

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2020 年 7 月 8 日      第 28 卷      第 13 期      (Volume 28 Number 13)



**13/2020**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 511 新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述  
严兴科, 马重兵, 贾静
- 515 三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用  
李成刚

### 基础研究

- 519 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症  
龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香

### 临床研究

- 526 原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防  
朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉
- 532 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析  
庄伟, 马永刚
- 538 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响  
俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶蔚, 吕宾

### 文献综述

- 544 长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展  
李芳, 陈子豪, 檀碧波, 李勇

### 临床实践

- 553 应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析  
朱海宏, 曹涛, 杨金煜
- 558 复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估  
冯香敏, 马明, 李浩

## 消 息

- 531 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 537 《世界华人消化杂志》正文要求
- 543 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 552 《世界华人消化杂志》修回稿须知

## 封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染科、苏州市感染性疾病临床医学中心主任, 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人。主要从事各类肝病的临床诊治和科研工作。在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务。兼任JVH, EJGH, 世界华人消化杂志、中华医学杂志(英文版)、临床肝胆病杂志等期刊编委或审稿专家。主持和参与国家、省、市级科研课题20余项, 获得20项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文100余篇, 其中SCI论文20余篇。

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 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 2020-07-08

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

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@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

Telephone: +1-925-3991568

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: +86-10-85381892

《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

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

# Contents

Volume 28 Number 13 July 8, 2020

## EDITORIAL

- 511 Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection  
*Yan XK, Ma CB, Jia J*
- 515 Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery  
*Li CG*

## BASIC RESEARCH

- 519 Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice  
*Long SQ, Yu XF, Ge YL, Liu LX*

## CLINICAL RESEARCH

- 526 Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection  
*Zhu JP, Yu GH, Xue CH, Mou DC, Sun WG, Li YM, Hua LL*
- 532 Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis  
*Zhuang W, Ma YG*
- 538 Umbilicus acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides  
*Yu LM, Zhang YL, Wang YW, Ye W, Lu B*

## REVIEW

- 544 Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer  
*Li F, Chen ZH, Tan BB, Li Y*

## CLINICAL PRACTICE

- 553 Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis  
*Zhu HH, Cao T, Yang JY*
- 558 Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis  
*Feng XM, Ma M, Li H*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 13 July 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No. 10, Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215000, Jiangsu 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: *Han Zhang*

Production 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** July 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**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

**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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto: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

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2020 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.

## 新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述

严兴科, 马重兵, 贾 静

**严兴科, 马重兵, 贾静**, 甘肃中医药大学针灸推拿学院 甘肃省兰州市 730101

严兴科, 教授, 研究方向为针灸调节效应的生物学机制研究。

**作者贡献分布:** 本文由马重兵、贾静及严兴科共同完成; 马重兵负责资料收集和文献梳理; 贾静负责英文摘要翻译; 严兴科负责论文框架构思和修订工作。

**通讯作者:** 严兴科, 教授, 730101, 甘肃省兰州市和平开发区中医大道1号, 甘肃中医药大学针灸推拿学院. [yanxk@126.com](mailto:yanxk@126.com)

**收稿日期:** 2020-04-30

**修回日期:** 2020-05-25

**接受日期:** 2020-06-09

**在线出版日期:** 2020-07-08

### Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection

Xing-Ke Yan, Chong-Bing Ma, Jing Jia

**Xing-Ke Yan, Chong-Bing Ma, Jing Jia**, College of Acupuncture and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, Gansu Province, China

**Corresponding author:** Xing-Ke Yan, Professor, College of Acupuncture and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, No. 1, Zhongyi Avenue, Heping Development Zone, Lanzhou 730101, Gansu Province, China. [yanxk@126.com](mailto:yanxk@126.com)

**Received:** 2020-04-30

**Revised:** 2020-05-25

**Accepted:** 2020-06-09

**Published online:** 2020-07-08

### Abstract

In December 2019, coronavirus disease-2019 (COVID-19) was first reported in Wuhan, China. As the ongoing COVID-19 epidemic continues to spread, more than 200 countries and territories have reported COVID-19 cases, and more than 3 million people were infected. Globally, the number of deaths related to COVID-19 has

surpassed 20000. COVID-19 put people at great risks of physical and mental health and even death. Some cases of COVID-19 present digestive system manifestations, including gastrointestinal symptoms such as diarrhea, nausea, and vomiting, and digestive gland disorders such as liver damage, which may be related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, adverse drug reactions, or acute stress disorder. Further studies are needed to determine the mechanism of digestive system manifestations associated with COVID-19 to better prevent and treat digestive disorders in COVID-19.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** COVID-19; SARS-CoV-2; Digestive system; Liver damage; Nausea and vomiting; Diarrhea

**Citation:** Yan XK, Ma CB, Jia J. Digestive system manifestations after SARS-CoV-2 infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 511-514

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/511.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.511>

### 摘要

2019-12, 在湖北武汉报告了新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease-2019, COVID-19) 病例, 随着疫情的持续, 迄今已在全球200多个国家或地区出现的COVID-19病例已超过470万, 累计死亡病例超过31万人, 严重威胁民众的身心健康和生命安全。部分COVID-19病例病程常合并消化系统异常表现, 主要包括消化道症状如腹泻、恶心呕吐等, 消化腺症状如肝损伤等, 其原因可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒感染导致消化系统损伤, 治疗药物的不良反应及急性应激反应引起。对防治COVID-19病程中消化系统异常表现及其机制仍需要进一步研究。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 新型冠状病毒; 严重急性呼吸综合征冠状病毒; 消化系统; 肝损伤; 恶心呕吐; 腹泻; 评述

**核心提要:** 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)疫情被世界卫生组织称全球大流行, 部分COVID-19病例病程常合并消化系统异常, 主要包括消化道症状如腹泻, 恶心呕吐等, 消化腺症状如肝损伤等, 其原因可能与严重急性呼吸综合征冠状病毒感染导致消化系统损伤, 治疗药物的不良反应及急性应激反应引起。

**文献来源:** 严兴科, 马重兵, 贾静. 新型冠状病毒感染后的消化系统表现评述. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 511-514

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/511.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.511>

## 0 引言

2019-12以来, 湖北省武汉市报告了多例由新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)病例。近四个月来, 随着疫情的持续, 目前在国内确诊病例超过8万人, 死亡病例达到4600余人; 在国外200多个国家或地区累计报告COVID-19病例已超过470多万, 死亡病例超过31万, 给民众的身心健康和生命安全带来严重损害和威胁<sup>[1]</sup>。中国政府及各省市相关部门迅速采取了一系列有力防控及治疗措施, 国内疫情防控和临床防治均取得阶段性胜利, 湖北等重点地区疫情传播也得到根本遏制, 生产生活秩序恢复良好。但由于现阶段国外疫情的大爆发, 境外输入风险加大, 总体防控形势依然相当严峻<sup>[2]</sup>。

COVID-19由严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染引起, SARS-CoV-2属于 $\beta$ 冠状病毒, 主要通过细胞受体血管紧张素转化酶II (angiotensin converting enzyme II, ACE2)进入宿主细胞, 最新研究发现, ACE2也是SARS-CoV-2的受体。ACE2不仅在肺泡细胞高表达, 在食管, 回肠, 结肠上皮细胞中也有较高表达, 因此SARS-CoV-2也可能与消化道黏膜上皮细胞的ACE2受体结合, 进而累及消化道, 表明消化系统也可能是SARS-CoV-2感染的潜在途径之一<sup>[3]</sup>。COVID-19以发热, 干咳, 乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞, 流涕, 咽痛, 肌痛和腹泻等症状<sup>[1]</sup>, 但有关COVID-19的临床报告发现, 部分感染SARS-CoV-2的患者, 临床表现不一定仅以发热、乏力、干咳为主, 还伴有明显的消化道症状, 主要表现为纳差, 恶心, 呕吐, 腹痛及腹泻, 部分患者甚至以消化道症状为主或者为首发表现, 或病程中出现消化系统症状, 预示消化道也可能是新冠病毒的感染的靶器官之一。其部分原因可能与新型冠状病毒感染所致的应激与全身炎症反应有

关, 部分原因可能与原有基础疾病的激发和加重有关<sup>[4]</sup>。本文对SARS-CoV-2感染后消化系统损伤表现及其机制进行了综述, 以期对新型冠状病毒肺炎所致消化系统损伤的防治提供依据。

## 1 新型冠状病毒感染后的消化系统异常症状表现

消化系统症状可能是COVID-19不典型的初发症状<sup>[5]</sup>, 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)中指出, 感染后少数患者伴有腹泻等症状, 部分儿童及新生儿表现为呕吐, 腹泻等消化道症状<sup>[1]</sup>, 少量重症患者并发消化道出血<sup>[5]</sup>。

一项早期的临床大样本(1099例)回顾性研究表明, 患有恶心, 呕吐症状者约5.0%, 腹泻症状者约3.7%<sup>[6]</sup>。随着对疾病临床表现, 病理认识的深入和诊疗经验的积累, 各地对病程中消化道症状的报道不同。现有的研究中北京地区90例新型冠状病毒肺炎患者中, 纳差29例(32.2%), 恶心, 呕吐7例(7.7%), 腹痛, 腹泻5例(5.5%)<sup>[7]</sup>; 天津地区88例新型冠状病毒肺炎患者中, 恶心2例(2.3%), 腹痛3例(3.4%), 腹泻5例(5.7%)<sup>[8]</sup>; 重庆地区223例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻12例(6.7%)<sup>[9]</sup>; 甘肃地区60例普通型新型冠状病毒肺炎患者中, 食欲不振7例(11.7%), 腹泻9例(15.0%), 便秘7例(11.7%)<sup>[10]</sup>; 山东地区537例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻21例(3.9%)<sup>[11]</sup>; 安徽地区144例新型冠状病毒肺炎患者中, 纳差52例(36.11%), 腹泻23例(15.97%), 呕吐6例(4.17%)<sup>[12]</sup>; 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻4例(4.1%)<sup>[13]</sup>; 湖南地区918例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻52例(5.66%)<sup>[14]</sup>。湖北地区, 武汉市55例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻1例(1.8%)<sup>[15]</sup>, 武汉科技大学附属武汉市普仁医院76例新型冠状病毒肺炎患者中, 恶心呕吐及纳差17例(22.37%)<sup>[16]</sup>; 长江航运总医院96例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻11例(11.5%)<sup>[17]</sup>; 华中科技大学附属协和和江南医院/江夏区第一人民医院120例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻2例(1.7%)<sup>[18]</sup>; 十堰市49例新型冠状病毒肺炎患者中, 腹泻3例(6.12%)<sup>[19]</sup>。

WHO中国新型冠状病毒联合调查团报告中指出, SARS-CoV-2疾病患者肠道症状中腹泻约占4%-14%, 恶心或呕吐占5%; 目前国外对于新冠肺炎消化道症状研究中, 新加坡一项研究表明, 18例新型冠状病毒肺炎患者中, 17%的患者报告有腹泻, 8例患者中有4例患者粪便中检测到病毒<sup>[20]</sup>。

综上, SARS-CoV-2感染后消化系统表现中以腹泻发病率最高, 其次为恶心, 呕吐, 纳差等, 且部分感染者的粪便中检测到病毒核酸<sup>[21]</sup>。从年龄阶段来看, 儿童患者易出现消化道症状; 从疾病程度来看, 重症患者消化



道症状发生比例较高;从地域角度分析,武汉地区消化道症状发生率明显高于其他地区。

此外,部分患者在病程进展及药物治疗过程中患者出现了不同程度的肝功能异常,主要表现为丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)与天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)值分别高出正常水平约28%和35%,甚至有一例患者发生了严重的肝损伤(ALT 7950 U/L, AST 1445 U/L)<sup>[22]</sup>。

根据目前有限的尸检和穿刺结果显示,患者消化道和消化腺同时存在严重损伤<sup>[1]</sup>,表现为患者食管、胃和肠管黏膜上皮不同程度变性,坏死,脱落;肝脏体积增大,暗红色;肝细胞变性,灶性坏死伴中性粒细胞浸润;肝血窦充血,汇管区见淋巴细胞和单核细胞细胞浸润,微血栓形成,胆囊高度充盈等<sup>[1]</sup>。

## 2 SARS-CoV-2感染后消化系统损伤的机制

SARS-CoV-2感染后消化系统损伤出现的机制主要可能与SARS-CoV-2感染导致消化系统损伤,治疗药物不良反应及急性应激反应有关。

**2.1 SARS-CoV-2感染导致消化系统损伤** COVID-19是由感染SARS-CoV-2引起, SARS-CoV-2可以进入表达血管紧张素转化酶II(ACE2)的细胞, SARS-CoV-2 S蛋白与ACE2之间具有很强的结合亲和力, ACE2对于SARS-CoV-2进入细胞是必需的<sup>[23]</sup>。研究表明, ACE2在肾脏, 心血管和胃肠道广泛分布, 特别是肠道系统<sup>[24]</sup>, 且ACE2多存在于食管, 回肠和结肠细胞中, COVID-19的肠道症状可能与侵袭表达ACE2的肠上皮细胞有关, 这可能是COVID-19导致消化道损伤的主要机制<sup>[25]</sup>。

SARS-CoV-2感染激活人体免疫系统, 免疫系统对新的, 高致病的病原体产生的过激反应, 导致炎症因子在体内的不受调控的过度释放, 从而引起“炎症风暴”<sup>[26]</sup>, 其中, 促炎细胞因子中的肿瘤坏死因子, 白细胞介素18可导致肝脏, 肌肉, 心脏和肾脏等多器官损伤<sup>[27]</sup>, 这可能是COVID-19导致肝损伤的主要机制。

**2.2 治疗药物的不良反应** COVID-19患者出现消化系统症状时有发生, 但不同人群的发生率报道差异较大, 具体分析时尚应排除药物相关性消化不良反应。在国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》中, 抗病毒治疗主要选用α-干扰素雾化吸入治疗, 洛匹那韦/利托那韦, 利巴韦林等, 同时也明确指出:“要注意洛匹那韦/利托那韦相关腹泻, 恶心, 呕吐, 肝功能损害等不良反应”, 表明在抗病毒治疗过程中可能发生药源性消化道症状, 提示在用药过程中, 需要药学监护, 保证病人的安全合理用药<sup>[28]</sup>。

在国家卫健委《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方

案》(第3-7版)中列出了“中医治疗”项, 并给出了相应的辨证分型和推荐处方, 与纯化学药治疗组相比, 中西医结合疗法治疗COVID-19疗效更加显著<sup>[29]</sup>, 但目前推荐的中成药尚未有明显的肝脏毒性作用记载和药物警戒信息, 但处方中有一些目前明确有肝毒性的药味, 如苍术等。临床用药规律研究表明, 在COVID-19初期苍术与麻黄合用的频次最高, 在药物使用频次方面苍术排名第8<sup>[30]</sup>。苍术药物不良反应主要表现为肝细胞性肝炎, 同时伴有胸痛, 呕吐, 低血糖, 最终发展为肝肾功能衰竭<sup>[31]</sup>。目前认为, 除病毒本身可能导致肝损伤外, 全身炎症反应, 缺血缺氧再灌注损伤和药物因素均可能是导致肝损伤的重要原因<sup>[4]</sup>。

**2.3 急性应激反应** 此外, COVID-19患病后会引起患者体内严重应激反应, 强烈的应激反应在抵抗炎症反应对机体造成的伤害的同时, 也出现一系列生化反应又破坏了机体内环境稳定, 使得机体出现全身炎症反应综合征和急性呼吸窘迫综合征, 进一步诱发机体缺氧, 导致细胞代谢障碍, 继而诱发更多的细胞损伤, 坏死, 不仅导致肺损伤, 也可引起消化道, 肝, 心, 肾等多器官功能异常等<sup>[32]</sup>。

## 3 结论

COVID-19是一种新型传染病, 传播速度极其迅速, 严重威胁民众身体健康和生命安全。消化系统异常症状或损伤在COVID-19合并症中较为常见, 但当前对于SARS-CoV-2感染后引起消化系统损伤的机制尚无明确的结论, 现有的研究资料基本可以明确SARS-CoV-2感染后可以出现病毒感染性消化系统异常症状, 因此, 对于COVID-19引起的消化道表现的深入研究对于COVID-19的诊断和治疗具有重要临床意义。部分患者首发症状出现于消化系统, 或病程中出现消化系统表现, 提示消化道和消化腺可能是新型冠状病毒感染的靶器官, 因此需要更加关注以消化系统异常症状为首发表现的不典型患者, 防止隐匿性传播;此外, 部分感染者的粪便中检测到病毒核酸或拭肛因子核酸检测呈阳性, 提示潜在存在粪口传播途径的可能, 但COVID-19是否真正可能通过消化系统感染以及其感染机制仍缺乏有力的研究依据。

上述均有利于COVID-19的诊断和医务工作者的防护。在治疗过程中, 在积极治疗原发病COVID-19的同时, 应合理地重视和治疗包括消化系统等基础疾病, 适度精简治疗药物, 同时检测消化系统相关指标。但目前对于COVID-19合并消化系统表现研究仍存在一些问题, 如消化系统表现的定义及诊断标准, 其明确的病因及发病机制, 其临床特点及预后等。对于防治COVID-19后消化系统损伤, 仍需通过临床及实验进一步深入研究。



#### 4 参考文献

- 1 医政医管局. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>
- 2 新华社. 中共中央政治局常务委员会召开会议 研究当前新冠肺炎疫情防控和稳定经济社会运行重点工作 中共中央总书记习近平主持会议. Available from: <http://cpc.people.com.cn/n1/2020/0304/c64094-31617322.html>
- 3 Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xiao J, Meng T, Zhou W, Liu J, Xu H. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* 2020; 927806 [DOI: 10.1101/2020.01.30.927806]
- 4 中国医师协会消化医师分会, 中华医学会肝病学分. 新型冠状病毒肺炎合并肝脏损伤的预防及诊疗方案. 临床肝胆病杂志 2020; 36: 754-757
- 5 周琬琰, 陈烨. 新型冠状病毒肺炎的消化系统特征与粪口传播问题. 现代消化及介入诊疗 2020; 25: 143-145+152
- 6 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui D, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Zhong NS. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *bioRxiv* 2020 [DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974]
- 7 高文, 杨雪, 郑小勤, 苏璇, 宴爱华, 惠威, 刘梅, 徐斌. 北京地区90例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析. 解放军医学院学报 2020
- 8 孙宏源, 毕颖斐, 朱振刚, 刘旻, 刘新桥, 马兆润, 王贤良, 赵国元, 苏全, 毛静远, 张伯礼. 天津地区88例新型冠状病毒肺炎患者中医证候特征初探. 中医杂志 2020; 61: 837-841 [DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.10.004]
- 9 袁婧, 孙艳雨, 左玉洁, 陈婷颖, 曹齐, 袁国丹, 杨梅, 张维, 彭安周, 陈耀凯. 重庆市223例新型冠状病毒肺炎患者的临床特征分析. 西南大学学报(自然科学版) 2020; 42: 17-24 [DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2020.03.003]
- 10 宋忠阳, 雍文兴, 李娟, 张利英, 王功臣, 王庆胜, 刘永琦, 牛军强, 张志明. 甘肃地区60例普通型新型冠状病毒肺炎患者中医证候规律分析. 中国中医药信息杂志 2020
- 11 周生余, 王春亭, 张伟, 王锡明, 董亮. 山东省新型冠状病毒肺炎患者537例临床特征与救治效果. 山东大学学报(医学版) 2020; 58: 44-51 [DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2020.179]
- 12 周静, 陈晶晶, 张念志, 朱笑笑, 李晶, 汪诗清, 李允栋, 韩明向, 陈炜, 董梅, 刘玲, 侯浩彬, 丁震, 刘新矿, 姚莉. 安徽省144例新型冠状病毒肺炎患者中医证候特征. 中国实验方剂学杂志 2020; 26: 28-34 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201325]
- 13 向天新, 刘家明, 许飞, 程娜, 刘洋, 钱克俭, 张伟. 江西地区49例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析. 中国呼吸与危重监护杂志 2020; 19: 154-160
- 14 戴志辉, 高立冬, 罗培伟, 肖洁华, 黄超洋, 曾舸, 刘子言, 赵善露, 杨浩, 孙倩莱, 张恒娇, 王娟, 胡世雄. 湖南省新型冠状病毒肺炎临床特征分析. 实用预防医学 2020; 27 (4): 396-399 [DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2020.04.004]
- 15 宾雁飞, 吉攀, 梁象东, 柳广南, 张剑锋. 武汉市55例新型冠状病毒肺炎病例临床特征分析及疗效评价. 广西医科大学学报 2020; 37: 338-342 [DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2020.02.034]
- 16 陈甜, 蒋宗焰, 许炜, 张清. 76例新型冠状病毒肺炎患者的临床及CT影像特征分析. 暨南大学学报(自然科学与医学版) 2020; 41: 111
- 17 王蓉, 谢伶俐, 杜鹃, 范慧倩, 宋明宇. 新型冠状病毒肺炎96例临床分析. 中国呼吸与危重监护杂志 2020; 19: 144-147 [DOI: 10.7507/1671-6205.202002066]
- 18 韩姣, 董咸峰, 胡芬, 杨卫兵. 核酸阳性新型冠状病毒感染120例临床特征分析. 广东医学 2020; 41: 772-775 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20200488]
- 19 赵琴, 雷旭, 刘龙, 占国清, 李儒贵, 李金科, 李芳, 杜卫星, 李健, 杨靖, 谭华炳. 湖北省十堰市新型冠状病毒肺炎49例临床分析. 第三军医大学学报 2020; 42: 867-871 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.202002107]
- 20 Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323: 1488-1494 [PMID: 32125362 DOI: 10.1001/jama.2020.3204]
- 21 刘韬韬, 沈铨中. 消化科对新型冠状病毒防控管理的建议. 上海医学 2020
- 22 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-513 [PMID: 32007143 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
- 23 Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002; 532: 107-110 [PMID: 12459472 DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2]
- 24 苏石, 李小承, 蒿花, 王晓艳, 张明明, 耿辉, 马茂. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的研究进展. 西安交通大学学报(医学版) 2020; Epub ahead of print
- 25 张明鑫, 路宁, 王佳, 朱琳, 崔曼莉. 新型冠状病毒细胞受体血管紧张素转化酶 II 在消化道及其肿瘤中的表达. 现代肿瘤医学 2020; (7): 1229-1233 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.07.041]
- 26 张竟文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗. 中国药理学杂志 2020; 55: 333-336 [DOI:10.11669/cpj.2020.05.001]
- 27 褚扬, 周王谊, 吴江, 乔淼, 王婉琦, 马晓慧, 周水平, 郝海平. 新型冠状病毒肺炎治疗中应关注肝损伤及防治中药概述. 世界中医药 2020; (2) [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.002]
- 28 徐永祥, 沈利汉, 韩伟超, 谢保城, 何瑞荣, 丁少波. 洛匹那韦利托那韦治疗危重型新型冠状病毒肺炎的药学监护. 中国临床药理学杂志 2020 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.07.053]
- 29 任伟钰, 苏敬, 刘永琦, 侯雯倩, 郑宜, 魏本君, 靳晓杰, 张利英, 张志明, 刘东玲, 宁艳梅. 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的诊疗方案分析. 中草药 2020; 51: 1139-1146 [DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.00730]
- 30 王怡菲, 邱模炎, 裴颢, 闫二萍, 张琼英, 刘淑娟, 邹浩, 熊莉莉, 叶钢福, 文天才. 中医药辨治新型冠状病毒肺炎的组方及用药规律探析. 世界中医药 2020; (03) [DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.03.008]
- 31 Georgiou M, Sianidou L, Hatzis T, Papadatos J, Koutselinis A. Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera*-L. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26: 487-493 [PMID: 3230599 DOI: 10.3109/15563658809038564]
- 32 肖潇, 杨平, 张燕, 陈佳, 杨杰, 万晓强, 罗杰. 创伤应激性肝损伤的机制与临床. 创伤外科杂志 2019; 21: 871-873 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2019.11.18]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



## 三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用

李成刚

李成刚, 解放军总医院第一医学中心肝胆外科 北京市 100853

李成刚, 副主任医师、副教授, 主要从事肝脏肿瘤微创外科手术。

作者贡献分布: 本文写作由李成刚完成。

通讯作者: 李成刚, 博士, 副教授, 副主任医师, 100853, 北京市复兴路28号, 解放军总医院第一医学中心肝胆外科。lcheng301@126.com

收稿日期: 2020-04-27

修回日期: 2020-05-17

接受日期: 2020-05-28

在线出版日期: 2020-07-08

### Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery

Cheng-Gang Li

Cheng-Gang Li, Second Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

**Corresponding author:** Cheng-Gang Li, PhD, associate professor, Associate chief physician, Second Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese People's Liberation Army General Hospital, No. 28, Fuxing Street, Beijing 100853, China. lcheng301@126.com

**Received:** 2020-04-27

**Revised:** 2020-05-17

**Accepted:** 2020-05-28

**Published online:** 2020-07-08

### Abstract

After three-dimensional (3D) reconstruction of the two-dimensional information obtained from routine computed tomography or magnetic resonance imaging examinations of the liver using software, surgeons can examine the volume of the liver, anatomical variation, the course of intrahepatic vessels, the location of the

tumor, and its relationship with the surrounding vessels more intuitively, vividly, and from multiple angles. Preoperative 3D reconstruction and virtual reality technology can realize the measurement of liver volume and the implementation of simulated hepatectomy, which can further clarify the scope of surgical resection and ensure the residual liver volume and function to meet the needs of patients after operation. The virtual operation and image navigation before and during the operation can also prevent the injury to important blood vessels and bile ducts in the liver during the operation, significantly shorten the operation time, reduce the bleeding during the operation, and reduce the occurrence of complications such as liver dysfunction, bile leakage, and bleeding after the operation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver; Three-dimensional reconstruction; Virtual reality technology; Hepatectomy

**Citation:** Li CG. Application of three-dimensional reconstruction and virtual reality technology in liver surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 515-518

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/515.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.515>

### 摘要

外科医师通过软件对肝脏常规的计算机断层扫描或磁共振成像检查获得的二维信息进行三维(three-dimensional, 3D)重建后, 能更直观、形象并且多角度地显示患者肝脏体积、解剖变异、肝内脉管走行、肿瘤的部位及其与周围管道系统之间的关系。术前3D重建和虚拟现实技术可以实现肝脏体积的测量及实施模拟肝切除术, 可以使术者进一步明确手术切除范围, 确保残余肝脏体积和残肝功能以满足患者

术后需求. 通过术前和术中的虚拟手术及影像导航还可以防止术中误伤肝内的重要血管和胆管, 显著缩短手术的时间, 减少术中出血, 减少术后肝功能不全、胆漏及出血等并发症的发生.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝脏; 三维重建; 虚拟现实技术; 肝切除

**核心提要:** 三维(three-dimensional, 3D)重建技术可以实现肝脏及肝内肿瘤的术前精确诊断, 还可以协助完成术前手术规划, 3D可视化外科导航技术在肝脏外科手术中已经开始得到了应用. 虚拟手术技术现在仍处于初级研发阶段, 它仅可以对肝脏3D重建模型进行模拟的手术操作, 还不能完全展示实际的手术场景. 随着计算机技术的发展及3D重建和虚拟手术技术的进一步成熟, 其在肝脏外科手术中的应用也正展现出光明的前景.

