* 2001; 354: 591-596 [PMID: 11237863]
- 21 Burban A, Sharanek A, Hüs R, Gay M, Routier S, Guillouzo A, Guguen-Guillouzo C. Penicillinase-resistant antibiotics induce non-immune-mediated cholestasis through HSP27 activation associated with PKC/P38 and PI3K/AKT signaling pathways. *Sci Rep* 2017; 7: 1815 [PMID: 28500348 DOI: 10.1038/s41598-017-01171-y]
- 22 Yu T, Wang L, Lee H, O'Brien DK, Bronk SF, Gores GJ, Yoon Y. Decreasing mitochondrial fission prevents cholestatic liver injury. *J Biol Chem* 2014; 289: 34074-34088 [PMID: 25342755 DOI: 10.1074/jbc.M114.588616]
- 23 Burban A, Sharanek A, Guguen-Guillouzo C, Guillouzo A. Endoplasmic reticulum stress precedes oxidative stress in antibiotic-induced cholestasis and cytotoxicity in human hepatocytes. *Free Radic Biol Med* 2018; 115: 166-178 [PMID: 29191461 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.017]
- 24 Cuperus FJ, Claudel T, Gautherot J, Halilbasic E, Trauner M. The role of canalicular ABC transporters in cholestasis. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 546-560 [PMID: 24474736 DOI: 10.1124/dmd.113.056358]
- 25 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]
- 26 Ostapenko YN, Brusin KM, Zobnin YV, Shchupak AY, Vishnevetskiy MK, Sentsov VG, Novikova OV, Alekseenko SA, Lebed'ko OA, Puchkov YB. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 471-477 [PMID: 21761961 DOI: 10.3109/15563650.2011.592837]
- 27 Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 31-35 [PMID: 9138126]
- 28 Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, Ding Y, Duan ZP, Fu QC, Guo XY, Hu P, Hu XQ, Jia JD, Lai RT, Li DL, Liu YX, Lu LG, Ma SW, Ma X, Nan YM, Ren H, Shen T, Wang H, Wang JY, Wang TL, Wang XJ, Wei L, Xie Q, Xie W, Yang CQ, Yang DL, Yu YY, Zeng MD, Zhang L, Zhao XY, Zhuang H; Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017; 11: 221-241 [PMID: 28405790 DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2]
- 29 Nguyen K, D'Mello C, Le T, Urbanski S, Swain MG. Regulatory T cells suppress sickness behaviour development without altering liver injury in cholestatic mice. *J Hepatol* 2012; 56: 626-631 [PMID: 22027577 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.014]
- 30 Durchschein F, Kronen E, Pollheimer MJ, Zollner G, Wagner M, Raufman JP, Fickert P. Genetic loss of the muscarinic M3 receptor markedly alters bile formation and cholestatic liver injury in mice. *Hepatol Res* 2018; 48: E68-E77 [PMID: 28635176 DOI: 10.1111/hepr.12928]
- 31 Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 2313675 [PMID: 30148122 DOI: 10.1155/2018/2313675]
- 32 Ohta Y, Kongo M, Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J Pineal Res* 2003; 34: 119-126 [PMID: 12562503]
- 33 Santamaria E, Rodríguez-Ortígoza CM, Uriarte I, Latasa MU, Urtasun R, Alvarez-Sola G, Bárcena-Varela M, Colyn L, Arcelus S, Jiménez M, Deutschmann K, Peleteiro-Vigil A, Gómez-Cambronero J, Milkiewicz M, Milkiewicz P, Sangro B, Keitel V, Monte MJ, Marin JJG, Fernández-Barrena MG, Ávila MA, Berasain C. The Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Amphiregulin Protects From Cholestatic Liver Injury

- and Regulates Bile Acids Synthesis. *Hepatology* 2019; 69: 1632-1647 [PMID: 30411380 DOI: 10.1002/hep.30348]
- 34 Qu J, Yuan Z, Wang G, Wang X, Li K. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Int Immunopharmacol* 2019; 70: 147-155 [PMID: 30802677 DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.016]
 - 35 Yuan Z, Wang G, Qu J, Wang X, Li K. 9-cis-retinoic acid elevates MRP3 expression by inhibiting sumoylation of RXR α to alleviate cholestatic liver injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 188-194 [PMID: 29885283 DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.06.001]
 - 36 果佳霖, 马丽杰, 陈阳, 谭福勇. 胆汁淤积性肝损伤治疗靶点与药物治疗进展. *生命的化学* 2018; 38: 445-451 [DOI: 10.13488/j.smhx.20180316]
 - 37 兰贺燕, 汤湧, 阎姝. 靶向FXR治疗胆汁淤积性肝病的研究进展. *中国新药杂志* 2018; 27: 2775-2780
 - 38 熊敏. 熊去氧胆酸联合腺苷蛋氨酸治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的临床效果观察. *中国现代药物应用* 2018; 12: 79-80 [DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.24.044]
 - 39 Vincenzi B, Russo A, Terenzio A, Galvano A, Santini D, Vorini F, Antonelli-Incalzi R, Vespasiani-Gentilucci U, Tonini G. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 130: 70-77 [PMID: 30196914 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019]
 - 40 Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018-1023 [PMID: 15390328 DOI: 10.1002/lt.20204]
 - 41 阳丽梅, 黄旭慧, 曹娃, 林南新. 苦参碱对 α -萘异硫氰酸酯诱导的大鼠胆汁淤积性肝损伤的作用. *中国药理学杂志* 2018; 53: 783-787 [DOI: 10.11669/cpj.2018.10.005]
 - 42 Tang X, Yang Q, Yang F, Gong J, Han H, Yang L, Wang Z. Target profiling analyses of bile acids in the evaluation of hepatoprotective effect of gentiopicroside on ANIT-induced cholestatic liver injury in mice. *J Ethnopharmacol* 2016; 194: 63-71 [PMID: 27582267 DOI: 10.1016/j.jep.2016.08.049]
 - 43 Yang Q, Yang F, Tang X, Ding L, Xu Y, Xiong Y, Wang Z, Yang L. Chlorpromazine-induced perturbations of bile acids and free fatty acids in cholestatic liver injury prevented by the Chinese herbal compound Yin-Chen-Hao-Tang. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 122 [PMID: 25887351 DOI: 10.1186/s12906-015-0627-2]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利, 天津市泰达医院普外科 天津市 300457

李昊天, 副主任医师, 研究方向为乳腺胃肠。

作者贡献分布: 此课题由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利设计; 研究过程由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由李昊天与裴效瑞提供; 数据分析由李昊天、裴效瑞、李洪涛和郝明利完成; 本论文写作由李昊天完成。

通讯作者: 李昊天, 副主任医师, 300457, 天津市经济技术开发区第三大街 65号, 天津市泰达医院普外科. sxfix5@163.com

收稿日期: 2019-09-02

修回日期: 2019-10-09

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

Hao-Tian Li, Xiao-Rui Pei, Hong-Tao Li, Ming-Li Hao

Hao-Tian Li, Xiao-Rui Pei, Hong-Tao Li, Ming-Li Hao, General Surgery Department of Tianjin Taida Hospital Tianjin 300457, China

Corresponding author: Hao-Tian Li, Deputy Chief Physician, General Surgery Department of Tianjin Taida Hospital, No. 65, Third Street, Tianjin Economic and Technological Development Zone, Tianjin 300457, China. sxfix5@163.com

Received: 2019-09-02

Revised: 2019-10-09

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

Abstract

BACKGROUND

Long-chain non-coding RNAs (lncRNAs) are closely

related to the development of gastric cancer. LncRNA SNHG14 play an oncogene role in tumorigenesis, but its mechanism of action in gastric cancer has not been elucidated. Bioinformatics prediction showed that miR-144-3p may be a target gene of SNHG14, but whether SNHG14 participates in the development of gastric cancer by regulating the expression of microRNA-144-3p (miR-144-3p) is unknown.

AIM

To investigate whether the lncRNA SNHG14 can regulate the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p.

METHODS

Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of SNHG14 and miR-144-3p in normal human gastric epithelial cells and gastric cancer cells. Human gastric cancer MGC-803 cells were cultured in vitro and randomly divided into five groups: NC group, si-con group, si-SNHG14 group, si-SNHG14 + anti-miR-con group, and si-SNHG14 + anti-miR-144-3p group. MTT assay was used to detect the proliferation of cells in each group. Flow cytometry was used to detect the apoptosis of cells. The dual luciferase reporter system was used to validate whether there is a targeted regulatory relationship between SNHG14 and miR-144-3p. The expression of CyclinD1, Bcl-2, p21, Bcl-2-associated X protein (Bax), and PI3K/AKT signaling pathway-related proteins was detected by Western blot.

RESULTS

The expression level of SNHG14 in gastric cancer cells was significantly higher than that in normal gastric epithelial cells ($P < 0.05$), while the expression level of miR-144-3p was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the NC group and si-con group, the

proliferation of MGC-803 cells in the si-SNHG14 group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the apoptosis rate was significantly increased ($P < 0.05$). The expression of p-AKT, CyclinD1, Bcl-2, and p-PI3K protein was significantly decreased ($P < 0.05$), while the expression of p21, Bax, and cleaved caspase-3 protein was significantly increased ($P < 0.05$). The dual luciferase reporter assay showed that SNHG14 can bind to miR-144-3p and negatively regulate the expression and activity of miR-144-3p. Interference with miR-144-3p partially reversed the effect of silencing SNHG14 on the proliferation, apoptosis, and PI3K/AKT signaling pathways in gastric cancer cells.

CONCLUSION

SNHG14 can promote the proliferation of gastric cancer cells and inhibit apoptosis by targeting and down-regulating the expression of miR-144-3p, which may play a role by activating the PI3K/AKT signaling pathway.

Key Words: LncRNA SNHG14; miR-144-3p; Gastric cancer; Proliferation; Apoptosis

Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML. Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1304-1312
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1304.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1304>

摘要

背景

长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, LncRNA)与胃癌发生发展密切相关, LncRNA SNHG14在肿瘤发生过程中发挥癌基因作用, 但其在胃癌中的作用机制尚未阐明. starBase预测显示miR-144-3p可能是SNHG14的靶基因, 但SNHG14是否可通过调控miR-144-3p的表达而参与胃癌发生过程尚未可知.

目的

探讨LncRNA SNHG14是否可通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖与凋亡.

方法

实时荧光定量聚合酶链反应检测人胃黏膜上皮正常细胞与胃癌细胞中SNHG14与miR-144-3p的表达情况. 体外培养人胃癌MGC-803细胞, 随机分为5组: 空白(NC)组、阴性对照(si-con)组、SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照(si-SNHG14+anti-miR-con)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂(si-SNHG14+anti-miR-144-3p)组. 甲基噻唑基四唑(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测各组细胞的增殖情况; 流式细胞术检测各组细胞凋亡率; 双

荧光素酶报告系统验证SNHG14与miR-144-3p的靶向调节关系. 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞中细胞周期蛋白1(cyclinD1)、B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、p21、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cleaved caspase-3)、磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路相关蛋白表达.

结果

SNHG14在胃癌细胞中的表达水平显著高于胃黏膜上皮正常细胞($P < 0.05$), 而miR-144-3p的表达水平显著降低($P < 0.05$); 与NC组、si-con组比较, si-SNHG14组MGC-803细胞OD值显著降低($P < 0.05$), 细胞凋亡率显著增高($P < 0.05$), cyclinD1、Bcl-2、PI3K的磷酸化(p-PI3K)、AKT的磷酸化(p-AKT)蛋白表达显著降低($P < 0.05$), p21、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达显著升高($P < 0.05$); 双荧光素酶报告基因显示SNHG14可靶向结合miR-144-3p, 并可负向调控miR-144-3p的表达与活性; 干扰miR-144-3p可部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞增殖、凋亡及PI3K/AKT信号通路的作用.

结论

SNHG14能够通过靶向结合并下调miR-144-3p的表达促进胃癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 其可能通过激活PI3K/AKT信号通路而发挥作用.

关键词: LncRNA SNHG14; miR-144-3p; 胃癌; 增殖; 凋亡

核心提要: 长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, LncRNA)在肿瘤中可能发挥抑癌或促癌作用, LncRNA SNHG14在肿瘤中发挥癌基因作用, 但其在胃癌发生过程中的分子机制尚未完全阐明. 本研究拟寻找LncRNA SNHG14下游调控基因, 并探讨其可能作用机制, 为揭示LncRNA SNHG14在胃癌中的调控网络提供新方向.

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利. 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1304-1312
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1304.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1304>

0 引言

胃癌属于消化道恶性肿瘤之一, 我国胃癌发病率较高, 但胃癌发病机制尚未完全阐明, 研究表明长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)表达异常与胃癌等多种恶性肿瘤有关^[1]. 因而积极探寻新型LncRNA为揭示胃癌发病机制提供新方向. 研究表明^[2] LncRNA SNHG14可促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋

亡. SNHG14可促进结肠癌、卵巢癌细胞增殖及转移^[3,4]. starBase预测显示微小RNA-144-3p(microRNA-144-3p, miR-144-3p)可能是SNHG14的靶基因, 研究表明miR-144-3p可抑制胃癌细胞增殖及转移^[5]. 研究表明miR-144-3p可抑制肺癌、前列腺癌细胞增殖、侵袭^[6,7]. 但SNHG14是否可通过调控miR-144-3p表达从而参与胃癌细胞增殖及凋亡过程尚未可知. 因此, 本研究主要探讨SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影响并分析其是否通过靶向下调miR-144-3p而发挥作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃黏膜上皮正常细胞系GES-1与胃癌细胞MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27均购自美国ATCC公司. RPMI 1640培养基、胰蛋白酶、胎牛血清、青霉素及链霉素均购自美国Gibco公司; SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)及无意义阴性对照序列(si-con)、miR-144-3p抑制剂(anti-miR-144-3p)及其阴性对照(anti-miR-con)均购自上海吉玛制药技术有限公司; Lipofectamine2000与Trizol均购自美国Invitrogen公司; 反转录试剂盒与SYBR Green荧光染料均购自美国Thermo Fisher公司; 甲基噻唑基四唑(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)购自武汉艾美捷科技有限公司; 细胞凋亡检测试剂盒购自大连美仑生物技术有限公司; RIPA蛋白裂解液购自美国Sigma公司; 细胞周期蛋白1(cyclin D1)、B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、p21、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cleaved caspase-3)单克隆抗体均购自美国Abcam公司; 磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)及其磷酸化蛋白(p-PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)及其磷酸化蛋白(p-AKT)抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司; 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的IgG二抗购自武汉博士德生物工程有限公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染及分组: GES-1、MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27细胞置于37℃恒温水浴锅内溶解, 放入含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基内培养, 待细胞生长融合至60%左右时传代培养. 取对数生长期胃癌MGC-803细胞, 0.25%胰蛋白酶消化, 制备单细胞悬液接种至24孔板(5×10^3 个/mL), 细胞随机分成未经任何处理的细胞(NC)组、阴性对照(si-con)组、SNHG14小干扰RNA(si-SNHG14)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照(si-SNHG14+anti-miR-con)组、SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂(si-SNHG14+anti-miR-144-3p)组, 转染6 h后更换

为RPMI 1640培养基, 继续培养48 h收集细胞.

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测细胞中SNHG14、miR-144-3p的表达水平: 取各组细胞, RNA提取: 加入Trizol提取细胞总RNA, 冰上5 min, 加入200 μ L氯仿, 室温放置5 min, 经12000 g离心15 min, 吸取水相层置于EP试管内, 加入500 μ L异丙醇, 室温放置20 min, 相同离心条件下离心15 min, 弃上清, 加入75%乙醇离心5 min, 弃上清, RNA沉于管底, 利用紫外分光光度计检测RNA浓度. SNHG14正向引物5'-GGGTGTTTACGTAGACCAGAACC-3', 反向引物: 5'-CTTCCAAAAGCCTTCTGCCTTAG-3'; β -actin正向引物5'-TGCTGTCCCTGTATGCCTCT-3', 反向引物: 5'-TGATGTCACGCACGATTT-3'; miR-144-3p正向引物5'-TACTGCATCAGGAAGTACTGGA-3', 反向引物: 5'-TACTGCATCAGGAAGTACTGGA-3'; U6正向引物5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3', 反向引物: 5'-CGCTTCAGAAATTTGCGTGTTCAT-3', 引物均由上海生工生物工程股份有限公司合成. 按照反转录试剂盒说明书合成cDNA. qRT-PCR反应条件: 95℃ 5 min, 95℃ 30 s, 60℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共循环35次. miR-144-3p以U6为内参, SNHG14以 β -actin为内参, 反应结束后, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算SNHG14、miR-144-3p相对表达量.

1.2.3 MTT检测细胞增殖: 收集转染后各组胃癌MGC-803细胞, 胰蛋白酶消化, 制备细胞悬浮液(3×10^5 个/mL)接种于96孔板(100 μ L/孔), 分别于转染24 h、48 h、72 h时加入MTT溶液20 μ L, 室温孵育4 h, 弃上清, 分别加入二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)溶液150 μ L, 放入摇床内孵育10 min, 应用酶标仪检测各孔OD值.

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡: 收集各组对数生长期胃癌MGC-803细胞, 预冷PBS洗涤, 胰蛋白酶消化, 4℃条件下经10000 r/min转速离心5 min, PBS洗涤, 加入1 mL结合缓冲液, 相同条件下离心, 弃上清, 加入200 μ L结合缓冲液, 加入5 μ L膜联蛋白V-异硫氰酸荧光素与碘化丙锭, 室温避光孵育20 min, 加入400 μ L结合缓冲液, 于1 h内置于流式细胞仪检测细胞凋亡率.

1.2.5 双荧光素酶报告基因检测: starBase靶基因预测SNHG14与miR-144-3p存在结合位点, 将含有结合位点及突变结合位点的SNHG14-3'UTR片段分别插入PGL3荧光素酶报告基因载体, 构建野生型(WT-SNHG14)与突变型(MUT-SNHG14)载体, 将WT-SNHG14、MUT-SNHG14分别与miR-144-3p mimics、miR-NC共转染, 培养箱内培养48 h, 检测各组荧光素酶活性.

1.2.6 Western blot检测cyclinD1、Bcl-2、p21、Bax与PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达: 取各组细胞, 加入

RIPA蛋白裂解液提取蛋白, BCA定量蛋白, 取30 μ g蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 取分离蛋白凝胶转移至PVDF膜, PVDF膜置于脱脂奶粉(50 g/L)中封闭1 h, 加入蛋白一抗(1:1000), 4 $^{\circ}$ C孵育24 h, 室温孵育二抗(1:2000)2 h, 滴加ECL显影液, 应用化学发光成像仪曝光成像, 采用ImageJ软件分析蛋白条带灰度值。

统计学处理 利用SPSS 19.0统计学软件分析数据, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 本研究数据均以mean \pm SD表示, 各组数据均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌细胞株中SNHG14和miR-144-3p的表达 与人胃黏膜上皮正常细胞GES-1相比, 胃癌细胞MKN-45、BGC-823、MGC-803、HGC-27中SNHG14的表达水平显著升高($P<0.05$), miR-144-3p的表达水平显著降低($P<0.05$), 其中SNHG14在胃癌MGC-803细胞中的表达水平相对较高, 因而选用胃癌MGC-803细胞进行后续研究(表1)。

2.2 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响 与si-con组相比, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞活力显著降低($P<0.05$), 细胞凋亡率显著增加($P<0.05$)(图1、表2)。

2.3 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖相关蛋白和凋亡相关蛋白表达的影响 Western blot检测细胞增殖与凋亡相关蛋白表达, 结果显示相较于si-con组, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中cyclinD1、Bcl-2蛋白表达水平显著降低($P<0.05$), p21、Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著升高($P<0.05$)(图2、表3)。

2.4 SNHG14靶向调控miR-144-3p的表达的影响 starBase预测显示SNHG14与miR-144-3p存在互补核苷酸序列(图3)。双荧光素酶报告实验结果显示miR-144-3p组(WT-SNHG14)荧光素酶活性显著低于miR-con组(WT-SNHG14)($P<0.05$), miR-144-3p组(MUT-SNHG14)与miR-con组(MUT-SNHG14)荧光素酶活性相比差异无统计学意义(表4)。qRT-PCR检测结果显示, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中miR-144-3p的表达水平显著高于si-con组($P<0.05$), pcDNA-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中miR-144-3p的表达水平显著低于pcDNA组($P<0.05$)(表5)。

2.5 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞MGC-803的抑制作用 与si-SNHG14+anti-miR-con组相比, si-SNHG14+anti-miR-144-3p组胃癌MGC-803细胞活力显著增强($P<0.05$), 细胞凋亡率显著降低($P<0.05$), cyclinD1、Bcl-2蛋白表达水平显著升高($P<0.05$), p21、

Bax、cleaved caspase-3蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)(图4、表6、表7)。

2.6 沉默SNHG14表达和干扰miR-144-3p表达对胃癌细胞AKT信号通路的影响 实验结果显示, 与si-con组相比, si-SNHG14组胃癌MGC-803细胞中p-PI3K、p-AKT蛋白表达水平显著降低($P<0.05$), si-SNHG14+anti-miR-144-3p组胃癌MGC-803细胞中p-PI3K、p-AKT蛋白表达水平显著高于si-SNHG14+anti-miR-con组($P<0.05$)(图5、表8)。

3 讨论

LncRNA与miRNA存在相互调控作用并可在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用, LncRNA可靶向结合miRNA形成竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)进而降低miRNA对靶基因的抑制作用^[8,9]。研究表明LncRNA表达异常与胃癌发生及转移密切相关^[10]。但仍有部分LncRNA在胃癌发生及转移过程中的作用机制尚未完全阐明。

SNHG14在肾透明细胞癌中呈高表达, 并可促进细胞迁移及侵袭^[11]。非小细胞肺癌中SNHG14通过充当miR-340的ceRNA而发挥致癌功能^[12]。研究表明SNHG14还可通过调节miR-206/YWHAZ促进宫颈癌进展^[13]。本研究结果显示SNHG14在胃癌细胞中呈高表达, 干扰SNHG14表达后胃癌细胞增殖能力显著降低, 细胞凋亡率显著增加, 提示干扰SNHG14表达可显著降低胃癌细胞增殖能力, 促进细胞凋亡。研究报道指出cyclinD1、p21是细胞增殖相关蛋白, Bcl-2、Bax是细胞凋亡相关蛋白, cyclinD1是细胞周期由G1期转化为S期的关键蛋白, 其表达活性降低可促使细胞周期停滞, p21可抑制cyclinD1-CDK复合物从而诱导细胞周期阻滞, Bcl-2表达水平升高可抑制细胞凋亡, Bax表达水平升高可促进细胞凋亡^[14,15]。本研究结果显示干扰SNHG14表达后, cyclinD1、Bcl-2明显减少, p21、Bax、cleaved caspase-3表达显著升高, 提示干扰SNHG14表达可抑制cyclinD1、Bcl-2的表达及促进p21、Bax的表达从而抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。

miR-144-3p在胰腺癌中呈低表达, 上调miR-144-3p表达可抑制细胞侵袭及转移^[16]。研究表明miR-144-3p可通过抑制TMEM16A表达从而抑制骨肉瘤细胞增殖及侵袭^[17]。miR-144-3p还可通过下调NFE2L2表达从而抑制宫颈癌细胞增殖及侵袭^[18]。本研究结果显示miR-144-3p在胃癌细胞中的表达水平显著降低, 通过双荧光素酶报告实验结果证实SNHG14可靶向调控miR-144-3p的表达, 进一步研究显示干扰miR-144-3p可部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞的增殖的抑制作用及细胞凋亡

表 1 胃癌细胞中SNHG14和miR-144-3p的表达(mean ± SD, n = 9)

组别	SNHG14	miR-144-3p
GES-1	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.12
MKN-45	3.56 ± 0.42 ^a	0.56 ± 0.06 ^a
BGC-823	3.43 ± 0.55 ^a	0.43 ± 0.08 ^a
MGC-803	4.58 ± 0.47 ^a	0.29 ± 0.06 ^a
HGC-27	4.16 ± 0.58 ^a	0.44 ± 0.05 ^a
F值	82.027	109.372
P值	0.000	0.000

^aP<0.05, 与GES-1组比较.

表 2 下调SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803增殖和凋亡的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	SNHG14表达	细胞活力(OD 490 nm)			细胞凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h	
NC	1.00 ± 0.11	0.41 ± 0.05	0.75 ± 0.07	1.28 ± 0.12	5.48 ± 0.46
si-con	0.94 ± 0.12	0.40 ± 0.04	0.72 ± 0.07	1.21 ± 0.13	6.26 ± 0.41
si-SNHG14	0.17 ± 0.05 ^a	0.32 ± 0.05 ^a	0.51 ± 0.05 ^a	0.91 ± 0.08 ^a	18.35 ± 1.57 ^a
F值	199.459	9.955	37.537	27.668	494.221
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05, 与si-con组比较. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.