**文献来源:** 李成刚. 三维重建与虚拟现实技术在肝脏外科的应用. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 515–518

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/515.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.515>

## 0 引言

三维(three-dimensional, 3D)重建技术是利用计算机对3D物体建立的一种数学模型, 该模型可以在计算机环境下进行操作、处理和分析, 此项技术也是虚拟现实(virtual reality, VR)技术中的关键技术. 常规计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查仅能提供肝脏检查的二维信息, 而通过肝脏3D重建软件能更直观、形象并且多角度地显示肝脏体积、解剖、脉管的走行、肿瘤的部位及其与周围管道系统之间的关系<sup>[1-3]</sup>. 术前对患者肝脏进行3D重建可以实现肝脏体积的测量及实施模拟肝切除术, 可以使术者进一步明确手术切除范围, 确保残余肝脏体积和残余肝功能满足患者术后需求, 通过术前的虚拟手术还可以防止术中误伤肝内的重要血管和胆管, 显著缩短手术的时间, 减少术中出血, 减少术后肝功能不全、胆漏及出血等并发症的发生.

目前3D重建及VR技术已经在肝脏外科中发挥着越来越大的作用, 术前已经可以实现对肝脏肿瘤重新定位、判断肿瘤与周围血管和胆管的关系、虚拟手术切割肿瘤. 以此同时还可以测算全肝体积、肿瘤体积、拟切除肝脏体积、标准肝体积及残余肝体积<sup>[4-6]</sup>. 3D重建及VR技术可以帮助外科医生优化手术方案, 提前预判术中可能遇到的意外情况, 确保肝脏手术顺利完成.

## 1 术前规划与虚拟手术

肝脏解剖结构复杂, 肝内血管和胆管系统变异情况较多, 肝脏切除手术目前仍是一类高风险的手术, 并发症发生率与手术病死率较高. 目前肝脏外科手术前对于肝内病变的诊断和手术方案设计还主要依赖于外科医师对连续的二维图像在人脑中进行的3D重建. 人脑3D重建需要熟练的阅片经验, 并需要一定的外科手术实践经验的积累, 经过长期的专科训练才能形成. 人脑重建图像具有临时性和不稳定性, 难以呈现在整个治疗团队面前, 每个外科医师重建的结果与实际情况符合的程度也不尽相同, 与术者的经验水平显著相关. 利用3D重建软件, 可对肝脏CT或MRI影像数据进行3D重建. 此类软件系统可充分了解肝内脉管的走行情况和是否存在变异, 同时判断肿瘤与它们的空间位置关系.

基于薄层CT或MRI数据的个体化肝脏3D重建模型, 可以使外科医生更直观、清晰并且多维度地了解肿瘤位置及其与肝内脉管之间的毗邻关系. 通过3D重建技术建立的3D模型还可根据不同需要来进行肝脏、肿瘤与脉管的自由组合或适当透明化. 通过放大、缩小和旋转等功能的变化, 可使外科医生多角度、全方位观察并分析肝内脉管的分布情况, 了解其与肿瘤的空间关系, 还可以测量肝肿瘤与相关脉管的距离. 利用3D重建技术进行术前规划和模拟手术并可以实施术中引导, 有利于缩短手术时间、提高手术安全性. 同时, 3D重建技术还可以自动为肝脏分段, 精确定位肿瘤所在肝段或肝叶的位置, 利用虚拟肝切除技术可计算切除肝的体积和残余肝脏的体积. 3D重建的模型具有个体化特点, 重建的图像可以永久性地呈现在治疗团队面前<sup>[7-9]</sup>.

肝脏外科手术过程中需要考虑的因素主要包括以下几点: (1)肿瘤所在部位及剩余肝脏的静脉回流系统; (2)肿瘤的血供, 肝动脉和门静脉供应分支; (3)足够的肿瘤切缘; (4)足够的剩余肝脏体积等. 3D重建模型可以显示供应肿瘤的肝动脉及门静脉分支, 并可以显示相应的回流肝静脉, 帮助外科医生判断是采取规则性肝段切除还是行不规则性肝切除等手术方式, 术前即可判断切除范围等.

3D重建技术除了可以提供精确的肝脏、肿瘤及肝内脉管系统的3D影像, 其虚拟手术功能更能协助术者设计手术规划. 虚拟手术是在3D重建肝内管道系统及肿瘤解剖结构的基础上, 通过软件建立可交互操作的平台, 模拟手术操作的过程. 虚拟手术可以提前展现真实手术过程中可能遇到的重要管道结构, 以便术者事先制定必要的防范对策. 通过计算拟切除肝脏的体积和残余肝脏的体积, 判断术后肝功能不全发生的风险, 有利于



制定个体化手术方案,减少损伤肝内重要结构的危险并降低术后肝功能不全发生的风险<sup>[10-12]</sup>。

虚拟手术的最大优点是具有任意性和可重复性。术前预先模仿实际手术的操作过程,可以提前发现在实际手术过程中可能出现的复杂险要情况。如当设定的切除层面可能损伤肝内重要胆管和血管时,术者可对手术切除层面作出相应的调整和修改。经过模拟不同手术方案并比较后再制定出合理的个体化手术方案,术者事先可以采取必要的防范措施确保实际手术的安全。对于活体肝移植时供肝的切取,虚拟手术可以通过多次模拟手术操作,优化手术层面,确定最佳的供肝切除范围,可降低损伤残留肝脏血管和胆管的危险,最大程度地保留供肝和残余肝脏的血液循环。

## 2 虚拟现实技术与术中导航

随着3D重建及VR技术的发展,术中导航系统已经在整形外科、神经外科和颌面外科等专科中得到了越来越多的应用<sup>[13-15]</sup>。VR导航系统在肝脏外科手术中的应用也已开展,术中导航联合术中超声引导在开腹肝切除手术中的使用已有报道,VR技术可以将术前规划的影像数据用于实时手术操作,为术者引导切除过程,使得肝切除手术的开展更加安全和便捷。

VR技术在肝脏手术中导航的应用主要是通过3D重建和VR交互技术来实现的:(1)肝脏3D模型的重建:外科医师可以将肝脏的虚拟3D模型或采用3D打印的肝脏模型带进手术室,在术中为术者进行肝脏手术的间接实时引导。借助于这些模型的指导,进行肝切除术时,术者能够快速识别和定位关键部位,精确定位肿瘤并确定手术切除平面,还可以实时引导术者注意重要脉管的解剖和肿瘤的切除。3D重建技术辅助的肝脏切除手术可有效减少损伤、降低并发症发生率从而提高手术的安全性;(2)VR交互:虚拟的肝脏3D模型是透明化的,但在真实肝脏手术过程中外科医生无法实时了解即将遇到的各种管道,这将会增加意外出血和胆道损伤的风险。如何能做到“知己知彼”对于术者来说尤为重要,VR交互技术的发展为肝脏外科医生提供了一双穿透肝脏的“透视眼”。

VR交互技术能够将术前3D重建的肝脏3D模型和术中患者真实的肝脏配准融合,术者戴上专用的头罩和眼镜就可以实时看到肝脏内部的肿瘤和管道系统,不需要医生在图像显示器和实际手术操作区域间进行视野的切换。这一技术的使用可以改善医生手眼不协调的问题,为肝脏切除手术提供实时的3D术中导航,提前使医生知道即将遇到的重要血管或胆管,从而最大限度地保证手术安全。但在实际的肝脏手术过程中,通

常需要游离肝脏或由于术者的操作和患者呼吸运动而引起肝脏形态发生改变,这会影响VR匹配不准等问题。解决此类问题需要更合适的肝脏生物力学模型构建算法、更精确的图像分割算法和导航配准算法等来共同来解决。目前国内已有很多企业或团队正在从事这些方面的研究<sup>[16-19]</sup>。

近年来,腹腔镜和机器人肝切除术已经在越来越多的单位得到了开展。腹腔镜和机器人手术存在着一个共同的缺陷,那就是外科医生对直接视觉和触觉反馈的丧失,而将VR技术引入到腹腔镜和机器人肝切除手术中则可在一定程度上解决这一问题。以机器人肝脏手术为例,机器人手术操作系统在术者和患者之间增加了计算机界面,这为VR技术的应用提供了很好的平台。通过在机器人身上安装内镜照相机等辅助设备,可以在手术操作的同时构建实时的3D图像和虚拟模型,从而更加精确地指导手术的实施。已有研究者将VR技术叠映至达芬奇手术机器人的主操纵系统,从而实现最佳的工具配位方案<sup>[20-22]</sup>。

VR技术帮助实现了机器人对所有肝内管道结构的精确和快速的识别,大大提高机器人肝脏切除手术的成功率。VR技术与机器人手术操作系统的结合将是未来外科医疗发展的一个趋势。VR技术如果想在肝脏手术导航中发挥更大的作用需要依赖于生物力学建模、显示传感技术和目标识别算法的更进一步的发展。

## 3 结论

3D重建技术可以实现肝脏及肝内肿瘤的术前精确诊断,还可以协助完成术前手术规划,这对于术中精确的操作有很大帮助。3D可视化外科导航技术在肝脏外科手术中已经开始得到了应用。虚拟手术技术现在仍处于初级研发阶段,它仅可以对肝脏3D重建模型进行模拟的手术操作,还不能完全展示实际的手术场景。VR技术应用于肝脏外科,能让我们获得更加直观具体的3D模型、更加全面的图像信息、更加通俗易懂的教学方式和医患沟通手段,这些都将有利于更加精确地指导肝脏手术的实施和教学训练。随着计算机科学、肝外科学、医学影像学的进一步交叉融合,VR技术将更好地应用于肝脏外科手术中导航及虚拟手术系统的构建,必将给肝脏外科带来巨大的进步。3D重建和VR技术的进一步成熟,其在肝脏外科手术中的应用也正展现出光明的前景。

## 4 参考文献

- 1 Tang R, Ma LF, Rong ZX, Li MD, Zeng JP, Wang XD, Liao HE, Dong JH. Augmented reality technology for preoperative planning and intraoperative navigation during hepatobiliary

- surgery: A review of current methods. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 101-112 [PMID: 29567047 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.02.002]
- 2 Yeo CT, MacDonald A, Ungi T, Lasso A, Jalink D, Zevin B, Fichtinger G, Nanji S. Utility of 3D Reconstruction of 2D Liver Computed Tomography/Magnetic Resonance Images as a Surgical Planning Tool for Residents in Liver Resection Surgery. *J Surg Educ* 2018; 75: 792-797 [PMID: 28822820 DOI: 10.1016/j.jsurg.2017.07.031]
- 3 王壮雄, 李林容, 王芳元, 杨涛, 郑嘉玲, 杨剑. 虚拟和增强现实技术在肝脏外科中的应用. *实用医学杂志* 2018; 34: 1210-1212 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.040]
- 4 范应方, 项楠, 蔡伟, 方驰华. 三维可视化技术在精准肝切除术术前规划中的应用. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2014; 3: 8-11 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2014.05.003]
- 5 Zhang WW, Wang HG, Shi XJ, Chen MY, Lu SC. [Significance of three-dimensional reconstruction as a method of preoperative planning of laparoscopic radiofrequency ablation]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2016; 54: 692-699 [PMID: 27587213 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.09.009]
- 6 Debbaut C, Segers P, Cornillie P, Casteleyn C, Dierick M, Laleman W, Monbaliu D. Analyzing the human liver vascular architecture by combining vascular corrosion casting and micro-CT scanning: a feasibility study. *J Anat* 2014; 224: 509-517 [PMID: 24433401 DOI: 10.1111/joa.12156]
- 7 Conversano F, Franchini R, Demitri C, Massoptier L, Montagna F, Maffezzoli A, Malvasi A, Casciaro S. Hepatic vessel segmentation for 3D planning of liver surgery experimental evaluation of a new fully automatic algorithm. *Acad Radiol* 2011; 18: 461-470 [PMID: 21216631 DOI: 10.1016/j.acra.2010.11.015]
- 8 Herfarth C, Lamadé W, Fischer L, Chiu P, Cardenas C, Thorn M, Vetter M, Grenacher L, Meinzer HP. The effect of virtual reality and training on liver operation planning. *Swiss Surg* 2002; 8: 67-73 [PMID: 12013693 DOI: 10.1024/1023-9332.8.2.67]
- 9 Sauer IM, Queisner M, Tang P, Moosburner S, Hoepfner O, Horner R, Lohmann R, Pratschke J. Mixed Reality in Visceral Surgery: Development of a Suitable Workflow and Evaluation of Intraoperative Use-cases. *Ann Surg* 2017; 266: 706-712 [PMID: 28767561 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002448]
- 10 Uchida Y, Taura K, Nakao M, Uemoto S. A clinical pilot study of Resection Process Map: A novel virtual hepatectomy software to visualize the resection process, case series. *Int J Surg* 2019; 71: 36-40 [PMID: 31525504 DOI: 10.1016/j.ijsu.2019.09.002]
- 11 Takamoto T, Sano K, Hashimoto T, Ichida A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Practical Contribution of Virtual Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Propensity-Matched Analysis of Clinical Outcome. *J Gastrointest Surg* 2018; 22: 2037-2044 [PMID: 29980979 DOI: 10.1007/s11605-018-3860-4]
- 12 范毓东, 周代全, 王成波, 陆明, 王健, 董家鸿. 肝脏外科中的虚拟手术方案设计. *消化外科* 2005; 4: 336-340
- 13 孙逊, 许戈良. 3D虚拟手术规划系统在精准肝脏外科中的应用. *安徽医科大学学报* 2014; 49: 698-700 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.05.038]
- 14 Takamoto T, Mise Y, Satou S, Kobayashi Y, Miura K, Saiura A, Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M. Feasibility of Intraoperative Navigation for Liver Resection Using Real-time Virtual Sonography With Novel Automatic Registration System. *World J Surg* 2018; 42: 841-848 [PMID: 28879512 DOI: 10.1007/s00268-017-4210-5]
- 15 Oshiro Y, Ohkohchi N. Three-Dimensional Liver Surgery Simulation: Computer-Assisted Surgical Planning with Three-Dimensional Simulation Software and Three-Dimensional Printing. *Tissue Eng Part A* 2017; 23: 474-480 [PMID: 28343411 DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0528]
- 16 Soler L, Nicolau S, Pessaux P, Mutter D, Marescaux J. Real-time 3D image reconstruction guidance in liver resection surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 73-81 [PMID: 24812598 DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.02.03]
- 17 白军军, 李航, 孙宝震, 翟振洪, 李德刚. 数字化三维重建技术在肝癌精准肝切除术中的应用. *中国普通外科杂志* 2018; 27: 826-833 [DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.005]
- 18 王松平, 李建生, 马金良, 姜卫东, 葛勇胜, 余继海. 三维重建技术在精准肝切除术中的临床应用. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2169-2174 [DOI: 10.11569/wjcd.v22.i15.2169]
- 19 Buchs NC, Volonte F, Pugin F, Toso C, Fusaglia M, Gavaghan K, Majno PE, Peterhans M, Weber S, Morel P. Augmented environments for the targeting of hepatic lesions during image-guided robotic liver surgery. *J Surg Res* 2013; 184: 825-831 [PMID: 23684617 DOI: 10.1016/j.jss.2013.04.032]
- 20 Chen G, Yang SZ, Wu GQ, Wang Y, Fan GH, Tan LW, Fang B, Zhang SX, Dong JH. [Development and clinical application of 3D operative planning system of live in virtual reality environments]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2009; 47: 1620-1623 [PMID: 20137395]
- 21 Chen G, Li XC, Wu GQ, Wang Y, Fang B, Xiong XF, Yang RG, Tan LW, Zhang SX, Dong JH. The use of virtual reality for the functional simulation of hepatic tumors (case control study). *Int J Surg* 2010; 8: 72-78 [PMID: 19944191 DOI: 10.1016/j.ijsu.2009.11.005]
- 22 周林, 史海达, 史宪杰, 梁雨荣, 郑永根, 杜国盛, 蒙轩, 马焕先, 齐瑞兆, 金鑫, 张庆鹏. CT三维重建可视化系统在原发性肝癌肝切除中的应用. *中华肝脏外科手术学电子杂志* 2018; 7: 454-459 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.06.006]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



## 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症

龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香

龙思琴, 葛宇黎, 刘炉香, 丽水市人民医院感染科 浙江省丽水市 323000

喻秀峰, 丽水市人民医院急诊科 浙江省丽水市 323000

龙思琴, 住院医师, 主要从事脂肪肝的诊断与治疗方面的工作。

**作者贡献分布:** 此课题由龙思琴与喻秀峰设计; 研究过程由龙思琴与葛宇黎操作完成; 研究所用试剂由龙思琴提供; 数据分析由刘炉香完成; 本文写作由龙思琴与喻秀峰完成。

**通讯作者:** 龙思琴, 323000, 浙江省丽水市莲都区大众街15号, 丽水市人民医院感染科. [longsiqin1256@126.com](mailto:longsiqin1256@126.com)

收稿日期: 2020-04-07

修回日期: 2020-06-01

接受日期: 2020-06-12

在线出版日期: 2020-07-08

### Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice

Si-Qin Long, Xiu-Feng Yu, Yu-Li Ge, Lu-Xiang Liu

Si-Qin Long, Yu-Li Ge, Lu-Xiang Liu, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Xiu-Feng Yu, Department of Emergency Medicine, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Si-Qin Long, Department of Infectious Diseases, Lishui City People's Hospital, No. 15, Dazhong Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. [longsiqin1256@126.com](mailto:longsiqin1256@126.com)

Received: 2020-04-07

Revised: 2020-06-01

Accepted: 2020-06-12

Published online: 2020-07-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic

liver injury caused by a series of inflammation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress responses induced by lipid accumulation in the liver. Ginkgolide B (GB) has the functions of anti-inflammation, antioxidant stress, and maintenance of lipid metabolism homeostasis, and therefore may have a therapeutic effect on NAFLD.

#### AIM

To explore whether GB has a therapeutic effect on NAFLD and analyze its mechanism.

#### METHODS

C57BL/6J mice were divided into a normal control group (NC), 8 mg/kg GB group, high fat diet (HFD) group, HFD + 2 mg/kg GB group, HFD + 4 mg/kg GB group, and HFD + 8 mg/kg GB group. NAFLD was induced in mice by HFD feeding. Blood and liver tissues were collected for biochemical, pathological, and Western blot analyses.

#### RESULTS

Pathological results showed that GB improved hepatic steatosis and reduced inflammatory response and lipid accumulation in liver cells caused by HFD feeding. Biochemical results showed that GB reduced the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, triglyceride, and total cholesterol in serum as well as the levels of interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  in live tissues in HFD-fed mice. Western blot results showed that GB inhibited the phosphorylation level of eukaryotic translation initiation factor-2 $\alpha$ , and the expression of fatty acid synthase and activating transcription factor 4 in liver tissues induced by HFD feeding.

#### CONCLUSION

GB has a protective effect on the liver of mice with NAFLD induced by HFD feeding, and the protective effect is related to the reduction of liver damage, steatosis,



and endoplasmic reticulum stress.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Ginkgolide B; Nonalcoholic fatty liver disease; Hepatic steatosis; Inflammatory response; Endoplasmic reticulum stress

**Citation:** Long SQ, Yu XF, Ge YL, Liu LX. Ginkgolide B ameliorates high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 519-525  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/519.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.519>

## 摘要

### 背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由于肝脏脂质蓄积诱发的一系列炎症、氧化应激和内质网应激反应导致的一种慢性肝损伤疾病。银杏内酯B (ginkgolide B, GB)具有抗炎、抗氧化应激和维持脂代谢稳态的作用,提示其可能具有治疗NAFLD的作用。

### 目的

探究GB是否对NAFLD具有治疗作用并分析其机制。

### 方法

C57BL/6J小鼠分为正常对照(normal control, NC)组、NC+8 mg/kg GB组、高脂饮食(high fat diet, HFD)组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组。通过HFD诱导法建立NAFLD小鼠模型。收集各组小鼠血液和肝组织并分别进行生化、病理学和Western blot检测。

### 结果

病理学结果显示, GB改善HFD导致的肝脏脂肪变性, 减少炎症和肝细胞中脂质蓄积。生化结果显示, GB降低HFD喂养的小鼠的血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯和总胆固醇的水平, 肝组织中白介素-6、白介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的水平。Western blot结果显示, GB抑制HFD诱导的肝组织中真核翻译起始因子2 $\alpha$ 亚基的磷酸化水平和脂肪酸合酶与活化转录因子表达。

### 结论

GB对HFD诱导的NAFLD小鼠具有肝保护作用, 且保护作用与其减轻HFD引起的肝损伤、脂肪变性和减弱内质网应激相关。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 银杏内酯B; 非酒精性脂肪肝病; 肝脂肪变性; 炎

症反应; 内质网应激

**核心提要:** 银杏内酯B (ginkgolide B, GB)能改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠的肝损伤、肝细胞脂肪变性和脂质蓄积, 并减弱肝脏炎症和内质网应激反应, 提示GB是抗NAFLD的潜在药物。

**文献来源:** 龙思琴, 喻秀峰, 葛宇黎, 刘炉香. 银杏内酯B改善高脂饮食诱导的小鼠肝脏脂肪变性和炎症. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 519-525

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/519.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.519>

## 0 引言

脂肪肝分为酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)两种类型<sup>[1]</sup>。其中NAFLD与肥胖、胰岛素抵抗、高血压和血脂异常等代谢性疾病密切相关, 因此NAFLD属于慢性代谢异常性肝脏类疾病<sup>[2]</sup>。NAFLD的突出特征在于病程的持续性病理改变, 从最初(排除明确的损肝因素)机体代谢紊乱所致的肝细胞脂肪变性发展为非酒精性脂肪性肝炎, 随后发生肝纤维化和肝硬化, 甚至最终可能导致肝细胞肝癌发生, 因此, NAFLD是原发性肝细胞癌发生的潜在因素<sup>[3]</sup>。且, NAFLD约影响全球范围内30%的成年人的身体健康<sup>[4]</sup>。故, NAFLD已成为一个与我们生活密切相关的公共卫生问题。尽管已开展了许多用于NAFLD治疗策略, 但目前尚无特异性针对NAFLD的治疗药物<sup>[5]</sup>。

银杏内酯B(Ginkgolide B, GB)是从银杏叶中提取的一种药理活性最高的二萜内酯类活性单体。GB具有包含抗氧化应激、抗炎、扩血管和维持脂代谢稳态等多种药理作用<sup>[6,7]</sup>。在肝病领域方面的研究显示, GB能改善CCl<sub>4</sub>诱导大鼠的肝脏的炎症与纤维化<sup>[8]</sup>。基于NAFLD为肝细胞脂代谢紊乱导致的应激性和炎症性肝损伤<sup>[2,3]</sup>, 以及GB的药理作用<sup>[6-8]</sup>, 推测GB可能具有抗NAFLD的作用, 而GB对NAFLD的影响和机制尚未见报道。因此, 本研究主要探究GB是否在NAFLD中具有肝保护作用以及其机制。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物、试剂与抗体** 36只SPF级8周龄雄性C57BL/6J小鼠购自浙江维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001], 饲养于SPF级动物房(无病原体条件; 12 h光/暗循环; 室温维持在23-25 °C; 湿度维持在55%-65%), 在给予特殊饮食之前, 小鼠随意饮食和水。银杏内酯B (货号: B21581, 纯度 $\geq$ 98%)购于上海源叶生物科技有限公司; 油红O染液(货号: D027)购于上海雅吉

生物公司; 白介素6 (interleukin 6, IL-6) ELISA试剂盒(货号: GRS13-515)购于上海广锐生物科技有限公司; 白介素1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) ELISA试剂盒(货号: H002)、肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ELISA试剂盒(货号: H052)、甘油三酯(triglyceride, TG)比色法试剂盒(货号: F001-1-1)和总胆固醇(total cholesterol, TC)比色法试剂盒(货号: F002-1-1)购于南京建成生物公司; RIPA缓冲液(货号: P0013C)、BCA蛋白定量试剂盒(货号: P0010S)、 $\beta$ -actin抗体(货号: AF5001)和HRP缀合的二抗(货号: A0208)购于上海碧云天生物科技有限公司; 真核翻译起始因子2 $\alpha$ 亚基(phospho-eukaryotic translation initiation factor-2 $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ , 货号: #9722S)和磷酸化真核翻译起始因子2 $\alpha$ 亚基(eukaryotic translation initiation factor-2 $\alpha$ , p-eIF2 $\alpha$ , 货号: #3398T)抗体购于美国Cell Signaling Technology公司; 脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS, 货号: sc-8009)和活化转录因子4 (activating transcription factor 4, ATF-4, 货号: sc-390063)抗体购于美国Santa Cruz公司。

## 1.2 方法

1.2.1 非酒精性脂肪肝小鼠建模: 通过高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导法建立NAFLD小鼠模型<sup>[9]</sup>。将小鼠随机分为正常对照组(normal control, NC)、NC+8 mg/kg GB组、HFD组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组, 每组6只。NC组和NC+8 mg/kg GB组小鼠采用普通饲料喂养10 wk; HFD组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组采用HFD饲料(60%普通饲料、35%脂肪和5%胆固醇)喂养10 wk。NC+8 mg/kg GB组、HFD+2 mg/kg GB组、HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组小鼠在喂养第7-10周每天分别腹腔注射8 mg/kg、2 mg/kg、4 mg/kg和8 mg/kg GB, NC组和HFD组在同时间段给予腹腔注射等体积的生理盐水。在第10周末, 称重后, 麻醉小鼠后处死, 断头取血, 解剖取肝脏并称重。

1.2.2 血生化检测: 将血液样本置于真空抗凝管中静置10 min, 在室温下以3000 r/min离心20 min以收集血清, 然后用全自动生化仪分析血清中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、TG和TC水平。

1.2.3 HE染色: 将肝脏组织在4%甲醛溶液中浸泡过夜, 然后包埋固定于石蜡, 并制作5  $\mu$ m后肝切片。肝切片经常规脱蜡复水后, 行HE染色, 显微镜下观察肝组织病理学的变化并拍照。

1.2.4 油红O染色: 将肝组织制成10  $\mu$ m厚的切片, 蒸馏水洗涤后将切片用60%异丙醇中漂洗20-30 s, 滴加油红O染液并室温孵育10 min后, 用60%异丙醇稍洗去多余

染液, 再用蒸馏水洗除异丙醇, 苏木素染核, 并用1%盐酸酒精分化。最后用水漂洗10 min, 室温晾干, 显微镜下观察肝组织脂质蓄积情况并拍照。

1.2.5 ELISA检测: 取肝组织经RIPA匀浆后, 收取匀浆液并用BCA法进行蛋白定量。取肝组织匀浆液, 并根据试剂盒说明书的步骤, 进行ELISA检测, 反应显色后用96孔板式分光光度计(DLB-96C型, 石家庄点晶电子科技有限公司)在波长450 nm处测量吸光度值, 并根据标准品绘制标准曲线, 计算出单位mg蛋白中IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的含量。

1.2.6 比色法检测: 取经BCA法蛋白定量后的肝组织匀浆液样品, 按照试剂盒说明书的步骤, 进行反应, 反应完成后用分光光度计在波长505 nm处测量吸光度值, 并根据标准品绘制标准曲线, 计算出单位mg蛋白中TG和TC的含量。

1.2.7 Western blot检测: 取经BCA法蛋白定量后的肝组织匀浆液样品, 并取等量(30 mg)蛋白进行SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移到PVDF膜上。封闭膜后, 4  $^{\circ}$ C孵育1:1000稀释比例的一抗(eIF2 $\alpha$ 、p-eIF2 $\alpha$ 、ATF-4、FAS和 $\beta$ -actin)过夜, 用TBST洗膜3次, 将膜与1:3000稀释比例的HRP缀合的二抗孵育1 h。化学发光法显影后, 利用Image J软件进行灰度值分析, 以 $\beta$ -actin灰度值对目的条带灰度值进行标准归一化处理。

**统计学处理** 数据表示为mean $\pm$ SD, 并利用SPSS 17.0软件进行统计学分析。数据间的两两比较采用单因素方差分析后的Bonferroni-*t*检验。 $P<0.05$ 时被认为具有统计学差异。

## 2 结果

2.1 GB抑制HFD诱导的肝损伤和肝组织病理学改变 全自动生化仪检测血清中ALT和AST活性用于评估肝损伤, 结果(图1A和B)显示, HFD组血清中ALT和AST活性明显升高( $P<0.01$ ), 而GB治疗能明显抑制HFD诱导的ALT和AST活性升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), 提示GB能抑制HFD诱导的肝损伤。进一步计算了肝体比, 结果(图1C)显示, 与NC组比较, HFD组肝体比明显增加( $P<0.01$ ); 与HFD组比较, HFD+4 mg/kg GB组和HFD+8 mg/kg GB组肝体比明显降低( $P<0.05$ )。通过HE染色直接观察肝组织病理学改变, 结果(图1D)显示, HFD组肝组织出现大量肝细胞空泡样改变, 且伴有炎性细胞浸润(箭头); 而在GB治疗组中HFD导致的肝病理学改变明显减轻。

2.2 GB抑制HFD诱导的肝组织炎症反应 通过ELISA检测IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 以评估肝组织中炎症反应, 结果(图2A-C)显示, 与NC组比较, HFD组肝组织中IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平明显升高( $P<0.01$ ); 与HFD组比较,



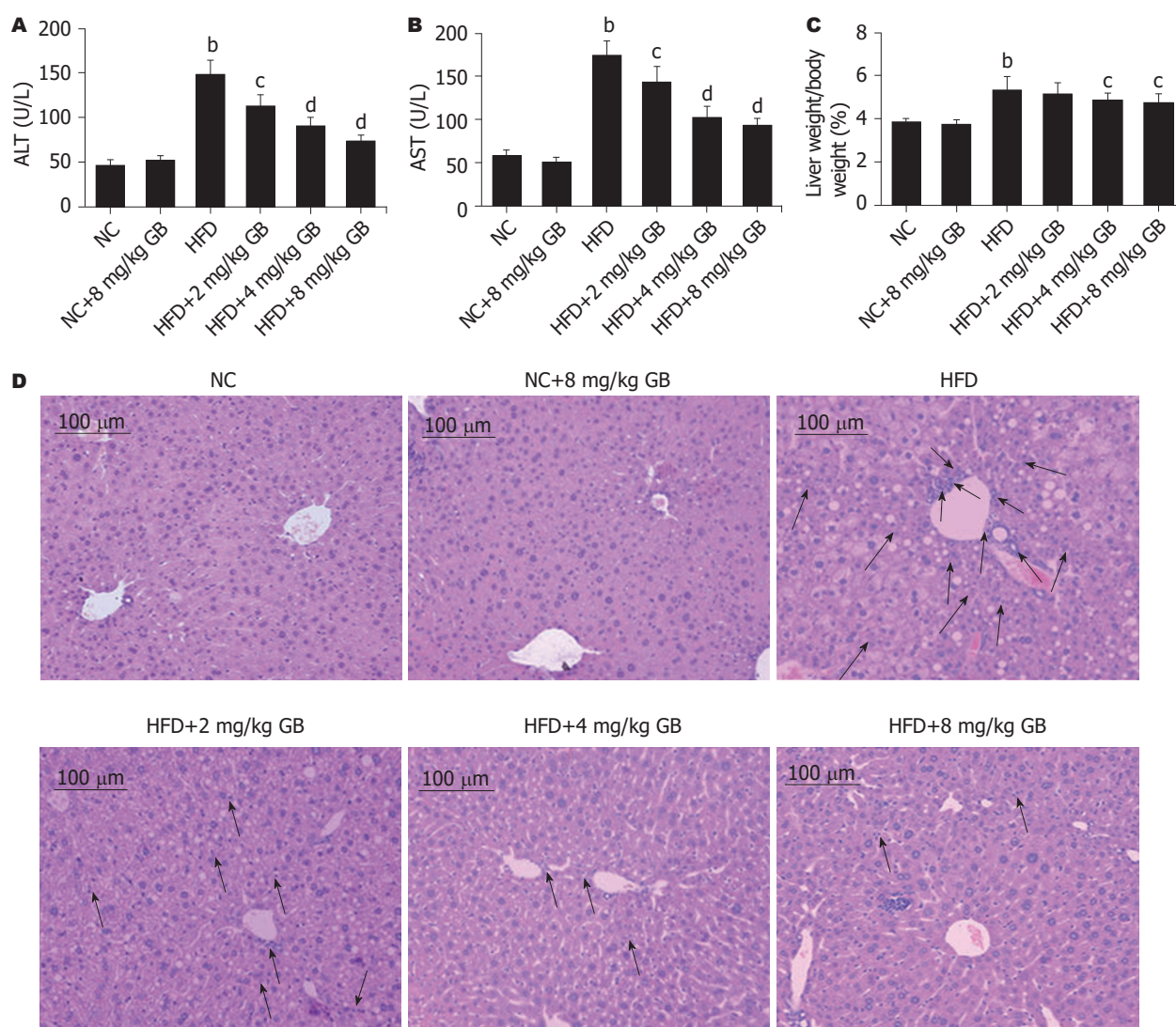


图 1 银杏内酯B抑制高脂饮食诱导的肝损伤和肝组织病理学改变. A和B: 各组血清中谷丙转氨酶(A)和谷草转氨酶(B)活性的统计结果; C: 各组肝体比统计结果; D: 各组肝组织HE染色图, 比例尺 = 100 μm. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ , 与高脂饮食组比较;  $n = 6$ .

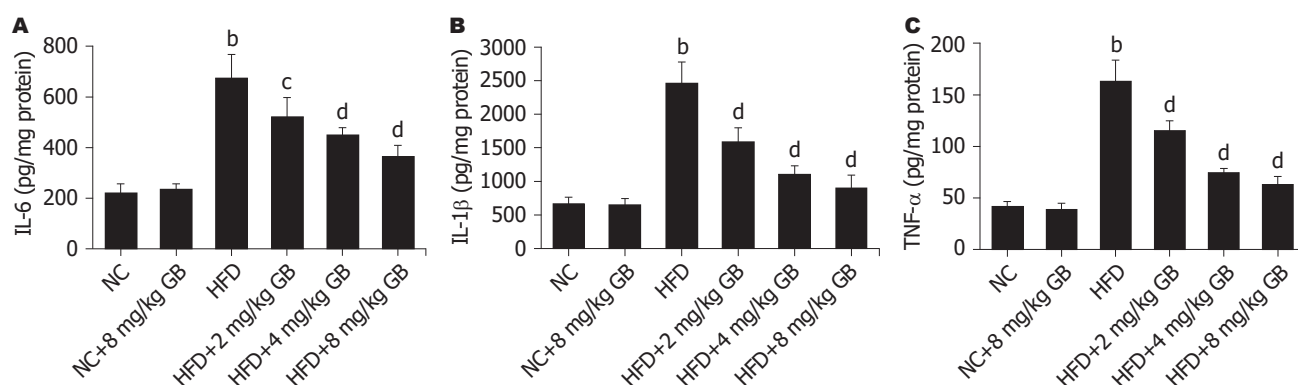


图 2 银杏内酯B抑制高脂饮食诱导的肝组织炎症反应. A-C: 各组肝组织中白介素-6 (A)、白介素-1β (B)和肿瘤坏死因子-α (C)水平的统计结果. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; IF: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子. <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ , 与高脂饮食组比较;  $n = 6$ .

GB能以剂量依赖性降低HFD诱导的IL-6、IL-1β和TNF-α水平( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ).

2.3 GB降低HFD诱导的肝脂质蓄积 结果(图3A和B)显示, HFD组血清中TG和TC含量明显升高( $P < 0.01$ ), 而GB



治疗能明显抑制HFD诱导的TG和TC含量升高;这一现象同样在肝组织中呈现(图3C和D)。用油红O染色观察结果(图3E)显示,在HFD组因肝组织大量空泡脂肪样变性,脂滴汇合成大的脂滴(红色),大量积聚于肝细胞;GB治疗能明显改善HFD诱导的肝组织的肝细胞中脂质蓄积;对脂滴计数,结果(图3F)显示,HFD组肝组织脂滴数明显增加( $P<0.01$ ),而GB治疗能浓度依赖性减少HFD诱导的肝组织细胞中脂滴积聚( $P<0.01$ )。

**2.4 GB减弱HFD诱导的内质网应激水平** Western blot结果(图4)显示,与NC组比较,HFD组肝组织中p-eIF2 $\alpha$ 、ATF-4和FAS表达水平明显升高( $P<0.01$ );与HFD组比较,GB治疗能抑制HFD诱导的肝组织中p-eIF2 $\alpha$ 、ATF-4和FAS高表达( $P<0.01$ )。

### 3 讨论

肝脏中肝细胞脂肪变性与脂质积聚为NAFLD的关键性病理变化,也是触发后续肝功能减退与肝损伤的关键因素<sup>[3]</sup>。文献表明<sup>[10,11]</sup>,HFD诱发的代谢紊乱可使得TC与TG水平的异常升高,特别是TC与TG异常沉积于肝脏,能促使肝细胞脂肪变性,并且TC与TG的持续积累能促使肝脏对炎症敏感,促进NAFLD的进展。本研究显示,GB能降低HFD诱导小鼠血清和肝组织中TC与TG含量,并减少HFD导致的肝组织中肝细胞脂肪变性和肝细胞中脂质蓄积。脂质沉积造成的肝损伤和肝功能减退是NAFLD进展的驱动因素。血清ALT和AST是NAFLD生化检查用于评估肝损伤和肝功能的重要指标<sup>[12]</sup>,长期HFD会引起肝损伤和肝功能减退并升高ALT和AST的水平<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,GB可显著降低HFD诱导的小鼠血清中ALT和AST水平,提示GB可减轻HFD诱导的肝损伤。另有,研究<sup>[14]</sup>报道,HFD诱导的肝脏脂肪变性与慢性肝脏炎症密切相关,肝脏脂肪变性增加了肝脏细胞对促炎因子介导的损伤的敏感性,并且持续的慢性炎症进一步加剧了NAFLD进展。因此,本研究进一步观察GB是否对NAFLD小鼠肝内肝细胞炎症反应起保护作用,结果显示,GB能改善HFD引起的小鼠肝组织内炎症浸润的病理变化,并降低肝组织中促炎因子IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的分泌,表明GB可有效抑制HFD导致的肝脏炎症反应。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)反应是导致NAFLD肝损伤的主要毒性事件之一<sup>[15]</sup>。低氧、脂质过度负荷、炎症等病理因素可打破内质网稳态,引发肝细胞中ERS<sup>[15,16]</sup>,其中,eIF2 $\alpha$ 在ERS中发挥重要作用。有研究<sup>[17]</sup>发现激活eIF2 $\alpha$ /ATF-4信号能通过上调FAS的表达促进乳腺上皮细胞的脂源性分化和细胞内脂质合成。Oyadomari等<sup>[18]</sup>在动物实验中观察到ERS激动剂

诱导的小鼠表现为脂肪肝,而eIF2 $\alpha$ 去磷酸化后,小鼠的脂肪肝明显改善。另外,p-eIF2 $\alpha$ 可以上调ATF-4的表达,进而激活核内的固醇调节元件结合蛋白-1c、乙酰辅酶A羧化酶2和FAS等脂质合成相关基因的表达<sup>[19]</sup>,ATF-4基因敲除小鼠能抵抗HFD诱导的肥胖、高甘油三酯血症和NAFLD<sup>[20]</sup>。以上证据表明了eIF2 $\alpha$ /ATF-4在NAFLD肝细胞脂质合成和代谢中的作用。本研究结果也显示,在HFD诱导的NAFLD小鼠肝组织中p-eIF2 $\alpha$ 、ATF-4和FAS高表达,而GB能抑制HFD诱导的小鼠肝组织中的高水平p-eIF2 $\alpha$ 、ATF-4和FAS,说明GB可通过减弱ERS进而减轻HFD诱导的NAFLD。

综上所述,HFD诱导的NAFLD小鼠表现为肝细胞弥漫大泡性脂肪变性和过量脂质异常沉积于脂肪变性的肝细胞且伴随肝损伤、肝脏炎症和肝ERS反应;而GB能改善HFD导致的肝组织中肝细胞脂肪变性和肝细胞中脂质蓄积并减少肝脏炎症和减弱肝ERS反应,提示GB可作为抗NAFLD的潜在药物。

### 文章亮点

#### 实验背景

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率呈逐年增加趋势,其不仅危害患者的身体健康,且其还具体诱发肝癌的风险。而目前尚无特异性治疗NAFLD的药物,因此,继续研究或筛选NAFLD的潜在治疗剂是目前一项刻不容缓的科研任务。

#### 实验动机

银杏内酯B(ginkgolide B, GB)具有抗炎、抗氧化和维持脂代谢稳态的作用,提示GB可能具有改善NAFLD的作用。

#### 实验目标

探讨GB对NAFLD小鼠肝损伤和脂肪变性的影响,并分析其中的机制。

#### 实验方法

用高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导法建立NAFLD小鼠模型,并给予低、中和高剂量的GB治疗。收集小鼠血液样品,生化法检测血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)的水平。收集小鼠肝组织样品,HE染色观察病理形态学改变;油红O染色观察脂质蓄积情况;ELISA法检测白介素-6、白介素-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的水平;比色法检测TG和TC的水平;Western blot检测内质网应激关键蛋白表达。

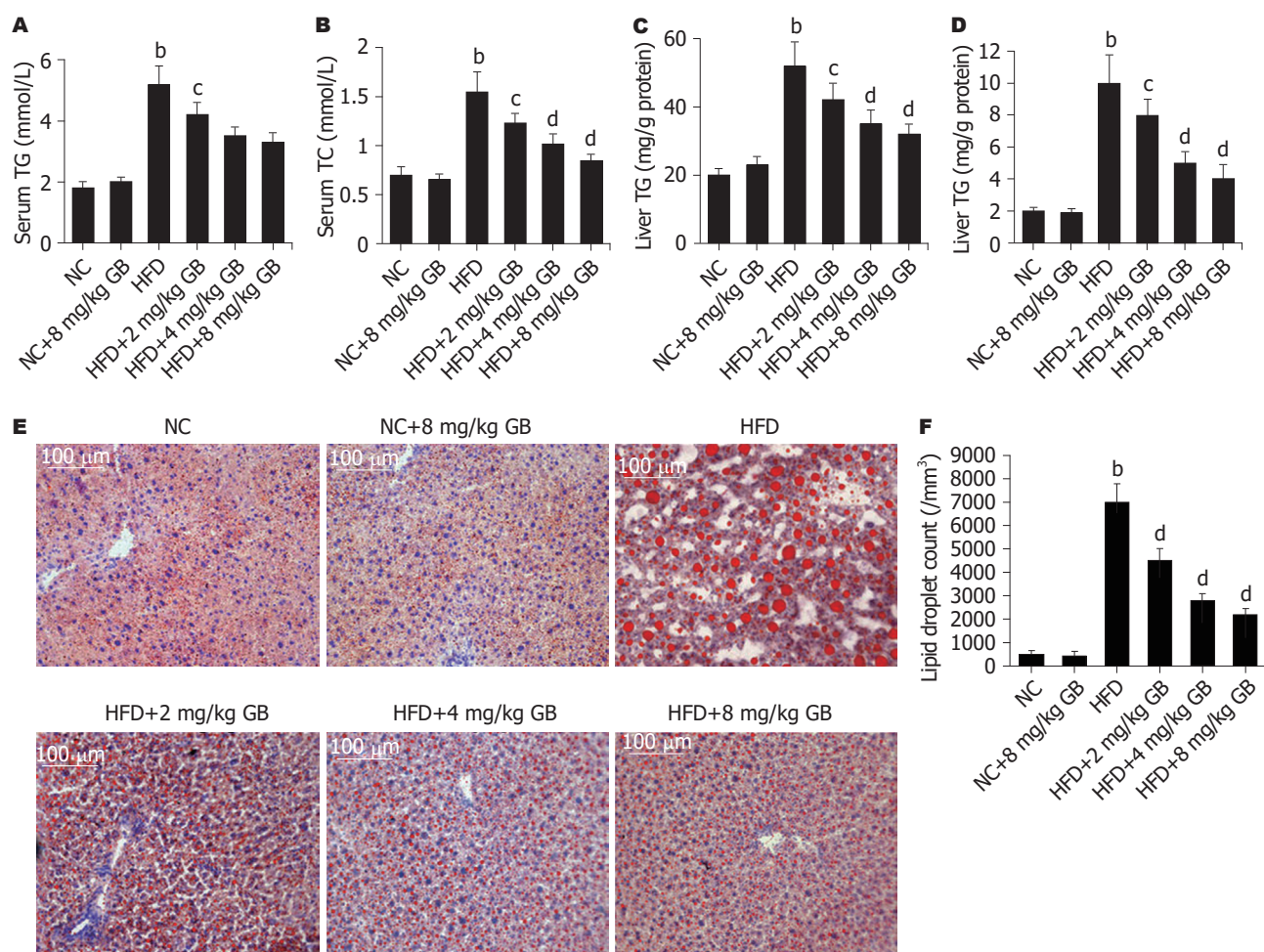


图 3 银杏内酯B降低高脂饮食诱导的肝脂质蓄积. A: 各组血清中甘油三酯(triglyceride, TG)含量的统计结果; B: 各组血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)含量的统计结果; C和D: 各组肝组织中TG (C)和TC (D)含量的统计结果; E: 各组肝组织油红O染色图(比例尺 = 100 μm); F: 脂滴计数的统计结果. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇. <sup>b</sup>*P*<0.01, 与正常对照组比较; <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01, 与高脂饮食组比较; *n* = 6.

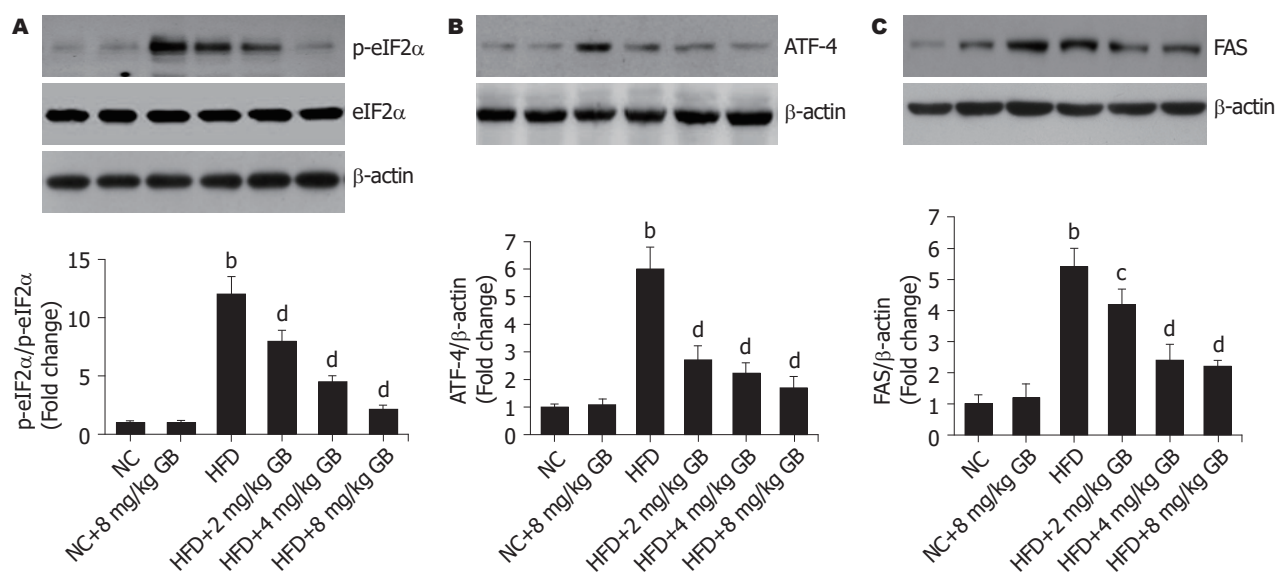


图 4 银杏内酯B减弱高脂饮食诱导的内质网应激水平. A: Western blot检测各组肝组织中磷酸化真核翻译起始因子2α亚基和真核翻译起始因子2α亚基的蛋白表达; B: Western blot检测各组肝组织中活化转录因子4的蛋白表达; C: Western blot检测各组肝组织中脂肪酸合酶的蛋白表达. NC: 正常对照; HFD: 高脂饮食; GB: 银杏内酯B; eIF2α: 真核翻译起始因子2α亚基; p-eIF2α: 磷酸化真核翻译起始因子2α亚基; ATF-4: 活化转录因子4; FAS: 脂肪酸合酶. <sup>b</sup>*P*<0.01, 与NC组比较; <sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01, 与HFD组比较; *n* = 6.