表 3 干扰SNHG14表达对胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cyclinD1和p21蛋白表达的影响

组别	cyclinD1	p21	Bcl-2	Bax	cleaved caspase-3
NC	0.85 ± 0.08	0.21 ± 0.02	0.68 ± 0.07	0.28 ± 0.06	0.13 ± 0.02
si-con	0.87 ± 0.09	0.18 ± 0.03	0.64 ± 0.06	0.26 ± 0.08	0.11 ± 0.02
si-SNHG14	0.42 ± 0.05 ^a	0.54 ± 0.05 ^a	0.43 ± 0.05 ^a	0.82 ± 0.11 ^a	0.29 ± 0.04 ^a
F值	102.653	283.500	44.264	123.312	109.500
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^aP<0.05, 与si-con组比较. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

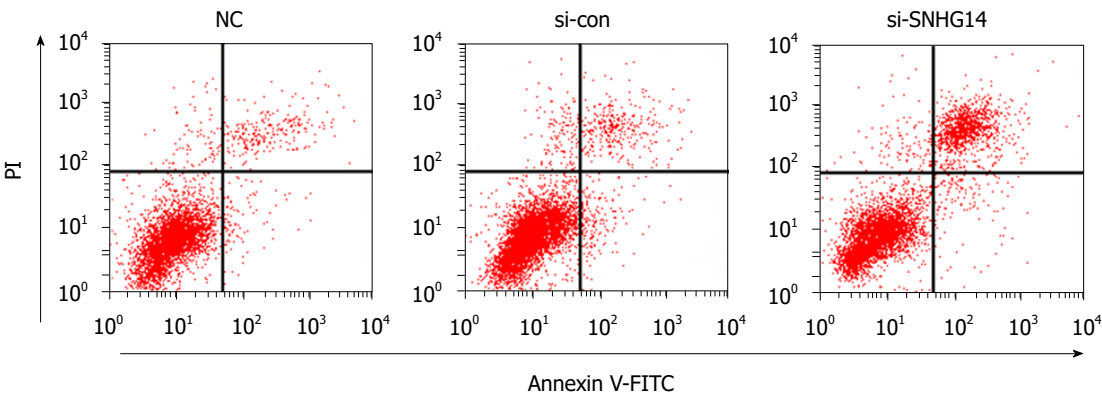


图 1 流式细胞术检测胃癌细胞MGC-803凋亡率. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.

表 4 双荧光素酶报告实验(mean \pm SD, $n = 9$)

组别	WT-SNHG14	MUT-SNHG14
miR-con	1.00 \pm 0.12	0.97 \pm 0.09
miR-144-3p	0.65 \pm 0.07 ^a	1.05 \pm 0.13 ^a
<i>t</i> 值	7.558	1.518
<i>P</i> 值	0.000	0.149

^a*P* < 0.05, 与miR-con组比较. miR-con: miR对照组.表 5 SNHG14调控miR-144-3p的表达(mean \pm SD, $n = 9$)

组别	miR-144-3p
si-con	1.00 \pm 0.08
si-SNHG14	4.19 \pm 0.36 ^a
pcDNA	1.03 \pm 0.13
pcDNA-SNHG14	0.55 \pm 0.08 ^c
<i>F</i> 值	637.384
<i>P</i> 值	0.000

^a*P* < 0.05, 与si-con组比较; ^c*P* < 0.05, 与pcDNA组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组.表 6 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14抑制胃癌细胞MGC-803增殖和诱导凋亡的作用(mean \pm SD, $n = 9$)

组别	miR-144-3p	细胞活力(OD 490 nm)			细胞凋亡率(%)
		24 h	48 h	72 h	
si-con	1.00 \pm 0.08	0.42 \pm 0.03	0.74 \pm 0.09	1.26 \pm 0.09	5.29 \pm 0.49
si-SNHG14	4.06 \pm 0.36 ^a	0.35 \pm 0.02 ^a	0.55 \pm 0.06 ^a	0.85 \pm 0.07 ^a	16.34 \pm 1.15 ^a
si-SNHG14+anti-miR-con	3.81 \pm 0.43	0.33 \pm 0.03	0.53 \pm 0.05	0.83 \pm 0.08	17.68 \pm 1.79
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	1.78 \pm 0.22 ^c	0.37 \pm 0.05 ^c	0.67 \pm 0.07 ^c	1.04 \pm 0.11 ^c	11.54 \pm 0.94 ^c
<i>F</i> 值	221.364	11.426	18.770	45.905	200.279
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

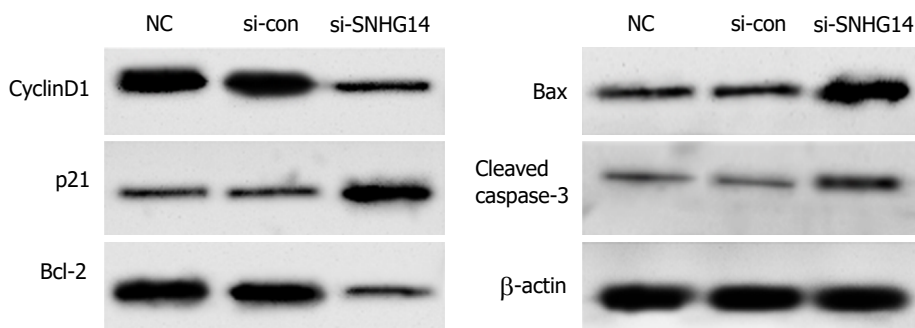
^a*P* < 0.05, 与si-con组比较; ^c*P* < 0.05, 与si-SNHG14+anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组.

图 2 蛋白免疫印迹法检测胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、cyclinD1和p21蛋白的表达. NC: 空白组; si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

表 7 干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14抑制胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cyclinD1和p21蛋白表达的作用(mean ± SD, n = 9)

组别	cyclinD1	p21	Bcl-2	Bax	cleaved caspase-3
si-con	0.89 ± 0.08	0.32 ± 0.05	0.92 ± 0.08	0.34 ± 0.04	0.18 ± 0.03
si-SNHG14	0.37 ± 0.04 ^a	0.66 ± 0.07 ^a	0.47 ± 0.06 ^a	0.68 ± 0.08 ^a	0.43 ± 0.05 ^a
si-SNHG14+anti-miR-con	0.35 ± 0.03	0.69 ± 0.08	0.43 ± 0.05	0.71 ± 0.08	0.46 ± 0.04
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	0.57 ± 0.06 ^c	0.48 ± 0.05 ^c	0.63 ± 0.07 ^c	0.45 ± 0.06 ^c	0.33 ± 0.05 ^c
F值	180.768	65.429	102.397	64.333	76.480
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

^a*P*<0.05, 与si-con组比较; ^c*P*<0.05, 与si-SNHG14+anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3.

表 8 沉默SNHG14表达和干扰miR-144-3p表达对胃癌细胞AKT信号通路蛋白和凋亡蛋白表达的影响(mean ± SD, n = 9)

组别	PI3K	p-PI3K	AKT	p-AKT
si-con	0.65 ± 0.06	0.75 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.82 ± 0.08
si-SNHG14	0.67 ± 0.08	0.38 ± 0.06 ^a	0.69 ± 0.07	0.26 ± 0.03 ^a
si-SNHG14+anti-miR-con	0.65 ± 0.06	0.39 ± 0.05	0.68 ± 0.05	0.22 ± 0.04
si-SNHG14+anti-miR-144-3p	0.68 ± 0.07	0.59 ± 0.06 ^c	0.66 ± 0.08	0.54 ± 0.06 ^c
F值	0.438	77.322	0.834	224.256
P值	0.728	0.000	0.485	0.000

^a*P*<0.05, 与si-con组比较; ^c*P*<0.05, 与si-SNHG14 +anti-miR-con组比较. si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT.

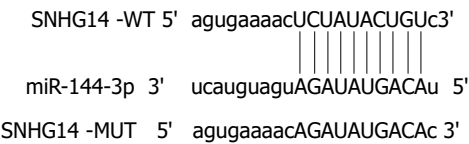


图 3 SNHG14与miR-144-3p存在的互补核苷酸序列.

的促进作用. 提示干扰SNHG14可通过充当miR-144-3p的ceRNA从而抑制胃癌细胞增殖, 促进细胞凋亡. 研究表明PI3K/AKT信号通路可参与多种肿瘤发生发展进程, p-PI3K可通过激活下游AKT形成p-AKT从而激活下游Bcl-2最终抑制细胞凋亡, 通过抑制PI3K/AKT信号通路激活可促进胃癌细胞凋亡^[19]. 本研究结果显示干扰SNHG14表达后胃癌细胞中p-PI3K、p-AKT表达水平显著降低, 提示干扰SNHG14表达可抑制PI3K/AKT信号通路激活. 进一步研究显示干扰miR-144-3p部分逆转沉默SNHG14对胃癌细胞中PI3K/AKT信号通路激活的抑制作用. 提示干扰SNHG14表达可通过上调miR-144-3p表达及抑制PI3K/AKT信号通路激活而促进胃癌细胞凋亡, 抑制细胞增殖.

综上所述, SNHG14能够靶向结合并下调miR-144-3p表达从而促进胃癌细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 其作用机制可能与PI3K/AKT信号通路激活有关, 可为胃癌的诊断、治疗及预后评估提供潜在靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌发病机制尚未阐明, 我国胃癌发病率与死亡率逐年增加, 由于早期胃癌患者临床症状不明显导致患者就诊时已处于进展期甚至晚期, 临床采用手术或放化疗技术进行治疗, 效果一般, 近年来, 基因靶向治疗成为多种肿瘤治疗的新手段, 因而寻找胃癌治疗潜在靶点具有重要意义.

实验动机

本研究首先观察SNHG14在胃癌细胞中的表达, 分析其表达变化对胃癌细胞增殖及凋亡的影响, 通过starBase预测SNHG14下游可能作用的靶基因, 初步分析其对靶

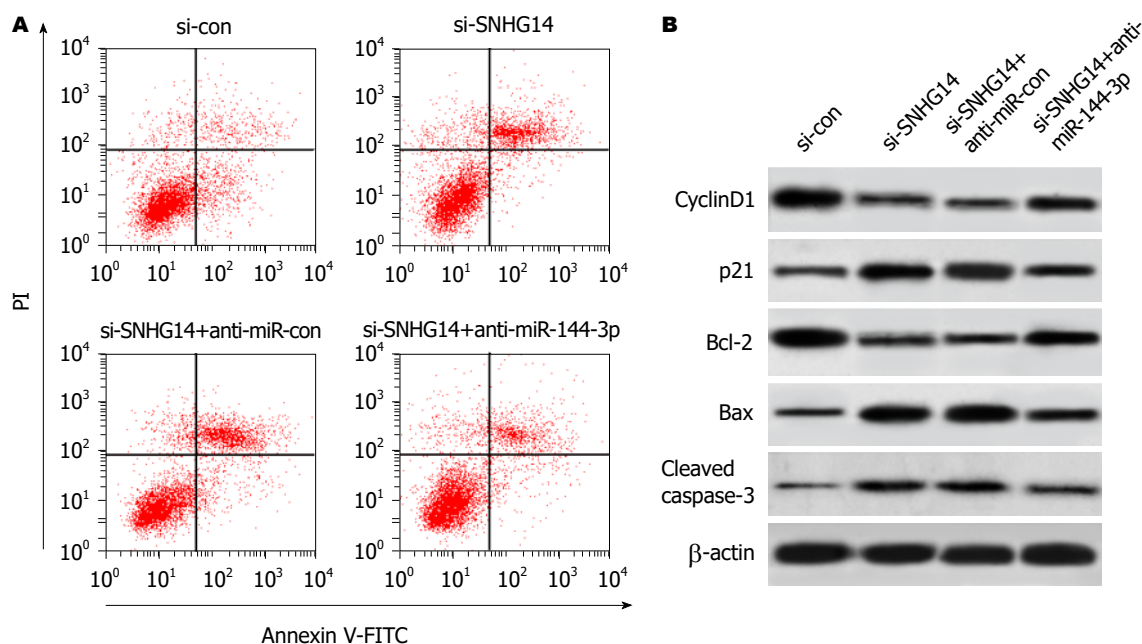


图 4 流式细胞术检测细胞凋亡和蛋白免疫印迹法检测胃癌细胞MGC-803中Bcl-2、Bax、cleaved caspase-3、cyclinD1和p21蛋白表达。si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组; cyclinD1: 细胞周期蛋白1; Bcl-2: B淋巴细胞瘤2; Bax: Bcl-2相关X蛋白; cleaved caspase-3: 活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3。

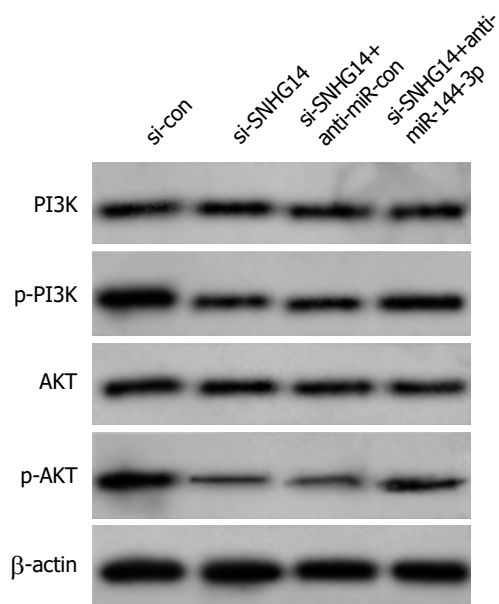


图 5 蛋白免疫印迹法胃癌细胞中AKT信号通路蛋白的表达。si-con: 阴性对照组; si-SNHG14: SNHG14小干扰RNA组; si-SNHG14+anti-miR-con: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p阴性对照组; si-SNHG14+anti-miR-144-3p: SNHG14小干扰RNA+miR-144-3p特异性寡核苷酸抑制剂组; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; p-PI3K: 磷酸化PI3K; AKT: 蛋白激酶B; p-AKT: 磷酸化AKT。

基因的调控作用机制, 为进一步阐释SNHG14在胃癌发生发展过程中的作用机制提供新方向。

实验目标

本研究目标是揭示SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影响及其分子机制, 为揭示胃癌的发病机制提供新策略。

响及其分子机制, 为揭示胃癌的发病机制提供新策略。

实验方法

本研究采用脂质体转染技术干扰SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的影响; 实时荧光定量聚合酶链反应技术检测干扰SNHG14的效果; MTT检测干扰SNHG14对胃癌细胞增殖的影响; 流式细胞仪检测干扰SNHG14对胃癌细胞凋亡的影响; 双荧光素酶报告基因实验验证SNHG14与靶基因的调控作用; 抑制靶基因表达进行回复实验以此验证SNHG14对胃癌细胞增殖及凋亡的作用; 采用Western blot法检测干扰SNHG14的表达及抑制靶基因表达对胃癌细胞中PI3K/AKT信号通路的影响。

实验结果

本研究结果表明SNHG14在胃癌细胞中高表达, 干扰SNHG14的表达可通过上调靶基因的表达从而抑制胃癌细胞增殖及促进细胞凋亡, 其作用机制可能是通过调控PI3K/AKT信号通路而发挥作用。

实验结论

SNHG14通过抑制靶基因表达从而促进胃癌细胞增殖、抑制细胞凋亡, SNHG14可能作为胃癌基因治疗的潜在靶点。

展望前景

关于SNHG14在胃癌中的作用机制还需进行体内实验

及临床研究分析, 同时还可进一步验证SNHG14靶基因的下游靶mRNA, 拟寻找胃癌中LncRNA-miRNA-mRNA调控机制网络。

4 参考文献

- 侯婧瑛, 凌辉, 金小岩, 罗信, 李楚强, 王凌云. lncRNA-MALAT1通过靶向下调miR-570-3p促进胃癌细胞增殖. 中国病理生理杂志 2018; 34: 2145-2152 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.12.006]
- Liu Z, Yan Y, Cao S, Chen Y. Long non-coding RNA SNHG14 contributes to gastric cancer development through targeting miR-145/SOX9 axis. *J Cell Biochem* 2018; 119: 6905-6913 [PMID: 29667771 DOI: 10.1002/jcb.26889]
- Di W, Weinan X, Xin L, Zhiwei Y, Xinyue G, Jinxue T, Mingqi L. Long noncoding RNA SNHG14 facilitates colorectal cancer metastasis through targeting EZH2-regulated EPHA7. *Cell Death Dis* 2019; 10: 514 [PMID: 31273190 DOI: 10.1038/s41419-019-1707-x]
- Li L, Zhang R, Li SJ. Long noncoding RNA SNHG14 promotes ovarian cancer cell proliferation and metastasis via sponging miR-219a-5p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4136-4142 [PMID: 31173283 DOI: 10.26355/eurrev_201905_17915]
- Li B, Zhang S, Shen H, Li C. MicroRNA-144-3p suppresses gastric cancer progression by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition through targeting PBX3. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 484: 241-247 [PMID: 28111340 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.084]
- Jiang W, Xu Z, Yu L, Che J, Zhang J, Yang J. MicroRNA-144-3p suppressed TGF- β 1-induced lung cancer cell invasion and adhesion by regulating the Src-Akt-Erk pathway. *Cell Biol Int* 2019 [PMID: 31038242 DOI: 10.1002/cbin.11158]
- You B, Zhang KC. MicroRNA-144-3p inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in castration-resistant prostate cancer by targeting CEP55. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 7660-7670 [PMID: 30536308 DOI: 10.26355/eurrev_201811_16383]
- Kondo Y, Shinjo K, Katsushima K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers. *Cancer Sci* 2017; 108: 1927-1933 [PMID: 28776911 DOI: 10.1111/cas.13342]
- Maldotti M, Incarnato D, Neri F, Krepelova A, Rapelli S, Anselmi F, Parlato C, Basile G, Dettori D, Calogero R, Oliviero S. The long intergenic non-coding RNA CCR492 functions as a let-7 competitive endogenous RNA to regulate c-Myc expression. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1859: 1322-1332 [PMID: 27344374 DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2016.06.010]
- Li J, Gao J, Tian W, Li Y, Zhang J. Long non-coding RNA MALAT1 drives gastric cancer progression by regulating HMGB2 modulating the miR-1297. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 44 [PMID: 28396617 DOI: 10.1186/s12935-017-0408-8]
- Liu G, Ye Z, Zhao X, Ji Z. SP1-induced up-regulation of lncRNA SNHG14 as a ceRNA promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by regulating N-WASP. *Am J Cancer Res* 2017; 7: 2515-2525 [PMID: 29312804]
- Zhang Z, Wang Y, Zhang W, Li J, Liu W, Lu W. Long non-coding RNA SNHG14 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer through acting as an miR-340 sponge. *Biosci Rep* 2019; 39: BSR20180941 [PMID: 30254102 DOI: 10.1042/BSR20180941]
- Ji N, Wang Y, Bao G, Yan J, Ji S. LncRNA SNHG14 promotes the progression of cervical cancer by regulating miR-206/YWHAZ. *Pathol Res Pract* 2019; 215: 668-675 [PMID: 30611620 DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.026]
- 刘娟娟, 周春欢, 赵娟娟, 夏英, 韦四喜, 黄海. 长链非编码RNA SNHG16对胃癌细胞AGS增殖的影响. 贵州医科大学学报 2018; 43: 1370-1385 [DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.12.002]
- 帅勇锋, 王小军, 张一中, 占大钱. 长链非编码RNA NEAT1对胃癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制. 中华实验外科杂志 2018; 35: 1259-1261 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.07.021]
- 罗和生, 陈小丽, 田霞, 黄晓东. MicroRNA-144-3p在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌侵袭转移的影响. 胃肠病学和肝病学杂志 2018; 27: 47-50 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.01.010]
- 王涛, 田鹤, 穆长征. miR-144-3p靶向调控跨膜蛋白16A基因抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭实验. 解放军医学院学报 2017; 38: 467-470 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.05.022]
- 王志景, 马丽丽, 王慧, 程珂, 何全中, 孙力. MiR-144-3p抑制NFE2L2的表达降低宫颈癌细胞的增殖和迁移. 重庆医学 2019; 48: 738-741 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.004]
- 陈龙云, 柳叶. 槲皮苷通过抑制PI3K/AKT信号通路诱导胃癌SGC7901细胞凋亡. 中国病理生理杂志 2018; 34: 1976-1980 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.11.009]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院内镜中心 浙江省杭州市 310022

阮荣蔚, 主治医师, 专职从事消化内镜诊治, 擅长早期食管癌、胃癌、大肠癌、下咽癌的内镜诊治及中晚期消化道肿瘤的内镜姑息治疗。

作者贡献分布: 病例的选择, 主要临床资料的查找、收集、整理, 数据整理分析以及文章起草由阮荣蔚完成; 临床资料查找收集和数据整理由俞江平、陶亚利、刘永军及朱舒文协助完成; 研究选题、内镜治疗实施、文章审阅及修改由王实完成。

通讯作者: 王实, 主任医师, 310022, 浙江省杭州市拱墅区半山1号, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 中国科学院大学附属肿瘤医院, 浙江省肿瘤医院内镜中心. wangshizjth@163.com
电话: 0571-88122250

收稿日期: 2019-09-12
修回日期: 2019-09-25
接受日期: 2019-10-25
在线出版日期: 2019-11-08

Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

Rong-Wei Ruan, Jiang-Ping Yu, Ya-Li Tao, Yong-Jun Liu, Shu-Wen Zhu, Shi Wang

Rong-Wei Ruan, Jiang-Ping Yu, Ya-Li Tao, Yong-Jun Liu, Shu-Wen Zhu, Shi Wang, Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Endoscopy Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Shi Wang, Chief Physician, Institute of Cancer and Basic Medicine, Chinese Academy of Sciences, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Endoscopy Center, Zhejiang Cancer Hospital, No. 1, Banshan East

Road, Gongshu District, Hangzhou 310022, Zhejiang Province, China. wangshizjth@163.com

Received: 2019-09-12
Revised: 2019-09-25
Accepted: 2019-10-25
Published online: 2019-11-08

Abstract BACKGROUND

Endoscopic submucosal dissection (ESD) enables *en bloc* resection and has now been widely used in the resection of superficial esophageal carcinomas. However, refractory postoperative stenosis develops frequently when the mucosal defect involves more than three-quarters of the circumference, which decreases the patient's quality of life seriously.

AIM

To evaluate the efficacy and safety of single local triamcinolone injection for the prevention of stenosis after ESD for superficial esophageal carcinoma.

METHODS

The clinical data of 49 patients with superficial esophageal carcinomas treated by ESD at the Endoscopy Center of Zhejiang Cancer Hospital from January 2013 to December 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 27 patients were only treated with ESD, which were used as a control group, and the other 22 patients who underwent triamcinolone acetone injection into the residual submucosal layer of the resected region immediately after ESD for prevention of stenosis were used as a study group. Systematic endoscopic follow-ups were performed in both groups, and if esophageal stenoses were detected, repeated endoscopic balloon dilations (EBD) were performed until dysphagia

symptoms were successfully relieved. The rate of esophageal stenosis and the frequency of EBD were compared between the two groups.

RESULTS

The rate of esophageal stenosis in the study group was 22.7% (5/22), which was significantly lower than that in the control group [74.1% (20/27), $P = 0.001$]. The mean number of EBD procedures was 4.4 ± 2.1 (range 2-7) in the study group, which was also significantly lower than that in the control group [8.7 ± 4.2 (range, 1-17), $P = 0.037$]. No bleeding, perforation, mediastinal abscess, or other serious complications occurred with local triamcinolone injection in our study.

CONCLUSION

Single local triamcinolone injection after esophageal ESD can effectively prevent the occurrence of esophageal stenosis and significantly reduce the number of EBD treatments.

Key words: Triamcinolone acetonide; Superficial esophageal carcinoma; Endoscopic submucosal dissection; Esophageal stenosis

Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S. Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1313-1319
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1313.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1313>

摘要

背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可一次性完整切除整块病变, 目前已被广泛用于表浅食管癌的治疗, 但当切除黏膜范围超过3/4 wk时, 极易并发顽固性食管狭窄, 严重影响患者的生活质量。

目的

评价创面局部单次注射曲安奈德预防大范围表浅食管癌ESD后狭窄的有效性及安全性。

方法

回顾性分析2013-01/2017-12在浙江省肿瘤医院内镜中心行ESD治疗的49例大范围表浅食管癌患者的病例资料, 前期27例仅行ESD治疗, 设为对照组, 后期22例ESD术后创面局部注射曲安奈德预防狭窄, 设为治疗组。两组均系统内镜随访, 并发食管狭窄时予以内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗, 直至成功解除梗阻。统计比较两组食管狭窄的发生率及所需的EBD次数。

结果

治疗组食管狭窄发生率为22.7%(5/22), 明显低于对照组74.1%(20/27)($P = 0.001$); 狭窄发生后所需EBD次数, 治疗组平均为 4.4 ± 2.1 次(范围2-7次), 亦明显少于对照组, 平均 8.7 ± 4.2 次(范围1-17次)($P = 0.037$)。无局部注射相关的出血、穿孔、纵膈脓肿等严重并发症发生。

结论

大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少EBD治疗次数。

关键词: 曲安奈德; 表浅食管癌; 内镜黏膜下剥离术; 食管狭窄

核心提要: 本研究通过对49例行内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的切除黏膜范围超过3/4 wk的表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性研究分析, 结果表明大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少狭窄发生后内镜下球囊扩张治疗次数。

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实. 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1313-1319

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1313.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1313>

0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)可以一次性完整切除大块病变, 同时为组织病理学提供完整的评估资料, 目前已成为表浅型食管癌标准治疗手段^[1,2]。但当ESD切除范围超过3/4 wk时, 极易并发食管狭窄^[3,4], 需反复内镜下扩张治疗来解除梗阻, 严重影响患者的生活质量, 对于此类患者, 如何有效预防狭窄是改善预后的关键。本研究通过对49例行ESD治疗的大范围表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性分析, 探讨ESD术后创面局部单次注射曲安奈德对食管狭窄的预防作用。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究纳入2013-01/2017-12在浙江省肿瘤医院内镜中心行ESD治疗的大范围表浅食管癌患者49例, 所有病变通过胃镜检查发现, ESD前未行其它任何治疗。ESD术前充分告知患者及家属相关病情、治疗方案、ESD治疗相关并发症及预后等情况, 同时签署知情同意书。纳入标准: (1)病理证实为鳞状细胞癌, 且浸润深度不

超过黏膜下层上1/3(sm1); (2)ESD切除黏膜范围>3/4 wk; (3)无淋巴结及远处转移. 排除标准: (1)ESD切除黏膜范围≤3/4 wk; (2)术后病理提示浸润深度超过sm1; (3)存在淋巴结及远处转移; (4)术后病理提示切缘阳性者. 前期27例患者仅行ESD治疗, 设为对照组; 后期22例患者ESD术后创面局部单次注射曲安奈德预防狭窄, 设为治疗组.