## 实验结果

GB改善了HFD导致的肝脏脂肪变性, 降低了肝损伤和炎症反应, 并维持了肝细胞中脂代谢稳态. 另外, GB减弱了HFD导致的内质网应激反应.

## 实验结论

GB能通过减轻肝损伤、脂肪变性和减弱内质网应激来改善HFD诱导的小鼠NAFLD.

## 展望前景

GB具有改善HFD导致的小鼠肝细胞脂肪变性和脂质异常蓄积并减弱肝脏炎症和内质网应激反应的作用, 提示GB可作为潜在的抗NAFLD的药物.

## 4 参考文献

- 1 Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2013; 8: e58895 [PMID: 23516571 DOI: 10.1371/journal.pone.0058895]
- 2 朱方超, 黄智铭. 非酒精性脂肪肝病危险因素流行病学论述. *实用医学杂志* 2010; 26: 3452-3454 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.18.082]
- 3 Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6571-6592 [PMID: 29085206 DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6571]
- 4 Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholanteril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8263-8276 [PMID: 29307986 DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263]
- 5 王梦瑶, 黄志军. 非酒精性脂肪肝病治疗新药研究进展. *中国临床药理学杂志* 2018; 34: 2452-2455 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.20.017]
- 6 Wang G, Liu Z, Li M, Li Y, Alvi SS, Ansari IA, Khan MS. Ginkgolide B Mediated Alleviation of Inflammatory Cascades and Altered Lipid Metabolism in HUVECs via Targeting PCSK-9 Expression and Functionality. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 7284767 [PMID: 31281844 DOI: 10.1155/2019/7284767]
- 7 Feng Z, Yang X, Zhang L, Ansari IA, Khan MS, Han S, Feng Y. Ginkgolide B ameliorates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction via modulating Lectin-like ox-LDL-receptor-1 and NADPH oxidase 4 expression and inflammatory cascades. *Phytother Res* 2018; 32: 2417-2427 [PMID: 30136446 DOI: 10.1002/ptr.6177]
- 8 吴灿, 王蓉. 银杏内酯B对大鼠肝纤维化的防治作用及Nrf2/HO-1和Bcl-2/Bax途径的影响. *中国新药杂志* 2018; 27: 2686-2692
- 9 虞玲燕, 李卫英, 林佳. 胡桃苣对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 113-121 [DOI: 10.11569/wjcd.v28.i4.113]
- 10 Kim MJ, Lee KJ. Analysis of the dietary factors associated with suspected pediatric nonalcoholic fatty liver disease and potential liver fibrosis: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2014-2017. *BMC Pediatr* 2020; 20: 121 [PMID: 32171275 DOI: 10.1186/s12887-020-02022-y]
- 11 Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-295 [PMID: 29154964 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014]
- 12 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066 [PMID: 16140415 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.008]
- 13 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]
- 14 Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 23-37 [PMID: 29128059 DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.007]
- 15 Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 927-947 [PMID: 29940269 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008]
- 16 Sharma RS, Harrison DJ, Kisielski D, Cassidy DM, McNeilly AD, Gallagher JR, Walsh SV, Honda T, McCrimmon RJ, Dinkova-Kostova AT, Ashford MLJ, Dillon JF, Hayes JD. Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis Are Ameliorated by Pharmacologic Activation of Nrf2 (NF-E2 p45-Related Factor 2). *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2018; 5: 367-398 [PMID: 29552625 DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.11.016]
- 17 Hazari YM, Habib M, Bashir S, Bashir A, Hilal N, Irfan S, Ul Haq E, Fazili KM. Natural osmolytes alleviate GRP78 and ATF-4 levels: Corroboration for potential modulators of unfolded protein response. *Life Sci* 2016; 146: 148-153 [PMID: 26792058 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.01.002]
- 18 Oyadomari S, Harding HP, Zhang Y, Oyadomari M, Ron D. Dephosphorylation of translation initiation factor 2alpha enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice. *Cell Metab* 2008; 7: 520-532 [PMID: 18522833 DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.011]
- 19 Enos RT, Velázquez KT, Carson MS, McClellan JL, Nagarkatti P, Nagarkatti M, Davis JM, Murphy EA. A Low Dose of Dietary Quercetin Fails to Protect against the Development of an Obese Phenotype in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0167979 [PMID: 27959936 DOI: 10.1371/journal.pone.0167979]
- 20 Cho EJ, Yoon JH, Kwak MS, Jang ES, Lee JH, Yu SJ, Kim YJ, Kim CY, Lee HS. Tauroursodeoxycholic acid attenuates progression of steatohepatitis in mice fed a methionine-choline-deficient diet. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1461-1474 [PMID: 24865256 DOI: 10.1007/s10620-014-3217-0]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红





# 原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防

朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉

**朱建平, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉**, 北京市第一中西医结合医院肿瘤中心肝胆外科 北京市 100018

**余国华**, 贵州省玉屏侗族自治县人民医院普外科 贵州省玉屏县 554000

**薛晨辉**, 河北省保定市唐县康定医院外科 河北省保定市 072350

朱建平, 主任医师, 研究方向为肝胆胰胃肠微创外科和肿瘤微创介入消融治疗的临床应用及中西医结合六位一体绿色抗癌防癌康养疗法的临床与基础研究。

**作者贡献分布:** 此研究由朱建平主持设计和完成文稿; 朱建平、余国华、薛晨辉及牟东成共同完成手术; 临床资料收集由孙伟光、李永猛及华玲莉完成。

**通讯作者:** 朱建平, 本科, 主任医师, 100018, 北京市朝阳区东坝路13号, 北京市第一中西医结合医院肿瘤中心肝胆外科. [zhujianpingwz@126.com](mailto:zhujianpingwz@126.com)

收稿日期: 2020-04-07

修回日期: 2020-05-18

接受日期: 2020-06-09

在线出版日期: 2020-07-08

## Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection

Jian-Ping Zhu, Guo-Hua Yu, Chen-Hui Xue, Dong-Cheng Mou, Wei-Guang Sun, Yong-Meng Li, Ling-Li Hua

**Jian-Ping Zhu, Dong-Cheng Mou, Wei-Guang Sun, Yong-Meng Li, Ling-Li Hua**, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Center of Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100018, China

**Guo-Hua Yu**, Department of General Surgery, Yuping Dong Autonomous County Peoples Hospital, Yuping 554000, Guizhou Province, China

**Chen-Hui Xue**, Department of Surgery, Tang County Kangding Hospital, Baoding 072350, Hebei Province, China

**Corresponding author:** Jian-Ping Zhu, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Cancer Center of Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, No. 13, Dongba Road, Chaoyang District, Beijing 100018, China. [zhujianpingwz@126.com](mailto:zhujianpingwz@126.com)

**Received:** 2020-04-07

**Revised:** 2020-05-18

**Accepted:** 2020-06-09

**Published online:** 2020-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

Surgical resection is the main method that may cure liver cancer. Radiofrequency ablation treatment of small liver cancer can also achieve the same effect as surgical resection, but the high postoperative recurrence rate greatly limits its therapeutic effect. To prevent or reduce local recurrence of postoperative residual liver section, we designed a combined treatment method.

### AIM

To explore the preventive effect of a new method for treating residual liver section during primary liver cancer resection on local tumor recurrence after surgery.

### METHODS

The clinical data of 17 cases undergoing primary liver cancer resection by surgery combined with radiofrequency ablation (8 cases of laparoscopy and 9 cases of open surgery) from October 2016 to September 2019 were retrospectively reviewed to analyze local tumor recurrence after operation.

### RESULTS

No severe postoperative complications occurred in all patients. The patients were followed every 3 mo after surgery, and had been followed for 6 mo to 36 mo,

with a median follow-up time of 25.7 mo  $\pm$  4.4 mo. No local recurrence of residual liver section occurred in all patients. There was one case of abdominal lymph node metastasis at 15 mo after operation and one case of new intrahepatic tumor away from the residual liver section at 18 mo after surgery. These two cases were further treated with modern integrated traditional Chinese and Western medicine, and live well with tumor now. All other cases are in good condition now. No deaths occurred.

## CONCLUSION

Radiofrequency ablation of residual liver section during resection of primary liver cancer can significantly reduce local tumor recurrence and improve patient survival.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Primary liver cancer; Liver resection; Radiofrequency ablation; Cancer metastasis; Local tumor recurrence; Residual liver section treatment

**Citation:** Zhu JP, Yu GH, Xue CH, Mou DC, Sun WG, Li YM, Hua LL. Prevention of postoperative local recurrence by combined radiofrequency ablation of residual liver section during primary liver cancer resection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 526-531  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/526.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.526>

## 摘要

### 背景

手术切除是可能治愈肝癌的主要方法,小肝癌的射频消融治疗也能达到手术切除的相同效果,但术后的高复发率很大程度上制约了其治疗效果,为预防或减少术后肝断面的局部复发,我们设计了本联合处理方法,初步效果良好。

### 目的

为探讨原发性肝癌切除手术中残肝断面处理的新方法对患者术后肿瘤局部复发的预防作用。

### 方法

回顾2016-10/2019-09期间17例原发性肝癌切除术中联合残肝断面使用射频消融(腹腔镜手术8例,开腹手术9例)患者的临床资料,分析其术后肿瘤局部复发情况。

### 结果

所有患者无严重术后并发症,术后每3 mo随访复查,已坚持随访6-36 mo,中位随访时间25.7 mo  $\pm$  4.4 mo,所有患者残肝断面局部无复发;术后15 mo腹腔淋巴结转移1例,术后18 mo远离肝断面的新发肝内癌灶1例,这2例患者均采用现代中西医结合模式进一步治疗,现带瘤生存良好,其他患者状况良好,全组无死亡。

## 结论

原发性肝癌切除术中应用射频消融处理残肝断面可显著降低肿瘤局部复发,在提高患者生存方面有积极的临床意义,值得临床推广应用。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 原发性肝癌; 肝切除术; 射频消融; 癌转移; 局部肿瘤复发; 肝断面处理

**核心提要:** 原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一,发病率居全球第五位,死亡率为第三位,我国发病率占全球50%以上,大多发现时已属中晚期,而且大部分合并严重的肝炎后肝硬化,手术切除后易复发,尤其以手术区域即残肝断面的复发最为常见,我们提出肝癌切除术中联合应用射频消融处理残肝断面的方法在降低术后肿瘤局部复发率、提高患者无瘤生存时间等方面的临床实践中,取得了初步积极预防作用,建议临床推广应用。

**文献来源:** 朱建平, 余国华, 薛晨辉, 牟东成, 孙伟光, 李永猛, 华玲莉. 原发性肝癌切除术中联合残肝断面射频消融对术后局部复发的预防. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 526-531

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/526.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.526>

## 0 引言

我国是世界上原发性肝癌(本文也简称“肝癌”)的高发国家,占世界肝癌发病人数的一半以上,而且大部分发现时已属中晚期,仅小部分早中期患者能行手术切除,但术后复发率依然较高<sup>[1,2]</sup>。肝癌术后复发是制约肝癌手术疗效的重要因素,而且以术后残肝断面复发最常见,如何处理肝脏断面以预防或减少肝癌术后局部复发是提高肝癌手术长期生存疗效的关键因素之一,也是目前研究的热点<sup>[3,4]</sup>。我们回顾性分析2016-10/2019-09期间17例原发性肝癌切除术中残肝断面联合使用射频消融(radiofrequency ablation, RFA)患者的临床资料进行分析,结合文献报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 一般资料** 本组男12例,女5例,年龄38-75岁,中位年龄51.5岁  $\pm$  7.8岁,合并乙肝后肝硬化14例,酒精性肝硬化1例,另有2例无明显肝病史;肝功能Child-Pugh分级: A级15例, B级2例;术前均未接受介入、化疗和放疗等,术前影像学没有发现脉管癌栓、也无肝内、肺部、淋巴结和骨等远处转移,全部为单个瘤体;无心肺脑肾严重伴随疾病,无手术禁忌症,术前向患者及家属充分沟通说明,均签署手术知情同意书。

**1.2 术中肝断面RFA方法** 患者均给予常规术前准备, 包括保肝降酶、纠正低蛋白和腹水等治疗, 术后均给予保肝、预防感染和营养支持. 采用规划的肝切除方法<sup>[5,6]</sup>, 术中均未行肝门阻断, 肉眼肝切缘距肿瘤1.0 cm的整块肝脏切除; 手术切除肝脏肿瘤后, 肝脏整个断面再联合应用RFA处理, 术前影像与术中情况见图1-3所示; 射频设备型号为WB991029 (奥林巴斯Olympus Celon, 德国), 设定功率为20 W, 消融时间9 min, 有重点地在肝断面地毯式全覆盖RFA, 消融深度1.0-2.0 cm, 肝断面形成均匀的凝固性坏死带.

**1.3 随访观察指标** 所有患者术后每3 mo门诊或住院严密随访1次; 定期复查肝功能、肿瘤标记物(AFP+CEA+Ca199)<sup>[7]</sup>、胸片和腹部彩超, 必要时行肝脏增强计算机断层摄影(computed tomography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)等检查<sup>[8]</sup>, 如图4所示术后影像情况.

随访关注重点: 彩超有阳性发现或虽彩超无阳性发现但肿瘤标记物指标异常升高者, 行肝脏增强CT或MRI检查; 如果还没能发现复发癌灶的病例则行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或PET-CT检查, 以确定有无复发癌灶的存在.

肝脏局部肿瘤复发判定标准: 术中未发现残余癌灶及脉管癌栓、肝周及腹腔无转移; 术后出现的手术部位或肝切缘旁新发的癌灶, 以影像检查确认时间作为复发的时间.

## 2 结果

本组腹腔镜手术8例, 开腹手术9例. 其中行右半肝切除术4例, 左半肝切除术3例, 扩大右半肝切除1例, 左外叶肝切除3例, 右后叶肝切除1例, 不规则肝切除5例; 其中有11例同时行胆囊切除术; 手术中位时间157.6 min±30.7 min; 患者术中出血较少, 中位出血量120.6 mL±35.5 mL, 均没有输血, 均顺利完成手术, 无手术死亡.

术后病理诊断情况: 原发性肝细胞型肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)15例(其中高分化7例、中分化6例、中-低分化2例), 中-低分化胆管细胞型肝癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)1例, 中-低分化HCC-ICC混合型肝癌合并门静脉脉管癌栓1例; 肿瘤直径1.8-15.5 cm (其中肿瘤直径≥10.0 cm者共3例), 中位直径7.8 cm±2.5 cm, BCLC分期: A期2例, B期14例, C期1例. 所有患者术后康复顺利, 术后无高热, 体温、血WBC在3-5 d恢复正常, 腹腔引流量少, 均在3-6 d拔除腹腔引流管; 肝功能指标在5-8 d恢复正常, 无术后大出血、胆瘘、术区感染、肝功能衰竭等手术相关并发症,

术后8-15 d均痊愈出院.

所有患者均得到持续随访, 无失访, 术后每3 mo随访复查, 随访时间均超过6 mo, 已随访6-36 mo, 中位随访时间25.7 mo±4.4 mo, 所有患者肝断面局部无复发; 术后15 mo腹腔淋巴结转移1例, 经放射治疗<sup>[9,10]</sup>病情稳定; 术后18 mo远离肝断面的新发肝内癌灶1例, 经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)<sup>[11,12]</sup>联合经皮穿刺RFA<sup>[13]</sup>病情稳定; 所有患者全程坚持采用现代中西医结合治疗, 随访期无死亡.

## 3 讨论

原发性肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 根治性切除术后1年为复发高峰<sup>[3,14]</sup>, 复发率超过40%, 术后3年复发率超过60%, 5年复发率约80%; 非根治性切除的术后复发更高, 吴力群等<sup>[15]</sup>对528例HCC肝切除术后1年生存分析结果显示, 非R0切除(切缘<1.0 cm)术后局部复发率高达78.1%, 是导致患者术后早期死亡(1年内死亡率59.3%)的主要因素, 局部的复发与瘤体周围微转移灶的存在有关, 而绝大部分微转移灶存在于肿瘤周围1.0-2.0 cm范围内, 肝癌术后复发是制约肝癌手术疗效的重要因素, 如何有效地预防肝癌术后复发是目前研究的重点和难点. 完整切除并保证肿瘤边缘有足够的安全距离是肿瘤外科基本原则, 目前对肝癌安全肝切缘(R0切除)的标准宽度仍存在争论<sup>[1,16-19]</sup>. 一般主张切缘1.0-3.0 cm, 无肉眼残癌为R0根治切除条件, 切缘>2.0-3.0 cm能有效提高无瘤生存率, 但肝硬化及肝脏解剖特点使得切缘往往难以达此标准, 但强调1.0 cm切缘是R0切除的最低必需条件. 有研究显示广泛切缘有较低的复发率和更好的长远存活预后<sup>[20,21]</sup>, 对不同肝硬化背景的患者最佳切缘的宽度很难明确, 多数医生支持术中应尽量使肝切缘距肿瘤≥1.0 cm. 复旦大学肝癌研究所汤钊猷院士等对距肿瘤边缘2.0 cm及1.0 cm的肝癌切除术进行比较研究<sup>[22]</sup>, 结果发现前者局部复发率明显降低, 3年及5年生存率明显提高. 也有研究表明肝癌术后3-6 mo内出现的肿瘤多为残癌<sup>[23-25]</sup>, 源于肿瘤的播散和侵袭, 即使是根治性手术, 其术后的残癌率亦可高达37.6%, 但大部分肝癌患者就诊时病情较晚, 肿瘤较大或无完整包膜, 或邻近重要血管, 而且我国的原发性肝癌大部分合并肝炎后肝硬化, 难以耐受较大范围的根治性肝切除术, 这类患者切缘很难达到根治切除的标准, 切缘残癌阳性率势必较高, 而绝大部分微转移灶或变异细胞群存在于肿瘤周围1.0-2.0 cm的移行范围内, 这些残留灶由于现有影像学技术的限制而难以在术前或术中发现, 是术后肿瘤局部复发的至关重要因素, 也是制约原发性肝癌手术远期效果的主要原因.

因此, 对于这类难以完全满足根治切除的原发性肝



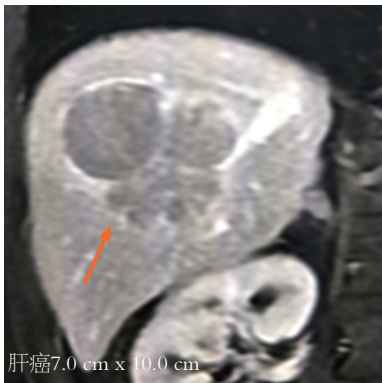


图 1 原发性肝癌术前计算机断层摄影。

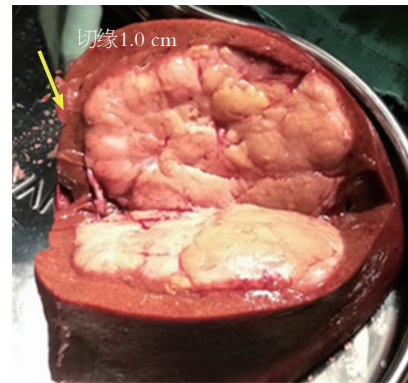


图 2 右半肝切除标本。



图 3 残肝断面射频消融。

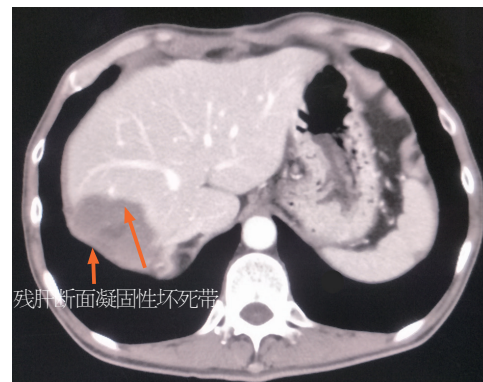


图 4 术后6 mo计算机断层摄影示肝断面凝固性坏死带。

癌患者或者肿瘤较大、无完整包膜的胆管细胞型肝癌和混合型肝癌, 如何处理好肝脏断面, 以完全杀灭切缘残留癌细胞或变异细胞群, 是降低残癌、减少肿瘤复发以及提高患者远期生存的关键。

RFA治疗原发性肝癌是近年来快速发展的新技术, 对不宜进行肝切除的肝癌和复发癌灶均获得了良好的治疗效果<sup>[26-28]</sup>。其原理是通过射频能量的输入, 使局部组织达到高温灭活及固化, 热辐射范围可累及治疗针周边1.0-2.0 cm, 而且微转移灶癌细胞对热敏感性高, 容易造成细胞凝固性坏死。术中在直视下完成对残肝断面的RFA, 避免了对肝内血管及胆管各分支的损伤, 在手术切除1.0 cm的基础上, 又增加了1.0-2.0 cm的消融带, 满足了肝切缘>2.0-3.0 cm的高标准要求, 尤其对ICC或HCC-ICC能增加足够宽的切缘, 既提高了手术的安全性, 又有效预防了术后残肝断面的局部复发<sup>[13,29]</sup>。

RFA在肝胆外科手术中的应用更具有止血速度快, 止血彻底, 损伤小, 术后并发症低和弥补手术不足的优势<sup>[30]</sup>。在肝脏肿瘤手术中用于止血的同时, 又能有效杀灭肝断面残留肿瘤细胞, 还额外增加了有效切缘深度1.0-2.0 cm, 对肝硬化患者明显起到弥补肝切缘距离不足的顾虑, 能显著减少术后的肿瘤局部复发。RFA还能诱发宿

主抗肿瘤免疫效应, 进一步提高了患者临床疗效和生存时间<sup>[31]</sup>。

结合我们的初步体会: 在原发性肝癌切除术中联合残肝断面RFA能增加手术切缘的有效深度, 对预防肝切除残肝断面局部肿瘤复发有很好的潜在价值, 并延长了患者的无瘤生存时间。

在原发性HCC肝切除手术中, 如果手术切缘不能满足安全切缘, 我们建议术中联合RFA处理这类患者肝脏断面; 对于胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中积极采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施, 术中应酌情再加做标准的淋巴结清扫、术后早期酌情行预防性TACE等。

由于增加了切缘深度, 杀灭了更多的残癌细胞或移行的变异细胞群, 致使肿瘤局部复发率降低。但因影响患者术后复发及生存情况的因素较多, 我们的病例数尚少、对生存时间观察不够长, 尚需增加更多病例数和设计随机对照研究, 并结合多因素统计分析进一步临床对照观察和多中心研究论证。

#### 4 结论

在肝脏储备功能良好、无手术禁忌症的条件下, 原发性

肝癌根治性切除手术中, 对于不能达根治切除标准、切缘残癌可疑阳性的HCC患者, 手术中联合应用RFA处理残肝断面, 形成良好的凝固性坏死移行带, 能更有效的杀灭残肝断面残留的可疑细胞, 降低术后肿瘤局部复发; 并且对切缘的正常细小胆管、血管等组织也均被凝固坏死、闭塞, 起到更好的止血和防治胆瘘的作用, 还能进一步减少肿瘤经血管及胆管扩散转移的机率; 对于胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施。

因此, 原发性肝癌肝切除术中联合应用RFA处理残肝断面对术后肿瘤局部复发有很好的预防作用, 在提高患者生存率以及延长生存时间等方面有积极的临床意义, 值得临床推广应用。

## 文章亮点

### 实验背景

肝癌是我国常见的恶性肿瘤, 发病率与病死率均高, 严重威胁国人的生命健康。至今传统的手术切除仍是可能治愈肝癌的主要方法, 随着现代技术的发展, 近年来小肝癌的RFA治疗效果良好、设备和技术发展迅速, 已达到手术切除相同的效果, 而且手术操作更趋微创化, 但术后的高复发率是制约其远期疗效不佳的主要因素, 而且手术区域即残肝断面的复发最为常见。

### 实验动机

目前国内外研究大多聚焦于如何降低术后局部复发的临床实验研究, 本文通过传统手术与现代肿瘤消融技术-射频消融(radiofrequency ablation, RFA)的联合应用, 探讨此新方法对患者术后肿瘤局部复发的预防作用。

### 实验目标

本实验提出的肝癌切除术中联合应用RFA处理残肝断面的方法, 目标是为达到降低术后肿瘤局部复发率、提高患者无瘤生存时间。

### 实验方法

本研究通过回顾应用联合手术治疗的17例原发性肝癌患者的详细临床资料, 分析其术后肿瘤局部复发情况。

### 实验结果

通过17例患者的完整随访资料分析得到初步的良好结果: 所有患者无严重术后并发症, 中位随访时间25.7 mo $\pm$ 4.4 mo, 所有患者残肝断面局部无复发; 仅有术后15 mo腹腔淋巴结转移1例, 术后18 mo远离肝断面的新

发肝内癌灶1例, 这2例患者均采用现代中西医结合模式进一步治疗, 现带瘤生存良好, 其他患者状况良好, 全组无死亡。

### 实验结论

原发性肝癌肝切除术中联合应用RFA处理残肝断面可显著降低肿瘤局部复发, 对术后肿瘤局部复发有很好的预防作用, 在提高患者生存率以及延长生存时间等方面有积极的临床意义, 值得临床推广应用。

### 展望前景

我国原发性肝癌患者, 大多合并肝炎后肝硬化, 在根治性切除手术中, 较多患者受到肝脏储备功能的限制, 将可能达不到根治切除标准或存在切缘可疑残癌, 手术中联合应用RFA处理残肝断面, 能有效弥补此类根治不足或切除不够, 将会降低术后肿瘤局部复发; 尤其对于近年发病率所有增加的胆管细胞型肝癌或混合型肝癌, 以及合并脉管癌栓患者, 除术中积极采用RFA处理残肝断面外, 术中术后还应采取更积极的预防措施以防治术后的复发转移, 此联合手术应用前景广, 值得推广应用。

## 5 参考文献

- 樊嘉. 我国肝癌诊疗和临床研究进展. 中国实用外科杂志 2019; 39: 1010-1014 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.10.02]
- 王征, 周俭. 肝癌术后复发转移多学科综合治疗. 中国实用外科杂志 2014; 34: 723-725 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.08.15]
- 姜艳红, 陈光意, 盛家和, 许青霞. 初治原发性肝癌术后肝切缘阳性与阴性患者临床特点对比分析. 广东医学 2019; 40: 3260-3264 [DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20190325]
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版). 中国实用外科杂志 2020; 40: 121-138 [DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.02.01]
- 朱建平. 无需阻断肝门的简易区域无血肝切除术. 中国现代手术学杂志 2011; 15: 249-251 [DOI: 10.16260/j.cnki.1009-2188.2011.04.003]
- 中国研究型医院学会微创外科学专业委员会. 腹腔镜肝切除术操作指南. 中华腔镜外科杂志(电子版) 2016; 9: 321-324 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.06.001]
- 陈志强. 糖类抗原19-9、甲胎蛋白及癌胚抗原在原发性肝癌诊断中的价值研究. 中外医学研究 2020; 18: 50-52 [DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.04.022]
- 徐勖. 肝脏增强CT与肝脏MRI在肝癌中的诊断准确率比较. 影像研究与医学应用 2019; 3: 80-81
- 李德志, 蒲萍, 李光辉. 立体定向放射治疗腹腔转移癌的临床分析. 中国肿瘤临床与康复 2007; 14: 326-328 [DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2007.04.011]
- 苏景伟, 祝淑钗, 刘志坤, 王玉祥. 老年腹腔淋巴结转移癌患者97例三维适形放疗的疗效. 中国老年学杂志 2012; 32: 4151-4153 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.19.018]
- 黄学楷, 刘荣梁, 钟万. 外科手术联合TACE对原发性肝癌患者疗效及远期生存率的影响. 当代医学 2019; 25: 103-105 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2019.31.041]
- 肖运平, 刘惕生, 阮天羽, 潘光栋, 肖亿. 吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉栓塞防治肝癌术后复发. 世界华人消化杂志 2012; 20: 238-242 [DOI: 10.11569/wjcd.v20.i3.238]

- 13 付颖, 杨薇, 陈敏华. 射频消融治疗肝内胆管细胞癌的应用现状. 中华临床医师杂志(电子版) 2012; 6: 969-971 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.04.036]
- 14 秦建民. 肝细胞癌切除术后复发的原因与防治策略. 世界华人消化杂志 2019; 27: 1407-1418 [DOI: 10.11569/wcjd.v27.i23.1407]
- 15 吴力群, 王祖森, 胡维昱, 韩冰, 曹景玉, 郭卫东, 张斌, 邱法波, 张顺. 528例原发性肝细胞癌患者肝切除术后1年生存分析. 中华普通外科杂志 2012; 27: 92-95 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2012.02.002]
- 16 Nagasue N, Kohno H, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Uchida M, Ki moto T, Take moto Y, Nakamura T, Yukaya H. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years. *Ann Surg* 1993; 217: 375-384 [PMID: 8385442 DOI: 10.1097/0000658-199304000-00009]
- 17 Tang ZY, Ye SL, Liu YK, Qin LX, Sun HC, Ye QH, Wang L, Zhou J, Qiu SJ, Li Y, Ji XN, Liu H, Xia JL, Wu ZQ, Fan J, Ma ZC, Zhou XD, Lin ZY, Liu KD. A decade's studies on metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 187-196 [PMID: 14685850 DOI: 10.1007/s00432-003-0511-1]
- 18 Poon RT, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 500-507 [PMID: 10931448]
- 19 Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-76; discussion 276-7 [PMID: 9494419 DOI: 10.1007/s002689900381]
- 20 刘允怡, 赖俊雄, 刘晓欣. 手术切除在肝癌多学科综合治疗中的地位. 中国实用外科杂志 2014; 34: 677-679 [DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.08.01]
- 21 苗雄鹰, 文字, 胡继雄, 戴卫东. 肝癌术后早期复发临床危险因素的分析. 中华肿瘤防治杂志 2009; 16: 219-222 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2009.03.018]
- 22 Tang YH, Wen TF, Chen X. Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1393-1397 [PMID: 22683956 DOI: 10.5754/hge10600]
- 23 黄修燕, 黄自丽, 汤钊猷, 郑起. 肝细胞癌切除术标准及其临床意义. 中国肿瘤临床 2010; 37: 533-535
- 24 辛洋, 吴力群, 胡维昱. 原发性肝细胞癌R0切除术后肝外转移患者生存分析. 中华肿瘤防治杂志 2015; 22: 49-53 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2015.01.010]
- 25 叶甲舟, 吴飞翔, 赵荫农, 黎乐群, 游雪梅. 规则性肝切除与非规则性肝切除术后肝癌肝内复发的比较: Meta分析. 中华肝胆外科杂志 2012; 18: 582-588 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2012.08.004]
- 26 Le M, Nelson R, Lee W, Wiatrek R, Singh G, Garcia-Aguilar J, Kim J. An appraisal of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma: results from the surveillance, epidemiology, and end results registry. *Am Surg* 2012; 78: 1091-1095 [PMID: 23025948]
- 27 郑加生. 中国肝癌消融治疗现状与未来. 肝癌电子杂志 2015; 2: 1-4
- 28 陈敏华. 射频消融治疗难治性肝肿瘤操作技巧. 中国实用外科杂志 2008; 28: 665-668
- 29 黄志勇, 陈孝平. 肝硬化与肝癌肝切除的科学决策. 临床外科杂志 2019; 27: 631-633 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.001]
- 30 王卫东. 双极射频Habib 4X在完全腹腔镜肝切除术中的应用. 岭南现代临床外科 2014; 14: 5-7 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-976X.2014.01.003]
- 31 赵艳, 张永宏. 肝细胞癌中的免疫抑制与治疗中的免疫调节. 中国免疫学杂志 2019; 35: 1643-1645 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.13.023]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

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



# 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析

庄伟, 马永刚

庄伟, 马永刚, 武警海警总队医院消化内科 浙江省嘉兴市 314000

庄伟, 主治医师, 研究方向为消化内科和消化内镜.

**作者贡献分布:** 此课题由庄伟与马永刚设计; 研究过程由庄伟与马永刚操作完成; 数据分析由庄伟与马永刚完成; 本论文写作由庄伟完成.

**通讯作者:** 庄伟, 主治医师, 314000, 浙江省嘉兴市南湖区南湖路16号, 武警海警总队医院消化内科. yulao19800113@163.com

**收稿日期:** 2020-04-29

**修回日期:** 2020-06-09

**接受日期:** 2020-06-12

**在线出版日期:** 2020-07-08

## Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis

Wei Zhuang, Yong-Gang Ma

**Wei Zhuang, Yong-Gang Ma**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Armed Police Navy, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Wei Zhuang, Attending Physician, Department of Gastroenterology, General Hospital of Armed Police Navy, No. 16, Nanhu Road, Nanhu District, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China. yulao19800113@163.com

**Received:** 2020-04-29

**Revised:** 2020-06-09

**Accepted:** 2020-06-12

**Published online:** 2020-07-08

## Abstract

### BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC) is a clinically common chronic

intestinal disease with a high incidence. The clinical treatment of UC is mainly based on glucocorticoid drugs, but due to the recurrence of UC, the treatment effect is not satisfactory. Hudi enteric-coated capsules have the effect of clearing heat and cooling blood, and may have a positive effect in the treatment of UC.

### AIM

To investigate the efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in the treatment of active UC.

### METHODS

Using the random number table method, 106 patients with active UC who were treated at our hospital from January 2018 to October 2019 were divided into a control group (53 cases) and a study group (53 cases). The control group was treated with beclomethasone dipropionate enema alone, and the study group was treated with Hudi enteric-coated capsules plus beclomethasone dipropionate enema. The clinical curative effect, traditional Chinese medicine syndrome score, inflammatory factor levels, inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in the colonic mucosa, and immune function were compared between the two groups.

### RESULTS

The total effective rate in the study group was significantly higher than that in the control group (92.45% vs 77.36%,  $P < 0.05$ ). The total syndrome score, CD3<sup>+</sup> T lymphocytes, CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T lymphocyte ratio in the study group were significantly higher than those in the control group, but the levels of interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and iNOS expression in the colonic mucosa were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema is effective in the treatment of active UC, which can significantly relieve clinical symptoms, reduce the body's inflammatory response, adjust the level of iNOS in the colonic mucosa, and improve immune function.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Active ulcerative colitis; Beclomethasone dipropionate; Enema; Hudi enteric-coated capsule; Efficacy

**Citation:** Zhuang W, Ma YG. Efficacy and mechanism of Hudi enteric-coated capsules combined with beclomethasone dipropionate enema in treatment of active ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 532-537

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/532.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.532>

## 摘要

### 背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床常见慢性肠道疾病, 发病率较高, 临床治疗UC主要以糖皮质激素类药物为主, 但由于UC病情易反复, 治疗效果不佳. 虎地肠溶胶囊有清热凉血之功效, 可能对治疗UC有一定积极作用.

### 目的

探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效及机制.

### 方法

根据随机数表法将2018-01/2019-10期间在我院接受治疗的106例活动期溃疡性结肠炎患者分为对照组(53例)和研究组(53例). 对照组采用二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 研究组采用虎地肠溶胶囊+二丙酸倍氯米松灌肠治疗. 对比两组临床疗效、中医证候积分、炎症因子水平、结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、免疫功能等指标.

### 结果

研究组治疗总有效率比对照组高(92.45% vs 77.36%), 差异有统计学意义( $P<0.05$ ). 研究组治疗后总积分、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均比对照组高, 血清白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ).

### 结论

虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效确切, 可明显缓解临床症状, 降低机体炎症

反应, 并可调节结肠黏膜iNOS水平, 改善免疫功能.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 活动期溃疡性结肠炎; 二丙酸倍氯米松; 灌肠; 虎地肠溶胶囊; 疗效

**核心提要:** 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)治疗周期长, 病情易反复, 传统糖皮质激素类药物治疗效果欠佳; 本研究将二丙酸倍氯米松灌肠联合中成药虎地肠溶胶囊治疗UC, 观察其临床疗效及对免疫功能、炎症水平的影响.

**文献来源:** 庄伟, 马永刚. 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期溃疡性结肠炎的疗效及机制分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 532-537

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/532.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.532>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见慢性肠道疾病, 临床表现主要以腹泻腹痛、里急后重、脓血便等症状为主, 近年来随着人们生活节奏加快、饮食结构改变, 其发病率呈逐年上涨趋势<sup>[1]</sup>. 目前该病的具体发病机制尚不明确, 可能与炎症水平、遗传因素、免疫功能异常等多种因素有关. 由于该病治疗周期长, 且病情易反复, 癌变风险较高, 世界卫生组织已将UC定义难治性疾病<sup>[2]</sup>. 目前临床对于活动期UC的治疗, 多以糖皮质激素类药物为主, 二丙酸倍氯米松是一种新型糖皮质激素, 抗炎效果较强, 对于UC治疗可取得一定疗效, 但仍不理想<sup>[3]</sup>. 有学者指出, 中医药对于UC的治疗可发挥一定积极作用, 其中虎地肠溶胶囊具有清热凉血的功效, 可用于UC的治疗, 但临床对于该药与二丙酸倍氯米松研究较少<sup>[4]</sup>. 因此, 本研究通过对106例活动期UC患者进行分组治疗, 探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效及机制, 现报道如下.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 一般资料:** 将2018-01/2019-10期间在我院接受治疗的106例活动期UC患者纳入研究, 根据随机数表法分为对照组(53例)和研究组(53例). 两组患者基础性资料比较, 均衡性较好( $P>0.05$ ). 详见表1.

**1.1.2 纳入标准:** 符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准, 并经黏膜组织学确诊; 活动期, 且距最后一次缓解期3 mo以上; 自愿签署知情同意书者; Sourtherland疾病活动指数<10分.

**1.1.3 排除标准:** 合并肝肾等重要器官严重功能障碍者;

表 1 两组基础性资料比较( $n = 53$ , mean  $\pm$  SD)

组别	年龄(岁)	病程(年)	性别	病变范围
			男/女	左半结肠型/直乙状结肠型
对照组	37.75 $\pm$ 5.38	4.06 $\pm$ 1.24	29/24	22/31
研究组	38.30 $\pm$ 5.68	4.13 $\pm$ 1.12	28/25	20/33
$t/\chi^2$	0.512	0.305	0.038	0.158
$P$ 值	0.610	0.761	0.846	0.691

对研究药物过敏者; 妊娠或哺乳期患者; 合并其他肠道疾病者; 治疗前1 mo接受过类固醇药物治疗者。

**1.2 方法** 两组均给予美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字H19980148)口服, 4片/次, 4次/d。对照组采用丙酸倍氯米松乳膏(福元药业有限公司, 国药准字H34020372)3 mg灌肠治疗, 1次/d。研究组在对照组基础上增用虎地肠溶胶囊(安徽九方制药有限公司, 国药准字Z20020035), 4粒/次, 3次/d。两组患者治疗周期均为4 wk。

**1.3 观察指标** (1)疗效判定标准: 参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》制定疗效判定标准, 治疗后无腹泻、腹痛、里急后重症状, 脓血便消失, 且每日大便次数未超过2次, 结肠镜检查黏膜恢复正常, 则为显效; 治疗后每日腹泻3-6次, 腹痛、里急后重、脓血便等症状有所缓解, 结肠镜检查显示有轻度炎症, 则为有效; 未达到上述标准, 或加重者, 则为无效; (2)中医症候总积分: 参考《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见》<sup>[6]</sup>, 采用中医证候积分对两组患者病情进行评估, 包括腹痛、里急后重、肛门灼热、腹泻、脓血便五个维度, 每个维度0-3分, 分值与病情严重程度呈正相关。症候总积分为各维度分值总和; (3)血清炎性因子及结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平: 于治疗前、治疗后采集两组患者空腹静脉血4 mL, 转速5000 r/min作离心处理, 取上层清液待测, 白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )均采用URIT-8031全自动生化分析仪(购自武汉医之家医疗设备有限公司)测定。并治疗前、治疗后行肠镜检查采集结肠黏膜活组织切片, 采用化学比色法对iNOS进行测定, 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司; (4)免疫功能: 于治疗前、治疗后采集两组患者空腹静脉血4 mL, 采用CyFlow Cube6流式细胞仪(购自广州吉源生物科技有限公司)对T细胞亚群表达水平进行测定。

**统计学处理** 采用SPSS 22.0软件进行数据处理, 计量资料以(mean  $\pm$  SD)表示, 采用 $t$ 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 研究组治疗总有效率比对照组高(92.45% vs 77.36%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表2。

**2.2 中医症候总积分** 研究组治疗后症候总积分比对照组高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表3。

**2.3 血清炎性因子及结肠黏膜iNOS** 治疗后研究组血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表4。

**2.4 免疫功能** 治疗后研究组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均比对照组高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表5。

## 3 讨论

目前治疗活动期UC的一线药物主要是糖皮质激素类药物, 但传统的糖皮质激素类药物长期使用极易引发全身不良反应, 使用剂量、频率、时间均受到一定限制。作为一种新型糖皮质激素, 二丙酸倍氯米松抗炎效果更强, 可降低远期并发症风险, 且常用于灌肠治疗, 直接作用于病变部位, 改善炎症反应的效果更强, 但仍不能让人满意<sup>[7]</sup>。

近年来临床逐渐把UC的治疗研究方向转向中医药。UC在中医上属“久痢”范畴, 病因多为湿热蕴肠, 致使肠道传导失司, 血滞气凝, 腐败成疡并化为脓血<sup>[8]</sup>。活动期UC无论是慢性复发型, 还是处发型, 多为湿热标实证, 基于此理论, 中医对于UC的治疗原则主要是健脾理气化痰清肠<sup>[9]</sup>。作为中药三类新药, 虎地肠溶胶囊具有凉血、清热的功效。动物实验提示, 虎地肠溶胶囊具有抗炎、止血、抗腹泻的作用, 目前临床多将此药用于治疗温热蕴结证, 如非特异性UC等肠道疾病<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 研究组治疗后症候总积分、治疗总有效率比对照组高, 表明虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠可提高活动期UC患者的治疗效果改善临床症状。究其原因, 虎地肠溶胶囊主要成分有朱砂七、地榆、二色补血草、北败酱、白花蛇舌草、白及、甘草、虎杖。其中朱砂七具有清热解毒、止血止痛的功效; 地榆则有凉血止血、解毒敛疮的功效, 多用于治疗痔血、血痢、水火烫伤等证; 二色补血草主要功效为止血补血、益脾



表 2 两组临床疗效对比( $n = 53, n (\%)$ )

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	15 (28.30)	26 (63.41)	12 (22.64)	41 (77.36)
研究组	20 (37.74)	29 (54.72)	4 (7.55)	49 (92.45)
$\chi^2$				4.711
$P$ 值				0.030

总有效率 = (显效+有效)例数/总例数  $\times 100\%$ .

表 3 2组治疗前后中医症候总积分对比( $n = 53, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

组别	治疗前	治疗后	$t$	$P$ 值
对照组	13.14 $\pm$ 1.89	4.53 $\pm$ 1.65	24.984	<0.001
研究组	13.02 $\pm$ 1.84	3.67 $\pm$ 1.52	28.521	<0.001
$t$	0.331	2.791		
$P$ 值	0.741	0.006		

表 4 2组治疗前后炎症因子及诱导型一氧化氮合酶对比( $n = 53, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

时间	组别	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	iNOS (U/L)
治疗前	对照组	65.24 $\pm$ 5.73	51.35 $\pm$ 5.32	28.64 $\pm$ 5.21	141.65 $\pm$ 30.52
	研究组	66.32 $\pm$ 5.82	52.15 $\pm$ 5.44	28.29 $\pm$ 5.34	140.52 $\pm$ 29.76
	$t$	0.963	0.765	0.342	0.193
	$P$ 值	0.338	0.446	0.733	0.847
治疗后	对照组	28.01 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>	35.94 $\pm$ 5.10 <sup>a</sup>	14.34 $\pm$ 3.96 <sup>a</sup>	42.35 $\pm$ 13.63 <sup>a</sup>
	研究组	25.78 $\pm$ 4.56 <sup>a</sup>	33.65 $\pm$ 4.47 <sup>a</sup>	12.48 $\pm$ 3.67 <sup>a</sup>	35.58 $\pm$ 11.24 <sup>a</sup>
	$t$	2.369	2.458	2.508	2.790
	$P$ 值	0.020	0.016	0.014	0.006

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与本组治疗前相比. iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; IF: 白介素; TNF: 肿瘤坏死因子.

表 5 2组治疗前后免疫功能对比( $n = 53, \text{mean} \pm \text{SD}$ )

时间	组别	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	对照组	37.64 $\pm$ 4.79	20.51 $\pm$ 4.31	0.96 $\pm$ 0.19
	研究组	38.19 $\pm$ 4.83	20.42 $\pm$ 4.27	0.98 $\pm$ 0.22
	$t$	0.589	0.108	0.501
	$P$ 值	0.557	0.914	0.617
治疗后	对照组	51.23 $\pm$ 6.16 <sup>a</sup>	33.67 $\pm$ 4.99 <sup>a</sup>	1.18 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>
	研究组	54.63 $\pm$ 6.78 <sup>a</sup>	36.04 $\pm$ 5.12 <sup>a</sup>	1.35 $\pm$ 0.40 <sup>a</sup>
	$t$	2.702	2.413	2.300
	$P$ 值	0.008	0.018	0.023

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 与本组治疗前相比.

散瘀; 北败酱则有清热消肿、排脓化瘀的功效, 可用于痢疾、肠炎的治疗; 白花蛇舌草、虎杖具有清热解毒、

止痛散瘀的功效, 可用于治疗肠痈、疖肿疮疡等证; 甘草则可调和诸药, 使各种药物发挥更好的药效; 诸药合

用, 达到抗炎、凉血、止痛的作用<sup>[11,12]</sup>. 且虎地肠溶胶囊副作用较少, 长期毒性试验未见明显毒性反应, 较为安全<sup>[13]</sup>.

有研究指出, 多种细胞因子参与了UC的发病过程, 多具有明显的致炎活性, 加重UC的病变程度, 其中一氧化氮(nitric oxide, NO)已被证实与UC密切相关, NO水平过高可加重炎症反应, 对组织造成损伤<sup>[14]</sup>. iNOS可通过对精氨酸产生催化作用合成NO, 过量的NO则可促使脂质、含硫基蛋白过氧化, 对细胞能量代谢、DNA的复制产生影响, 进而降低机体免疫功能. IL-6是一种炎症因子, 可对血管收缩产生抑制作用, 其水平过高可导致内环境紊乱, 已有多项研究指出, UC患者血清IL-6水平明显升高. IL-8是一种促炎症因子, 可调节血管通透性, 在UC中表达水平明显增强<sup>[15]</sup>. IL-6、IL-8可刺激中性粒细胞, 促进超氧化物歧化酶释放, 对NO分解起到抑制作用, 进而增加iNOS活性, NO水平升高, 加重UC病情. TNF- $\alpha$ 是UC进展的一种关键细胞因子, 其水平与病情严重程度呈正相关, IL-6等炎症因子水平异常升高可对TNF- $\alpha$ 的释放产生刺激, 加重UC病情<sup>[16]</sup>. 本研究结果显示, 研究组治疗后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均比对照组高, 血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 提示虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC可有效降低炎症因子及iNOS水平, 改善免疫功能.

综上所述, 虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC的疗效确切, 可明显缓解临床症状, 降低机体炎症反应, 并可调节结肠黏膜iNOS水平, 改善免疫功能.

## 文章亮点

### 实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)发病率较高, 且治疗难度较大, 目前临床多给予糖皮质激素类药物, 但效果欠佳. 近年来, 有学者将UC的治疗方向指向中医药领域, 虎地肠溶胶囊具有清热凉血功效, 可用于UC的治疗, 但联合二丙酸倍氯米松灌肠的治疗效果尚未可知.

### 实验动机

将虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠用于UC的治疗, 观察其治疗效果, 为临床治疗活动期UC提供依据.

### 实验目标

探讨虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠能否提高活动期UC治疗的疗效及具体发挥作用的机制.

### 实验方法

根据随机数表法将活动期溃疡性结肠炎患者分为对照组和研究组, 对照组采用二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 研究组采用虎地肠溶胶囊+二丙酸倍氯米松灌肠治疗, 对比两组临床疗效、中医证候积分、炎症因子水平、结肠黏膜诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、免疫功能等指标.

### 实验结果

本研究达到试验目标, 研究组治疗总有效率(92.45%)比对照组(77.36%)高, 研究组治疗后症候总积分、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比对照组高, 白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及结肠黏膜iNOS水平均比对照组低, 差异均有统计学意义, 建议采用虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC.

### 实验结论

虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠治疗活动期UC具有一定可行性, 可提高临床疗效, 改善机体炎症反应及免疫功能, 并可调节结肠黏膜iNOS水平.

### 展望前景

本研究尚存在一定不足: 样本量过少、未比较治疗后不良反应、未观察远期疗效等, 且虎地肠溶胶囊结合二丙酸倍氯米松灌肠改善UC患者炎症反应、免疫功能等具体机制尚需进一步研究论证.