主要器械及试剂: Olympus GIF-H260Z放大胃镜, GIF-Q260J电子胃镜, Dual刀(KD-650L), D-201-10704透明帽, NM-200U-0423注射针, FD-410LR 高频治疗钳, ERBE高频电切割器(200S), 威尔逊WF型软性喷洒管, 球囊扩张导管(Gudu Medical 15/16/18 mm×60 mm), 医用透明质酸钠凝胶, 亚甲蓝注射液, 肾上腺素, 复方碘溶液(浓度1.2%), 曲安奈德注射液(昆明积大制药有限公司, 规格: 1 mL:40 mg)等.

1.2 方法

1.2.1 ESD治疗方法: ESD操作均在气管插管麻醉下进行. 治疗过程: (1)染色: 行卢戈氏液染色, 明确病变范围; (2)标记: 根据染色显示范围, 距离病变边缘外侧约2-5 mm处行环周标记; (3)黏膜下注射: 沿标记点外侧缘分多点注射透明质酸钠及亚甲蓝混合液, 使病变明显隆起; (4)黏膜切开及剥离: 沿标记点外侧行环周切开, 并沿固有肌层完整剥离病变.

1.2.2 激素注射方法: ESD术后将2瓶曲安奈德注射液按照1:3稀释成浓度为10 mg/mL的液体, 分多点均匀注射于创面边缘及残存黏膜下层, 每点注射0.2-0.4 mL, 总剂量控制在80 mg. 注射由肛侧向口侧进行, 避免损伤固有肌层, 对固有肌层直接暴露的部位不作注射.

1.2.3 随访及疗效评价: 术后1 mo、3 mo、6 mo、12 mo复查胃镜, 后每年随访1次, 对出现吞咽困难的患者, 即时行胃镜检查, 观察创面愈合及食管狭窄情况. 食管狭窄诊断标准: 进食固体食物受阻, 标准胃镜(镜身直径9.8 mm)无法通过. 吞咽困难分级采用Stooler分级法: 0级: 能进各种饮食; I级: 能进软食; II级: 能进半流质; III级: 流质饮食; IV级: 进食流质困难. 狭窄处置: 对吞咽困难在Stooler II级及以下、标准胃镜无法通过的患者采用内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)治疗, 起初1次/wk, 连续3次, 分别予以直径15 mm、16 mm及18 mm的球囊扩张, 后改用直径18 mm的球囊每2周扩张1次, 直至解除梗阻. 狭窄缓解标准: 吞咽困难恢复至Stooler II级以上, 标准胃镜通过顺利, 连续6 mo无再狭窄发生. 疗效评价指标为两组食管狭窄发生率及所需的EBD次数.

统计学处理 使用SPSS 19.0软件包对数据进行统计学分析. 计量资料以mean±SD的形式表示, 根据资

料的性质, 各组间数据比较采用 t 检验或者方差分析. 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 一般情况 所有患者均一次性完整切除病变, 整块切除率为100%. 治疗组与对照组在平均年龄、性别、病变位置、肉眼分型、侵犯层次、固有肌层损伤、ESD切除范围、ESD剥离纵径、ESD治疗时间等方面比较, P 值均大于0.05, 差异无统计学意义, 两组具有可比性(表1).

2.2 随访及预后情况 所有患者按要求参加随访, 治疗组有5例发生食管狭窄, 包括2例全周型及3例非全周型病变, 狭窄发生率为22.7%(5/22), 对照组有20例发生食管狭窄, 包括1例全周型及19例非全周型病变, 狭窄发生率为74.1%(20/27), 两者比较, 差异具有统计学意义($P=0.001$). 狭窄患者经EBD治疗后均成功解除梗阻, 其中治疗组5例患者行2-7次, 平均 4.4 ± 2.1 次EBD治疗, 对照组20例患者行1-17次, 平均 8.7 ± 4.2 次EBD治疗, 两组比较差异具有统计学意义($P=0.037$)(图1).

2.3 并发症情况 本研究ESD术中发生小穿孔1例, 纵膈气肿4例, 明显胸痛26例, 均经内科保守治疗后痊愈, 无迟发性出血、穿孔、纵膈脓肿等严重并发症发生. 其中治疗组并发纵膈气肿2例, 明显胸痛11例, 总体并发症发生率为59.1%(13/22); 对照组并发小穿孔1例, 纵膈气肿2例, 明显胸痛15例, 总体并发症发生率为66.7%(18/27), 两组比较, 差异无统计学意义($P=0.803$).

3 讨论

食管狭窄是大范围食管ESD术后最常见的并发症, 当切除黏膜范围超过3/4 wk时, 狭窄发生率可达83.3%-94.1%^[3,4]. 目前, 临床上用于食管ESD术后狭窄治疗最常用的方法是EBD治疗, 通过EBD治疗可显著改善患者吞咽困难症状, 但因食管ESD术后引起的多为难治性狭窄, 需反复EBD处理, 患者经济负担重, 生活质量低下, 同时也增加了并发出血、穿孔的风险^[5,6]. 对于反复EBD治疗无效的患者, 可尝试暂时性置入可回收食管支架来解除梗阻, 但存在支架移位、再狭窄、支架回收困难等风险^[7,8]. 因此, 对于大范围食管ESD治疗患者, 如何有效预防术后狭窄成为关键.

糖皮质激素具有抑制炎症细胞的渗出, 阻止纤维母细胞及炎症细胞活化和迁移, 并可以降低脯氨酰羟化酶的活性, 增加胶原酶活性, 从而减少胶原沉积, 加速分解, 减少瘢痕的形成, 被广泛用于大范围ESD术后食管狭窄的预防, 主要有口服及局部注射两种途径. 口服激素简单易行, 可显著减少大范围ESD术后食管狭窄发生率, 并减少狭窄发生后所需EBD治疗次数^[9,10], 但存在免疫抑

表 1 治疗组与对照组结果比较

	治疗组(<i>n</i> = 22)	对照组(<i>n</i> = 27)	<i>P</i> 值
平均年龄(岁)	66.0 ± 6.7	66.1 ± 8.5	0.957
性别(男/女)	15/7	21/6	0.666
病变位置(上中段/下段)	18/4	25/2	0.480
肉眼分型(I、IIa/IIb、IIa+IIc)	4/18	7/20	0.763
侵犯层次(m1、m2/m3、sm1)	12/10	16/11	0.967
固有肌层损伤(例)	5	11	0.302
ESD切除范围(非全周/全周)	20/2	26/1	0.855
ESD切除纵径(cm)	5.2 ± 1.2	5.7 ± 1.7	0.211
ESD治疗时间(min)	93.6 ± 35.5	113.3 ± 53.5	0.145
总体并发症发生率	59.1%(13/22)	66.7%(18/27)	0.803
狭窄发生率	22.7%(5/22)	74.1%(20/27)	0.001 ^b
EBD次数	4.4 ± 2.1(2–7)	8.7 ± 4.2(1–17)	0.037 ^a

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01与对照组相比, 差异在两组间具有统计学意义. m1: 黏膜上皮层; m2: 黏膜固有层; m3: 黏膜肌层; sm1: 黏膜下层上1/3; ESD: 内镜黏膜下剥离术; EBD: 内镜下球囊扩张.

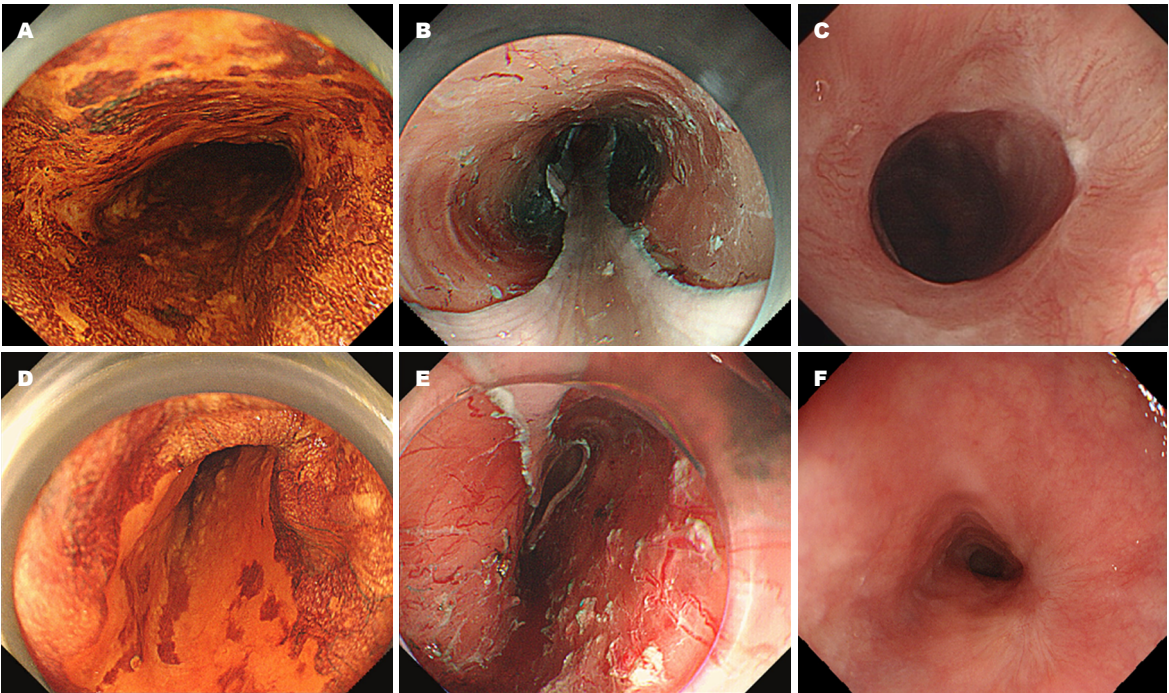


图 1 治疗组与对照组对比示意图. 治疗组: A: 卢戈氏液染色显示病变范围约3/4 wk; B: ESD术后黏膜缺损范围约5/6 wk; C: 术后创面及边缘多点注射曲安奈德, 3 mo后复查胃镜提示疤痕愈合良好, 无明显食管狭窄. 对照组: D: 卢戈氏液染色显示病变范围约4/5 wk; E: ESD术后黏膜缺损范围约11/12 wk; F: 3 mo后复查胃镜提示疤痕愈合, 表面光滑, 但存在明显食管狭窄. ESD: 内镜黏膜下剥离术.

制、感染、骨质疏松、精神障碍、糖尿病病情恶化、消化道溃疡等系统性不良反应, 并可影响创面愈合, 推迟ESD术后需追加手术及同步放化疗的时间^[11-13]. 相比口服激素, 局部注射可显著减少激素用量, 减轻全身性不良反应, 多项研究均表明, 食管大范围ESD术后创面局部注射激素可有效预防狭窄形成, 但注射方法不尽相同^[11,12,14-17]. Hashimoto等^[15]研究最早采用ESD术后第3

天、7天、10天创面局部多次注射曲安奈德来预防食管狭窄, 虽取得良好治疗效果, 但该方法需反复内镜下操作, 过程较为繁琐, 同时也增加了并发出血、穿孔、纵膈脓肿等风险. 本研究对照组27例患者食管ESD术后未行狭窄预防, 治疗组22例患者ESD术后创面局部注射曲安奈德来预防狭窄, 随访发现治疗组仅5例发生食管狭窄, 狭窄发生率为22.7%, 而对照组有20例发生食管狭窄, 其

狭窄发生率高达74.1% ($P = 0.001$); 狭窄后所需EBD次数, 治疗组平均为 4.4 ± 2.1 次(范围2-7次), 而对照组平均为 8.7 ± 4.2 次(范围1-17次) ($P = 0.037$), 取得良好治疗效果, 与相关文献报道基本一致^[11,12,14,16-17]. 由此可见, 食管ESD术后创面单次激素注射即可达到预防狭窄的目的, 与多次注射相比, 单次注射更容易识别残存黏膜下层, 实现有效注射, 并可减少对固有肌层的损伤, 避免穿孔、纵膈脓肿等不良事件发生; 此外, 单次注射可避免重复内镜操作, 减轻患者痛苦, 缩短治疗周期, 并减少医疗费用。

单次激素注射对大范围食管ESD术后狭窄显示出了良好的预防作用, 但也存在一定的局限性, 有研究认为^[17-19], 对于ESD术后全周黏膜缺损的患者, 即使创面局部注射激素也很难预防狭窄形成. 而Nagami等^[11]研究则表明, 当食管ESD术后黏膜缺损超过5/6 wk时, 单一创面激素注射对狭窄预防作用有限. 本研究中2例全周黏膜缺损及1例黏膜缺损达11/12 wk的患者局部注射曲安奈德后仍未能阻止食管狭窄形成. 因此, 对于ESD术后全周或近全周黏膜缺损的患者, 应采取更有效的措施来预防食管狭窄的形成. 有研究表明^[20,21], 局部激素注射联合聚羟基乙酸膜覆盖创面可能对预防此类狭窄有效. Ye等^[22]研究显示, 暂时性置入全覆膜金属可回收支架可有效预防全周型食管ESD术后狭窄的形成, 但容易并发支架移位. Kato等^[23]报道了2例全周食管ESD术后创面单次注射曲安奈德联合激素灌注来预防狭窄, 取得良好效果, 但有待于更大样本量的研究观察. 近来, 我们采用创面局部注射曲安奈德联合小剂量口服泼尼松(每周剂量依次为30 mg/d、20 mg/d、10 mg/d、5 mg/d, 连用4 wk)的方法来预防全周ESD术后食管狭窄, 共治疗6例患者, 虽均并发狭窄, 但经2-4次不等的EBD治疗后成功解除梗阻, 疗效显著, 但现有样本量偏少, 确切疗效有待于今后大样本的研究论证。

食管ESD术后创面局部注射激素的主要并发症为出血、穿孔及纵膈脓肿, 与注射不当引起固有肌层损伤等因素有关^[12,24], 因此对操作者的技术要求比较高. 本研究治疗组22例患者无一例发生激素注射相关并发症, 一方面与术者ESD操作娴熟有关; 另一方面, 在ESD治疗时, 在确保病变完整剥离的同时, 我们会尽可能多的保留黏膜下层组织, 既可减少对固有肌层的损伤, 又为ESD术后创面局部注射激素创造了条件。

总体而言, 大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的发生, 并可显著减少EBD治疗次数. 但因本研究属于单中心回顾性非随机对照研究, 且病例数相对偏少, 可能会对结果产生一定的影响,

有待于今后进行前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进一步论证本研究的结论。

文章亮点

实验背景

随着消化内镜诊治技术的发展, 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已成为表浅食管癌标准治疗方法, 但因食管管腔结构相对狭小, 当ESD切除黏膜范围超过3/4 wk时, 容易并发顽固性食管狭窄, 虽可通过内镜下球囊扩张(endoscopic balloon dilation, EBD)、可回收支架放置、口服激素等手段来治疗及预防狭窄, 但存在过程反复、支架及口服激素相关副作用, 严重影响患者生活质量, 也限制了ESD技术在大范围表浅食管癌中的应用. 本研究通过对49例大范围表浅食管癌患者的病例资料进行回顾性分析, 探讨ESD术后创面局部注射曲安奈德对食管狭窄的预防作用。

实验动机

本研究的目的在于观察ESD术后创面单次注射曲安奈德对大范围表浅食管癌ESD术后狭窄的预防作用, 为大范围食管ESD术后狭窄预防积累相关临床经验。

实验目标

通过对大范围食管ESD术后创面局部注射曲安奈德, 以达到预防术后食管狭窄的目的. 本研究表明ESD术后创面局部注射曲安奈德可有效预防食管狭窄的形成, 并可减少EBD治疗次数, 为大范围食管ESD术后狭窄预防提供了一种更为简单有效的方法。

实验方法

本研究采用回顾性分析的方法, 设置治疗组及对照组, 并严格按照纳入标准及排除标准收集病例资料及数据, 采用SPSS 19.0软件包对数据进行统计学分析, 根据资料的性质, 各组间数据比较采用 t 检验或者方差分析. 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

实验结果

本研究达到预期目标, 治疗组中有2例全周型及3例非全周型病变术后并发狭窄, 狭窄发生率为22.7%(5/22), 对照组中有1例全周型及19例非全周型病变术后发生狭窄, 狭窄发生率为74.1%(20/27), 两者比较, $P = 0.001$, 具有统计学差异. 狭窄发生后, 治疗组5例患者行2-7次, 平均 4.4 ± 2.1 次EBD治疗后解除梗阻, 对照组20例患者行1-17次, 平均 8.7 ± 4.2 次EBD治疗后解除梗阻, 两组比较

$P=0.037$, 差异有统计学意义。

实验结论

研究表明对于大范围食管ESD术后创面单次注射曲安奈德可以有效预防食管狭窄的形成, 并可显著减少狭窄发生后所需的EBD治疗次数, 对今后临床上ESD术后食管狭窄的预防具有参考价值。但对于全周型及接近全周型的病变, ESD术后创面单次注射曲安奈德预防狭窄作用有限, 有待于我们进一步研究更为有效的方法来预防术后狭窄。

展望前景

本研究属于单中心回顾性非随机对照研究, 病例数偏少, 可能会使结果产生偏倚, 有待于进行前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究来进一步论证本研究结论的准确性。对于大范围食管ESD术后狭窄的预防, 特别是全周型狭窄的预防, 今后可采用创面局部注射曲安奈德联合口服激素的方法, 以期待取得更为有效的作用。

4 参考文献

- Nakagawa K, Koike T, Iijima K, Shinkai H, Hatta W, Endo H, Ara N, Uno K, Asano N, Imatani A, Shimosegawa T. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 348-356 [PMID: 24394751 DOI: 10.1038/ajg.2013.450]
- Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015; 12: 1-30 [PMID: 25620903 DOI: 10.1007/s10388-014-0465-1]
- Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Predictors of postoperative stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell neoplasms. *Endoscopy* 2009; 41: 661-665 [PMID: 19565442 DOI: 10.1055/s-0029-1214867]
- Shi Q, Ju H, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen T, Zhou JM, Chen TY, Zhong YS. Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2014; 46: 640-644 [PMID: 24830402 DOI: 10.1055/s-0034-1365648]
- Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Uchida S, Ishigaki S, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. Risk of perforation during dilation for esophageal strictures after endoscopic resection in patients with early squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011; 43: 184-189 [PMID: 21234854 DOI: 10.1055/s-0030-1256109]
- Kishida Y, Kakushima N, Kawata N, Tanaka M, Takizawa K, Imai K, Hotta K, Matsubayashi H, Ono H. Complications of endoscopic dilation for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal cancer. *Surg Endosc* 2015; 29: 2953-2959 [PMID: 25515982 DOI: 10.1007/s00464-014-4028-2]
- Gangloff A, Leclaire S, Di Fiore A, Huet E, Iwanicki-Caron I, Antonietti M, Michel P. Fully versus partially covered self-expandable metal stents in benign esophageal strictures. *Dis Esophagus* 2015; 28: 678-683 [PMID: 25168061 DOI: 10.1111/dote.12260]
- Liu J, Hu Y, Cui C, Li Y, Lin X, Fu J. Removable, fully covered, self-expandable metal stents for the treatment of refractory benign esophagogastric anastomotic strictures. *Dysphagia* 2012; 27: 260-264 [PMID: 21826422 DOI: 10.1007/s00455-011-9361-1]
- Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, Takeshima F, Shikuwa S, Kohno S, Nakao K. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1115-1121 [PMID: 21492854 DOI: 10.1016/j.gie.2011.02.005]
- Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE. Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 250-257 [PMID: 23453294 DOI: 10.1016/j.gie.2013.01.008]
- Nagami Y, Ominami M, Shiba M, Sakai T, Fukunaga S, Sugimori S, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Taira K, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Ishihara T, Yamamoto K, Fujiwara Y. Prediction of esophageal stricture in patients given locoregional triamcinolone injections immediately after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2018; 30: 198-205 [PMID: 28803459 DOI: 10.1111/den.12946]
- Nagami Y, Shiba M, Ominami M, Sakai T, Minamino H, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Single Locoregional Triamcinolone Injection Immediately After Esophageal Endoscopic Submucosal Dissection Prevents Stricture Formation. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e75 [PMID: 28230852 DOI: 10.1038/ctg.2017.5]
- Mizutani T, Tanaka M, Eba J, Mizusawa J, Fukuda H, Hanaoka N, Takeuchi M, Aoyama I, Kojima T, Takizawa K, Ono H, Muto M; Gastrointestinal Endoscopy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A Phase III study of oral steroid administration versus local steroid injection therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection (JCOG1217, Steroid EESD P3). *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 1087-1090 [PMID: 26246480 DOI: 10.1093/jco/hyv120]
- Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Uedo N, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Ito Y. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 1007-1011 [PMID: 22930171 DOI: 10.1055/s-0032-1310107]
- Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1389-1393 [PMID: 22136782 DOI: 10.1016/j.gie.2011.07.070]
- Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, Minamino H, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Locoregional steroid injection prevents stricture formation after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc* 2016; 30: 1441-1449 [PMID: 26123341 DOI: 10.1007/s00464-015-4348-x]
- Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M. A randomized

- controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 1 [PMID: 25609176 DOI: 10.1186/s12876-014-0226-6]
- 18 Hanaoka N, Ishihara R, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Akasaka T, Kanesaka T, Matsuura N, Yamasaki Y, Hamada K, Iishi H. Refractory strictures despite steroid injection after esophageal endoscopic resection. *Endosc Int Open* 2016; 4: E354-E359 [PMID: 27004256 DOI: 10.1055/s-0042-100903]
 - 19 Miwata T, Oka S, Tanaka S, Kagemoto K, Sanomura Y, Urabe Y, Hiyama T, Chayama K. Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc* 2016; 30: 4049-4056 [PMID: 26703127 DOI: 10.1007/s00464-015-4719-3]
 - 20 Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, Ominami M, Fukunaga S, Sugimori S, Tanaka F, Kamata N, Tanigawa T, Yamagami H, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T. Hybrid therapy with locoregional steroid injection and polyglycolic acid sheets to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2016; 4: E1017-E1022 [PMID: 27652294 DOI: 10.1055/s-0042-111906]
 - 21 Sakaguchi Y, Tsuji Y, Fujishiro M, Kataoka Y, Takeuchi C, Yakabi S, Saito I, Shichijo S, Minatsuki C, Asada-Hirayama I, Yamaguchi D, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Koike K. Triamcinolone Injection and Shielding with Polyglycolic Acid Sheets and Fibrin Glue for Postoperative Stricture Prevention after Esophageal Endoscopic Resection: A Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 581-583 [PMID: 27125718 DOI: 10.1038/ajg.2016.60]
 - 22 Ye LP, Zheng HH, Mao XL, Zhang Y, Zhou XB, Zhu LH. Complete circular endoscopic resection using submucosal tunnel technique combined with esophageal stent placement for circumferential superficial esophageal lesions. *Surg Endosc* 2016; 30: 1078-1085 [PMID: 26092023 DOI: 10.1007/s00464-015-4301-z]
 - 23 Kato R, Yamasaki Y, Tanaka S. Triamcinolone injection and filling method to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2018; 30: 795-796 [PMID: 30007079 DOI: 10.1111/den.13236]
 - 24 Chu Y, Chen T, Li H, Zhou P, Zhang Y, Chen W, Zhong Y, Yao L, Xu M. Long-term efficacy and safety of intralesional steroid injection plus oral steroid administration in preventing stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal epithelial neoplasms. *Surg Endosc* 2019; 33: 1244-1251 [PMID: 30171398 DOI: 10.1007/s00464-018-6404-9]

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》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)

LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

张向华, 四川南充仪陇县人民医院消化内五科 四川省南充市 637600

李进英, 山东青岛市中心医院放疗科 山东省青岛市 266042

高金生, 四川南充仪陇县人民医院肿瘤科 四川省南充市 637600

张向华, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病的诊治及内镜治疗.

作者贡献分布: 此课题由张向华、李进英及高金生设计; 研究过程由张向华、李进英及高金生完成; 临床标本采集由张向华与高金生完成; 数据分析由李进英与高金生完成; 本论文写作由张向华与高金生完成.

通讯作者: 高金生, 副主任医师, 637600, 四川省南充市仪陇县新政镇新南路南二段2号, 四川南充仪陇县人民医院肿瘤科. gaojsylxyy@163.com
电话: 0817-7236152

收稿日期: 2019-08-16

修回日期: 2019-10-14

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

Xiang-Hua Zhang, Jin-Ying Li, Jin-Sheng Gao

Xiang-Hua Zhang, Department of Gastroenterology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China

Jin-Ying Li, Department of Radiotherapy, Qingdao Central Hospital, Qingdao 266042, Shandong Province, China

Jin-Sheng Gao, Department of Oncology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China

Corresponding author: Jin-Sheng Gao, Deputy Chief Physician, Department of Oncology, Yilong County People's Hospital, Nanchong 637600, Sichuan Province, China. gaojsylxyy@163.com

Received: 2019-08-16

Revised: 2019-10-14

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

Abstract

BACKGROUND

Cholestatic liver disease (CSLD) refers to a collection of liver diseases that can cause cholestasis. The etiology of CSLD is complex, the pathogenesis needs to be elucidated, and there is still a lack of effective treatment. Over the past decade, there has been a deep understanding of many aspects of CSLD, which provides more effective means for its accurate diagnosis and treatment. However, many problems are still pending, and further research is urgently needed.

AIM

To observe the difference of serum lncRNA-ATB levels between patients with intrahepatic cholestasis and normal people, and to explore the correlation between the changes of serum lncRNA-ATB and disease condition and prognosis in patients with intrahepatic cholestasis.

METHODS

Seventy-five patients with intrahepatic cholestasis of different etiologies and 30 healthy controls were included. The expression of lncRNA-ATB in serum samples of the above subjects was detected by qRT-PCR. The levels of lncRNA-ATB between normal controls and patients with cholestasis and between patients with different degrees of cholestasis were analyzed. Linear correlation analysis was used to analyze the correlation between the changes of lncRNA-ATB and clinical biochemical indicators, and receiver operating characteristic curve analysis was performed to analyze the clinical significance of the changes of lncRNA-ATB in judging the condition of intrahepatic cholestasis.

RESULTS

Compared with the healthy control group, lncRNA-ATB increased significantly in the serum of patients

with intrahepatic cholestasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of LncRNA-ATB between patients with cholestatic liver disease caused by different etiologies and between patients with different courses of cholestasis ($P > 0.05$). Serum LncRNA-ATB decreased with the aggravation of cholestasis ($P < 0.001$). There was a negative correlation between LncRNA-ATB and total bile acid ($r = -0.627$, $P < 0.001$). The area under the curve of LncRNA-ATB in the diagnosis of cholestasis liver disease was 0.856 (95%CI: 0.809-0.904, $P < 0.001$), with a sensitivity of 81.42% and specificity of 73.45%.

CONCLUSION

The level of LncRNA-ATB in serum of patients with intrahepatic cholestasis liver disease is significantly increased, and it decreases with the aggravation of cholestasis. The expression level of LncRNA-ATB is expected to be a biomarker for judging the condition and prognosis of patients with intrahepatic cholestasis.

Key Words: LncRNA-ATB; Cholestatic liver disease; Clinical significance

Zhang XH, Li JY, Gao JS. Significance of expression of LncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1320-1325

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1320.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1320>

摘要

背景

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)是指能够引起胆汁淤积的多种肝病的集合和统称,其病因复杂,发病机制有待深入阐明,尚缺乏足够有效的治疗手段。近十余年来对CSLD的多个方面有了较多新认识,为其精准诊治提供了更多层面和更为有效的手段,同时许多问题仍然悬而未决,亟需继续深入研究。

目的

观察CSLD患者与正常人群中血清长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)-ATB水平的差异;探索CSLD患者血清LncRNA-ATB的变化与疾病病情的变化及预后的相关性。

方法

收集符合CSLD诊断标准的不同病因初诊肝病患者75例,同时收集健康对照者30例,采用qRT-PCR法检测LncRNA-ATB在上述研究对象血清标本中的表达;在分析比较正常对照与胆汁淤积、胆汁淤积不同程度各组间LncRNA-ATB水平差异性,采用线性相关分析LncRNA-ATB的变化与临床生化指标的相关性;采用受试者特征曲线分析LncRNA-ATB的变化对CSLD

病情判断的临床意义。

结果

与健康对照组比较, LncRNA-ATB在CSLD患者中血清中明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。LncRNA-ATB的表达水平在不同病因导致的CSLD及不同病程的胆汁淤积患者之间的表达无明显差异($P > 0.05$)。血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降,差异具有统计学意义($P < 0.001$); LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系($r = -0.627$, $P < 0.001$), LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856,敏感性为81.42%,特异性则为73.45%(95%CI: 0.809-0.904, $P < 0.001$)。

结论

LncRNA-ATB在肝内CSLD患者血清中的含量明显升高,随着胆汁淤积程度的加重而下降, LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物。

关键词: LncRNA-ATB; 胆汁淤积性肝病; 临床意义

核心提要: 胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)病因复杂,发病机制有待深入阐明,尚缺乏足够有效的治疗手段。本研究通过检测CSLD患者与正常人群中血清长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)-ATB的差异表达,分析其临床意义。研究发现LncRNA-ATB在CSLD患者中血清中高表达; LncRNA-ATB的表达与病情及胆汁淤积的程度相关,随着胆汁淤积程度的加重血清LncRNA-ATB的表达下降, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系。LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物。

张向华, 李进英, 高金生. LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1320-1325

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1320.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1320>

0 引言

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)是临床上常见的一大类肝病,是指由肝内外各种原因所致的胆汁形成、分泌和(或)排泄障碍,胆汁不能正常流入十二指肠,从而反流入血产生的临床病理状态,临床可出现乏力、瘙痒、尿色加深和黄疸等表现^[1-3]。其主要的发病机制为在各种致肝损伤因素作用下,肝脏内大量炎性因子浸润及氧化应激反应导致肝脏功能损伤^[4,5]。治疗上及时控制病因和通过药物治疗缓解或阻断胆汁淤积及相关病变是绝大多数CSLD患者的主要治疗手段。熊去胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是美国食品药品

监督管理局批准的可用于原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)治疗的唯一有效药物^[6], 但由于发病机制和疾病阶段的不同, 目前临床治疗中对UDCA应答不佳的患者逐渐增多. 因此, 探索CSLD发生发展的相关机制, 寻找CSLD诊治的生物标志物, 对于改善预后及提高生存具有十分重要的意义.

近年来的研究发现, 长链非编码RNA(long non coding RNA, LncRNA)的异常调控与多种疾病的发生发展密切相关. 近年来的研究发现LncRNA参与调节胆汁酸信号和胆汁淤积性肝纤维化的发生^[7]. Xiao等^[8]发现长链非编码RNA h19与胆道闭锁患者胆管细胞增殖和胆汁淤积性肝纤维化的发生相关. 还有研究提出转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 激活的LncRNA(LncRNA-activated by TGF β , LncRNA-ATB)表达增加与肝硬化呈正相关^[9,10]. LncRNA-ATB是位于人第14号染色体, 长度约80 kb的长链非编码RNA, 主要参与肝细胞癌、胃癌、结肠癌等多种消化道恶性肿瘤的发生、进展及转移^[11-14]. 目前关于LncRNA-ATB在CSLD中的作用及潜在的分子调控机制尚不清楚. 本研究通过检测LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达情况, 分析血清LncRNA-ATB表达与CSLD的相关性, 判断血清LncRNA-ATB对CSLD的诊断价值, 为临床诊断CSLD提供新的生物学标记.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2017-01/2018-12就诊于我院消化科的肝内CSLD患者75例, 其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)10例, 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AIH)10例, PBC 20例, 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)10例, 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)12例, 其他不明原因者13例. 同时于我院检验科行肝功能相关的生化指标如丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT), 天门冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), γ -谷氨酰基转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT), 总胆红素(total bilirubin, TBIL), 直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)及总胆汁酸(total bile acid, TBA)等指标检测. 所有患者均符合2009年欧洲肝病学会“胆汁淤积性肝病处理临床实践指南”及2015年我国发布的“胆汁淤积性肝病诊断与治疗共识”中推荐的胆汁淤积诊断标准^[15]: ALP超过正常上限的1.5倍且GGT超过正常上限3倍, 然后可根据临床、生物化学、病毒血清学、免疫检测、影像学(超声、CT及MRI)和肝组织病理学检查排除肝外梗阻性疾病. 所有研究对象诊断明确后次日清晨空腹采集静脉血5 mL, 静置2-4 h后进行离心, 转速

2500-3000 r/min, 时间为10 min; 将离心获得的血清分装后用于各项指标检测. 本研究通过本院伦理委员会批准(伦理批件编号: 2016-009), 并且所有研究对象均签署知情同意书.

1.2 方法 Real-time PCR分析LncRNA-ATB的表达水平: 采用TRIZOL(Invitrogen, Grand Island, NY)方法提取血清标本中总RNA. 将提取的总RNA, 参照AMV逆转录试剂盒说明书提供的方法将其反转录成cDNA. 采用2 \times SYBR Green PCR Master Mix, 以cDNA为模板, 进行qRT-PCR. PCR反应在定量PCR反应仪上进行. 三次独立实验后得到的数据运用公式 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 的方法进行分析.

统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析. LncRNA-ATB在血清标本中的差异表达采用 t 检验分析. LncRNA-ATB与各临床病理参数之间的关系使用Chi-Square检验; 采用person相关分析LncRNA-ATB的表达与临床各指标的关系, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析LncRNA-ATB的临床意义及预测价值.

2 结果

2.1 CSLD患者血清中LncRNA-ATB的表达 与健康对照组(1.473 ± 0.105)比较, LncRNA-ATB在CSLD患者(8.823 ± 0.316)中的表达显著增高, 差异具有统计学意义($t = 14.52, P < 0.001$)(图1).

2.2 不同病因及病程CSLD患者血清中LncRNA-ATB的差异表达 LncRNA-ATB的表达水平在不同病因疾病之间的差异无显著差异($P > 0.05$)(图2A); LncRNA-ATB在6 mo以内的CSLD患者与6 mo以上患者之间的表达差异无明显差异($P > 0.05$)(图2B).

2.3 LncRNA-ATB在不同程度CSLD患者中的表达 研究显示, LncRNA-ATB在轻、中、重度肝内CSLD患者血清中的表达均明显高于健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.001$); LncRNA-ATB在中、重度CSLD患者血清中的表达较轻度CSLD患者降低, 差异具有统计学意义($P < 0.001$), 但中、重度CSLD患者血清LncRNA-ATB的表达差异无统计学意义($P > 0.05$)(图3).

2.4 LncRNA-ATB与总胆汁酸的相关性 CSLD的形成与胆汁的合成、分泌相关, TBA是反映胆汁淤积程度的最直接指标. 进一步分析LncRNA-ATB与TBA的相关性发现, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系($r = -0.627, P < 0.001$)(图4).

2.5 LncRNA-ATB的水平对CSLD患者疾病的诊断价值 我们拟通过ROC曲线来分析LncRNA-ATB水平变化对CSLD的疾病诊断价值. LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 诊断的敏感性为81.42%, 特异性则

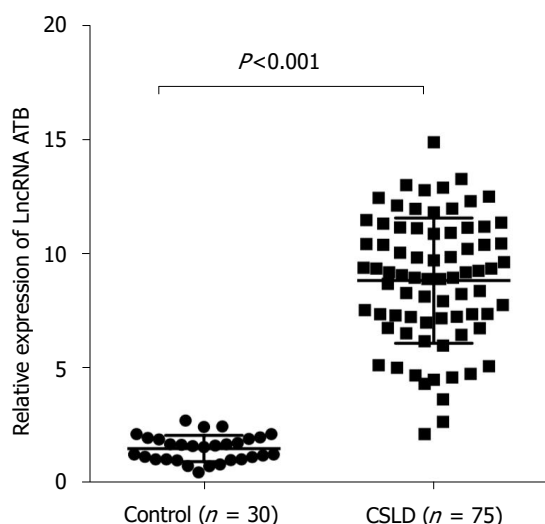


图 1 LncRNA-ATB在胆汁淤积组与健康对照组血清中的差异表达. CSLD: 胆汁淤积性肝病.

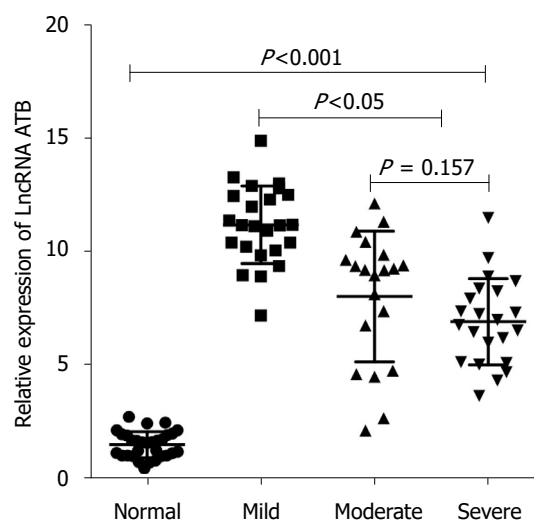


图 3 LncRNA-ATB在不同程度胆汁淤积患者中的表达. Normal: 正常; Mild: 轻度; Moderate: 中度; Severe: 重度.

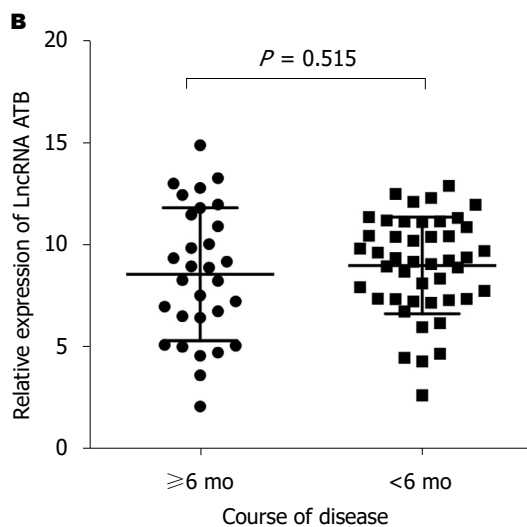
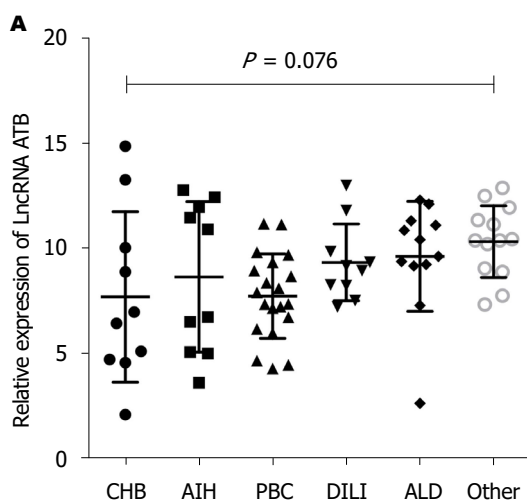


图 2 不同的CSLD患者血清中LncRNA-ATB的差异表达. A: 不同病因导致的CSLD患者; B: 不同病程的CSLD患者. CHB: 慢性乙型肝炎; AIH: 自身免疫性肝病; PBC: 原发性胆汁性胆管炎; DILI: 药物性肝损伤; ALD: 酒精性肝病; other: 其他; CSLD: 胆汁淤积性肝病.

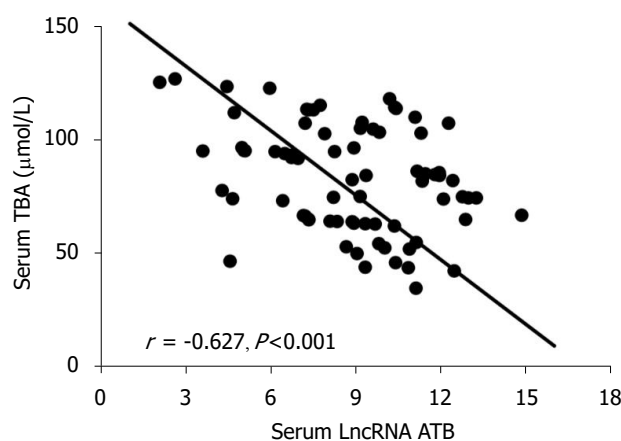


图 4 LncRNA-ATB与总胆汁酸的相关性. TAB: 胆汁酸.

为73.45%(95%CI 0.809-0.904, $P < 0.001$)(图5).

3 讨论

CSLD是指能够引起胆汁淤积的多种肝病的集合和统称^[16], 其发病机制复杂, 多种导致肝损伤因素均可引起胆汁淤积, 长期胆汁淤积又是肝病持续进展的重要因素^[17]. 随着对胆汁淤积症病理生理现象的认识, 在该领域的研究也越来越深入^[18]. 但其发病机制有待深入阐明, 尚缺乏足够有效的治疗手段.

LncRNA是一类转录本长度超过200 nt的不具备编码蛋白功能的RNA分子, 可在表观遗传学调控、转录调控、转录后调控等多个层面调控蛋白编码基因的表达^[19]. 近年研究表明, LncRNAs差异表达或功能失调参与多种疾病的发生及进展, 其与肝细胞再生、炎症反应、免疫反应以及肝癌的发生等密切相关^[20]; 此外, LncRNAs还可以参与调节肝星状细胞功能, 影响肝纤

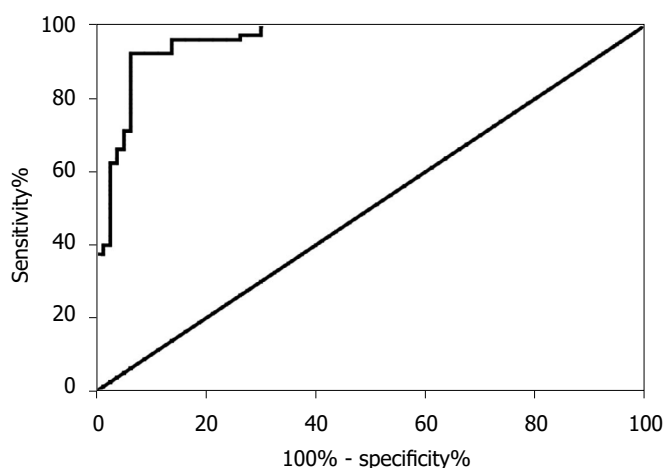


图 5 LncRNA-ATB的水平对胆汁淤积性肝病患者疾病的诊断价值.

维化的发病与进展^[21]. 目前关于LncRNAs在CSLD方面的研究不多, 研究发现LncRNA H19通过阻止ZEB1介导的上皮细胞粘附分子抑制促进胆汁淤积性肝纤维化^[22]. H19/miR-148a/USP4轴通过增强肝星状细胞和肝细胞的TGF- β 信号传导促进肝纤维化^[23]. LncRNA MEG3通过与PTBP1相互作用促进shp mRNA衰变, 诱导胆汁淤积性肝损伤. 然而, 关于LncRNA-ATB在CSLD患者中的表达及意义目前国内外尚未见相关报道. 课题组前期通过基因芯片在CSLD患者与正常人之间的差异表的LncRNA, 结果发现LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达较正常对照组明显显著增加, 但是LncRNA-ATB在CSLD患者中的作用及分子机制尚不清楚. LncRNA-ATB被证实参与多种恶性肿瘤的发生、进展及转移, 并与肝硬化呈正相关^[20,21]. 我们研究发现, LncRNA-ATB在CSLD患者血清中的表达较正常对照组明显增加, LncRNA-ATB的表达水平在不同病因疾病及不同病程的CSLD患者之间的表达差异无明显差异. 血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降, LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系, LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 诊断的敏感性为81.42%, 特异性则为73.45%. 以上研究结果提示LncRNA-ATB可能成为CSLD病情程度及动态变化转归较为敏感的预测指标.

文章亮点

实验背景

胆汁淤积性肝病(cholestatic liver disease, CSLD)病因复杂, 发病机制有待深入阐明, 尚缺乏足够有效的治疗手段.

实验动机

进一步明确CSLD的分子机制.

实验目标

检测CSLD患者与正常人群中血清LncRNA-ATB的差异表达, 分析其临床意义.

实验方法

Real-time PCR分析LncRNA-ATB的表达水平. 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析. LncRNA-ATB在血清标本中的差异表达采用 t 检验分析. LncRNA-ATB与各临床病理参数之间的关系使用Chi-Square检验; 采用person相关分析LncRNA-ATB的表达与临床各指标的关系, 受试者工作特征曲线分析LncRNA-ATB的临床意义及预测价值.

实验结果

与健康对照组比较, LncRNA-ATB在CSLD患者中血清中明显增高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). LncRNA-ATB的表达水平在不同病因导致的CSLD及不同病程的CSLD患者之间的表达无明显差异($P > 0.05$). 血清LncRNA-ATB随着胆汁淤积程度的加重而下降, 差异具有统计学意义($P < 0.001$); LncRNA-ATB与TBA的量呈负相关关系($r = -0.627$, $P < 0.001$), LncRNA-ATB诊断CSLD的曲线下面积为0.856, 敏感性为81.42%, 特异性则为73.45%(95%CI: 0.809-0.904, $P < 0.001$).

实验结论

LncRNA-ATB在肝内CSLD患者血清中的含量明显升高, 随着胆汁淤积程度的加重而下降.

展望前景

LncRNA-ATB的表达水平有望成为判断CSLD患者病情及预后的生物标志物质.

4 参考文献

- Cuykx M, Beirnaert C, Rodrigues RM, Laukens K, Vanhaecke T, Covaci A. Untargeted liquid chromatography-mass spectrometry metabolomics to assess drug-induced cholestatic features in HepaRG® cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 379: 114666 [PMID: 31323262 DOI: 10.1016/j.taap.2019.114666]
- Kyritsi K, Chen L, O'Brien A, Francis H, Hein TW, Venter J, Wu N, Ceci L, Zhou T, Zawieja D, Gashev AA, Meng F, Invernizzi P, Fabris L, Wu C, Skill NJ, Saxena R, Liangpunsakul S, Alpini G, Glaser S. Modulation of the TPH1/MAO-A/5HT/5HT2A/2B/2C Axis Regulates Biliary Proliferation and Liver Fibrosis During Cholestasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31344280 DOI: 10.1002/hep.30880]
- Cabrera D, Arab JP, Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 256: 237-264 [PMID: 31236688 DOI: 10.1007/164_2019_241]
- Wu SH, Hsu JS, Chen HL, Chien MM, Wu JF, Ni YH, Liou BY, Ho MC, Jeng YM, Chang MH, Chen PL, Chen HL. Plectin Mutations in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Hepatology* 2019 [PMID: 31269534 DOI: 10.1002/hep.30841]
- Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, van Buuren HR, Gulamhusein A, Trivedi PJ, Lazaridis KN, Ponsioen CY, Floreani A, Hirschfield GM, Corpechot C, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Thorburn D, Mason AL, Carbone M, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Verhelst X, Lindor KD, Lleo A, Poupon R, Janssen HLA, Hansen BE; Global PBC Study Group. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2076-2084.e2 [PMID: 30616022 DOI: 10.1016/j.jcgh.2018.12.028]
- Palmieri LJ, Rainteau D, Sokol H, Beaugerie L, Dior M, Coffin B, Humbert L, Eguether T, Bado A, Hoys S, Janoir C, Duboc H. Inhibitory Effect of Ursodeoxycholic Acid on *Clostridium difficile* Germination Is Insufficient to Prevent Colitis: A Study in Hamsters and Humans. *Front Microbiol* 2018; 9: 2849 [PMID: 30524414 DOI: 10.3389/fmicb.2018.02849]
- Chiang JYL. Linking long noncoding RNA to control bile acid signaling and cholestatic liver fibrosis. *Hepatology* 2017; 66: 1032-1035 [PMID: 28543964 DOI: 10.1002/hep.29289]
- Xiao Y, Liu R, Li X, Gurley EC, Hylemon PB, Lu Y, Zhou H, Cai W. Long Noncoding RNA H19 Contributes to Cholangiocyte Proliferation and Cholestatic Liver Fibrosis in Biliary Atresia. *Hepatology* 2019 [PMID: 31063660 DOI: 10.1002/hep.30698]
- Fu N, Zhao SX, Kong LB, Du JH, Ren WG, Han F, Zhang QS, Li WC, Cui P, Wang RQ, Zhang YG, Nan YM. lncRNA-ATB/microRNA-200a/β-catenin regulatory axis involved in the progression of HCV-related hepatic fibrosis. *Gene* 2017; 618: 1-7 [PMID: 28302418 DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.008]
- Liu Y, Li Y, Xu Q, Yao W, Wu Q, Yuan J, Yan W, Xu T, Ji X, Ni C. Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 420-431 [PMID: 29113749 DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.11.003]
- Dang X, Lian L, Wu D. The diagnostic value and pathogenetic role of lncRNA-ATB in patients with osteoarthritis. *Cell Mol Biol Lett* 2018; 23: 55 [PMID: 30505322 DOI: 10.1186/s11658-018-0118-9]
- Gao Z, Zhou H, Wang Y, Chen J, Ou Y. Regulatory effects of lncRNA ATB targeting miR-200c on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells. *J Cell Biochem* 2019 [PMID: 31222825 DOI: 10.1002/jcb.29180]
- Mou K, Liu B, Ding M, Mu X, Han D, Zhou Y, Wang LJ. lncRNA-ATB functions as a competing endogenous RNA to promote YAP1 by sponging miR-590-5p in malignant melanoma. *Int J Oncol* 2018; 53: 1094-1104 [PMID: 29956757 DOI: 10.3892/ijo.2018.4454]
- Tang F, Wang H, Chen E, Bian E, Xu Y, Ji X, Yang Z, Hua X, Zhang Y, Zhao B. lncRNA-ATB promotes TGF-β-induced glioma cells invasion through NF-κB and P38/MAPK pathway. *J Cell Physiol* 2019; 234: 23302-23314 [PMID: 31140621 DOI: 10.1002/jcp.28898]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-172 [PMID: 28427765 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022]
- Fawcett LK, Widger J, Henry GM, Ooi CY. Case report: Cholecystoduodenostomy for cholestatic liver disease in a premature infant with cystic fibrosis and short gut syndrome. *BMC Pediatr* 2019; 19: 78 [PMID: 30857526 DOI: 10.1186/s12887-019-1443-5]
- Liberal R, Gaspar R, Lopes S, Macedo G. Primary biliary cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019 [PMID: 31171469 DOI: 10.1016/j.clinre.2019.05.002]
- Ge T, Zhang X, Xiao Y, Wang Y, Zhang T. Novel compound heterozygote mutations of TJP2 in a Chinese child with progressive cholestatic liver disease. *BMC Med Genet* 2019; 20: 18 [PMID: 30658709 DOI: 10.1186/s12881-019-0753-7]
- Xu K, Sun Y, Sheng B, Zheng Y, Wu X, Xu K. Role of identified RNA N6-methyladenosine methylation in liver. *Anal Biochem* 2019; 578: 45-50 [PMID: 31075230 DOI: 10.1016/j.ab.2019.05.005]
- He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- Peng H, Wan LY, Liang JJ, Zhang YQ, Ai WB, Wu JF. The roles of lncRNA in hepatic fibrosis. *Cell Biosci* 2018; 8: 63 [PMID: 30534359 DOI: 10.1186/s13578-018-0259-6]
- Song Y, Liu C, Liu X, Trottier J, Beaudoin M, Zhang L, Pope C, Peng G, Barbier O, Zhong X, Li L, Wang L. H19 promotes cholestatic liver fibrosis by preventing ZEB1-mediated inhibition of epithelial cell adhesion molecule. *Hepatology* 2017; 66: 1183-1196 [PMID: 28407375 DOI: 10.1002/hep.29209]
- Zhu J, Luo Z, Pan Y, Zheng W, Li W, Zhang Z, Xiong P, Xu D, Du M, Wang B, Yu J, Zhang J, Liu J. H19/miR-148a/USP4 axis facilitates liver fibrosis by enhancing TGF-β signaling in both hepatic stellate cells and hepatocytes. *J Cell Physiol* 2019; 234: 9698-9710 [PMID: 30362572 DOI: 10.1002/jcp.27656]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

高军, 青岛大学附属医院(崂山院区)胃肠外科 山东省青岛市 266000

高品, 北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心 北京市 100142

高军, 主任医师, 研究方向为胃、肠、胰肿瘤外科治疗.