## 4 参考文献

- 1 张国兴, 石荣. 溃疡性结肠炎治疗进展. 现代中西医结合杂志 2019; 28: 2842-2845 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.25.030]
- 2 彭怀英, 李玲霞, 蒋丽华. 益气愈溃汤联合奥硝唑治疗溃疡性结肠炎疗效及对肠道菌群和凝血指标的影响. 中国中医急症 2019; 28: 1197-1200 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.07.018]
- 3 Kordy K, Romeo AC, Lee DJ, Li F, Zabih S, Saavedra M, Cunningham NJ, Tobin N, Aldrovandi GM. Combination Antibiotics Improves Disease Activity and Alters Microbial Communities in Children With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: e60-e63 [PMID: 29762192 DOI: 10.1097/MPG.0000000000002034]
- 4 Kondo S, Araki T, Toiyama Y, Tanaka K, Kawamura M, Okugawa Y, Okita Y, Saigusa S, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Downregulation of trefoil factor-3 expression in the rectum is associated with the development of ulcerative colitis-associated cancer. *Oncol Lett* 2018; 16: 3658-3664 [PMID: 30127975 DOI: 10.3892/ol.2018.9120]
- 5 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见. 中华炎性肠病杂志 2018; 2: 173-190 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.03.005]
- 6 中华中医药脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见. 中华中医药杂志 2010; 25: 891-895
- 7 郭玉宁, 李静, 贾雷, 王麟, 何强. 二丙酸倍氯米松与美沙拉秦灌肠治疗活动性溃疡性结肠炎的疗效比较. 中国医院用药评价与分析 2019; 19: 15-17 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.05.003]

- 8 樊振, 李瑞, 杜晓泉, 袁敏慧. 475例溃疡性结肠炎患者临床特点与中医辨证及用药规律研究. 中医药学报 2019; 47: 77-81 [DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.190019]
- 9 丁洪汇. 芍药汤变方配合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎湿热内蕴型的疗效分析. 中国中医药科技 2019; 26: 744-745
- 10 林崖, 杨维忠, 王秋雁, 杨许威. 虎地肠溶胶囊联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究. 现代药物与临床 2019; 34: 2778-2781 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.045]
- 11 Ito A, Omori T, Hanafusa N, Tsuchiya K, Nakamura S, Tokushige K. Efficacy and safety of granulocyte adsorption apheresis in elderly patients with ulcerative colitis. *J Clin Apher* 2018; 33: 514-520 [PMID: 29687913 DOI: 10.1002/jca.21631]
- 12 Komoto S, Matsuoka K, Kobayashi T, Yokoyama Y, Suzuki Y, Hibi T, Miura S, Hokari R. Safety and efficacy of leukocytapheresis in elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1485-1491 [PMID: 29406567 DOI: 10.1111/jgh.14116]
- 13 汪浩, 张明霞, 蒋俊, 钱雅琴. 虎地肠溶胶囊对宫颈癌放射治疗致急性肠损伤的防护作用. 安徽中医药大学学报 2019; 38: 20-24 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.04.007]
- 14 张伟, 杨银利, 张林, 林俊超, 郝蕾, 吴洁琼, 相祎. 青柏溃结汤灌肠对溃疡性结肠炎大肠湿热证患者结肠黏膜愈合及血清炎症因子水平的影响. 新乡医学院学报 2018; 35: 474-477 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.06.006]
- 15 王琼, 朱晗婷, 吴国荣, 陈文. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的疗效及对凝血和炎症因子水平的影响. 海南医学院学报 2019; 25: 11-14 [DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181206.002]
- 16 李茜, 张蕊, 赵经文, 刘文天. 溃疡性结肠炎白细胞介素6异常表达与基因甲基化的关系. 中华消化杂志 2019; 39: 332-336 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.05.012]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用:  $^aP<0.05$ ,  $^bP<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则  $^cP<0.05$ ,  $^dP<0.01$ ; 第 3 套为  $^eP<0.05$ ,  $^fP<0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如  $P<0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $\text{c}/(\text{mol/L})$ ,  $\text{p/kPa}$ ,  $\text{V/mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



## 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响

俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶蔚, 吕宾

**俞蕾敏, 张娅丽, 叶蔚**, 杭州市中医院消化科 浙江省杭州市 310007

**王延武**, 杭州市中医院针灸科 浙江省杭州市 310007

**吕宾**, 浙江省中医院消化科 浙江省杭州市 310006

俞蕾敏, 中西医结合副主任医师, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病的临床及基础研究。

**基金项目:** 杭州市科技计划引导项目, No. 20181228Y32; 浙江省医药卫生科技计划项目, No. 2019RC250。

**作者贡献分布:** 俞蕾敏与叶蔚负责课题设计; 俞蕾敏、张娅丽及王延武完成研究过程; 俞蕾敏完成数据分析及论文写作; 吕宾负责论文审核。

**通讯作者:** 叶蔚, 博士, 主任医师, 310007, 浙江省杭州市体育场路 453 号, 杭州市中医院消化科. [yewei7752@163.com](mailto:yewei7752@163.com)

**收稿日期:** 2020-03-30

**修回日期:** 2020-06-01

**接受日期:** 2020-06-12

**在线出版日期:** 2020-07-08

### Umbilicus acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides

Lei-Min Yu, Ya-Li Zhang, Yan-Wu Wang, Wei Ye, Bin Lu

**Lei-Min Yu, Ya-Li Zhang, Wei Ye**, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

**Yan-Wu Wang**, Department of Acupuncture, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China

**Bin Lu**, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Supported by:** Science and Technology Guiding Plan of Hangzhou, No. 20181228Y32; Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province, No. 2019RC250.

**Corresponding author:** Wei Ye, PhD, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 453 Stadium Road, Hangzhou 310007, Zhejiang Province, China. [yewei7752@163.com](mailto:yewei7752@163.com)

**Received:** 2020-03-30

**Revised:** 2020-06-01

**Accepted:** 2020-06-12

**Published online:** 2020-07-08

### Abstract BACKGROUND

Irritable bowel syndrome (IBS) is associated with brain-gut axis disorder. Umbilicus acupuncture has the effect of relieving cramps and treating diarrhea. We hypothesized that diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS-D) has a disorderd secretion of brain-gut peptides, and umbilicus acupuncture can improve the symptoms of IBS-D patients by regulating brain-gut peptide secretion.

### AIM

To investigate the efficacy of umbilical acupuncture in patients with IBS-D and its effect on serum brain-gut peptides.

### METHODS

Sixty patients who met the Rome IV diagnostic criteria for IBS-D were randomly divided into two groups in a single-blinded manner: 30 patients who underwent umbilical acupuncture were included in an acupuncture group and 30 patients who were treated with bacillus licheniformis capsules were included in a probiotic group. The course of treatment was 4 weeks. Thirty healthy volunteers served as baseline controls. The changes of clinical symptom scores, SF-36 scale scores, Hamilton Depression Scale (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) scores, serum brain-gut peptides [5-hydroxytryptamine(5-HT), calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), nitric oxide (NO), and

vasoactive intestinal peptide (VIP)] after treatment were recorded. Adverse reactions were also recorded.

## RESULTS

The clinical symptom scores after treatment in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P = 0.000$ ). SF-36 scores of the two groups were significantly higher, while HAMD and HAMA scores were significantly lower than those before treatment ( $P = 0.000$ ). After treatment, the levels of 5-HT, CGRP, SP, NO, and VIP in the two groups decreased significantly ( $P < 0.0001$ ). No adverse reactions occurred in either group.

## CONCLUSION

Umbilical acupuncture can significantly improve the clinical symptoms and mental state of patients with IBS-D via mechanisms that may be related to regulating the secretion of 5-HT, CGRP, SP, NO, and VIP. Its therapeutic effect is equal to that of probiotics.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Irritable bowel syndrome; Diarrhea type; Umbilical acupuncture; Brain-gut peptide

**Citation:** Yu LM, Zhang YL, Wang YW, Ye W, Lu B. Umbilical acupuncture for treatment of diarrhea-type irritable bowel syndrome: Efficacy and impact on brain-gut peptides. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 538-543  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/538.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.538>

## 摘要

### 背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发生与脑-肠轴失调相关。脐针具有缓解痉挛, 治疗腹泻的作用。我们假设: 腹泻型肠易激综合征(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)存在脑肠肽分泌紊乱, 脐针通过调控脑肠肽分泌改善IBS患者症状。

### 目的

探讨脐针治疗IBS-D患者的临床疗效及其对血清脑肠肽的影响。

### 方法

60例患者符合罗马IV制定的IBS-D的诊断标准, 单盲随机分为2组: 脐针组 30例, 予脐针; 益生菌组 30例, 予地衣芽孢杆菌胶囊治疗, 疗程均4周。同时征集30名健康志愿者作基线检测对照。观察2组患者治疗前后的临床症状评分, SF-36量表评分, 汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)评分, 血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 降钙素基因

相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), P物质(substance P, SP), 一氧化氮(nitric oxide, NO), 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量的变化。试验过程中无一例出现不良反应。

## 结果

治疗后脐针组及益生菌组的临床症状评分明显低于治疗前( $P = 0.000$ ); 治疗后脐针组及益生菌组 SF-36量表评分明显高于治疗前( $P = 0.000$ ), HAMD 及 HAMA评分明显低于治疗前( $P = 0.000$ ); 治疗后脐针组及益生菌组患者血清5-HT, CGRP, SP, NO, VIP含量显著下降( $P < 0.0001$ )。

## 结论

脐针能有效改善IBS-D患者的临床症状及心理精神状态, 提高生活质量, 其作用机制可能通过降低5-HT, CGRP, SP, NO, VIP水平, 调节脑肠肽分泌相关。其治疗效果与益生菌制剂相当。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肠易激综合征; 腹泻型; 脐针; 脑肠肽

**核心提要:** 本文探讨脐针治疗腹泻型肠易激综合征患者的临床疗效及其对血清脑肠肽的影响。试验结果发现脐针能有效改善患者临床症状及心理精神状态, 提高生活质量, 其作用机制可能与调节脑肠肽(血清5-羟色胺, 降钙素基因相关肽, P物质, 一氧化氮, 血管活性肠肽)分泌相关。

**文献来源:** 俞蕾敏, 张娅丽, 王延武, 叶蔚, 吕宾. 脐针治疗腹泻型肠易激综合征疗效及对脑肠肽的影响. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 538-543

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/538.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.538>

## 0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是最常见的功能性胃肠道疾病之一。其发病机制复杂, 与遗传, 内脏高敏感, 胃肠蠕动功能, 脑-肠轴失调, 肠道低度炎症, 神经肽和激素等有关<sup>[1-4]</sup>。全球人口的发病率高达10%-20%, 女性发病率是男性的2倍<sup>[5]</sup>, 亚洲国家的发病率为6.5%-10.1%<sup>[6]</sup>。临床上以腹泻型IBS (diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)患者最为常见, 该疾病严重影响患者的工作和生活, 且西医治疗手段有限, 治疗效果差, 病情易反复。脐针是属于微针系统的一种针刺新疗法, 脐为该疗法的独门穴, 是人体中最大的全息元。在中医最早的经典著作《黄帝内经》中, 就有肚脐和脏腑经络联系的论述。2019/05-2019/12, 我们采用脐针疗法治疗IBS-D患者, 并与西药(地衣芽孢杆菌胶

囊)对照, 疗效满意, 现报道如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 2019/05-2019/12, 在我院消化内科门诊按罗马IV标准<sup>[7]</sup>选择病例。共60例患者入组, 采用随机数字表法分为2组(脐针组, 益生菌组), 每组30例。入组者无一例出现不良反应, 均未发生脱落和剔除病例。同时征集30名健康志愿者作基线检测对照。本研究符合杭州市中医院临床研究伦理委员会所制定的伦理学标准(伦理研究批件号: 2019KY011), 获得研究对象的知情同意。

1.1.2 纳入标准: (1)符合腹泻型IBS罗马IV诊断标准, 入组时处于症状发作期; (2)年龄20-40岁; (3)无器质性疾病和生化异常的证据, 如甲状腺功能, 血沉, 肿瘤标志物, 粪便常规, 腹部B超, 内镜等相关检查均无异常发现; (4)与医生沟通良好, 签署知情同意书者。

1.1.3 排除标准: (1)不符合纳入标准者; (2)妊娠或哺乳期妇女; (3)因器质性疾病出现腹痛腹泻者; (4)有腹部手术者; (5)存在严重精神疾病及心、脑、肝、肾等系统并发症的患者; (6)不同意参加调查者; (7)脐部或脐周有湿疹、炎症、溃疡或较大瘢痕组织者。终止条件: (1)无法坚持治疗的受试者; (2)研究对象未能实施治疗方案; (3)严重不良事件发生; (4)在治疗过程中病情恶化。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗: 脐针组: 针刺艮, 巽, 坤, 乾位。针具为一次性1寸毫针, 进针部位采0.5%碘伏消毒, 以脐蕊为中心, 向相应的脐壁横刺, 进针深度0.5-1寸留针30 min。每天一次, 针刺5 d停2 d为1个疗程。药物组: 地衣芽孢杆菌胶囊2粒(整肠生, 东北制药集团公司沈阳第一制药厂), po, 每日3次。2组疗程均为4 wk, 用药前2 wk停用其他药物, 治疗结束后观察疗效。

1.2.2 观察指标: 临床症状评分: 对2组患者治疗前后临床症状进行评分: (1)腹痛程度: 采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分方法评定。VAS长10 cm, 从一端“无痛”到另一端“难以忍受的疼痛”对应于0-10的评分; (2)腹痛频率: 根据腹痛发作的次数量化为4个等级: 0 = 1 wk中未发生腹痛; 1 = 腹痛1-3次/wk; 2 = 腹痛4-7次/wk; 3 = 腹痛≥8 次/wk; (3)粪便性状: 采用Bristol评分<sup>[7]</sup>, 1-7型分别对应1-7分; (4)排便频率: 分为6级: >3 次/d, 3 次/d, 2 次/d, 1次/d, 3次/wk和≤2次/wk。精神和心理评估: 采用SF-36量表, HAMD量表17项, HAMA量表14项进行评分, 分别于治疗前及治疗结束后进行评定。脑肠肽指标: 分别于治疗前, 后清晨空腹采集患者静脉血8-10 mL, 3000 r/min离心15 min, 提取血清置-80 °C冰箱保存待测。采用ELISA法测定患者血清5-

羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP), P物质(substance P, SP), 一氧化氮(nitric oxide, NO), 血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)含量, 试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供, 操作严格按试剂盒说明进行。

统计学处理 采用 SPSS 22.0及GraphPad Prism 6.0统计学软件进行统计学分析。对正态分布的计量资料进行 $t$ 检验, 非正态分布变量及计数资料进行Wilcoxon检验或卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本资料 各组人群基本资料中年龄和性别方面, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。结果见表1。

2.2 临床症状评分 治疗前脐针组与益生菌组Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后脐针组和益生菌组Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分均较治疗前下降, 差异具有统计学意义( $P = 0.000$ ); 治疗后脐针组与益生菌组比较, Bristol评分, 排便频率评分, VAS评分, 腹痛频率评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表2。

2.3 精神和心理评估 治疗前脐针组与益生菌组SF-36量表评分, HAMA及HAMD量表评分比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性; 治疗后脐针组和益生菌组较治疗前, SF-36评分上升, HAMA及HAMD评分下降, 差异具有统计学意义( $P = 0.000$ ); 治疗后脐针组与益生菌组比较, SF-36评分, HAMA及HAMD评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表3。

2.4 血清脑肠肽测定 治疗前脐针组及益生菌组分别与正常志愿者组比较, 血清5-HT, CGRP, NO, SP, VIP浓度升高, 差异具有统计学意义( $P<0.0001$ ); 治疗前脐针组与益生菌组比较, 血清脑肠肽差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 经治疗后, 脐针组和益生菌组血清5-HT, CGRP, NO, SP, VIP浓度均较治疗前下降, 差异具有统计学意义( $P<0.0001$ ); 治疗后脐针组与益生菌组比较, 血清CGRP, NO, SP差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 益生菌组5-HT及VIP下降稍明显, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

肠易激综合征发病机制复杂, 心理社会因素被认为是引起IBS的原因之一, 在精神病患者中发生率较高<sup>[8]</sup>。脑-肠轴成为近年来的研究热点<sup>[9]</sup>。脑-肠轴的活动需脑肠肽参与。脑肠肽在胃肠和神经系统双重分布, 在外周和中枢广泛地调节着胃肠道活动。研究证实, 脑肠肽分泌异常与IBS发病密切相关, 可导致内脏高敏感和肠道运动功



表 1 三组年龄及性别组成

组别	n (入选)	n (结束)	性别(男/女)	年龄(岁, mean ± SD)
正常组	30	30	10/20	28.67 ± 1.12
脐针组	30	30	12/18	30.97 ± 0.98
益生菌组	30	30	11/19	30.07 ± 1.11

表 2 正常志愿者组及2组患者治疗前后临床症状评分[中位数(25%, 75%)]

组别	n	观测时点	Bristol 评分	排便频率	VAS评分	腹痛频率
正常组	30		4.00 (4.00, 5.00)	3.00 (3.00, 3.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
脐针组	30	治疗前	6.00 (6.00, 7.00)	5.00 (5.00, 6.00)	3.00 (2.00, 5.00)	1.00 (1.00, 2.00)
		治疗后	4.00 (4.00, 5.00) <sup>a</sup>	3.00 (3.00, 4.00) <sup>a</sup>	1.00 (0.00, 1.00) <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 1.00) <sup>a</sup>
益生菌组	30	治疗前	7.00 (6.00, 7.00)	5.00 (5.00, 6.00)	3.00 (2.00, 4.00)	1.00 (1.00, 2.00)
		治疗后	4.00 (4.00, 5.00) <sup>a</sup>	3.00 (3.40, 4.00) <sup>a</sup>	1.00 (0.00, 1.00) <sup>a</sup>	0.00 (0.00, 1.00) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P = 0.000. 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较. VAS评分: 视觉模拟量表评分.

表 3 正常志愿者组及2组患者治疗前后SF-36, 汉密尔顿抑郁量表, 汉密尔顿焦虑量表评分[中位数(25%, 75%)]

组别	n	观测时点	SF-36	HAMA	HAMD
正常组	30		79.00 (72.15, 89.00)	1.50 (1.00, 6.25)	2.00 (1.00, 4.00)
脐针组	30	治疗前	60.00 (54.00, 70.25)	11.00 (7.00, 15.00)	11.50 (7.75, 14.00)
		治疗后	80.00 (74.00, 85.25) <sup>a</sup>	4.00 (3.00, 5.25) <sup>a</sup>	4.00 (3.00, 6.00) <sup>a</sup>
益生菌组	30	治疗前	58.50 (53.75, 66.25)	9.50 (6.00, 13.00)	10.00 (7.00, 13.00)
		治疗后	75.00 (72.75, 79.00) <sup>a</sup>	4.00 (2.00, 5.00) <sup>a</sup>	4.00 (2.75, 6.00) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P = 0.000. 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较. HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表.

表 4 正常志愿者组及2组患者治疗前后脑肠肽指标(n = 30, mean ± SD)

组别	观测时点	5-HT (ng/mL)	CGRP (pg/mL)	NO (μmol/L)	SP (pg/mL)	VIP (pg/mL)
正常组		64.68 ± 5.09	41.49 ± 1.05	47.17 ± 1.33	85.60 ± 4.33	61.60 ± 3.97
脐针组	治疗前	240.7 ± 17.74 <sup>a</sup>	60.13 ± 1.59 <sup>a</sup>	61.58 ± 1.81 <sup>a</sup>	135.4 ± 3.40 <sup>a</sup>	119.9 ± 3.29 <sup>a</sup>
	治疗后	106.4 ± 6.46 <sup>b</sup>	42.97 ± 1.31 <sup>b</sup>	50.13 ± 1.41 <sup>b</sup>	89.37 ± 2.83 <sup>b</sup>	86.67 ± 3.28 <sup>b</sup>
益生菌组	治疗前	176.7 ± 17.15 <sup>a</sup>	55.66 ± 1.87 <sup>a</sup>	57.42 ± 1.54 <sup>a</sup>	122.1 ± 5.51 <sup>a</sup>	108.9 ± 5.26 <sup>a</sup>
	治疗后	80.42 ± 5.41 <sup>bc</sup>	44.98 ± 0.93 <sup>b</sup>	48.66 ± 1.13 <sup>b</sup>	87.45 ± 3.50 <sup>b</sup>	75.71 ± 3.85 <sup>bc</sup>

<sup>a</sup>P<0.0001, 与正常组比较, 脐针组, 益生菌组; <sup>b</sup>P<0.0001, 脐针组及益生菌组分别与各自治疗前比较; <sup>c</sup>P<0.05, 治疗后脐针组与益生菌组比较. 5-HT: 5-羟色胺; CGRP: 降钙素基因相关肽; NO: 一氧化氮; SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽.

能紊乱, 进而出现腹泻腹胀腹痛等临床表现<sup>[10]</sup>. 参与肠道调节功能的脑肠肽主要包括5-HT, CGRP, NO, SP, VIP等. 5-HT功能障碍在IBS疾病中具有重要作用<sup>[11]</sup>. 李兆申等<sup>[12]</sup>发现IBS患者结肠粘膜VIP, CGRP, SP含量显著高于正常对照组, 提示其参与了IBS的病理生理过程. 研究亦发现IBS患者存在血清及结肠粘膜NO异常<sup>[13,14]</sup>. 本研究结果表明: IBS患者血清5-HT, VIP, CGRP, SP, NO较正常

志愿者组明显升高, 与既往研究结果一致, 提示脑肠肽参与了IBS-D的病理生理过程.

针灸, 作为一个古老的治疗方法用于治疗胃肠功能性疾病已有几个世纪的历史. 其可以通过调节各种内源性神经递质而平衡脑-肠轴. 占道伟等<sup>[15]</sup>发现针刺太冲, 足三里及三阴交等穴可显著降低IBS患者血清5-HT水平, 改善内脏高敏感及肠道动力紊乱, 调节脑肠互动状

态失衡, 疗效优于药物治疗. 王艳杰等<sup>[16]</sup>予眼针针刺下焦区, 大肠区, 肝区, 脾区, 发现可降低IBS模型大鼠结肠及血清中SP和VIP含量. 针刺上巨虚穴可降低IBS大鼠血清NO及NOS水平<sup>[17]</sup>; 即刻电针天枢穴能调节机体血浆中CGRP的平衡失调<sup>[18]</sup>. 但传统针灸治疗肠易激综合征, 存在选穴差异大, 针刺手法多样, 不易掌握的缺点, 进而导致针刺疗效不一, 且部分患者对传统的定位针刺手法存在一定恐惧, 阻碍了该疗法的推广. 而脐针是近年来兴起的一种针刺疗法. 清代外治宗师吴师机的《理瀹骈文》, 认为脐疗是治疗中焦之病的第一捷法, 全身疾病皆可用之. 脐即“神阙”: “神”指人之元神, 心主神志; “阙”为中门. 故“神阙”即心之神气通行的门户. 因而与神经精神系统密切相关. 郭芸倩等<sup>[19]</sup>发现脐针可以治疗郁证. 脐又称“谷”, 指脐与消化系统及下焦各脏器相关. 脐针方位分乾, 兑, 离, 震, 巽, 坎, 艮, 坤八个方位. “四正调全身, 四隅治消化”, 故针刺“艮, 巽, 坤, 乾”可用于治疗腹泻<sup>[20]</sup>. 现代研究表示<sup>[21]</sup>: 在脐部施行针刺可达到缓解痉挛, 消炎止痛, 调节植物神经功能, 调节内分泌的作用. 地衣芽孢杆菌为单一菌种产品, 以活菌进入肠道, 具有调节肠道菌群作用, 临床疗效较好, 有助于后续开展IBS基础研究, 故予以选用作为有效性的对照组. 在本实验中, 经脐针治疗后, 患者腹痛腹泻症状改善, 心理精神状态好转, 血清5-HT, VIP, CGRP, SP, NO显著下降. 提示脐针治疗有效. 在改善症状及心理精神状态方面, 及调控血清CGRP, NO, SP取得了与益生菌组相等的治疗效果. 脐针组患者血清5-HT及VIP较治疗前下降, 但下降水平与益生菌组差异具有统计学意义, 考虑脐针与益生菌制剂在调控脑肠肽机制上可能存在不同, 需进一步研究明确.

综上所述, 脐针治疗IBS-D具有显著治疗效果, 总体治疗效果与益生菌制剂相当. 脐针治疗操作简便, 仅一个神阙穴而已, 易于学习掌握, 且经济实惠, 副作用小, 疼痛刺激小, 易于被患者接受, 故有利于在基层及社区医疗卫生单位广泛推行. 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择. 但因本研究周期较短, 样本量较小, 今后需进行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来进一步研究. 且对于脐针降低5-HT, CGRP, SP, NO, VIP水平的具体分子机制及主要降低哪种因子将在今后开展动物实验及细胞实验明确.

## 文章亮点

### 实验背景

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)发病率高,

发病机制复杂, 脑-肠轴失调是近年研究热点. 调控脑肠肽的释放平衡, 成为治疗IBS疾病的靶点.

### 实验动机

西医治疗手段有限, 治疗效果差, 病情易反复. 在中医宝库中寻找治疗IBS的有效手段并阐明其治疗机制, 将为腹泻型肠易激综合征(diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)的临床诊治提供崭新思路及科学依据.

### 实验目标

明确脐针治疗IBS-D的临床疗效与机制, 便于今后在基层及社区医疗卫生单位广泛推行.

### 实验方法

采用随机数字表法将IBS-D患者纳入临床实验, 观察患者治疗前后的临床症状变化, 并采用ELISA法检测患者血清脑肠肽含量变化. 将基础研究的检测手段融入临床实验, 将临床研究与基础研究相结合, 具有先进性.

### 实验结果

本篇论文研究达到实验目标. 治疗后脐针组临床症状评分明显低于治疗前; 治疗后脐针组SF-36量表评分明显高于治疗前, 汉密尔顿抑郁量表及汉密尔顿焦虑量表评分明显低于治疗前; 治疗后脐针组患者血清脑肠肽含量显著下降. 故脐针治疗IBS-D具有显著疗效.

### 实验结论

脐针能有效提高IBS-D患者生活质量, 改善临床症状及心理精神状态, 其治疗机制可能与调节脑肠肽分泌相关. 对于存在药物禁忌症的患者或不愿意接受药物治疗的患者而言, 无疑是一种较佳选择.

### 展望前景

本研究部分结果局限于临床样本数量. 今后需进行多中心, 大样本, 长期随访的临床试验来进一步研究. 且对于脐针降低脑肠肽的具体分子机制将在今后开展基础实验明确.