作者贡献分布: 本文由高军与高品共同完成.

通讯作者: 高军, 教授, 主任医师, 266000, 山东省青岛市崂山区海尔路59号, 青岛大学附属医院(崂山院区)胃肠外科. gmd-2003@163.com
电话: 0532-82913050

收稿日期: 2019-09-19

修回日期: 2019-10-14

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

Jun Gao, Pin Gao

Jun Gao, Department of Gastrointestinal Surgery (Laoshan Campus), the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China

Pin Gao, Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Jun Gao, Professor, Department of Gastrointestinal Surgery (Laoshan campus), the Affiliated Hospital of Qingdao University, No. 59, Haier Road, Laoshan District, Qingdao 266000, Shandong Province, China. gmd-2003@163.com

Received: 2019-09-19

Revised: 2019-10-14

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

Abstract

Clinical studies have confirmed the high incidence of metastasis of No. 8 lymph nodes in advanced gastric

cancer. Whether No. 8 lymph nodes are completely dissected or not will affect the R0 resection rate and postoperative recurrence rate of gastric cancer. The extent of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy is still controversial. In this paper, we will discuss the issues related to No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy.

Key Words: No. 8 lymph nodes; Radical gastrectomy; Gastric cancer

Gao J, Gao P. Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1326-1329

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1326.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1326>

摘要

临床研究证实进展期胃癌No. 8淋巴结的转移发生率较高. 能否彻底清扫No. 8淋巴结将会影响胃癌的R0切除率和术后复发率. No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议. 本文就标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的相关问题作一综述.

关键词: No. 8淋巴结; 胃癌根治术; 胃癌

核心提要: No. 8淋巴结在进展期胃癌的转移发生率较高. No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议, 手术操作规范也不统一. 标准D2胃癌根治术中规范彻底清扫No. 8淋巴结有助于进一步提高胃癌的R0切除率和降低术后复发率.

高军, 高品. 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1326-1329

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1326.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1326>

0 引言

目前, 我国大多数胃癌仍为进展期^[1,2], 许多研究证实进展期胃癌No. 8淋巴结的转移发生率较高^[3-6]. 尽管D2胃癌根治术已被推荐为标准的胃癌根治手术并被广泛形成共识^[7], 但术中No. 8淋巴结清扫的范围与程度仍存在争议^[5,8], 手术操作规范也不统一. 能否彻底清扫No. 8淋巴结将影响进展期胃癌的R0切除率和术后复发率. 本文针对标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的相关问题综述如下.

1 清扫No. 8淋巴结的重要性

大量的临床研究发现No. 8淋巴结是胃癌淋巴结转移发生率较高的一组淋巴结, 因此需要重视No. 8淋巴结清扫. 所剑^[4]报道胃癌No. 8淋巴结转移率在17%-48%之间. 胡建昆等^[5]研究发现No. 8淋巴结转移率为30.35%(78/257), 其中远端胃癌No. 8淋巴结转移率为40.40%(61/151), 胃体癌No. 8淋巴结转移率为35.29%(12/34), 近端胃癌No. 8淋巴结转移率为6.94%(5/72). 程元光等^[9]研究结果显示No. 8淋巴结转移率为36.56%(34/93). 恩藏戈·杰西等^[3]研究指出进展期近端胃癌No. 8淋巴结转移率为68.1%. 而日本的Maruyama等^[6]研究报道No. 8淋巴结转移率约为16%, 低于我国的文献报道, 可能与日本的胃癌患者临床分期偏早有关. 上述研究结果提示, 大约三分之一左右的胃癌患者发生No. 8淋巴结转移, 彻底清扫No. 8淋巴结可提高这些患者的R0切除率.

临床研究发现与No. 8a淋巴结相比, No. 8p淋巴结的转移率要相对低一些. 程元光等^[9]研究结果显示No. 8a转移率为33.33%, No. 8p转移率为13.98%. 陈路川等^[10]报道进展期胃癌No. 8p淋巴结转移率为11.8%. Guo等^[11]对284例胃癌行No. 8p淋巴结清扫, 其中24例(8.5%)发生No. 8p淋巴结转移. 段伟宏等^[12]对84例IIb期、IIIa期胃癌行D3胃癌根治术, 发现No. 8p淋巴结转移率为20.2%(17/84). 由此可见, 尽管没有No. 8a淋巴结的转移率高, No. 8p淋巴结转移并非少见, 标准D2胃癌根治术(不清扫No. 8p淋巴结)将会有大约10%-20%的胃癌患者因No. 8p淋巴结转移未达到R0切除. 彻底清扫No. 8淋巴结将进一步提高标准D2胃癌根治术的R0切除率.

另外, 临床研究提示清扫No. 8淋巴结也影响标准D2胃癌根治术后的复发情况. Kusano等^[13]研究显示伴有胰上淋巴结转移的进展期胃癌行D2淋巴结清扫术后20.0%发生血行转移、5.0%发生局部区域转移、25.0%发生主动脉旁淋巴结转移、50.0%发生腹膜转移. Moriguchi等^[14]报道进展期胃癌根治性切除术后远处转移发生率为35.7%、局部区域转移为11.3%、腹膜转移为31.5%、其他部位为21.5%. 因此, 彻底清扫No. 8淋巴

结将有助于降低标准D2胃癌根治术后的复发率.

许多临床研究认为标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫的彻底与否, 主要取决于No. 8p淋巴结是否彻底清扫. 陈路川等^[10]研究指出, 对于女性、肿瘤直径 ≥ 5 cm、术前N分期晚、分化程度差、证实或可疑No. 8a、No. 3、No. 6、No. 7、No. 11p和No. 14v淋巴结转移者, 都是No. 8p淋巴结转移的高危人群, 都应考虑彻底清扫No. 8p淋巴结. 程元光等^[9]研究结果显示, 肿瘤浸润深度和转移淋巴结数是No. 8p淋巴结转移的危险因素, 主张对于肿瘤侵犯较深、尤其是侵出浆膜外, 及淋巴结转移较多的进展期胃癌应行No. 8p淋巴结清扫. Guo等^[11]报道, 与其他淋巴结转移相比, No. 8a淋巴结转移与No. 8p淋巴结转移关系更加密切. 段伟宏等^[12]主张对IIb期、IIIa期胃癌行D3手术是有价值的, 有必要实施肝总动脉骨骼化的No. 8淋巴结清扫. 基于上述研究, 我们主张对于肿瘤直径 ≥ 5 cm、肿瘤侵犯浆膜或侵出浆膜外、相关淋巴结(No. 8a、No. 3、No. 6、No. 7、No. 11p、No. 14v)转移的进展期胃癌, 应彻底清扫No. 8(特别是No. 8p)淋巴结, 以进一步提高标准D2胃癌根治术的R0切除率和降低术后复发率.

2 清扫No. 8淋巴结的手术操作和标准

No. 8淋巴结的解剖位置邻近肝总动脉、门静脉/脾静脉、腹腔动脉和胃左动静脉, 术者在清扫No. 8淋巴结时为避免损伤往往远离这些血管操作、或仅实施No. 8a淋巴结清扫, 位于肝总动脉后方的No. 8p淋巴结因位置较深、与门静脉/脾静脉关系密切、手术操作困难且风险较大而未清扫或清扫不彻底. 由于No. 8a和No. 8p淋巴结二者在解剖学没有明确的分界线, 术中有时较难将其准确界定. 目前尚无统一的清扫No. 8淋巴结的手术操作规范和标准, 但许多学者^[5,9,11,12]已经介绍了清扫No. 8淋巴结的手术经验. 在此基础上, 我们提出规范的No. 8淋巴结清扫必须沿着正确的平面进行, 主要包括以下要点: (1)完整彻底清扫No. 8a淋巴结: 在肝总动脉发出胃十二指肠动脉处, 自胰腺上缘用电刀或超声刀打开肝总动脉前方腹膜及肝总动脉鞘, 显露肝总动脉, 沿此平面解剖至显露肝固有动脉、胃右动脉和胃十二指肠动脉, 并向左显露肝总动脉全部、腹腔动脉干、胃左动脉根部及脾动脉近端, 在该平面内将No. 8a淋巴结充分游离达肝总动脉上缘, 至此完成No. 8a淋巴结清扫(图1A); (2)充分游离肝总动脉、悬吊并向上牵引: 在胰颈处、自肝总动脉下缘开始、从肝总动脉后方自下而上分离、游离肝总动脉, 将血管牵引带或小尿管通过肝总动脉后方绕过肝总动脉, 向上悬吊牵引肝总动脉, 沿此间隙充分游离肝总动脉后方, 在肝总动脉和胃十二指

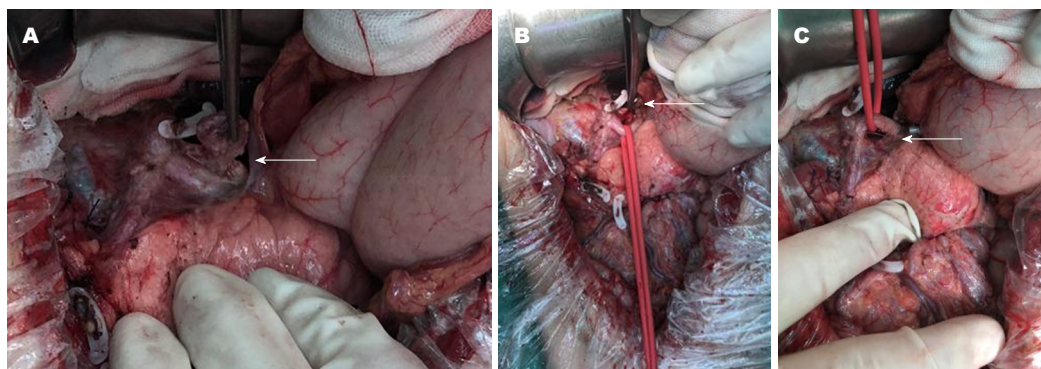


图1 清扫No. 8淋巴结的手术操作. A: 清扫No. 8a淋巴结; B: 清扫No. 8p淋巴结; C: No. 8a和No. 8p淋巴结清扫之后.

肠动脉夹角处的后方可显露门静脉, 注意切勿损伤门静脉; (3)完整彻底清扫No. 8p淋巴结: 在肝总动脉、胰腺上缘、门静脉之间, 仔细清扫门静脉前、肝总动脉后方的淋巴脂肪组织, 至此完成No. 8p淋巴结清扫(图1B、C), 在邻近门静脉处结扎切断胃左静脉, 有利于No. 8p淋巴结清扫.

3 清扫No. 8淋巴结的临床疗效

目前, 标准D2胃癌根治术的临床疗效已经得到肯定. 2014年, 意大利胃癌研究组^[15]随机对照研究结果显示, 标准D2胃癌根治术后5年生存率为64.2%, 亚组分析显示局部进展期胃癌(T2-T4, N+)行标准D2胃癌根治术后5年生存率为51%. Seevaratnam等^[16]报道1642例标准D2胃癌根治术后5年生存率为44.9%, 亚组分析显示局部进展期胃癌(T3/T4)行标准D2胃癌根治术后5年生存率为19.5%. 日本临床肿瘤小组^[17,18]随机对照试验结果显示, 标准D2胃癌根治术后5年生存率为69.2%. Bostanci等^[19]前瞻性研究发现, 标准D2淋巴结清扫术后5年生存率为42.6%.

但是, 在标准D2胃癌根治术中彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结能否使生存获益仍存在争议. 陈路川等^[10]报道No. 8p淋巴结阳性患者术后1、3和5年生存率分别为85.7%、47.5%和22.6%. Guo等^[11]报道No. 8p淋巴结阳性患者术后3年生存率为26%, 阴性患者3年生存率为53%. 这些研究结果显示彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结的术后生存状况还是令人鼓舞的.

扩大的淋巴结清扫术(D3)是指在标准D2基础上再加腹膜后淋巴结组(如No. 8p、No. 12p、No. 13组淋巴结)清扫. 尽管Bostanci等^[19]报道标准D2和D3淋巴结清扫术后5年生存率(42.6%和38.6%)无明显统计学差异, 但de Manzoni等^[20]发现对于混合/弥漫性组织型胃癌, D3淋巴结清扫术后其局部区域复发率(48.3%)显著低于标准D2淋巴结清扫术(61.5%). 提示彻底清扫No. 8(No. 8a+No. 8p)淋巴结有助于降低标准D2胃癌根治术后的复发率.

4 清扫No. 8淋巴结的手术并发症

除了标准D2胃癌根治术的常见并发症外, 清扫No. 8淋巴结需要特别注意以下几种并发症的防治.

4.1 术后大出血 是指术后突然动脉破裂导致的大出血, 其特点为: (1)动脉瘤破裂大出血: 在清扫No. 8淋巴结的过程中, 由于游离肝固有动脉、肝总动脉等动脉血管并使其骨骼化, 术后缺乏血管鞘膜保护, 易形成动脉瘤样改变, 特别是使用电外科器械进行解剖、游离, 更易导致动脉血管韧性、抗腐蚀性下降, 一旦遇到感染、消化液腐蚀, 极易发生动脉瘤破裂大出血; (2)胰液渗漏或十二指肠残端瘘并腹腔感染, 若引流不彻底, 在消化液腐蚀下极易导致胃左、右动脉及胃网膜右动脉断端的结扎线或血管夹子松动、脱落, 引起大出血; (3)延迟性和突发性: 这两种情况引发的大出血多发生在术后1-2 wk, 往往突然发生, 病人即刻处于出血性休克状态, 若抢救不及时将很快死亡. 笔者曾遇3例患者, 分别于术后12 d(2例)、13 d突然发生大出血, 2例在送往医院时死亡, 1例急行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)发现胃右动脉断端破裂大出血, 给予栓塞止血、原腹腔引流管改换成双套管持续冲洗引流, 最终痊愈出院.

4.2 胰液渗漏或胰瘘 由于解剖及/或肿瘤的关系, 术中常需要剥离胰腺被膜(尤其是胰头部被膜), 导致术后发生胰液渗漏或胰瘘, 如果引流不彻底, 常积聚于十二指肠残端及胰腺周围, 胰液腐蚀及/或继发感染, 一方面可引起大出血, 另一方面可导致十二指肠残端漏/瘘. 因此, 术中剥离胰腺被膜时尽量不要损伤胰腺实质, 若术后引流液检测淀粉酶高, 确定或高度怀疑有胰液渗漏或胰瘘者, 及时放置冲洗引流管持续冲洗、彻底引流, 是防治由此引起严重腹腔感染、大出血、十二指肠残端漏或瘘等并发症的主要措施.

4.3 淋巴漏 No. 8(特别是No. 8p)淋巴结清扫术后易发生淋巴漏, 一般都在1000 mL/d以内, 经过保守治疗2 wk

左右多数可自然闭合, 不需特殊处理. 若淋巴漏出超过1000 mL/d以上, 不能自然闭合, 可考虑手术治疗.

4.4 术中血管损伤 No. 8淋巴结清扫术中, 特别是显露欠佳、清扫困难的情况下, 要仔细解剖以免损伤正常或变异的血管. 笔者曾遇1例肝总动脉变异, 管径非常细小, 术中将其误断并结扎, 所幸术后未发生肝坏死、肝脓肿等并发症; 还有1例术中误伤正常的肝总动脉, 用5-0 proline线缝合修补, 术后也未发生并发症. 因此, 一定要注意避免术中损伤胃及周围的主要血管, 如果损伤血管且没有采取正确的补救措施, 易发生不良后果.

5 结论

标准D2胃癌根治术中彻底清扫No. 8淋巴结有助于进一步提高胃癌的R0切除率和降低术后复发率.

6 参考文献

- Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- Chen W, Sun K, Zheng R, Zeng H, Zhang S, Xia C, Yang Z, Li H, Zou X, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 1-12 [PMID: 29545714 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01]
- 恩藏戈·杰西, 詹文华, 汪建平, 董文广, 兰平, 何裕隆, 陈正煊, 蔡世荣. 进展期胃癌的淋巴结转移特点及其临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 506-509 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.06.012]
- 所剑. 胃癌的淋巴结清扫及意义. *中国普外基础与临床杂志* 2010; 17: 5-7
- 胡建昆, 陈志新, 张波, 陈佳平. 胃癌根治术中第8 淋巴结清扫的意义和技巧. *中国普外基础与临床杂志* 2007; 14: 560-563 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9424.2007.05.018]
- Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 210: 596-602 [PMID: 2818028 DOI: 10.1097/0000658-198911000-00005]
- 胡祥. 第5版日本《胃癌治疗指南》拔萃. *中国实用外科杂志* 2018; 38: 396-406 [DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.04.15]
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-112 [PMID: 21573743 DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5]
- 程元光, 文刚, 涂从银, 何磊, 朱广玉. 胃癌第8p淋巴结转移的相关因素分析. *安徽医药* 2014; 18: 855-858 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2014.05.018]
- 陈路川, 魏晟宏, 叶再生, 曾奕, 郑秋红, 肖军, 王益, 卓长华, 林振孟, 李阳明. 进展期胃癌No.8p淋巴结转移的危险因素及预后分析. *中华胃肠外科杂志* 2017; 20: 218-223
- Guo DJ, Yang K, Zhang WH, Chen XL, Chen XZ, Zhang B, Zhou ZG, Hu JK. Prognostic Value of Metastatic No.8p LNs in Patients with Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 937682 [PMID: 26649037 DOI: 10.1155/2015/937682]
- 段伟宏, 李建勋, 周宁新, 孙强, 张志忠, 谢于, 陈军周, 朱震宇. 胃癌D3手术关键淋巴结清扫方法及严重并发症分析. *中国用外科杂志* 2011; 31: 13-15
- Kusano T, Shiraishi N, Shiroshita H, Etoh T, Inomata M, Kitano S. Poor prognosis of advanced gastric cancer with metastatic suprapancreatic lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2290-2295 [PMID: 23299769 DOI: 10.1245/s10434-012-2839-8]
- Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol* 1992; 1: 341-346 [PMID: 1341269]
- Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101: 23-31 [PMID: 24375296 DOI: 10.1002/bjs.9345]
- Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, Mahar A, Kiss A, Helyer L, Law C, Coburn N. A meta-analysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S60-S69 [PMID: 22138927 DOI: 10.1007/s10120-011-0110-9]
- Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-2773 [PMID: 15199090 DOI: 10.1200/JCO.2004.10.184]
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462 [PMID: 18669424 DOI: 10.1056/NEJMoa0707035]
- Bostanci EB, Ozer I, Ercan M, Ulas M, Koc U, Karaman K, Dalgic T, Ozogul Y, Akoglu M. A prospective observational study of 468 patients undergoing D2 or D3 lymphadenectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 624-627 [PMID: 23635437 DOI: 10.5754/hge11507]
- de Manzoni G, Verlato G, Bencivenga M, Marrelli D, Di Leo A, Giacomuzzi S, Cipollari C, Roviello F. Impact of super-extended lymphadenectomy on relapse in advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 534-540 [PMID: 25707350 DOI: 10.1016/]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

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

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

陈椿, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224.

作者贡献分布: 文献综述由陈椿完成; 部分文献查阅由杨哲完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审核.

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

收稿日期: 2019-09-09

修回日期: 2019-09-26

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

Chun Chen, Zhe Yang, Zan-Song Huang

Chun Chen, Zhe Yang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

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

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

Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18, Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2019-09-09

Revised: 2019-09-26

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

Abstract

Cell signal transduction refers to the process by which a signal molecule induces signal transduction in a cell by stimulating the cell membrane or intracellular receptor, thereby affecting the biological function of the cell. In recent years, studies have found that the activation or inhibition of certain cell signal transduction pathways plays an important role in the development and progression of hepatocellular carcinoma. This article will review the recent research progress in the understanding of the role of some common signal transduction pathways in hepatocellular carcinoma.

Key Words: Signal transduction; Hepatocellular carcinoma; Mechanism

Chen C, Yang Z, Huang ZS. Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1330-1338
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1330>

摘要

细胞信号转导是指信号分子通过刺激胞膜或者胞内受体, 引起细胞内发生信号转导, 从而影响细胞生物

学功能的过程. 近年来研究发现, 某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的发生、发展中起着重要推动作用. 本文将对近年来有关HCC的热门细胞信号转导通路的研究进行综述.

关键词: 信号转导; 肝癌; 发生机制

核心提要: 近年来, 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的分子生物学研究取得许多新的成果, 尤其是发现某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在HCC细胞的发生、发展中起着重要推动作用, 本文综述了近年来HCC中信号转导通路的最新研究进展, 探讨其作用机制及与HCC的相关性.

陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(21): 1330-1338

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1330>

0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌, 是全球导致死亡的第二大癌症, 据统计, 2015年全球HCC新发病例85.4万, 其中我国新发HCC病例数37万, 居全国恶性肿瘤发病数第4位, 发病率为26.92/10万, 其中男性发病率大于女性发病率^[1,2]. 由于HCC发病隐匿, 早期无明显症状, 大多数HCC患者就诊时已发展至晚期, 虽然目前现有的治疗手段包括手术、介入、放疗、化疗在一定程度上能延缓HCC的发生、发展^[3], 但往往疗效较差, 且预后不佳, 严重影响了国民身体健康以及加重国家经济负担. 目前已知, 在各种致癌因素作用下(如乙肝病毒、酒精、黄曲霉素、遗传因素等), HCC的发生呈现为肝细胞损伤、变性、纤维化, 进而癌变的多阶段复杂过程. 从分子生物学的角度看, HCC是正常细胞转化为变异的、细胞增殖失控和具有侵袭性的恶性肿瘤细胞, 或者是原癌基因激活与抑癌基因异常表达共同作用的最终结果^[4]. 近年来研究表明^[5-7], 信号转导通路可以通过调控原癌基因和抑癌基因表达, 影响细胞增殖周期、肿瘤血管生成、促进细胞凋亡等多个方面在HCC中发挥作用. 故探讨HCC细胞中细胞信号转导通路作用机制, 将对HCC的预防及治疗具有重要意义, 本文将对近年来有关HCC的细胞信号转导通路的研究做一综述.

1 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路, 普遍存在于真核细胞内, 主要介导细胞外刺激信号, 如细胞因子、神经递质、激素等从

细胞表面传导到细胞核内部, 与细胞的增殖、凋亡、自噬等生理过程密切相关, 是生物体内重要的信号转导通路之一.

目前在哺乳动物细胞中发现的MAPK信号转导通路主要有5条: 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated protein kinase1/2, ERK1/2)、Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、大丝裂素活化蛋白激酶1(big map kinase 1, BMK1)、p38MAPK(p38 mitogen-activated protein kinase)以及ERK3/4通路^[8]. 其中ERK1/2, JNK, p38MAPK这三条信号转导通路研究最多, 有研究^[9]表明, 各种HCC致病因素如肝炎病毒、酒精、化学致癌物等能异常激活MAPK信号转导通路, 从而促进HCC的发生、发展、转移以及肿瘤血管形成, 其中ERK信号转导通路主要参与HCC发生、增殖、转移以及肿瘤血管形成, JNK信号转导通路主要参与细胞的增殖、分化、凋亡等过程, p38MAPK信号转导通路主要参与细胞凋亡过程.

1.1 ERK1/2信号转导通路 该通路激活是RAS/RAF/MEK/ERK信号级联反应的过程, 首先受多种细胞外信号刺激, 属于小分子GTP酶超家族的RAS-GTP直接与RAF结合并将其激活, 活化后的RAF进一步磷酸化MEK, 后者激活ERK1/2, 这一过程将细胞外信号传递到细胞核内, 促使细胞增殖、迁移和微血管形成^[10].

目前可以在90%HCC组织中发现RAS/RAF/MEK/ERK信号转导通路被激活的现象^[11]. Ras作为一种癌基因, 有研究发现^[12]在Ras癌基因诱导的转基因小鼠肝肿瘤组织中, ERK蛋白表达较其他组织明显升高, 提示Ras的活化刺激了ERK信号转导通路. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶4(serine/threonine protein kinase, STK4)对HCC侵袭、生长及转移具有促进作用, 赵小丽等^[13]发现其机制可能是通过激活MAPK信号转导通路中的p-ERK蛋白表达, 进一步促进细胞因子的表达, 从而提高HCC细胞的增殖和侵袭能力.

1.2 JNK信号转导通路 JNK主要有三种亚型: JNK1, JNK2, JNK3. JNK1和JNK2分布在所有细胞中, 而JNK3主要分布在脑, 心脏和睾丸细胞中^[14]. 细胞因子、生长因子、物理、化学应激等多种因素刺激作用下, 顺序激活MAP3K, MKK4和MKK7, 然后磷酸化JNK, 活化的JNK使c-JUN, ATF2, P53等转录因子磷酸化, 诱导形成转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 进而调控细胞增殖、分化、凋亡^[15].

蒙丽恒等^[16]研究发现晚期糖基化终末产物与其受体结合能激活JNK信号转导通路, 并在2型糖尿病合并HCC患者的癌组织中发现MKK7, JNK1高表达, 提示JNK信号转导通路的激活可能促进2型糖尿病患者HCC

的发生、发展. 同时还有研究^[17]发现在31例HCC样本中, 有55%活化的JNK1表达水平增高, 且与肿瘤大小、包膜有关, 提示JNK1活化促进HCC细胞增殖.

1.3 p38 MAPK信号转导通路 p38 MAPK家族有4个亚型p38 α , p38 β , p38 γ 和p38 δ , 其中p38 α 最常见. 多种细胞因子和环境应激可激活并诱导p38 MAPK中酪氨酸和苏氨酸位点双磷酸化, 活化的p38 MAPK进入细胞核调节转录因子的活性.

除了在应激反应中的作用, 最近的研究^[18]表明p38 MAPK还在介导细胞凋亡和生长抑制信号的通路中发挥作用. 孟燕等^[19]研究发现, 在HCC中存在缺氧微环境, 适应缺氧成为HCC发生发展的重要过程. 在缺氧条件下, HCC细胞会通过下调p38 MAPK mRNA及p38 MAPK, P-p38MAPK蛋白的表达从而抑制细胞凋亡, 即通过抑制p38 MAPK信号转导通路抑制HCC细胞的凋亡. Song等^[20]发现多环芳香烃能促进HCC HepG2细胞miRNA-181的表达, 抑制p38 MAPK信号转导通路, 从而抑制癌细胞的凋亡, 促进HCC的持续增殖. 上述研究都从反向证明了p38 MAPK信号转导通路的激活会促进HCC的凋亡.

2 Hippo信号转导通路

Hippo信号转导通路是首先在果蝇体内中发现的一条高度保守的信号转导通路, 以果蝇激酶Hippo命名, 其核心分子包括Hpo、Sav、Wts、Mats, 在人类细胞中有对应的同源类似物, 分别为哺乳动物STE20蛋白激酶家族1/2(MST1/2)、萨尔瓦多家族1(SAV1)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(LATS1/2)和MOB激酶激活物1A/1B(MOB1A/1B). 转录共激活因子相关蛋白(yes-associated protein, YAP)是Hippo信号转导通路下游效应分子, 被认为是一种癌基因^[21]. 当YAP处于活性状态时, 它们转移到细胞核内结合TEAD转录因子家族, 诱导多种参与细胞增殖、生存和迁移的基因表达, 如CyclinD1、cyclinE及CTGF等^[22,23].

Wu等^[24]研究发现, YAP表达与HBV阳性HCC样本中的乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)表达呈正相关, 提示HBX能促进YAP转录和表达, 这可能是乙型肝炎致癌机制之一. Wu等^[25]研究发现, 肝胆管癌YAP阳性表达率比肝细胞癌高, 高YAP表达与肿瘤大小、肝硬化、血管侵犯、肝内转移有密切联系. Li等^[26]研究发现, YAP阴性的HCC患者行肝移植术后的无病生存率显著高于YAP阳性的, 且分析发现YAP是HCC肝移植术后肿瘤复发的独立预后指标.

Hippo信号转导通路核心作用就是让YAP失活, 当MST1/2在SAV1和MOB1A/1B辅助下依次磷酸化

LATS1/2时, 活化的LATS1/2能抑制YAP进入细胞核内发挥作用. Wang等^[27]发现HCC组织中YAP水平与LATS1水平呈负相关, 且与正常组织相比, HCC组织中表达的YAP水平显著升高, 提示YAP活性下降进一步促进HCC形成. Lu等^[28]研究发现, MST1/2功能均失活的突变小鼠肝脏进行性增大, 长期监测可发现多个肿瘤病灶, 在了Sav1功能失活的小鼠上也出现类似的结果, 证明了MST1/2要靠Sav1介导才可以活化, 而且肝细胞的恶性增殖与MST1/2和 Sav1失活有关.

3 Notch信号转导通路

Notch信号转导通路与肝脏发育、损伤修复、纤维化密切相关, 在慢性损伤作用下, 促进病理性修复过程, 导致肝纤维化、结构破坏和HCC发生^[29].

人类Notch信号转导通路由受体(Notch1-4)、配体(Jag1、2, DLL1、3、4)、细胞内效应分子(CSL-DNA结合蛋白)组成. 经典的Notch信号通路激活途径由两个相邻细胞的Notch受体与配体相互作用而激活, 由 γ -分泌酶复合体酶和各种辅助因子裂解释放Notch受体的胞内结构域(the intracellular domain of Notch, ICN)至胞质中, 随后转运到细胞核中与CSL-DNA蛋白的结合使CSL蛋白由转录抑制物转变为转录激活物, 激活靶基因的转录, 发挥其在细胞增殖、分化、凋亡中的重要调节作用^[30], 影响多个器官的发育和功能.

同时, Notch信号转导通路在调控HCC的侵袭、转移等方面也发挥重要作用. Banerjee等^[31]研究发现, Notch1和Jag-1在HCC组织中的表达明显高于癌旁和正常组织, 且Notch信号转导通路与肿瘤的淋巴结转移、静脉侵犯和肿瘤分化程度密切相关. Sun等^[32]研究显示HCC细胞中Notch1突变率比正常组织高, Notch信号转导通路相关分子在超过80%的HCC组织中高表达, 明确了Notch1等相关信号蛋白在HCC早期诊断中的价值. 胡广军等^[33]使用Notch信号转导通路阻断剂能显著降低HCC细胞在Transwell小室中迁移侵袭能力, 说明通过阻断Notch信号转导通路能有效抑制HCC细胞的侵袭迁移过程, 其机制可能是通过调节下游相关蛋白的表达抑制HCC细胞的转移和侵袭. 杨永光等^[34]发现Notch3在HCC组织中明显高表达, 当沉默HCC QGY7701细胞Notch3表达后, HCC细胞侵袭转移能力明显减弱, 提示Notch3与HCC发生密切相关, 并参与HCC侵袭及转移. 张勇等^[35]研究显示HCC患者中Notch1阳性表达率与HCC分化程度、卫星灶、门静脉癌栓、淋巴结转移、AJCC分期呈正相关, 说明Notch1参与了HCC的发展、浸润及转移, 对患者预后生存具有独立预测作用.

4 Wnt信号转导通路

Wnt信号转导通路在胚胎形成、细胞增殖、分化和血管生成中起着重要作用。目前发现的Wnt信号转导通路主要分为经典Wnt途径和非经典Wnt途径, 经典Wnt途径也称为Wnt/ β -catenin信号通路, 其中 β -连接蛋白(β -catenin)是HCC发生发展转移的关键因子, 由CTNNB1突变基因编码^[36]。当Wnt蛋白与卷曲蛋白(frizzled, FZL)和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合后, 引起由结肠腺瘤样息肉病蛋白(adenomatous polyosis coli, APC)、糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、轴蛋白(axin)组成的GSK3 β -APC-Axin蛋白酶体复合物裂解, 导致 β -catenin在细胞质内积累并转移至细胞核内, 与cAMP应答元件结合因子结合蛋白(cyclic AMP response element binding factor binding protein, CBP)及T细胞转录因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)结合, 参与下游有关细胞增殖、迁移、细胞周期调控靶基因的转录, 其过表达诱导肿瘤的发生^[37]。相反, 在正常生理情况下, GSK3 β -APC-Axin蛋白酶体复合物磷酸化 β -catenin并将其降解, 维持细胞内 β -catenin稳定。

闪海霞等^[38]研究发现 β -catenin在HCC细胞的胞浆和细胞核内聚集高表达, 同时其异常表达与HCC是否合并肝硬化、肿瘤大小、术后复发、转移等具有密切联系。同时, β -catenin高表达也与CTNNB1突变基因有关, 研究^[39]发现1/3的HCC中有CTNNB1突变基因, 导致了 β -catenin过表达, 促进HCC发生。HCV可以通过诱导miR-155表达激活Wnt信号, 导致 β -catenin在核内积聚促进肝细胞增殖, 从而诱导HCC发生^[40]。还有研究^[41,42]发现Wnt3蛋白在大多数HCC组织中呈现高表达, 某些miRNAs可通过下调Wnt3表达抑制HCC的增殖和转移, 如miR-1247-5^[43]等, 这都提示了Wnt蛋白与HCC发生有关。

但值得注意的是, 不是所有Wnt蛋白家族成员都促进HCC发生发展, 如目前已知的Wnt5a在HCC组织中低表达, 且Wnt3蛋白表达呈负相关^[44], 其机制可能通过非经典Wnt信号途径起作用^[45], 提示Wnt5a对HCC发生有抑制作用。同时, APC在体内负性调节 β -catenin水平, 对维持 β -catenin水平有重要作用, 编码的APC基因在HCC中高度突变。一项分析显示^[46], APC基因启动子甲基化与HCC风险强关联。另有研究^[47,48]指出, 在HCC组织中APC基因启动子高度甲基化, 突变的APC基因无法编码APC蛋白, 致使APC蛋白表达下降, β -catenin水平升高, 诱导HCC发生。还有研究^[49]发现, LncRNA-H19能抑制HCC细胞HepG2的增殖, 促进HepG2细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt信号通路有关^[50]。综上所述, 研究抑

制经典Wnt/ β -catenin信号转导通路的靶向药物可以为HCC靶向治疗提供方向。

5 核转录因子- κ B信号转导通路

慢性病毒性肝炎是导致HCC发生的主要病因, 由肝炎演变成HCC的长期慢性炎症过程中, 核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号转导通路是促进HCC形成的重要环节。

NF- κ B信号转导通路是一条高度保守的进化通路, 首先在黑腹果蝇中发现, 在免疫和炎症反应的调节中起关键性作用, 人NF- κ B家族由5个亚基组成: p50、p52、cRel、p65(也称为RelA)和RelB, 分别由NFKB1、NFKB2、REL、RELA和RELB基因编码^[51]。各亚基之间可组合成同源或异源二聚体发挥作用, 其中最常见的是NF- κ B二聚体是p65与p50组成的异源二聚体^[52]。NF- κ B抑制因子(inhibitor of kappaB, I κ B)是一类NF- κ B抑制蛋白, 其家族成员包括I κ B α 、I κ B β 、I κ B λ 、I κ B ϵ 、I κ BNS、Bcl-3、I κ B ζ , 在无外界信号激活情况下, I κ B α 与NF- κ B结合, 阻碍其进入细胞核内与DNA结合^[53]。经典NF- κ B信号转导通路激活途径在炎症反应中最常见, 在病毒、细菌脂多糖、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素(interleukin, IL)-1等各种炎症因子的刺激下, 激活I κ B激酶(I κ B kinase, IKK), 活化的IKK将I κ B两个丝氨酸残基(Ser32和Ser36)磷酸化, 使其通过泛素酶途径降解, 游离的NF- κ B进入细胞核, 激活下游基因转录。

顾星等^[54]从鼠肝细胞恶性转化模型中研究发现, 在肝细胞进展到HCC过程中, 该通路关键分子NF- κ B和TNF α 表达呈进行性增加, 从良性肝病到HCC患者的血清NF- κ B、TNF α 表达水平显著增加, 其临床病理学特征显示两者表达与HBV感染显著相关, 提示NF- κ B通路 with HCC发生、发展关系十分密切。同时, NF- κ B信号转导通路不仅参与HCC自身免疫和慢性炎症, 还有HCC转移有关。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是降解细胞外基质的重要物质, 在肿瘤的侵袭转移中起关键作用, Tang等^[55]通过实验发现, 14-3-3 β 蛋白在HCC组织中过表达可激活NF- κ B信号通路, 从而进一步上调MMP-2和MMP-9的表达, 促进HCC的转移, 提示在治疗上可通过抑制NF- κ B信号通路激活从而抑制HCC转移。长期大量饮酒被认为是HCC的重要危险因素, 与HCC的进展和转移有关, 其机制可能与激活NF- κ B信号通路, 从而导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)过表达, 促进HCC侵犯和转移^[56]。

6 VEGF信号转导通路

VEGF信号转导通路是刺激肿瘤血管生成的重要通路, 首先由Ferrara和Henzel教授在牛垂体滤泡细胞中发现, 目前发现其家族成员包括VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF). VEGF通过与VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)结合发挥作用, VEGFR属于酪氨酸蛋白激酶家族, 主要包括3种类型: VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3. VEGFR-1和VEGFR-2主要表达在血管内皮细胞, 而VEGFR-3主要表达在淋巴细胞内^[57].

当HCC迅速生长时, 需要大量的氧气和营养物质供应, 此时肿瘤血管生成不能满足HCC生长需要, 从而形成缺氧的微环境. 缺氧是肿瘤血管生成的关键微环境因子, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的同分异构体 HIF-1 α 和HIF-1 β 二聚化形成转录因子结合到VEGF基因, 诱导VEGF转录和翻译, 活化的VEGF结合到VEGFR-1和VEGFR-2, 激活多条信号转导通路, 促使细胞增殖和迁移、新生血管形成^[58,59]. 杨涛等^[60]研究发现, HCC组织中HIF-1 α 和VEGF高度表达, 且两者间呈正相关, 与肿瘤分期、转移密切相关, 证实了HIF-1诱导VEGF表达. 王育蓉等^[61]发现HCC细胞中的转录因子Sp1和VEGF表达在低氧后随着时间推移逐渐升高, 说明低氧可能通过促进核转录因子Sp1表达, 进而促进VEGF转录. 淋巴结转移也是HCC转移的重要形式, VEGF-C是HCC淋巴结转移的独立危险因素^[62], VEGF-C与受体VEGFR-3结合促进癌周淋巴管形成, 导致HCC淋巴转移^[63]. 还有研究表明^[64-66], 通过下调VEGF表达, 可以明显抑制HCC细胞的增殖, 提示可以通过研究VEGF信号通路抑制剂, 为HCC靶向治疗提供方向. 目前, 针对阻断VEGFR的新型靶向药物索拉非尼已经广泛应用于临床, 为广大HCC晚期的患者带来福音, 临床研究显示, 搭配传统化疗药物联合使用能有效改善HCC患者病情, 提高患者生存率^[67].

7 PI3K/Akt/mTOR信号转导通路

PI3K/Akt/mTOR信号转导通路包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称为Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 其在细胞生长、代谢、存活、转移和对化疗耐药等许多重要细胞过程发挥重要调控作用. PI3K由p110催化亚基和p85调节亚基组成, 当其受到各类生长因子如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), RTK, c-Met等激活时, 在细胞膜上磷酸化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2)产生第二信

使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-bisphosphate, PIP3). Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 包括Akt1、Akt2、Akt3. 活化后的PIP3将其募集到细胞膜上, 由磷酸肌醇依赖蛋白激酶1磷酸化激活, 进一步激活下游效应分子mTOR.

mTOR是一种高度保守的蛋白激酶, 包括两个蛋白复合物mTORC1和mTORC2, mTOR1通过调节p70核糖体蛋白S6激酶1和真核翻译因子4e结合蛋白1诱导蛋白合成和细胞生长^[68]. PTEN是该通路的抑癌基因, 可以通过将PIP3去磷酸化负性调节Akt活性^[69]. 大量研究^[70]表明, HCC患者中PI3K/Akt/mTOR信号通路频繁激活, 约有半数的HCC PTEN失活和mTOR高表达. Bassullu等^[71]研究发现, 50例HCC患者中全部都有PI3K表达, 有30% mTOR表达阳性, 56% PTEN基因缺失. 同样的, 于慧敏等^[72]研究发现, 约71% HCC组织的AKT表达, 77% mTOR表达, 两者表达率显著高于癌旁组织, 并呈现正相关关系. 乙型肝炎病毒也可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号转导通路促进HCC形成, 研究发现^[73]HBX在促进HCC细胞增殖的同时也上调PI3K及AKT表达. 所有这些研究都提示PI3K/Akt/mTOR通路的激活可能在功能上促进HCC的进展. 目前, PI3K/Akt/mTOR在HCC中通路广泛激活的细胞机制尚未完全清楚. 然而, 上游受体激酶的激活被认为是一个关键的机制, 其中包括肝细胞生长因子受体(cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met)和EGFR等过表达, 研究发现^[74], 约80%的HCC患者c-Met过表达, 同样, 有约50% EGFR表达阳性^[75]. c-Met和EGFR通过与其配体结合后激活包括PI3K/Akt/mTOR在内的其他信号转导通路介导HCC发生, 近年来, 一种作用于EGFR的新型酪氨酸酶抑制剂拉帕替尼被证实存在HBX上存在敏感点^[76], 这为进行大规模的临床试验提供了依据. 而c-Met的特异性抑制剂Tivantinib目前临床试验较少.

8 Hedgehog信号转导通路

Hedgehog信号转导通路在研究果蝇时发现的一条高度保守的细胞信号通路, 该通路在胚胎发育过程中起了关键性作用, 参与细胞生长、分化、血管形成等生理过程^[77]. 人类Hedgehog通路由配体、跨膜蛋白受体、核转录因子三部分组成, 配体是一种分泌性糖蛋白, 分别为Sonic Hedgehog(SHH)蛋白、Indian Hedgehog(IHH)蛋白和Desert Hedgehog(DHH)蛋白, 在人体分布和研究最多是SHH蛋白; 跨膜蛋白受体由Patched(PTCH)受体和Smoothened(SMO)蛋白组成^[78]; 核转录因子由Glioma(Gli)蛋白家族组成, 分为Gli1、Gli2、Gli3, 激活后的Gli1和Gli2进入细胞核内参与转录激活, 而Gli3抑

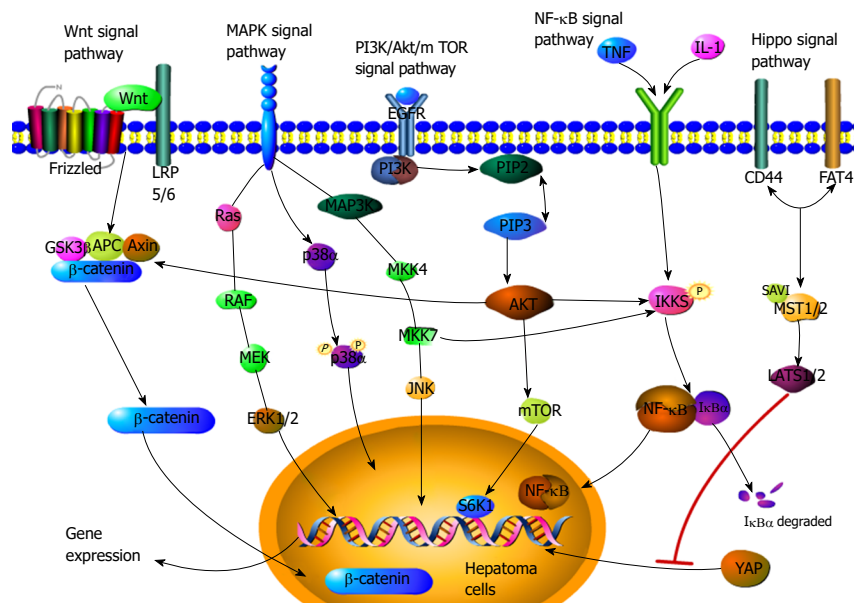


图1 部分肝癌信号转导通路间的相互联系。MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NF-κB: 核转录因子-κB; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; LRP: 脂蛋白受体相关蛋白; EGFR: 表皮生长因子受体。

制转录^[79]。正常情况下, Hedgehog信号通路处于未激活状态, 细胞和组织中缺乏SHH配体, 此时PTCH通过与SMO结合, 抑制SMO蛋白活性, 从而抑制靶基因的转录。当受到外来刺激信号或者细胞受损时, 细胞通过旁分泌或者自分泌形式释放SHH配体与PTCH结合, 解除对SMO蛋白对Gli的抑制作用, 激活Gli进入细胞核内继而激活下游靶基因启动转录过程。

研究发现^[80], 肝脏在损伤状态下激活Hedgehog信号通路, 启动纤维化修复, 引起肝硬化甚至HCC的发生。SHH作为启动激活配体, 有多项研究发现^[81-83], SHH在HCC组织和细胞中呈现高表达, 且与预后相关, 使用SHH配体阻断剂或者敲除SHH基因可有效抑制HCC细胞生长并诱导细胞凋亡。此外, 研究表明^[84,85]通路下游的Gli蛋白家族Gli1和Gli2可能通过促进细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和上调MMPs表达促进HCC侵袭和转移, 这与其他信号转导通路机制是类似的, Gli也可作为评估HCC预后的一项重要指标。以上研究都进一步证实了Hedgehog信号通路激活在促进HCC增殖和转移方面发挥重要作用。

9 结论

综上所述, HCC是一个多因素参与, 多途径形成的复杂病理发展过程。过去有大量研究已发现许多信号通路参与了HCC形成的调控, 本文初步探讨了MAPK, Hippo, Notch, Wnt, NF-κB, VEGF和PI3K/Akt/mTOR, Hedgehog这八条信号通路与HCC的相关性。正常情况下, 大部分信号通路都正常控制着肝细胞的自我更新和生理活动,

当各种致病因素激活或者抑制这些信号通路时, 它们就会在影响HCC细胞增殖、侵袭、转移、凋亡等方面发挥着不同作用。然而实际上细胞中的信号转导通路网络异常复杂, 不仅受单个信号蛋白分子的调控, 还可能受到多个信号蛋白或信号通路网络的调控(图1)。因此, 随着分子生物学研究的深入和技术发展, 笔者认为今后HCC信号转导通路的研究工作重点, 可能是进一步深入地研究各个信号转导通路在肿瘤发生发展中的具体分子机制, 同时探讨各信号分子之间的相互联系以及在HCC形成过程中的共同作用。相信这样的研究将有助于我们进一步了解HCC的发生发展机制以及发掘更多潜在的HCC靶向治疗途径, 为其治疗靶点提供新的科学依据, 更好地指导我们的临床工作。

10 参考文献

- 1 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展. 现代肿瘤医学 2018; 26: 2297-2301 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.14.039]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]
- 3 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 4 杨雪梅, 文彬, 孙海涛, 陈冠新, 孙嘉玲, 陈伟聪, 贺松其. 肝癌前病变与肝卵圆细胞上皮间质转化的相关研究进展. 广东医学 2018; 39: 2236-2239 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.038]
- 5 杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 450-458 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i7.450]
- 6 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 643-650 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i10.643]