## 4 参考文献

- 1 Moser G, Fournier C, Peter J. Intestinal microbiome-gut-brain axis and irritable bowel syndrome. *Wien Med Wochenschr* 2018; 168: 62-66 [PMID: 28887729 DOI: 10.1007/s10354-017-0592-0]
- 2 Sundin J, Öhman L, Simrén M. Understanding the Gut Microbiota in Inflammatory and Functional Gastrointestinal Diseases. *Psychosom Med* 2017; 79: 857-867 [PMID: 28422780 DOI: 10.1097/PSY.0000000000000470]
- 3 Oświećimska J, Szymłak A, Roczniak W, Girczyś-Poledniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17-30

- [PMID: 28135659 DOI: 10.1016/j.advms.2016.11.001]
- 4 Stern EK, Brenner DM. Gut Microbiota-Based Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: e134 [PMID: 29446765 DOI: 10.1038/ctg.2018.2]
  - 5 Plavšić I, Hauser G, Tkalčić M, Pletikosić S, Salkić N. Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: Role of Potential Biomarkers. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 490183 [PMID: 26170833 DOI: 10.1155/2015/490183]
  - 6 Vaiopoulou A, Karamanolis G, Psaltopoulou T, Karatzias G, Gazouli M. Molecular basis of the irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 376-383 [PMID: 24574707 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.376]
  - 7 Ghoshal UC. Pros and Cons While Looking Through an Asian Window on the Rome IV Criteria for Irritable Bowel Syndrome: Pros. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 334-340 [PMID: 28672432 DOI: 10.5056/jnm17020]
  - 8 Koh SJ, Kim M, Oh DY, Kim BG, Lee KL, Kim JW. Psychosocial stress in nurses with shift work schedule is associated with functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 516-522 [PMID: 25230903 DOI: 10.5056/jnm14034]
  - 9 Moloney RD, Johnson AC, O'Mahony SM, Dinan TG, Greenwood-Van Meerveld B, Cryan JF. Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22: 102-117 [PMID: 26662472 DOI: 10.1111/cns.12490]
  - 10 史瑞瑞, 王晶. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展. *世界科学技术-中医药现代化* 2013; 15: 1747-1750 [DOI: 10.11842/wst.2013.08.013]
  - 11 Jin DC, Cao HL, Xu MQ, Wang SN, Wang YM, Yan F, Wang BM. Regulation of the serotonin transporter in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8137-8148 [PMID: 27688655 DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8137]
  - 12 李兆申, 董文珠, 邹多武, 满晓华, 邹晓平, 尹宁, 朱爱勇. 肠易激综合征肠黏膜 SP、VIP、CGRP变化的研究. *第二军医大学学报* 2003; 24: 147-151 [DOI: 10.3321/j.issn:0258-879X.2003.02.009]
  - 13 穆标, 王邦茂, 刘之武, 黄乃霞, 刘文天. 一氧化氮能神经调节异常在腹泻型肠易激综合征患者中的作用. *中华消化杂志* 2002; 22: 88-91 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2002.02.007]
  - 14 张英剑, 王萍, 金建军, 赖建臣, 张世同. 肠易激综合征患者胃运动功能与胃肠激素和心理因素的关系. *临床内科杂志* 2007; 24: 54-56 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2007.01.018]
  - 15 占道伟, 孙建华, 罗开涛, 徐陆周, 周俊灵, 裴丽霞, 陈璐, 吴晓亮, 张佳玮. 针刺治疗腹泻型肠易激综合征及其对患者血清5-羟色胺的影响. *中国针灸* 2014; 34: 135-138
  - 16 王艳杰, 王德山, 关洪全, 王健, 柴纪严, 赵金茹, 韩晓伟. 眼针对肠易激综合征大鼠血清和结肠组织中 P 物质及血管活性肠肽含量的影响. *针刺研究* 2010; 35: 8-11, 26
  - 17 王威, 吕恩基, 张燕, 赵金茹. 针刺上巨虚穴对肠易激综合征大鼠血清一氧化氮含量和一氧化氮合酶活性的影响. *河北中医* 2011; 33: 914-915 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2011.06.066]
  - 18 陈磊, 杨帅, 杨磊, 杨佳敏, 沈小雨, 孙洁, 任晓暄, 朱文莲, 张露芬. 即刻电针介入对IBS模型大鼠血浆ET, CGRP水平及结肠ETR-A, CGRP mRNA表达的影响. *现代生物医学进展* 2013; 13: 6634-6637, 6736
  - 19 郭芸倩, 张永光. 脐针配合针刺治疗躯体化障碍临床观察. *针灸临床杂志* 2014; 30: 42-45 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2014.06.014]
  - 20 齐永. 脐针入门. 北京: 人民卫生出版社(第1版) 2015: 181
  - 21 杨苑, 张宁, 段渠. 脐针疗法的临床应用与研究进展. *云南中医中药杂志* 2018; 39: 88-90 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2018.01.042]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 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.



# 长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展

李芳, 陈子豪, 檀碧波, 李勇

李芳, 河北医科大学第四医院病理科 河北省石家庄市 050011

陈子豪, 檀碧波, 李勇, 河北医科大学第四医院外三科 河北省石家庄市 050011

李芳, 主治医师, 主要从事胃癌病理的诊断及基础研究工作.

**作者贡献分布:** 李芳负责此文章整理撰写; 陈子豪负责收集及筛查文献; 本论文梳理及分布由檀碧波指导; 文章由李勇设计、指导.

**通讯作者:** 李勇, 博士, 教授, 主任医师, 050011, 河北省石家庄市健康路12号, 河北医科大学第四医院外三科. [li\\_yong\\_hbth@126.com](mailto:li_yong_hbth@126.com)

收稿日期: 2020-03-27

修回日期: 2020-05-07

接受日期: 2020-06-09

在线出版日期: 2020-07-08

## Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer

Fang Li, Zi-Hao Chen, Bi-Bo Tan, Yong Li

Fang Li, Department of Pathology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Zi-Hao Chen, Bi-Bo Tan, Yong Li, Third Department of Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

**Corresponding author:** Yong Li, PhD, Professor, Chief physician, Department of Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, No. 12, Jiankang Road, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. [li\\_yong\\_hbth@126.com](mailto:li_yong_hbth@126.com)

Received: 2020-03-27

Revised: 2020-05-07

Accepted: 2020-06-09

Published online: 2020-07-08

## Abstract

In recent years, more and more attention has been paid to the relationship between long non-coding RNAs (lncRNAs) and tumor. Abnormal expression of lncRNAs plays an oncogenic or tumor-suppressing role in gastric cancer (GC) by participating in the biological behaviors of GC cells, such as proliferation, invasion, and migration. By summarizing the relevant literature, this paper discusses the research status, detection technology, and mechanism of action of lncRNAs in GC, as well as their potential as markers for occurrence, progression, prognosis, and drug resistance of GC. It is expected that lncRNAs can play an important role in early detection, early treatment, and effective improvement of chemotherapy resistance of GC to achieve personalized precise treatment of this malignancy.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Long non-coding RNAs; Gastric cancer; Progression; Prognosis; Drug resistance

**Citation:** Li F, Chen ZH, Tan BB, Li Y. Long non-coding RNAs as potential markers for occurrence, progression, and prognosis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 544-552  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/544.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i13.544>

## 摘要

近年来, 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与肿瘤的关系受到越来越多的关注, lncRNA 的异常表达通过参与胃癌 (gastric cancer, GC) 细胞增殖、侵袭、迁移等生物学行为, 在GC发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用. 本文通过总结相关文献, 对

lncRNA的研究现状、检测技术、在GC发生、进展、预后及耐药相关潜在标志物的作用机制进行分析,以期lncRNA能作为GC靶基因在早期发现、早期治疗、有效改善化疗耐药中发挥重要作用,提高患者生存质量,达到GC临床个体化精准治疗。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 长链非编码RNA; 胃癌; 进展; 预后; 耐药性

**核心提要:** 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在胃癌(gastric cancer, GC)发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用,因此探讨lncRNA在GC发生、进展、预后及耐药相关潜在标志物的作用机制,以期lncRNA能作为GC靶基因在诊断及有效改善化疗耐药中发挥重要作用。

**文献来源:** 李芳, 陈子豪, 檀碧波, 李勇. 长非编码RNA作为胃癌发生、进展及预后相关潜在标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(13): 544-552

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/544.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.544>

## 0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)在全球最常见的癌症类型中位列第四,死亡率位列第三<sup>[1]</sup>. 全世界每年约有700000例新确诊GC患者<sup>[2]</sup>,严重影响着人类健康. 许多GC患者诊断时即为晚期,尽管在该病的诊断和治疗方面取得了许多进展,如手术方式的改进、辅助放疗及术前新辅助化疗的进行,增加了可切除性GC的机会<sup>[3]</sup>,但GC的预后仍然很差,5年生存率偏低<sup>[4]</sup>. 因此,寻找能够准确预测或反映胃癌个体癌症风险、判断不良预后的新型生物标志物对患者实施个体化精准诊治策略具有重要意义. 以往认为肿瘤是由蛋白质编码基因发生突变引起的,近年来发现,长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)能够在表观遗传学水平如染色体重塑、转录及转录后调控水平调控基因的表达,转录后可导致基因沉默或激活,参与多种肿瘤的发生发展,可通过调控血管生成相关因子的表达、内皮细胞的增殖、迁移,最终影响血管生成<sup>[5-8]</sup>(表1). lncRNA因其在人类疾病中的作用而受到越来越多的关注, lncRNA的异常表达也与GC密切相关,通过参与GC细胞增殖、侵袭、迁移等生物学行为,影响GC进展及预后. 传统的化疗由于肿瘤细胞的多药耐药而疗效有限,肿瘤细胞的耐药机制尚不清楚. 因此胃癌相关lncRNA可作为GC早期诊断、预测预后、探讨耐药机制的潜在生物标志物。

## 1 lncRNA简介

真核生物基因组可能转录几种类型的RNA,包括蛋白编码mRNA、短和长非编码RNA. 从这些RNA中,发现人类细胞中的非编码RNA比编码RNA多. 根据DNA基因组中,76%的人类基因组DNA转录成RNA,仅有2%的基因组DNA被翻译成蛋白,证明存在大量的非编码RNA. 近年来,对小分子RNA (micro RNA, miRNA)、小干扰RNA (small interference RNA, siRNA)、核仁小RNAs等短链非编码RNA的研究较多. 与此同时, lncRNA正受到越来越多的关注, lncRNA不仅被认为是基因组的副产品,而且具有丰富的防御细胞功能,许多功能与人类疾病有关<sup>[9]</sup>.

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的的非编码RNA. 大多数lncRNA是由RNA聚合酶II合成的. 根据lncRNA在基因组上为主将其分为5类: (1)反义型; (2)增强子型; (3)基因内型; (4)基因间型; (5)双向型. lncRNA在染色质、DNA、转录和转录后水平调控基因表达,影响mRNA的转录、剪切、翻译、输出、输入和稳定性,从而影响各种疾病的发生和预后. 调控机制可能包括干扰编码基因的翻译,抑制聚合酶II的活性,促进转录后修饰,与功能蛋白结合,或作为小分子RNA的前体物质与染色体结合,调控信号通路<sup>[10]</sup>. 与短链非编码RNA相比, lncRNA的机制功能多样化,增加了该基因家族的复杂性,而短链非编码RNA多被认为是基因调控的结果<sup>[8]</sup>(图1). 目前可能是由于lncRNA的低表达水平和组织特异性,对其功能缺乏深入了解. 通过像DNA百科全书、哺乳动物基因组的功能注释、基因型-组织表达和GENCODE这样的基因组计划,已经预测出了超过60000个lncRNA,一些已经被证实与某些疾病密切相关. lncRNA通过与转录起始位点的相互作用、作为转录协同激活因子或作为蛋白质支架,已被证明具有转录因子招募者的功能. lncRNA可能作为分子诱饵捕获转录因子,从而限制转录因子与DNA结合位点的结合. 除了转录调控外, lncRNA还通过调控mRNA剪接、抑制转译、充当miRNA海绵或竞争miRNA在mRNA上的结合位点,从而在mRNA的加工、成熟和稳定性方面发挥作用<sup>[11]</sup>. 一些lncRNA也可以编码小肽,表明这些lncRNA可以作为一个双功能转录本,即作为lncRNA或蛋白模板<sup>[12]</sup>. 近年来,越来越多的lncRNA被发现在致癌过程中发挥重要作用<sup>[13,14]</sup>.

## 2 lncRNA检测技术简述

**2.1 lncRNA检测现状** lncRNA与DNA、RNA和蛋白质相互作用,发挥功能,使其复杂性提高到一个新的水平.

表 1 长链非编码RNA具有代表性的表观遗传调控功能

LncRNA	功能	引用文献
Airn	父体特异性沉默	Aris等 <sup>[61]</sup>
CCAT1-L	影响 <i>myc</i> 基因的表达	Sun等 <sup>[62]</sup>
CCAT1-S	影响 <i>myc</i> 基因的表达	Xiang等 <sup>[63]</sup>
CDKN2B-HS1	抑制癌基因CDKN2A/CDKN2B的表达	Yap等 <sup>[64]</sup>
GAS5	抑制miR-21的表达	Duan等 <sup>[65]</sup>
GCInc1	招募WDR5和KAT2A进行特定的组蛋白修饰	Gu等 <sup>[66]</sup>
H19	母体表达, 出生后的大部分组织中表达迅速下调	Yoshimura等 <sup>[67]</sup> ; Shen等 <sup>[68]</sup>
HOTAIR	形成多个组蛋白修饰复合物, 参与组蛋白修饰反应	Tsai等 <sup>[69]</sup> ; Somarowthu等 <sup>[70]</sup>
Linc-P21	在P53通路中发挥重要作用, P53激活细胞凋亡	Huarte等 <sup>[71]</sup>
MALAT1	高表达于乳腺、结肠和前列腺中高表达; 与许多疾病相关	Li等 <sup>[72]</sup> ; Anko等 <sup>[73]</sup>
MIAT	调节微血管功能障碍	Yan等 <sup>[74]</sup>
MEG3	抑制癌症发生	Zhang等 <sup>[75]</sup>
Rsx	调节X染色体沉默	Plath等 <sup>[76]</sup>
SPA1	激素受体共同-激活剂	Novikova等 <sup>[77]</sup>
XIST	调节X染色体沉默	Duszczuk等 <sup>[78]</sup> ; Wutz等 <sup>[79]</sup> ; Hasegawa等 <sup>[80]</sup>

LncRNA: 长链非编码RNA.

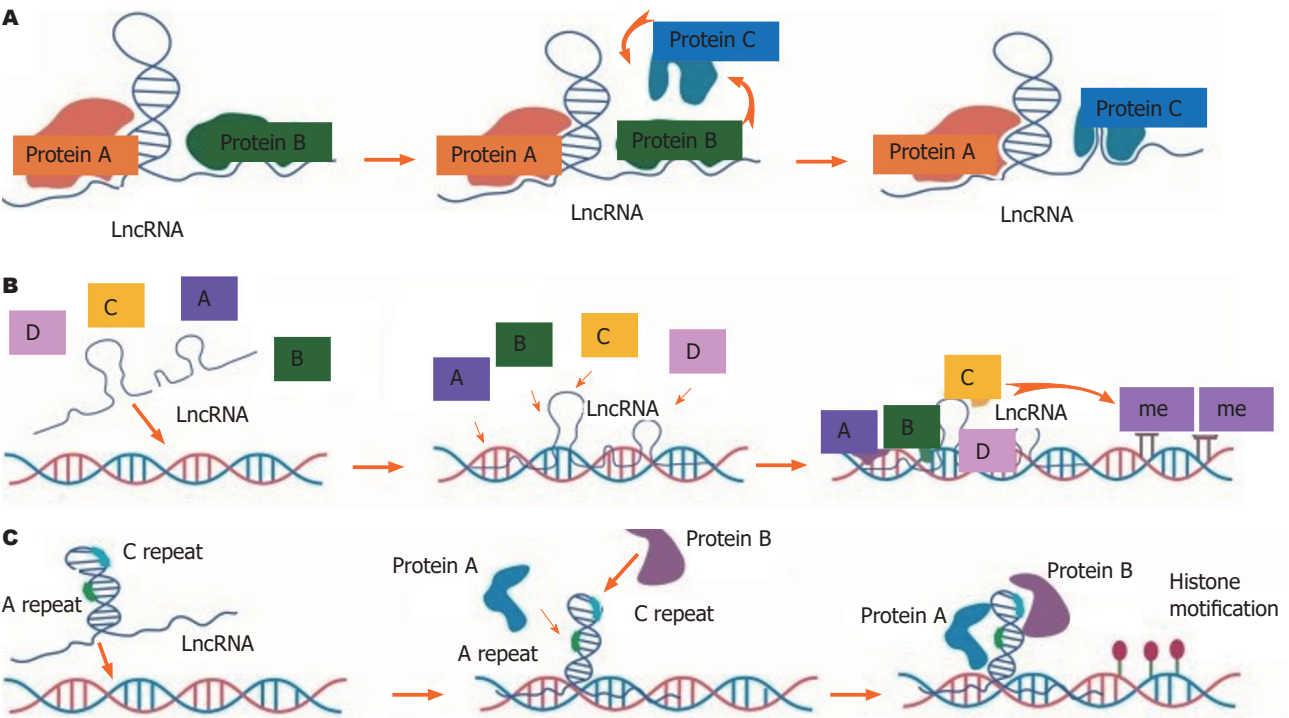


图 1 长链非编码RNA结构介导的表观遗传调控模型. A: 长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)与不同配体蛋白相互作用的变构效应; B: LncRNA作为分子支架招募多种调控蛋白并为之结合; C: LncRNA通过功能区域重复元件介导组蛋白修饰. LncRNA: 长链非编码RNA.

传统的mRNA功能研究方法在lncRNA研究中效率低下, 由于lncRNA在表达上有特异性高峰的特征, 拷贝数也很低, 这些特征使检测变得极为困难. 虽然某些lncRNA组织特异性的出现有助于生物标志物的发展, 但一些情况下若出现在细胞核内, 再利用RNA干扰进行功能研

究时可能会造成困难. 因此, 研究lncRNA的方法应该是高效的, 具有更高的靶向性和分辨率, 在分子水平上具有高度的可操作性.

对lncRNA的研究主要手段是对细胞或组织提取的RNA进行定量和定性分析, 常用方法有PCR、芯片



技术、测序技术、Northern blot等<sup>[15]</sup>. 传统RNA原位杂交选择放射性标记、荧光标记、生物素标记的RNA探针, 检测特异性及灵敏性较差. 针对RNA长度超过300碱基的lncRNA可采用RNAscope技术, 它是基于独特的探针设计和信号放大的原位杂交方法, 显著提高了检测的特异性和灵敏度, 已经被广泛用于lncRNA的研究.

**2.2 lncRNA检测方法的选择** (1)采用lncRNA芯片、RNA-seq测序等方法进行lncRNA表达谱筛选分析. RNA-seq测序对于低丰度lncRNA无法进行准确定量, 芯片比RNA-seq更适合低丰度lncRNA表达谱的检测; (2)通过生物信息学的方法筛选出具有表达差异的lncRNA, 预测lncRNA靶基因; (3)通过构建lncRNA过表达载体进行过表达功能试验的验证; (4)通过siRNA、shRNA等方法沉默lncRNA, 敲低lncRNA表达后检测其对相关疾病信号通路相关基因表达的影响和对细胞增殖、侵袭、凋亡、转移的影响; (5)通过RNA pull-down、RNA免疫沉淀、ChIRP-seq等技术检测与lncRNA结合的DNA、RNA及蛋白质; (6)通过构建动物移植瘤模型实验, 导入lncRNA表达质粒或siRNA后, 通过PCR、免疫组织化学、Western blot等方法检测相关指标的变化, 从而揭示lncRNA在疾病发生及进展中的作用机制.

### 3 lncRNA与GC

**3.1 lncRNA与GC发生相关潜在标志物** 大量研究表明, lncRNA在肿瘤发生和肿瘤进展中起着关键作用. 特别是lncRNA表达异常可能伴随DNA损伤、免疫逃逸以及癌细胞的细胞代谢紊乱. lncRNA还与上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)以及对细胞干性的调控密切相关. lncRNA目前在GC中研究尚少, 研究显示其异常表达与GC的发生、发展、侵袭、转移及预后等相关, 有可能作为GC诊断和预后的潜在标志物, 成为新的治疗靶点. Cao等<sup>[16]</sup>利用生物信息学方法检测显示, 有88种lncRNA在GC组织中存在异常表达. lncRNA的异常表达与GC的发生发展密切相关, 通过多种分子机制实现. 某些lncRNA可以与DNA、RNA和蛋白质相互作用, 参与GC的发生和发展, 如MALAT1、GHET1和TINCR等可通过碱基互补配对与mRNA结合或与RNA结合蛋白形成复合物, 介导mRNA的稳定性和拼接. 还有些lncRNA, 如ANRIL、GACAT3、H19、MEG3和TUSC7通过与miRNAs结合发挥生物学作用. ANRIL、H19、HOTAIR、MALAT1和PVT1, 可以通过招募组蛋白修饰物, 抑制靶基因的顺式或反式转录. CCAT1、GAPLINC、GAS5、

H19、MEG3和PWRN1分别通过调节肿瘤抑制因子p53、癌基因c-myc发挥致癌或抑癌作用<sup>[17-19]</sup>. 细胞凋亡被认为是抑制细胞生长的另一种途径, caspase-3和-9是细胞凋亡的两个关键成员. TP73-AS1在GC组织标本和细胞中转录水平升高, 其高转录与肿瘤大小偏大和TNM分期偏晚密切相关, 提示TP73-AS1可能是GC的致癌因子; TP73-AS1基因的敲除显著降低了GC细胞的生长和集落形成能力; TP73-AS1沉默后Bax、caspase-3和-9升高, 而Bcl-2降低, TP73-AS1可以通过Bcl-2/Caspase-3途径保护细胞凋亡<sup>[20]</sup>. HOTAIR在GC中表达水平越高, 存活率越低. GC细胞株转染HOTAIR后, HOTAIR水平显著升高, miR-618水平明显下降, 而转染si-HOTAIR-2则导致HOTAIR下调, miR-618上调, 由此预测miR-618是HOTAIR的直接靶点, 在GC组织和细胞中被下调<sup>[21]</sup>. PVT1在胃发育不良及GC组织中的表达显著升高, 与GC发生关系密切<sup>[22]</sup>.

TP73-AS1、HOTAIR、PVT1等lncRNA在GC发生过程中发挥着重要的作用, 其发挥作用的分子学机制有待进一步研究.

**3.2 lncRNA与GC进展相关潜在标志物** lncRNA与miRNA及其靶基因之间内源性竞争的调控模式与GC的发展进程密切相关, 如lnc032469、GAPLINC和HOTAIR等. HOXA11-AS通过与PRC2/LSD1/DNMT1相互作用和海绵吸附miR-1297促进细胞生长和GC的侵袭潜能; HOXA11-AS可能与WDR5促进β-catenin转录, 结合EZH2 p21抑制转录, 并通过与STAU1交互诱导KLF2 mRNA降解, 促进GC生长和转移<sup>[23,24]</sup>. lnc00153在GC中表达增加, 通过激活EGFR/PI3K/Akt通路促进肿瘤生长和迁移<sup>[25]</sup>. lnc01939低表达与GC进展呈正相关, 高表达的患者总生存和无进展生存期预后更好, lnc01939是GC患者的独立保护因素, 可能在GC的进展和转移中起到抑制作用<sup>[26]</sup>. lnc00473是一个基因间lncRNA, 位于人类染色体6q27, 是幽门螺杆菌感染的人胃上皮细胞和组织中严重失调的lncRNA之一<sup>[27]</sup>, 高表达与组织学类型分化差、临床分期晚、淋巴结转移和远处转移相关<sup>[28]</sup>, 过表达与临床进展相关. RP11-789C1.1被认为是一种抑癌因子, 在GC中下调, 作为miRNA-5003-3p的内源竞争RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 海绵, 并通过EMT进一步在GC的进展和转移中发挥作用, 提示可能作为GC转移的潜在标志物<sup>[29]</sup>. M26317在61.17%的GC组织中表达上调, 与患者年龄、肿瘤大小、Lauren分型、浸润深度、淋巴结及远处转移、TNM分期、预后均有显著相关性, 提示M26317在GC发生发展过程中影响肿瘤的进展<sup>[30]</sup>. 在GC细胞中发现LOC285194的显著衰减和Wnt信号通路的强烈激活, 沉

默LOC285194可促进GC细胞集落形成、增殖、侵袭和迁移, 抑制细胞凋亡, 且LOC285194的下调通过激活Wnt信号转导促进了GC的进展, 而过表达LOC285194则可抑制GC的发展<sup>[31]</sup>. LINP1可下调RBM5, 在体内外均能显著促进GC的生长, 抑制其凋亡<sup>[32]</sup>. Ftx通过上调HK2水平促进GC进展<sup>[33]</sup>, IGFL2-AS1的下调抑制了GC的发展, IGFL2-AS1/miR-802/ARPP19轴在GC的进展和转移中起关键作用<sup>[34]</sup>. TEAD4调控的MNX1-AS1部分通过抑制EZH2/BTG2和激活miR-6785-5p/BCL2导致GC进展<sup>[35]</sup>. CR749391通过海绵miR-181a作为调节KLF6表达的ceRNA, 可能是GC中的关键调控因子, CR749391的下调可能是GC进展相关的新标志物<sup>[36]</sup>. GCRL1在体内外均可调节胃细胞的增殖和转移, 通过海绵化miR-885-3p促进细胞增殖和转移, 从而在GC细胞中积极调节CDK4, 预示了包括GCRL1、miR-885-3p和CDK4GC进展的新调控轴, 也可能成为GC潜在的治疗靶点<sup>[37]</sup>.