- 7 黄桂柳, 冯巍巍, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素通过线粒体凋亡通路影响肝癌耐药细胞株HepG2/ADM化学治疗的耐药性. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 216-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.010]
- 8 Akasaka E, Takekoshi S, Horikoshi Y, Toriumi K, Ikoma N, Mabuchi T, Tamiya S, Matsuyama T, Ozawa A. Protein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin: roles of MAPK responses to oxidative stress. *Tokai J Exp Clin Med* 2010; 35: 152-164 [PMID: 21319047]
- 9 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 赵相轩, 王晓明. MAPK信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1810-1813 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.040]
- 10 Delire B, Stärkel P. The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 609-623 [PMID: 25832714 DOI: 10.1111/eci.12441]
- 11 Kim JS, Choi GH, Jung Y, Kim KM, Jang SJ, Yu ES, Lee HC. Downregulation of Raf-1 kinase inhibitory protein as a sorafenib resistance mechanism in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1487-1501 [PMID: 29858683 DOI: 10.1007/s00432-018-2672-y]
- 12 刘洪琪, 李宪忠. 肝癌细胞下调IGF-1活性因子对Ras癌基因诱导小鼠肝肿瘤影响分析. *重庆医学* 2018; 47: 2773-2776 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.003]
- 13 赵小丽, 高鹏, 刘俊华, 周凤蕊, 王佳乐, 李广明. MST4表达对MHCC97H肝癌细胞细胞因子、ERK蛋白、p-ERK蛋白表达的影响及其意义. *天津医科大学学报* 2019; 25: 124-127
- 14 Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology* 2012; 143: 307-320 [PMID: 22705006 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.004]
- 15 Wang SN, Lee KT, Tsai CJ, Chen YJ, Yeh YT. Phosphorylated p38 and JNK MAPK proteins in hepatocellular carcinoma. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1295-1301 [PMID: 23033928 DOI: 10.1111/eci.12003]
- 16 蒙丽恒, 黄耀, 徐梦婕, 周嘉, 李励, 秦映芬. 2型糖尿病合并肝癌患者癌组织RAGE、MKK7、JNK1表达变化及意义. *山东医药* 2017; 57: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.08.001]
- 17 Chang Q, Zhang Y, Beezhold KJ, Bhatia D, Zhao H, Chen J, Castranova V, Shi X, Chen F. Sustained JNK1 activation is associated with altered histone H3 methylations in human liver cancer. *J Hepatol* 2009; 50: 323-333 [PMID: 19041150 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.037]
- 18 Koul HK, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes Cancer* 2013; 4: 342-359 [PMID: 24349632 DOI: 10.1177/1947601913507951]
- 19 孟燕, 魏娟, 曹风军. 缺氧对人肝癌HepG2细胞凋亡及p38MAPK通路的影响. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 3700-3703 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.23.003]
- 20 Song MK, Park YK, Ryu JC. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated upregulation of hepatic microRNA-181 family promotes cancer cell migration by targeting MAPK phosphatase-5, regulating the activation of p38 MAPK. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273: 130-139 [PMID: 23993976]
- 21 Liu AM, Xu MZ, Chen J, Poon RT, Luk JM. Targeting YAP and Hippo signaling pathway in liver cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 855-868 [PMID: 20545481 DOI: 10.1517/14728222.2010.499361]
- 22 Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of Hippo pathway regulation. *Genes Dev* 2016; 30: 1-17 [PMID: 26728553 DOI: 10.1101/gad.274027.115]
- 23 钟杰, 郑进方, 周开伦, 李灼日. Hippo信号通路在肝癌中的研究进展. *中国热带医学* 2015; 15: 251-253
- 24 Wu Y, Zhang J, Zhang H, Zhai Y. Hepatitis B virus X protein mediates yes-associated protein 1 upregulation in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 1971-1974 [PMID: 27602122 DOI: 10.3892/ol.2016.4885]
- 25 Wu H, Liu Y, Jiang XW, Li WF, Guo G, Gong JP, Ding X. Clinicopathological and prognostic significance of Yes-associated protein expression in hepatocellular carcinoma and hepatic cholangiocarcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 13499-13508 [PMID: 27465555 DOI: 10.1007/s13277-016-5211-y]
- 26 Li H, Wang S, Wang G, Zhang Z, Wu X, Zhang T, Fu B, Chen G. Yes-associated protein expression is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Surg* 2014; 31: 468-478 [PMID: 25632982 DOI: 10.1159/000370252]
- 27 Wang C, Zhu ZM, Liu CL, He XJ, Zhang HY, Dong JH. Knockdown of yes-associated protein inhibits proliferation and downregulates large tumor suppressor 1 expression in MHCC97H human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4101-4108 [PMID: 25625370 DOI: 10.3892/mmr.2015.3257]
- 28 Lu L, Li Y, Kim SM, Bossuyt W, Liu P, Qiu Q, Wang Y, Halder G, Finegold MJ, Lee JS, Johnson RL. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1437-1442 [PMID: 20080689 DOI: 10.1073/pnas.0911427107]
- 29 Geisler F, Strazzabosco M. Emerging roles of Notch signaling in liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 382-392 [PMID: 24930574 DOI: 10.1002/hep.27268]
- 30 Huang Q, Li J, Zheng J, Wei A. The Carcinogenic Role of the Notch Signaling Pathway in the Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* 2019; 10: 1570-1579 [PMID: 31031867 DOI: 10.7150/jca.26847]
- 31 Banerjee D, Hernandez SL, Garcia A, Kangsamaksin T, Sbiroli E, Andrews J, Forrester LA, Wei N, Kadenhe-Chiweshe A, Shawber CJ, Kitajewski JK, Kandel JJ, Yamashiro DJ. Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases. *Cancer Res* 2015; 75: 1592-1602 [PMID: 25744722 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1493]
- 32 Sun L, Sun G, Yu Y, Coy DH. Is Notch Signaling a Specific Target in Hepatocellular Carcinoma? *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 809-815 [PMID: 25642981]
- 33 胡广军, 刘建中, 时玲玲, 陈辉, 孙清森. 阻断Notch信号通路对肝癌细胞迁移和COX-2蛋白表达的影响. *临床和实验医学杂志* 2018; 17: 132-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.02.007]
- 34 杨永光, 鲁才杰, 刘丽娟, 贺翊峰, 张剑, 林满洲, 李明意. Notch3通过Wnt/ β -连环蛋白通路介导基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9调控肝癌侵袭转移. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 655-658 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.018]
- 35 张勇, 王德盛, 周亮, 孙伟, 王建锋, 韩伟, 苟泽鹏, 祝普利. Notch1在肝癌组织中的表达情况及其临床意义. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.05.013]
- 36 周威, 熊奇如. Wnt/ β -catenin信号通路重要分子及其靶基因在原发性肝癌中的作用机制. *肝胆外科杂志* 2013; 21: 150-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2013.02.025]
- 37 Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, Burke MR, Kaseb AO, Hassan M, Hazle JD, Elsayes KM. Role of Wnt/ β -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 61-73 [PMID: 29984212 DOI: 10.2147/JHC.S156701]
- 38 闪海霞, 朱幼英, 范崇桂, 张怀宏. Wnt信号通路对肝细胞肝癌的影响. *广东医学* 2016; 37: 572-574
- 39 Dahmani R, Just PA, Perret C. The Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 709-713 [PMID: 21778132 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.010]
- 40 Zhang Y, Wei W, Cheng N, Wang K, Li B, Jiang X, Sun S. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocarcinogenesis by activating Wnt signaling.

- Hepatology 2012; 56: 1631-1640 [PMID: 22610915 DOI: 10.1002/hep.25849]
- 41 Bengochea A, de Souza MM, Lefrançois L, Le Roux E, Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scoazec JY, Vitvitski L, Merle P. Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 143-150 [PMID: 18577996 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604422]
 - 42 Kim M, Lee HC, Tsedensodnom O, Hartley R, Lim YS, Yu E, Merle P, Wands JR. Functional interaction between Wnt3 and Frizzled-7 leads to activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2008; 48: 780-791 [PMID: 18313787 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.020]
 - 43 Chu Y, Fan W, Guo W, Zhang Y, Wang L, Guo L, Duan X, Wei J, Xu G. miR-1247-5p functions as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma by targeting Wnt3. *Oncol Rep* 2017; 38: 343-351 [PMID: 28586038 DOI: 10.3892/or.2017.5702]
 - 44 Wang L, Yao M, Fang M, Zheng WJ, Dong ZZ, Pan LH, Zhang HJ, Yao DF. Expression of hepatic Wnt5a and its clinicopathological features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 227-232 [PMID: 29709351 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.03.005]
 - 45 Bi L, Liu X, Wang C, Cao Y, Mao R, Li P, Geng M. Wnt5a involved in regulation of the biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 987-995 [PMID: 24696716]
 - 46 Liu M, Cui LH, Li CC, Zhang L. Association of APC, GSTP1 and SOCS1 promoter methylation with the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 470-483 [PMID: 25853848 DOI: 10.1097/CEJ.000000000000121]
 - 47 Xu B, Nie Y, Liu X, Feng S, Yang Z, Wang Z, Zheng Q, Luo X. Quantitative analysis of APC promoter methylation in hepatocellular carcinoma and its prognostic implications. *Oncol Lett* 2014; 7: 1683-1688 [PMID: 24765201 DOI: 10.3892/ol.2014.1951]
 - 48 Csepregi A, Röcken C, Hoffmann J, Gu P, Saliger S, Müller O, Schneider-Stock R, Kutzner N, Roessner A, Malfertheiner P, Ebert MP. APC promoter methylation and protein expression in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 579-589 [PMID: 17973119 DOI: 10.1007/s00432-007-0321-y]
 - 49 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 廖俊, 李建基, 杨哲. 长链非编码RNA-H19调控人肝癌HepG2细胞增殖与凋亡. *右江民族医学院学报* 2019; 41: 15-19,25
 - 50 罗政莲, 张开炯, 覃英, 陶华林. 长链非编码RNA H19在肿瘤中的研究进展. *临床检验杂志* 2016; 34: 205-207 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.03.13]
 - 51 Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
 - 52 曾伟, 付文广, 雷正明. NF- κ B信号通路调节肝再生研究进展. *现代医药卫生* 2016; 32: 3311-3313 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.21.018]
 - 53 赵运旺, 朱嘉宁. NF- κ B信号通路研究进展. *甘肃科技* 2016; 32: 117-123,112 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2016.21.048]
 - 54 顾星, 姚敏, 王司晔, 时运, 董志珍, 邱历伟, 姚登福. 肿瘤坏死因子 α /核因子- κ B信号通路活化干预对肝癌细胞增殖的抑制作用. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 434-439 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.06.008]
 - 55 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Zhou W. 14-3-3 β Promotes Migration and Invasion of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Modulating Expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- κ B Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0146070 [PMID: 26730736 DOI: 10.1371/journal.pone.0146070]
 - 56 Wang F, Yang JL, Yu KK, Xu M, Xu YZ, Chen L, Lu YM, Fang HS, Wang XY, Hu ZQ, Li FF, Kan L, Luo J, Wang SY. Activation of the NF- κ B pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 10 [PMID: 25622857 DOI: 10.1186/s12943-014-0274-0]
 - 57 Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001: re21 [PMID: 11741095 DOI: 10.1126/stke.2001.112.re21]
 - 58 陈杰, 侯恩存. VEGF及其受体与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗研究进展. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 498-502 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.03.048]
 - 59 任勇军, 杨林, 翟昭华. VEGF在原发性肝癌介入治疗中的价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1582-1587 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.15.011]
 - 60 杨涛, 贺小军, 谭凯, 杨振宇, 杜锡林. 肝癌组织中HIF-1 α 、VEGF表达水平及临床意义. *肝胆外科杂志* 2017; 25: 467-470
 - 61 王育蓉, 李艳艳, 卢仁隆. Sp1在低氧肝癌细胞血管内皮生长因子转录调控中的作用. *军事医学* 2017; 41: 572-575
 - 62 Xiang ZL, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Sun HC, Wu WZ, Tan YS. [Nuclear accumulation of CXCR4 and overexpressions of VEGF-C and CK19 are associated with a higher risk of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010; 32: 344-349 [PMID: 20723431]
 - 63 李易麟, 武晓彤, 黄波. VEGF-C/D及受体VEGFR-3与肝癌淋巴道转移的研究进展. *大连医科大学学报* 2016; 38: 402-406 [DOI: 10.11724/jdmu.2016.04.22]
 - 64 Pan Z, Zhuang J, Ji C, Cai Z, Liao W, Huang Z. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. *Oncol Lett* 2018; 15: 4821-4826 [PMID: 29552121 DOI: 10.3892/ol.2018.7988]
 - 65 Yu HB, Zhang HF, Zhang X, Li DY, Xue HZ, Pan CE, Zhao SH. Resveratrol inhibits VEGF expression of human hepatocellular carcinoma cells through a NF-kappa B-mediated mechanism. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1241-1246 [PMID: 21410066]
 - 66 赵海亮, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 邓志华, 覃月秋. 苦参碱抑制人肝癌HepG2细胞增殖及其对VEGF、MMP-9表达的影响. *右江民族医学院学报* 2016; 38: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.001]
 - 67 方阳阳, 荆洪英. 紫杉醇联合索拉非尼治疗原发性肝癌的临床观察. *中国医学创新* 2019; 16: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.23.017]
 - 68 Matsuoka T, Yashiro M. The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1441-1463 [PMID: 25003395 DOI: 10.3390/cancers6031441]
 - 69 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fo.11.95]
 - 70 Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013; 58: 810-818 [PMID: 23408390 DOI: 10.1002/hep.26323]
 - 71 Bassullu N, Turkmen I, Dayangac M, Yagiz Korkmaz P, Yasar R, Akyildiz M, Yaprak O, Tokat Y, Yuzer Y, Bulbul Dogusoy G. The Predictive and Prognostic Significance of c-erb-B2, EGFR, PTEN, mTOR, PI3K, p27, and ERCC1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2012; 12: e7492 [PMID: 23162604 DOI: 10.5812/hepatmon.7492]
 - 72 于慧敏, 李雪华. PI3K-AKT-mTOR信号通路在肝癌组织中的表达及意义. *国际医药卫生导报* 2019; 25: 1248-1251 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.08.020]
 - 73 张斌, 丁慎华, 徐春江, 许智玲, 朱薇珊. HBx过表达对肝癌HepG2细胞AKT、PI3K表达的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2019; 28: 159-162 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.008]
 - 74 Chu JS, Ge FJ, Zhang B, Wang Y, Silvestris N, Liu LJ, Zhao CH, Lin L, Brunetti AE, Fu YL, Wang J, Paradiso A, Xu JM.

- Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR- β , and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 16 [PMID: 23552472 DOI: 10.1186/1756-9966-32-16]
- 75 高潺潺, 吴平平, 金潇潇. VEGF、EGFR在原发性肝癌中的表达及其临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2016; 36: 1436-1439 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20161206]
- 76 Chen JY, Huang WC, Wei CT, Chien PH, Chen YJ. The C-Terminus of Hepatitis B Virus-encoded X Protein Is Required for Lapatinib Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Anticancer Res* 2019; 39: 721-726 [PMID: 30711950 DOI: 10.21873/anticancer.13168]
- 77 Kolluri A, Ho M. The Role of Glypican-3 in Regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in Liver Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 708 [PMID: 31428581 DOI: 10.3389/fonc.2019.00708]
- 78 栗昀, 贺劲松. Hedgehog信号通路在常见肝脏疾病中的基础研究进展. *医学综述* 2019; 25: 2327-2332 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.12.008]
- 79 Carpenter BS, Barry RL, Verhey KJ, Allen BL. The heterotrimeric kinesin-2 complex interacts with and regulates GLI protein function. *J Cell Sci* 2015; 128: 1034-1050 [PMID: 25588831 DOI: 10.1242/jcs.162552]
- 80 戴正宽, 李博飞, 陈斌. Hedgehog信号通路与肝细胞癌. *赣南医学院学报* 2017; 37: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.02.046]
- 81 刘爱梅, 余功旺, 黄莉霞, 孙艳, 迟作华. 阻断Sonic Hedgehog信号对不同的人肝癌细胞生长的影响. *中国病理生理杂志* 2016; 32: 208-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.02.003]
- 82 倪卓然, 谢坤, 赵红川, 朱立新, 耿小平. 肝细胞癌组织中Shh、Gli1、Snail、E-cadherin表达的临床研究. *安徽医科大学学报* 2016; 51: 536-541 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.04.017]
- 83 Chen Y, Zhu W. Knockdown of the Sonic Hedgehog (SHH) Gene Inhibits Proliferation of Hep3B and SMMC-7721 Hepatocellular Carcinoma Cells via the PI3K/Akt/PCK1 Signaling Pathway. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6023-6033 [PMID: 31406102 DOI: 10.12659/MSM.914768]
- 84 陈斌, 李博飞, 胡志强. Gli1与p-AKT在肝癌组织中的表达及其与肝癌侵袭转移的关系. *中华普通外科杂志* 2019; 34: 540-541 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.06.021]
- 85 李悦, 张宇, 曹良启, 薛平, 胡以则, 张大伟. Hedgehog信号通路转录因子Gli2表达对肝癌进展和生存预后的影响. *中华普通外科学文献(电子版)* 2016; 10: 174-178

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

盛雪芬, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321000

盛雪芬, 主管护师, 主要从事精神科疾病临床的工作.

作者贡献分布: 本文由盛雪芬独立完成.

通讯作者: 盛雪芬, 主管护师, 321000, 浙江省金华市宾虹西路方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. shengxuefenjh@126.com
电话: 0579-82273755

收稿日期: 2019-10-11

修回日期: 2019-10-17

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

Xue-Fen Sheng

Xue-Fen Sheng, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xue-Fen Sheng, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, No. 158, Fangyan Street, West Binhong Road, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. shengxuefenjh@126.com

Received: 2019-10-11

Revised: 2019-10-17

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

Abstract

BACKGROUND

The reflux symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) seriously affect the quality of life of patients. Daytime reflux is obvious, but the duration of reflux

is short, which has little impact on the quality of life. Although the frequency of nocturnal regurgitation is low, its duration is long, which seriously affects the sleep quality of patients. Therefore, GERD nocturnal regurgitation has become one of clinical research hotspots and an important problem to be solved.

AIM

To observe the relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with GERD in a tertiary hospital.

METHODS

Two hundred and forty elderly patients with gastroesophageal reflux admitted to the Second Jinhua Hospital of Zhejiang Province from February 2017 to August 2019 were selected as subjects for investigation of the incidence of nocturnal reflux symptoms, manifestations of sleep disorders, and the relationship between nocturnal reflux and sleep disorders.

RESULTS

Of 240 cases of GERD included, 36 (15.0%) had no nocturnal reflux and 204 (85.0%) had. In the past 1 mo, nocturnal reflux developed on average once a week or less in 34 (16.67%) of 204 patients with nocturnal reflux, twice a week in 78 (38.24%), and > 2 times in 52 (25.49%). Of 36 cases without nocturnal reflux symptoms, 9 (25.0%) had a sleep disorder, while all 204 (100.0%) cases with nocturnal reflux suffered from a sleep disorder. The incidence of sleep disorder was significantly higher in patients with nocturnal reflux than in those without ($P < 0.05$). Approximately 77.94% of the patients had decreased sleep quality. Daytime residual effect was found in 70.10% of patients. Sleep latency was prolonged in 55.88% of patients. When the latency was prolonged,

the time to sleep was mainly 30-40 min. The total sleep time was shortened in 53.92% of patients, most of whom had a sleep time of 4-5 h. Among the 204 GERD patients, 106 (51.96%) needed drug therapy for nocturnal reflux, including 36 (33.96%) patients taking rabeprazole orally, 20 (18.87%) taking omeprazole orally, 30 (28.30%) taking cimetidine orally, and 20 (18.87%) taking sleeping pills orally, with an effective rate of 96.23% (102/106).

CONCLUSION

Nocturnal reflux may be one of the reasons affecting sleep disorders in elderly GERD patients. Proton pump inhibitor therapy can be administered in clinical practice.

Key Words: Tertiary hospital; Old age; Gastroesophageal reflux disease; Nocturnal reflux; Sleep disorders

Sheng XF. Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1339-1343
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1339.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1339>

摘要

背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)反流症状严重影响患者生活质量, 日间反流明显, 但反流时间较短, 对生活质量影响较小; 而夜间反流虽频率低, 但持续时间较长, 严重影响患者睡眠质量. 因此, GERD夜间反流影响睡眠已成为临床医护人员研究的热点之一, 也是当前急需解决的重要问题.

目的

观察某三级医院老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍关系分析.

方法

选择2017-02/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年胃食管反流患者240例为研究对象进行调查, 包括夜间反流症状发生率, 睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系.

结果

240例老年GERD患者中无夜间反流者36例(15.0%), 有夜间反流者204例(85.0%); 过去1 mo内, 204例夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数 ≤ 1 次者34例(16.67%), 2次者78例(38.24%), >2 次者52例(25.49%). 36例无夜间反流症状者中9例(25.0%)存在睡眠障碍. 204例有夜间反流症状者204例(100.0%), 均存在睡眠障碍, 睡眠障碍发生率明显高于无夜间反流症状者, 差异比较有统计学意义($P<0.05$). 77.94%的患者存在睡眠质量下降; 70.10%的患者存在日间残留效应; 55.88%的患者睡眠潜伏期延长; 潜伏期延

长时以入睡时间30-40 min为主; 53.92%的患者总睡眠时间缩短, 多为4-5 h; 51.96%的患者存在睡眠维持障碍, 每周夜醒4-7次. 204例GERD患者夜间反流有106例(51.96%)需要药物治疗, 其中口服雷贝拉唑36例(33.96%), 口服奥美拉唑20例(18.87%), 口服西咪替丁片30例(28.30%), 口服安眠药20例(18.87%), 有效率达96.23%(102/106).

结论

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 在临床中应重视质子泵抑制剂的治疗.

关键词: 某三级医院; 老年; 胃食管反流病; 夜间反流; 睡眠障碍

核心提要: GERD反流症状严重影响患者生活质量, 尤其是夜间反流严重影响患者睡眠质量. 因此, 探讨GERD夜间反流和睡眠障碍的关系已成为临床医护人员研究的热点之一.

盛雪芬. 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析.

世界华人消化杂志 2019; 27(21): 1339-1343

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1339.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1339>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是消化系统常见疾病之一, 主要以烧心、反流为临床表现. 有研究表明^[1], GERD患者日间反流明显, 但反流时间较短, 对生活质量影响较小; 而夜间反流虽频率低, 但持续时间较长, 严重影响患者睡眠质量. 由此可见, 夜间反流症状与睡眠障碍之间相互影响, 形成恶性循环, 加重病情^[2]. 因此, GERD夜间反流影响睡眠已成为临床医护人员研究的热点之一, 也是当务之急需要解决的重要问题. 本研究对我院就诊的老年GERD患者夜间反流和睡眠障碍的关系进行分析, 现将结果报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2017-02/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年胃食管反流患者240例为研究对象. 其中男性136例, 女性104例; 年龄61-78岁, 平均68.3岁 ± 8.5 岁; BMI为26.4-29.8 kg/m², 平均28.1 kg/m² ± 1.5 kg/m². 病程1-10年, 平均5.4年 ± 2.9 年. 诊断均符合胃食管反流标准.

1.1.2 纳入标准: (1)近3月内行内镜检查发现有糜烂性食管炎者; (2)有典型夜间烧心, 反流等症状, 且胃食管无器质性病变者; (3)质子泵抑制剂经验性治疗阳性者; (4)意

识清楚,能正常交流,并愿意配合调查者;(4)均经过患者知情同意者;(5)均经过医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准:(1)无夜间反流,或胃食管有器质性病变者;(2)非老年患者;(3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者;(4)胃食管有手术史者;(5)调查中配合欠佳者;(6)因肥胖、年龄因素影响睡眠者。

1.2 方法 由课题负责人制定问卷进行调查,包括夜间反流症状发生率,睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系。调查时认真向患者讲解注意事项,要求患者均独立完成问卷,于发放后24 h内收回。睡眠障碍诊断标准^[3]:符合下列条件之一者即认为存在睡眠障碍:(1)睡眠质量下降,表现为睡眠浅,多梦等;(2)日间残留效应,表现为次日感到头昏、精神不振、嗜睡、乏力等;(3)睡眠潜伏期延长(入睡时间超过30 min);(4)总睡眠时间缩短;(5)睡眠维持障碍。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料以(%)表示,采用卡方检验;计量资料以mean±SD表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷240份,在24 h内回收问卷240份,问卷有效回收率为100%。

2.2 老年GERD患者反流症状分布特点 240例老年GERD患者中无夜间反流者36例(15.0%),有夜间反流者204例(85.0%);过去1 mo内,204例夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%),2次者78例(38.24%),>2次者52例(25.49%)。

2.3 老年GERD患者反流情况与睡眠障碍的关系 36例无夜间反流症状者中9例(25.0%)存在睡眠障碍。204例有夜间反流症状者204例(100.0%),均存在睡眠障碍,睡眠障碍发生率明显高于无夜间反流症状者,差异比较有统计学意义($P<0.05$)。77.94%的患者存在睡眠质量下降;70.10%的患者存在日间残留效应;55.88%的患者睡眠潜伏期延长;潜伏期延长时以入睡时间30-40 min为主;53.92%的患者总睡眠时间缩短,多为4-5 h;51.96%的患者存在睡眠维持障碍,每周夜醒4-7次(表1)。

2.4 老年GERD患者夜间反流用药情况分析 204例GERD患者夜间反流有106例(51.96%)需要药物治疗,其中口服雷贝拉唑36例(33.96%),口服奥美拉唑20例(18.87%),口服西咪替丁30例(28.30%),口服安眠药20例(18.87%),有效率达96.23%(102/106)。

3 讨论

GERD是指胃、十二指肠内容物反流至食管引起的不适症状和(或)并发症,多见于老年患者。本研究对240

例老年GERD患者进行调查分析,发现夜间反流者存在睡眠障碍者204例(85.0%),明显高于无夜间反流者25.0%($P<0.05$)。由此可见,夜间反流和睡眠障碍密切相关,这可能与入睡后胃电节律明显紊乱,胃排空延迟,胃内张力增加,出现反流,反流时间较长,食管清除能力下降所致^[4,5]。有研究表明^[6,7],长时间食管反流容易导致患者出现声音嘶哑、喉炎及慢性咳嗽等并发症,严重危害患者身心健康。基于以上认识,结合国内GERD患者夜间反流症状发生率较高的特点,促使我们有效控制夜间反流,提高患者睡眠质量是当务之急解决的实际问题。

有研究表明^[8,9],日间清醒状态下反流多发生在餐后,时间较短,反流物很快被清除;而夜间反流频率较低,时间较长,需长时间才能被清除,因此容易损伤食管黏膜,加重反流。夜间反流容易唤醒患者,其有双重保护作用,一是加快清除反流物,一是防止误吸,对机体有保护作用,如此反复被唤醒将影响患者睡眠质量。本研究发现,过去1 mo内夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%),2次者78例(38.24%),>2次者52例(25.49%),将不同程度的影响患者睡眠质量。这可能与入睡后吞咽动作停止,唾液分泌量减少有关,唾液中的黏液、碳酸盐及上皮细胞生长因子对食管上皮细胞具有保护作用^[10]。

国外学者研究表明^[11,12],入睡后食管近端反流明显高于卧位时的清醒状态。本研究结果表明,夜间反流患者中85%存在睡眠障碍。有学者报道^[13-15],65%的GERD夜间反流患者存在睡眠障碍。提示夜间反流可能是导致患者睡眠障碍的原因之一。尽管目前对夜间反流和睡眠障碍的发生机制尚未明确报道,但二者相互影响,容易恶性循环。采取合理的干预措施能有效改善患者睡眠质量。本研究针对存在睡眠障碍的老年GERD患者采用口服雷贝拉唑、奥美拉唑、西咪替丁片和安眠药后明显提高临床有效率,从而改善睡眠质量。

本研究不足之处是样本量小,纳入对象均为老年患者,且为单中心研究,今后将进一步进行多中心研究,扩大样本量,纳入患者不仅仅限于老年GERD患者,以更好的为临床大数据提供客观依据。

文章亮点

实验背景

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者日间反流明显,但反流时间较短,对生活质量影响较小;而夜间反流虽频率低,但持续时间较长,严重影响患者睡眠质量。因此,对老年GERD患者夜间反流和睡眠障碍的关系进行探讨分析具有重要意义。

表 1 老年GERD患者夜间反流情况与睡眠障碍的关系(n = 204, n (%))

睡眠障碍表现	有	无
睡眠质量下降	159 (77.94)	45 (22.06)
日间残留效应	143 (70.10)	61 (29.90)
睡眠潜伏期延长	114 (55.88)	90 (44.12)
总睡眠时间缩短	110 (53.92)	94 (46.08)
睡眠维持障碍	106 (51.96)	98 (48.04)

实验动机

旨在探讨老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍关系分析, 以为临床治疗提供参考价值.

实验目标

观察老年GERD患者夜间反流与睡眠障碍相关性.

实验方法

对老年GERD患者夜间反流症状发生率, 睡眠障碍的表现及夜间反流与睡眠障碍的关系.进行调查分析.

实验结果

240例GERD患者中夜间反流者较多, 占85.0%; 夜间反流GERD患者平均每周夜间反流发生次数≤1次者34例(16.67%), 2次者78例(38.24%), >2次者52例(25.49%). 夜间反流症状者204例(100.0%), 均存在睡眠障碍, (P<0.05). 夜间反流通过能提高有效率, 达96.23%.

实验结论

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 在临床中应重视质子泵抑制剂的治疗.

展望前景

夜间反流可能是影响老年GERD患者睡眠障碍的原因之一, 为研究睡眠障碍的发病机制提供了重要依据.

4 参考文献

1 Comay D, Adam V, da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 552-558 [PMID: 18560633 DOI: 10.1155/2008/765458]

2 Patel K, Abbassi-Ghadi N, Markar S, Kumar S, Jethwa P, Zaninotto G. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 807-819 [PMID: 26175119 DOI: 10.1111/dote.12387]

3 Gor P, Li Y, Munigala S, Patel A, Bolkhair A, Gyawali CP. Interrogation of esophagogastric junction barrier function using the esophagogastric junction contractile integral: an observational cohort study. *Dis Esophagus* 2016; 29: 820-828

[PMID: 26173375 DOI: 10.1111/dote.12389]

4 Du X, Hu Z, Yan C, Zhang C, Wang Z, Wu J. A meta-analysis of long follow-up outcomes of laparoscopic Nissen (total) versus Toupet (270°) fundoplication for gastro-esophageal reflux disease based on randomized controlled trials in adults. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 88 [PMID: 27484006 DOI: 10.1186/s12876-016-0502-8]

5 Cho YK, Lee JS, Lee TH, Hong SJ, Park SJ, Jeon SR, Kim HG, Kim JO. The Relationship of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Esophageal Baseline Impedance with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 237-244 [PMID: 28044052 DOI: 10.5056/jnm16115]

6 Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1544-1552 [PMID: 28623447 DOI: 10.1007/s11605-017-3439-5]

7 Maydeo A, Patil GK, Dalal A. Operative technical tricks and 12-month outcomes of diverticular peroral endoscopic myotomy (D-POEM) in patients with symptomatic esophageal diverticula. *Endoscopy* 2019; 2019 Oct 15 [PMID: 31614371 DOI: 10.1055/a-1015-0214]

8 Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, Chen L. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0183808 [PMID: 28837700 DOI: 10.1371/journal.pone.0183808]

9 Rona KA, Tatum JM, Zehetner J, Schwameis K, Chow C, Samakar K, Dobrowolsky A, Houghton CC, Bildzukewicz N, Lipham JC. Hiatal hernia recurrence following magnetic sphincter augmentation and posterior cruroplasty: intermediate-term outcomes. *Surg Endosc* 2018; 32: 3374-3379 [PMID: 29340828 DOI: 10.1007/s00464-018-6059-6]

10 Oshima T, Arai E, Taki M, Kondo T, Tomita T, Fukui H, Watari J, Miwa H. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 140-146 [PMID: 30589965 DOI: 10.1111/apt.15062]

11 Kassir R, Kassir R, Deparseval B, Bekkar S, Serayssol C, Favre O, Garnier PP. Routine surveillance endoscopy before and after sleeve gastrectomy? *World J Gastrointest Endosc* 2019; 11: 1-4 [PMID: 30705727 DOI: 10.4253/wjge.v11.i1.1]

12 Weh KM, Salzman NH, Howell AB. Abstract 5250: Cranberry proanthocyanidins reverse microbial dysbiosis and inhibit bile acid metabolism in association with esophageal cancer prevention. *Cancer Res* 2017; 77: 5250-5250 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-5250]

13 Gawecka E, Viken O. Girl presenting with oesophageal spasm pain after fundoplication. *Scand J Pain* 2017; 1: 172-172 [DOI: 10.1016/j.sjpain.2010.05.017]

14 Mahoney L, Rosen R. Feeding Problems and Their Underlying Mechanisms in the Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula Patient. *Front Pediatr* 2017; 5: 127 [PMID: 28620597]

DOI: 10.3389/fped.2017.00127]

15 Ozcelik H, Kayar Y, Danalioglu A, Arabaci E, Uysal O, Yakar F, Kart L. Does CPAP treatment lead to gastroesophageal

reflux in patients with moderate and severe OSA? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1223-1229 [PMID: 27334527 DOI: 10.1007/s00405-016-4116-0]

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》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

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

某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

章肖平, 浙江省金华市第二医院 浙江省金华市 321016

章肖平, 主管护师 主要从事老年病临床护理工作.

作者贡献分布: 本文由章肖平独立完成.

通讯作者: 章肖平, 主管护师, 321016, 浙江省金华市婺城区方岩街158号, 浙江省金华市第二医院. zhangxiaoping0101@126.com
电话: 0579-82272830

收稿日期: 2019-09-20

修回日期: 2019-10-22

接受日期: 2019-10-25

在线出版日期: 2019-11-08

Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

Xiao-Ping Zhang

Xiao-Ping Zhang, Jinhua Second Hospital of Zhejiang province, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Xiao-Ping Zhang, Chief Nurse, Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province, No. 158, Fangyan Street, Wucheng District, Jinhua 321016, Zhejiang Province, China. zhangxiaoping0101@126.com

Received: 2019-09-20

Revised: 2019-10-22

Accepted: 2019-10-25

Published online: 2019-11-08

Abstract

BACKGROUND

Functional constipation seriously affects the physical and mental health of patients, most of whom have a certain degree of negative psychological problems, even causing

suicide. Therefore, exploring depression in elderly patients with functional constipation and its correlation with coping styles is of great significance in improving clinical therapeutic effects and reducing adverse events.

AIM

To explore the correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital.

METHODS

Eighty-six elderly patients with chronic functional constipation admitted to Jinhua Second Hospital of Zhejiang Province from August 2017 to August 2019 were selected as study subjects to develop a self-rating depression questionnaire and a questionnaire on coping styles. All patients were required to complete the questionnaires independently and returned them within 48 h after administration.

RESULTS

A total of 86 questionnaires were administered, and all were recovered within 48 h, with a recovery rate of 100%. Among the 86 questionnaires recovered, according to the scoring results, patients with a depression score ≥ 50 were considered as having depression. The highest score was 62 and the lowest score was 50, with an average of 56.7 ± 7.3 . The scores of problems-solving, remorse, help-seeking, fantasy, avoidance, and rationalization in chronic functional constipation patients with depressive symptoms were 0.52 ± 0.16 , 0.55 ± 0.20 , 0.52 ± 0.14 , 0.55 ± 0.18 , 0.55 ± 0.16 , and 0.47 ± 0.18 , respectively. The coping styles of elderly patients with chronic functional constipation were correlated with depression ($P < 0.05$), in which problem solving and help-seeking were negatively correlated with depression ($r = -0.678, -0.569, P < 0.01$), while remorse and rationalization were positively

correlated with depression ($r = 0.765, 0.364, P < 0.01$).

CONCLUSION

All patients with chronic functional constipation have a certain degree of depression, which is related to coping styles in different degrees. In clinical practice, individual psychological counseling should be given to these patients to reduce negative emotions and improve the therapeutic effect.

Key Words: Old age; Chronic functional constipation; Depression; Coping style; Pearson correlation

Zhang XP. Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1344-1348
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1344.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1344>

摘要

背景

功能性便秘严重影响患者身心健康, 大多数患者有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患。因此, 探讨老年功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性, 对提高临床治疗效果和减少不良事件发生具有重要意义。

目的

旨在探讨某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析。

方法

选择2017-08/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性功能性便秘患者86例为研究对象, 制定抑郁自评量表问卷和应对方式问卷。然后调查, 要求患者均独立完成问卷, 于发放后48 h内收回。

结果

本次发放调查问卷86份, 在48 h内回收问卷86份, 问卷有效回收率为100%。在回收的86份问卷中, 根据评分结果得出50例患者抑郁评分 ≥ 50 分, 即为抑郁; 其中最高评分为62分, 最低评分为50分, 平均为56.7分 ± 7.3 分。老年慢性功能性便秘患者中抑郁者解决问题评分为0.52分 ± 0.16 分、自责评分为0.55分 ± 0.20 分、求助评分为0.52分 ± 0.14 分、幻想评分为0.55分 ± 0.18 分、逃避评分为0.55分 ± 0.16 分、合理化评分为0.47分 ± 0.18 分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性($P < 0.05$), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关(r 值分别为-0.678, -0.569, $P < 0.01$), 而自责、合理化与抑郁呈正相关($r = 0.765, 0.364, P < 0.01$)。

结论

慢性功能性便秘患者均存在一定程度的抑郁情绪, 与应对方式具有不同程度的相关性, 在临床中应给予患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果。

关键词: 老年; 慢性功能性便秘; 抑郁; 应对方式; Pearson相关性

核心提要: 功能性便秘是一种功能性肠道疾病, 严重影响患者身心健康。本文通过探讨老年功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性, 对提高临床治疗效果和减少不良事件发生具有重要意义。

章肖平. 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析. *世界华人消化杂志* 2019; 27(21): 1344-1348

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1344.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1344>

0 引言

功能性便秘是一种功能性肠道疾病, 主要以持续性排便困难, 排便次数减少或排便不尽感为临床表现^[1]。近年来, 随着饮食结构的改变和生活节奏的加快, 患病率逐年呈上升趋势, 排便严重困难时容易导致心脑血管疾病和结肠癌发生^[2]。身心医学的快速发展已经成为功能性疾病的研究热点。有研究表明^[3,4], 精神心理因素将影响胃肠道蠕动功能, 长期抑郁可导致功能性便秘。还有研究表明, 应对方式和心理健康水平相关。由于我院是一所“精神医学、心理学科、康复医学、老年医学和医养结合”为特色的三级甲等专科医院, 主要承担浙江中西部地区精神卫生事业的工作, 大多数患者均有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患。但护理人员对抑郁情绪认知不足, 在临床工作中缺乏情感观察力和早期的预防性心理护理。因此, 本研究主要是针对我院老年功能性便秘患者抑郁与应对方式进行研究, 探讨二者的相关性, 从而为护理人员采取正确的积极的护理干预提供客观依据, 提高临床治疗效果, 减少不良事件发生。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象: 选择2017-08/2019-08在浙江省金华市第二医院就诊的老年慢性功能性便秘患者86例为研究对象, 住院56例, 门诊30例。其中男性52例, 女性34例; 年龄62-78岁, 平均69.4岁 ± 8.9 岁; 病程1-12年, 平均6.7年 ± 3.5 年。诊断均符合罗马III老年功能性便秘诊断标准。

1.1.2 纳入标准: (1)所有患者在近3 mo内均曾行电子结肠镜检查, 结肠慢运输试验及排粪造影试验以排除肠道器质性病变; (2)意识清楚, 能正常交流, 并愿意配合调查者; (3)便秘病程 ≥ 1 年; (4)均经过患者知情同意, 并签署知情同意书者; (5)均经过医院伦理委员会批准同意者。

1.1.3 排除标准: (1)肠道有器质性病变者; (2)非老年患者; (3)既往有精神疾病史和严重神经系统疾病者; (4)有严重肢体运动障碍疾病者; (5)调查中配合欠佳者; (6)文盲或文化程度较低者。

1.2 方法 由课题负责人制定问卷, 包括抑郁自评量表问卷和应对方式问卷。然后认真细心向患者讲解注意事项, 要求患者均独立完成问卷, 于发放后48 h内收回。(1)抑郁评分^[5]采用Zung氏抑郁自评量表, 包括20项, 每个项目按照病情程度进行1-4级评分, 总分为80分, 将每位患者所有项目分数累计相加, 计算求和, 然后将所有患者总分相加, 累计求和, 加权求平均, 最后所得分数即为最终评分。得分 ≥ 50 分作为抑郁的判断标准。(2)应对方式问卷^[6]包括解决问题、求助、自责、回避、幻想和合理化6个分量表, 每个分量表包含不同个数的条目, 共62个条目。每个分量表选择“是”计1分, “否”计0分, 条目分相加为量表评分, 其中条目19、36、39、42反向计分。分量表的因子分 = 分量表的量表分/分量表的条目数, 因子分越大越倾向于使用该种应对方式。该量表体现了3类人格特征, 即成熟型、不成熟型、混合型。成熟型主要喜欢应用解决问题, 求助的应对方式, 在生活中以成熟稳定的人格特征和行为方式为主; 不成熟型主要喜欢运用退避、自责、幻想的应对方式, 生活中多表现为神经症性的人格特点, 情绪容易波动, 行为缺乏稳定性; 混合型主要表现为分别与成熟型因子和非成熟型因子呈正相关, 以矛盾的心态和两面性的人格特征为应对方式。

统计学处理 采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 采用 t 检验, 抑郁评分与应对方式采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有效问卷调查结果分析 发放调查问卷86份, 在48 h内回收问卷86份, 问卷有效回收率为100%。

2.2 老年慢性功能性便秘患者发生抑郁情况分析 在回收的86份问卷中, 根据评分结果得出50例(58.14%)患者抑郁评分 ≥ 50 分, 即为伴有抑郁; 其中最高评分为62分, 最低评分为50分, 平均 56.7 ± 7.3 分。

2.3 老年慢性功能性便秘患者抑郁组与非抑郁组应对方式的比较 老年慢性功能性便秘患者中抑郁组解决问题评分为 0.52 ± 0.16 分、自责评分为 0.55 ± 0.20

分、求助评分为 0.52 ± 0.14 分、幻想评分为 0.55 ± 0.18 分、退避评分为 0.55 ± 0.16 分、合理化评分为 0.47 ± 0.18 分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.4 老年慢性功能性便秘患者抑郁评分与应对方式相关性分析 老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性($P < 0.05$), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关($r = -0.678, -0.569, P < 0.01$), 而自责、合理化与抑郁呈正相关(r 值分别为 $0.765, 0.364, P < 0.01$)(表2)。

3 讨论

既往研究表明^[7], 消化道运动功能不仅受自主神经的支配, 还受内分泌系统的调节作用, 主要是这两个系统的中枢与情感中枢的皮层下整合中心位于同一解剖部位, 因此慢性功能性便秘发病机制与肠道动力异常和精神心理因素有直接关系^[8]。老年慢性功能性便秘患者便秘日久, 容易导致患者精神心理异常, 反之亦然。但是, 与精神心理因素有关的慢性功能性便秘的发病机制尚不明确, 可能与通过大脑皮质影响下丘脑及自主神经系统, 使肠蠕动和肠管张力减弱有关^[9]。本研究对86例患者进行调查分析, 发现50例患者呈抑郁状态, 占58.14%。可见抑郁与慢性功能性便秘有一定关系, 可能与患者长期情绪低落, 引起肛门内括约肌失弛缓, 导致便秘^[10]。因此, 在临床工作中要及早评估患者心理状态, 对心理变化大者要给予积极的心理疏导, 促进患者身心康复, 改善便秘。

应对方式是个体在应激期间处理应激情景保持心理平衡的一种手段, 对调节压力和应激源等有重要影响, 应对方式不同对患者的身心健康影响不同^[11]。应对方式在调节人体心理压力中有重要影响作用。有学者研究表明, 不适当的应对方式是导致老年功能性便秘的重要原因之一^[12]。可见在临床工作中要指导患者采取积极的应对方式, 增强患者心理抗压能力和提高应对技巧。本研究中老年慢性功能性便秘患者中抑郁者多采用自责、幻想、退避等消极应对方式, 较少采用解决问题、求助等积极应对方式。所以在临床工作中要指导患者采取积极的应对方式去处理问题。

如今生活节奏的加快在导致年轻人压力增大的同时, 也影响着老年人的生活质量。但是在面对任何压力时, 要采取积极有效的应对方式尤为重要^[13]。有研究表明, 选择何种应对方式与患者的身心健康有一定的相关性^[14,15]。本研究结果表明, 老年慢性功能性便秘患者应对方式与抑郁有相关性($P < 0.05$), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关($P < 0.01$), 而自责、合理化与抑郁呈正

表 1 老年慢性功能性便秘患者抑郁与非抑郁应对方式结果比较(mean ± SD, 分)

组别	n	解决问题	自责	求助	幻想	退避	合理化
抑郁组	50	0.52 ± 0.16	0.55 ± 0.20	0.52 ± 0.14	0.55 ± 0.18	0.55 ± 0.16	0.47 ± 0.18
非抑郁组	36	0.86 ± 0.13	0.21 ± 0.17	0.76 ± 0.13	0.32 ± 0.15	0.39 ± 0.15	0.32 ± 0.12
t值		11.78	8.63	7.93	4.12	3.79	4.36
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 老年慢性功能性便秘患者抑郁评分与应对方式相关性分析

量表因子	r值	P值
解决问题	-0.678	<0.001
自责	0.765	<0.001
求助	-0.569	<0.001
幻想	0.064	0.512
退避	0.053	0.675
合理化	0.364	<0.010

相关($P<0.01$)。由此说明, 呈抑郁状态的患者通常采用不成熟应对方式, 而非抑郁状态患者通常采用成熟的积极应对方式。所以, 在临床工作中要对消极的应对方式进行早期评估, 早期制定积极的心理干预方案, 防止自杀等不良事件发生。

综上所述, 慢性功能性便秘患者均存在一定程度的抑郁情绪, 与应对方式具有不同程度的相关性, 在临床中应给予患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果。

文章亮点

实验背景

应对方式和心理健康水平相关, 大多数患者均有一定程度的精神负面心理问题, 严重者出现自杀, 给医院带来不可比要的安全隐患。本研究主要是针对老年功能性便秘患者抑郁与应对方式进行研究, 探讨二者的相关性, 为护理人员采取正确的积极的护理干预提供客观依据, 提高临床治疗效果, 减少不良事件发生。

实验动机

旨在探讨老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析, 以为临床治疗提供新思路。

实验目标

生活节奏的加快改变老年人的生活方式, 本眼通过探讨老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式的相关性, 为临床治疗提供参考依据。

实验方法

本文采用问卷方式对老年慢性功能性便秘患者进行调查, 包括抑郁自评量表问卷和应对方式问卷调查。

实验结果

本研究发现老年慢性功能性便秘患者中抑郁者解决问题评分、自责评分、求助评分、幻想评分、退避评分、合理化评分, 与非抑郁者各因子评分比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。老年慢性功能性便秘患者应对方式中的解决问题、自责、求助、合理化与抑郁有相关性($P<0.05$), 其中解决问题、求助与抑郁呈负相关($P<0.01$), 而自责、合理化与抑郁呈正相关($P<0.01$)。

实验结论

在临床工作中要注意对慢性功能性便秘患者个体化的心理疏导, 以减轻负面情绪, 提高治疗效果。

展望前景

通过分析慢性功能性便秘患者抑郁情绪和应对方式的相关性, 以为临床治疗提供参考依据和新思路。

4 参考文献

- 孟丽敏, 李卫, 刘伟, 陈英, 肖兴春, 卢瑞云, 王园园. 中老年功能性便秘患者症状与生活质量的相关性. 中国老年学 2017; 37: 1754-1756 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.080]
- 姚丽文, 刘慧, 顾婕. 老年功能性便秘患者的影响因素及中西医护理进展. 当代护士(下旬刊) 2017; (2): 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-6411.2017.02.007]
- 张威. 72例中老年功能性便秘患者肛门直肠动力学特点分析. 浙江医学 2017; 39: 52-53 [DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.01.2016-936]
- 邓罡, 徐丽姝, 覃铁和. 老年功能性便秘患者盆底表面肌电特征及生物反馈治疗. 实用医学杂志 2018; 34: 1316-1319 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.08.023]
- 朱芬芬, 林征, 林琳, 王美峰, 周丽荣. 功能性便秘患者生活质量与焦虑、抑郁水平的相关性研究. 实用临床医药杂志 2008; 4: 41-42, 46 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2008.04.021]
- Marler S, Ferguson BJ, Lee EB, Peters B, Williams KC, McDonnell E, Macklin EA, Levitt P, Margolis KG, Beversdorf DQ, Veenstra-VanderWeele J. Association of Rigid-Compulsive Behavior with Functional Constipation in Autism Spectrum Disorder. J Autism Dev Disord 2017; 47: 1673-1681 [PMID: 28289979 DOI: 10.1007/s10803-017-3084-6]
- 尤阳. 脐疗配合定时排便训练治疗老年功能性便秘疗效观察. 世界中医药 2017; A01: 485

- 8 Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, Cañones P, Júdez J; en nombre de la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG. [Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2)]. *Aten Primaria* 2017; 49: 177-194 [PMID: 28238460 DOI: 10.1016/j.aprim.2017.01.003]
- 9 Zhou SL, Zhang XL, Wang JH. Comparison of electroacupuncture and medical treatment for functional constipation: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 2017; 35: 324-331 [PMID: 28630049 DOI: 10.1136/acupmed-2016-011127]
- 10 Shen M, Cui Y, Hu M, Xu L. Quantifying traditional Chinese medicine patterns using modern test theory: an example of functional constipation. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17: 44 [PMID: 28086767 DOI: 10.1186/s12906-016-1518-x]
- 11 Huang T, Ning Z, Hu D, Zhang M, Zhao L, Lin C, Zhong LLD, Yang Z, Xu H, Bian Z. Uncovering the Mechanisms of Chinese Herbal Medicine (MaZiRenWan) for Functional Constipation by Focused Network Pharmacology Approach. *Front Pharmacol* 2018; 9: 270 [PMID: 29632490 DOI: 10.3389/fphar.2018.00270]
- 12 Miller LE, Ibarra A, Ouwehand AC, Zimmermann AK. Normative values for stool frequency and form using Rome III diagnostic criteria for functional constipation in adults: systematic review with meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 161-167 [PMID: 28243036 DOI: 10.20524/aog.2016.0108]
- 13 Lee HY, Kwon OJ, Kim JE, Kim M, Kim AR, Park HJ, Cho JH, Kim JH, Choi SM. Efficacy and safety of acupuncture for functional constipation: a randomised, sham-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18: 186 [PMID: 29903020 DOI: 10.1186/s12906-018-2243-4]
- 14 Zeng QS, Yang J, Wu CC, Ye LS, Liu W, Zeng HZ, Jiang S, Zhang YH, Yuan XL, Zeng XH, Luo YH, Hu B. Short-term effect of a negative colonoscopy in patients with functional constipation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 32: 18-21 [PMID: 30956573 DOI: 10.1080/08998280.2018.1502510]
- 15 Deneau M, Mutyala R, Sandweiss D, Harnsberger J, Varier R, Pohl JF, Allen L, Thackeray C, Zobell S, Maloney C. Reducing hospital admissions of healthy children with functional constipation: a quality initiative. *BMJ Open Qual* 2017; 6: e000116 [PMID: 29450284 DOI: 10.1136/bmjopen-2017-000116]

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

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

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

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

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

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

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

4 手稿英文摘要书写要求

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

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

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

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

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

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

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

5 手稿写作格式实例

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

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

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

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

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

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

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



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



ISSN 1009-3079