LncRNA通过结合转录因子, 干扰其与基因启动子区的结合, 调控转录; 作为分子海绵, 吸附miRNA, 抑制其与mRNA结合; 通过调控蛋白活性, 影响基因转录和表达; 与mRNA结合, 抑制翻译, 影响剪切, 影响mRNA的稳定性, lncRNA的失调可能与GC恶性进展密切相关<sup>[38]</sup>.

### 3.3 LncRNA与GC预后相关潜在标志物

LncRNA的多样性和异质性使得肿瘤发生过程更加复杂. lnc00473高表达的GC患者总生存期明显缩短, 高表达是GC患者总生存期的独立不良预后因素. 沉默lnc00473对GC细胞活力没有影响, 但通过调节MMP2、MMP9、ecin和Vimentin的表达, 抑制了GC细胞的迁移和侵袭. lnc00473水平与TCGA数据库中GC患者无病生存时间和总生存时间呈负相关<sup>[28]</sup>. lnc00483通过上调SPAG9和激活MAPKs在体内外GC模型中促进增殖和抑制凋亡, 对GC的诊断和预后具有相当大的预测价值<sup>[39]</sup>. UFC1过表达可促进GC细胞的增殖、迁移和侵袭, 沉默后则抑制; 通过海绵吸附miR-498和作为lin28b的ceRNA发挥其致癌活性, UFC1表达水平高与GC患者病情进展及预后不良有关<sup>[40]</sup>. AFAP1-AS1过表达与GC患者生存时间缩短有关, 并促进GC细胞恶性生物学行为, 部分显著提高GC细胞E-cadherin蛋白、降低N-cadherin蛋白表达水平, 调节EMT过程, 进而影响GC预后<sup>[41,42]</sup>. MEG3在GC中表达水平明显降低, 过表达可抑制GC的肿瘤进展, 下调MEG3与GC预后不良有关<sup>[43,44]</sup>. SNHG8通过靶向miR-491/PDGFRα轴促进了GC细胞的增殖和侵袭, 从而影响GC预后<sup>[45]</sup>. GAPLINC作为miR-211-3p的分子海绵调控CD44, 增强肿瘤的迁移和侵袭, 过表达增加了G2/M细胞周期阶段的细胞数量, 增强了体内肿瘤的生长, 对细

胞增殖和细胞周期进程的增强则依赖于MAPK1, 对GC预后预测具有重要价值<sup>[46]</sup>.

LncRNA通过靶向调控miRNA, 从而进一步调控靶基因影响胃癌预后, 因此, 靶向lncRNA可能是一种较好的肿瘤治疗方法.

### 3.4 LncRNA与GC耐药相关潜在标志物

目前术前和术后联合化疗治疗方案的实施, 提高了GC患者的整体生存率, 但耐药仍然是有效进行癌症化疗的障碍之一<sup>[47]</sup>. 顺铂是进展期胃癌患者的主要化疗药物. LncRNA已被证实参与胃癌自噬相关耐药(顺铂或长春新碱)过程<sup>[48,49]</sup>, 抑制自噬可以增加GC细胞对顺铂的敏感性, 降低GC细胞的多药耐药<sup>[50]</sup>. HULC在耐药GC细胞中高表达, 促进了耐药GC细胞的自噬, 增强GC耐药细胞对顺铂的耐药性<sup>[51]</sup>. MALAT1通过调节顺铂耐药GC细胞中miR-30b/ATG5轴, 诱导自噬, 增强顺铂耐药<sup>[52]</sup>. UCA1通过影响凋亡通路调节GC中阿霉素的化学敏感性, 敲低UCA1通过上调RARP和下调Bcl-2来加速阿霉素诱导的GC细胞凋亡<sup>[53]</sup>. ANRIL在顺铂耐药和5-氟尿嘧啶耐药的GC组织和细胞中上调, ANRIL沉默可通过下调MDR1和MRP1逆转多药耐药<sup>[54]</sup>. SNHG5在顺铂耐药GC细胞中高表达, 通过介导凋亡和耐药相关基因调控GC顺铂耐药<sup>[55]</sup>. miR-145-5p可直接靶向多药耐药蛋白1, 增加化疗药物的毒性. MACC1-AS1通过拮抗miR-145-5p促进干细胞形成和耐药<sup>[55]</sup>. AK022798参与了顺铂抗性SGC7901/DDP和BGC823/DDP的形成过程, 其表达受Notch 1调控, Notch 1增强了细胞的耐药能力, 加重了肿瘤细胞的恶化, 通过干扰AK022798的表达, MRP1和P-gp的表达及细胞增殖下降, SGC7901/DDP和BGC823/DDP细胞的凋亡增加, 靶向AK022798表达可能为晚期GC的治疗提供一种新的方法<sup>[56]</sup>. PVT1可以激活抗凋亡因子Bcl-2的表达, 在PVT1高表达的GC患者中, PVT1增强了GC对5-Fu的耐药性, 基于非5-Fu的化疗方案可能是更好的治疗选择<sup>[57]</sup>. miR-27b通过miR-27b/CCNG1/P53/miR-508-5p轴参与GC细胞多耐药的调控. UCA1与miR-27b在GC组织中的表达呈负相关, UCA1的下调恢复了miR-27b在GC细胞中的表达, UCA1-miR-27b轴参与调控GC细胞的化学敏感性<sup>[58]</sup>, 通过灭活THOR/SOX9调节轴可以减弱SCG7901-ddp细胞对顺铂的耐药, THOR在顺铂耐药中的作用, 为靶向THOR治疗GC新发或获得性耐药患者提供了新的选择<sup>[59]</sup>. HOTAIR作为内源性海绵, 通过竞争性结合和抑制miR-126的表达, 激活PI3K/AKT/MRP1通路的表达和活性, 诱导miR-126靶向VEGFA和PIK3R2在GC细胞中的表达. HOTAIR过表达可通过诱导肿瘤细胞增殖和减少凋亡, 促进GC顺



铂耐药<sup>[60]</sup>.

目前化疗药物耐药是限制GC临床治疗效果的一项重要因素, 从lncRNA着手攻克肿瘤耐药问题成为治疗热点. 随着越来越多GC耐药相关lncRNA陆续被研究发现, 但仍处于基础研究阶段, 如何将lncRNA耐药相关的基础研究转化为临床领域的应用还需要多中心、大数据的进一步研究.

#### 4 结论

由于高通量测序技术、基因组图谱以及生物信息学工具的快速发展, 已经发现了lncRNAs的大量信息. lncRNA在GC发生中发挥着致癌/抑癌基因的作用, 通过多种相关分子机制及信号通路影响着GC的进展及预后. 化疗耐药是临床治疗GC面临的困境, 直接影响着患者的生存. 某些lncRNA可增加或减少对抗肿瘤药物的敏感性, 由于多数研究目前集中在体外细胞学和动物学实验, 对人体肿瘤的具体应用和临床实施还存在着诸多挑战. 早发现、早治疗、有效改善化疗耐药仍然是提高GC患者生存率的关键, 有望通过检测GC发生、进展及预后相关的lncRNA潜在标志物, 预测个体化GC诊治策略, 实现临床实践中的精准治疗.

#### 5 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- Ba MC, Ba Z, Long H, Cui SZ, Gong YF, Yan ZF, Lin KP, Wu YB, Tu YN. lncRNA AC093818.1 accelerates gastric cancer metastasis by epigenetically promoting PDK1 expression. *Cell Death Dis* 2020; 11: 64 [PMID: 31988283 DOI: 10.1038/s41419-020-2245-2]
- Tang CT, Liang Q, Yang L, Lin XL, Wu S, Chen Y, Zhang XT, Gao YJ, Ge ZZ. RAB31 Targeted by MiR-30c-2-3p Regulates the G1I1 Signaling Pathway, Affecting Gastric Cancer Cell Proliferation and Apoptosis. *Front Oncol* 2018; 8: 554 [PMID: 30534536 DOI: 10.3389/fonc.2018.00554]
- Ghafari-Fard S, Esmaeili M, Taheri M. H19 lncRNA: Roles in tumorigenesis. *Biomed Pharmacother* 2020; 123: 109774 [PMID: 31855739 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109774]
- 任美萍, 罗茂. 消化系统恶性肿瘤miRNA与lncRNA研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 4048-4057 [DOI: 10.11569/wjcd.v24.i29.4048]
- Sun LL, Li WD, Lei FR, Li XQ. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4568-4587 [PMID: 29956461 DOI: 10.1111/jcmm.13700]
- Wang C, Wang L, Ding Y, Lu X, Zhang G, Yang J, Zheng H, Wang H, Jiang Y, Xu L. lncRNA Structural Characteristics in Epigenetic Regulation. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2659 [PMID: 29292750 DOI: 10.3390/ijms18122659]
- Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 47-62 [PMID: 26666209 DOI: 10.1038/nrg.2015.10]
- Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 699-712 [PMID: 24105322 DOI: 10.1038/nrm3679]
- Lau E. Non-coding RNA: Zooming in on lncRNA functions. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 574-575 [PMID: 25048169 DOI: 10.1038/nrg3795]
- Richard JLC, Eichhorn PJA. Deciphering the roles of lncRNAs in breast development and disease. *Oncotarget* 2018; 9: 20179-20212 [PMID: 29732012 DOI: 10.18632/oncotarget.24591]
- Mao Z, Li H, Du B, Cui K, Xing Y, Zhao X, Zai S. lncRNA DANCER promotes migration and invasion through suppression of lncRNA-LET in gastric cancer cells. *Biosci Rep* 2017; 37: BSR20171070 [PMID: 28951520 DOI: 10.1042/BSR20171070]
- Zhou Y, Chen Y, Ding W, Hua Z, Wang L, Zhu Y, Qian H, Dai T. lncRNA UCA1 impacts cell proliferation, invasion, and migration of pancreatic cancer through regulating miR-96/FOXO3. *IUBMB Life* 2018; 70: 276-290 [PMID: 29500870 DOI: 10.1002/iub.1699]
- Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 333-351 [PMID: 27184599 DOI: 10.1038/nrg.2016.49]
- Cao WJ, Wu HL, He BS, Zhang YS, Zhang ZY. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3658-3664 [PMID: 23801869 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3658]
- Li T, Mo X, Fu L, Xiao B, Guo J. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 8601-8612 [PMID: 26788991 DOI: 10.18632/oncotarget.6926]
- Fang XY, Pan HF, Leng RX, Ye DQ. Long noncoding RNAs: novel insights into gastric cancer. *Cancer Lett* 2015; 356: 357-366 [PMID: 25444905 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.005]
- Chen Z, Ju H, Yu S, Zhao T, Jing X, Li P, Jia J, Li N, Tan B, Li Y. Prader-Willi region non-protein coding RNA 1 suppressed gastric cancer growth as a competing endogenous RNA of miR-425-5p. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132: 1003-1019 [PMID: 29535266 DOI: 10.1042/CS20171588]
- Zhang W, Zhai Y, Wang W, Cao M, Ma C. Enhanced expression of lncRNA TP73-AS1 predicts unfavorable prognosis for gastric cancer and promotes cell migration and invasion by induction of EMT. *Gene* 2018; 678: 377-383 [PMID: 30118890 DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.055]
- Xun J, Wang C, Yao J, Gao B, Zhang L. Long Non-Coding RNA HOTAIR Modulates KLF12 to Regulate Gastric Cancer Progression via PI3K/ATK Signaling Pathway by Sponging miR-618. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 10323-10334 [PMID: 31819516 DOI: 10.2147/OTT.S223957]
- Niu J, Song X, Zhang X. Regulation of lncRNA PVT1 on miR-125 in metastasis of gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2020; 19: 1261-1266 [PMID: 31966056 DOI: 10.3892/ol.2019.11195]
- Sun M, Nie F, Wang Y, Zhang Z, Hou H, He D, Xie M, Xu L, De W, Wang Z, Wang J. lncRNA HOXA11-AS Promotes Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Scaffolding the Chromatin Modification Factors PRC2, LSD1, and DNMT1. *Cancer Res* 2016; 76: 6299-6310 [PMID: 27651312 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0356]
- Jiang J, Wang X, Gao G, Liu X, Chang H, Xiong R, Lu J, Sun Z. Silencing of lncRNA HOXA11-AS inhibits cell migration,



- invasion, proliferation, and promotes apoptosis in human glioma cells via upregulating microRNA-125a: *in vitro* and *in vivo* studies. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6382-6392 [PMID: 31737190]
- 25 Zhou J, Zhi X, Wang L, Wang W, Li Z, Tang J, Wang J, Zhang Q, Xu Z. Linc00152 promotes proliferation in gastric cancer through the EGFR-dependent pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 135 [PMID: 26538117 DOI: 10.1186/s13046-015-0250-6]
- 26 Chen CL, Ke Q, Luo M, Gao ZY, Li ZJ, Luo ZG, Liu DB. Loss of LINC01939 expression predicts progression and poor survival in gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2018; 214: 1539-1543 [PMID: 30017335 DOI: 10.1016/j.prp.2018.07.007]
- 27 Zhang L, Wang Y, Li X, Xia X, Li N, He R, He H, Han C, Zhao W. ZBTB7A Enhances Osteosarcoma Chemoresistance by Transcriptionally Repressing lncRNALINC00473-IL24 Activity. *Neoplasia* 2017; 19: 908-918 [PMID: 28942243 DOI: 10.1016/j.neo.2017.08.008]
- 28 Zhang W, Song Y. LINC00473 predicts poor prognosis and regulates cell migration and invasion in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 1-6 [PMID: 30071345 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.061]
- 29 Chen Z, Wu J, Huang W, Peng J, Ye J, Yang L, Yuan Y, Chen C, Zhang C, Cai S, He Y, Wu S, Song W. Long Non-Coding RNA RP11-789C1.1 Suppresses Epithelial to Mesenchymal Transition in Gastric Cancer Through the RP11-789C1.1/MiR-5003/E-Cadherin Axis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 47: 2432-2444 [PMID: 29991048 DOI: 10.1159/000491617]
- 30 Li L, Wang YY, Mou XZ, Ye ZY, Zhao ZS. Up-regulation of long noncoding RNA M26317 correlates with tumor progression and poor prognosis in gastric cancer. *Hum Pathol* 2018; 78: 44-53 [PMID: 29698700 DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.008]
- 31 Zhong B, Wang Q, He J, Xiong Y, Cao J. LncRNA LOC285194 modulates gastric carcinoma progression through activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Cancer Med* 2020; 9: 2181-2189 [PMID: 31991056 DOI: 10.1002/cam4.2844]
- 32 Lu XC, Zhou HY, Wu J, Jin Y, Yao XM, Wu XY. LncRNA LINP1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing RBM5. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 137-144 [PMID: 31957826 DOI: 10.26355/eurrev\_202001\_19904]
- 33 Zhu L, Jia R, Zhang J, Li X, Qin C, Zhao Q. Quantitative Proteomics Analysis Revealed the Potential Role of lncRNA Ftx in Promoting Gastric Cancer Progression. *Proteomics Clin Appl* 2020; 14: e1900053 [PMID: 31709769 DOI: 10.1002/prca.201900053]
- 34 Ma Y, Liu Y, Pu YS, Cui ML, Mao ZJ, Li ZZ, He L, Wu M, Wang JH. LncRNA IGFL2-AS1 functions as a ceRNA in regulating ARPP19 through competitive binding to miR-802 in gastric cancer. *Mol Carcinog* 2020; 59: 311-322 [PMID: 31943339 DOI: 10.1002/mc.23155]
- 35 Shuai Y, Ma Z, Liu W, Yu T, Yan C, Jiang H, Tian S, Xu T, Shu Y. TEAD4 modulated LncRNA MNX1-AS1 contributes to gastric cancer progression partly through suppressing BTG2 and activating BCL2. *Mol Cancer* 2020; 19: 6 [PMID: 31924214 DOI: 10.1186/s12943-019-1104-1]
- 36 Shi S, Li D, Li Y, Feng Z, Du Y, Nie Y. LncRNA CR749391 acts as a tumor suppressor to upregulate KLF6 expression via interacting with miR-181a in gastric cancer. *Exp Ther Med* 2020; 19: 569-578 [PMID: 31853323 DOI: 10.3892/etm.2019.8226]
- 37 Lin Z, Zhou Z, Guo H, He Y, Pang X, Zhang X, Liu Y, Ao X, Li P, Wang J. Long noncoding RNA gastric cancer-related lncRNA1 mediates gastric malignancy through miRNA-885-3p and cyclin-dependent kinase 4. *Cell Death Dis* 2018; 9: 607 [PMID: 29789536 DOI: 10.1038/s41419-018-0643-5]
- 38 Yu Z, Zeng J, Liu H, Wang T, Yu Z, Chen J. Role of HDAC1 in the progression of gastric cancer and the correlation with lncRNAs. *Oncol Lett* 2019; 17: 3296-3304 [PMID: 30867763 DOI: 10.3892/ol.2019.9962]
- 39 Li D, Yang M, Liao A, Zeng B, Liu D, Yao Y, Hu G, Chen X, Feng Z, Du Y, Zhou Y, He J, Nie Y. Linc00483 as ceRNA regulates proliferation and apoptosis through activating MAPKs in gastric cancer. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 3875-3886 [PMID: 29761936 DOI: 10.1111/jcmm.13661]
- 40 Zhang X, Liang W, Liu J, Zang X, Gu J, Pan L, Shi H, Fu M, Huang Z, Zhang Y, Qian H, Jiang P, Xu W. Long non-coding RNA UFC1 promotes gastric cancer progression by regulating miR-498/Lin28b. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 134 [PMID: 29970131 DOI: 10.1186/s13046-018-0803-6]
- 41 Han X, Wang L, Ning Y, Li S, Wang Z. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 facilitates tumor growth and promotes metastasis in colorectal cancer. *Biol Res* 2016; 49: 36 [PMID: 27578191 DOI: 10.1186/s40659-016-0094-3]
- 42 Luo HL, Huang MD, Guo JN, Fan RH, Xia XT, He JD, Chen XF. AFAP1-AS1 is upregulated and promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis. *Cancer Med* 2016; 5: 2879-2885 [PMID: 27577754 DOI: 10.1002/cam4.848]
- 43 Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, Liu X. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35: 1065-1073 [PMID: 24006224 DOI: 10.1007/s13277-013-1142-z]
- 44 Dan J, Wang J, Wang Y, Zhu M, Yang X, Peng Z, Jiang H, Chen L. LncRNA-MEG3 inhibits proliferation and metastasis by regulating miRNA-21 in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2018; 99: 931-938 [PMID: 29710493 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.164]
- 45 Zhang P, Li S, Chen Z, Lu Y, Zhang H. LncRNA SNHG8 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by targeting the miR-491/PDGFR $\alpha$  axis. *Hum Cell* 2020; 33: 123-130 [PMID: 31620977 DOI: 10.1007/s13577-019-00290-0]
- 46 He Y, Wu Z, Qiu C, Wang X, Xiang Y, Lu T, He Y, Shang T, Zhu Q, Wang X, Zeng Q, Zhang H, Li D. Long non-coding RNA GAPLINC promotes angiogenesis by regulating miR-211 under hypoxia in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Mol Med* 2019; 23: 8090-8100 [PMID: 31589383 DOI: 10.1111/jcmm.14678]
- 47 Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
- 48 Xi Z, Si J, Nan J. LncRNA MALAT1 potentiates autophagy-associated cisplatin resistance by regulating the microRNA-30b/autophagy-related gene 5 axis in gastric cancer. *Int J Oncol* 2019; 54: 239-248 [PMID: 30365113 DOI: 10.3892/ijo.2018.4609]
- 49 YiRen H, YingCong Y, Sunwu Y, Keqin L, Xiaochun T, Senrui C, Ende C, XiZhou L, Yanfan C. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer. *Mol Cancer* 2017; 16: 174 [PMID: 29162158 DOI: 10.1186/s12943-017-0743-3]
- 50 Kumar A, Singh UK, Chaudhary A. Targeting autophagy to overcome drug resistance in cancer therapy. *Future Med Chem* 2015; 7: 1535-1542 [PMID: 26334206 DOI: 10.4155/fmc.15.88]
- 51 Liu T, Liu Y, Wei C, Yang Z, Chang W, Zhang X. LncRNA HULC promotes the progression of gastric cancer by regulating miR-9-5p/MYH9 axis. *Biomed Pharmacother* 2020; 121: 109607

- [PMID: 31726371 DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109607]
- 52 Zhang YF, Li CS, Zhou Y, Lu XH. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer. *Life Sci* 2020; 244: 117280 [PMID: 31926239 DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117280]
  - 53 Li M, Zhang YY, Shang J, Xu YD. LncRNA SNHG5 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via inhibiting cell apoptosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 4185-4191 [PMID: 31173289 DOI: 10.26355/eurrev\_201905\_17921]
  - 54 Verstraelen J, Reichl S. Multidrug resistance-associated protein (MRP1, 2, 4 and 5) expression in human corneal cell culture models and animal corneal tissue. *Mol Pharm* 2014; 11: 2160-2171 [PMID: 24456047 DOI: 10.1021/mp400625z]
  - 55 He W, Liang B, Wang C, Li S, Zhao Y, Huang Q, Liu Z, Yao Z, Wu Q, Liao W, Zhang S, Liu Y, Xiang Y, Liu J, Shi M. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer. *Oncogene* 2019; 38: 4637-4654 [PMID: 30742067 DOI: 10.1038/s41388-019-0747-0]
  - 56 Hang Q, Sun R, Jiang C, Li Y. Notch 1 promotes cisplatin-resistant gastric cancer formation by upregulating lncRNA AK022798 expression. *Anticancer Drugs* 2015; 26: 632-640 [PMID: 25763542 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000227]
  - 57 Du P, Hu C, Qin Y, Zhao J, Patel R, Fu Y, Zhu M, Zhang W, Huang G. LncRNA PVT1 Mediates Antiapoptosis and 5-Fluorouracil Resistance via Increasing Bcl2 Expression in Gastric Cancer. *J Oncol* 2019; 2019: 9325407 [PMID: 31205469 DOI: 10.1155/2019/9325407]
  - 58 Fang Q, Chen X, Zhi X. Long Non-Coding RNA (lncRNA) Urothelial Carcinoma Associated 1 (UCA1) Increases Multi-Drug Resistance of Gastric Cancer via Downregulating miR-27b. *Med Sci Monit* 2016; 22: 3506-3513 [PMID: 27694794 DOI: 10.12659/msm.900688]
  - 59 Song H, Xu Y, Shi L, Xu T, Fan R, Cao M, Xu W, Song J. LncRNA THOR increases the stemness of gastric cancer cells via enhancing SOX9 mRNA stability. *Biomed Pharmacother* 2018; 108: 338-346 [PMID: 30227327 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.057]
  - 60 Yan J, Dang Y, Liu S, Zhang Y, Zhang G. LncRNA HOTAIR promotes cisplatin resistance in gastric cancer by targeting miR-126 to activate the PI3K/AKT/MRP1 genes. *Tumour Biol* 2016; Epub ahead of print [PMID: 27900563 DOI: 10.1007/s13277-016-5448-5]
  - 61 Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, Ontjes DA. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 941-946 [PMID: 10988110 DOI: 10.1164/ajrcm.162.3.2002051]
  - 62 Sun TT, He J, Liang Q, Ren LL, Yan TT, Yu TC, Tang JY, Bao YJ, Hu Y, Lin Y, Sun D, Chen YX, Hong J, Chen H, Zou W, Fang JY. LncRNA GClncl Promotes Gastric Carcinogenesis and May Act as a Modular Scaffold of WDR5 and KAT2A Complexes to Specify the Histone Modification Pattern. *Cancer Discov* 2016; 6: 784-801 [PMID: 27147598 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0921]
  - 63 Xiang JF, Yang L, Chen LL. The long noncoding RNA regulation at the MYC locus. *Curr Opin Genet Dev* 2015; 33: 41-48 [PMID: 26254776 DOI: 10.1016/j.gde.2015.07.001]
  - 64 Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, Gil J, Walsh MJ, Zhou MM. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell* 2010; 38: 662-674 [PMID: 20541999 DOI: 10.1016/j.molcel.2010.03.021]
  - 65 Duan Z, Choy E, Nielsen GP, Rosenberg A, Iafrate J, Yang C, Schwab J, Mankin H, Xavier R, Hornicek FJ. Differential expression of microRNA (miRNA) in chordoma reveals a role for miRNA-1 in Met expression. *J Orthop Res* 2010; 28: 746-752 [PMID: 20041488 DOI: 10.1002/jor.21055]
  - 66 Gu Y, Chen T, Li G, Yu X, Lu Y, Wang H, Teng L. LncRNAs: emerging biomarkers in gastric cancer. *Future Oncol* 2015; 11: 2427-2441 [PMID: 26289363 DOI: 10.2217/fon.15.175]
  - 67 Yoshimura H, Matsuda Y, Yamamoto M, Kamiya S, Ishiwata T. Expression and role of long non-coding RNA H19 in carcinogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; 23: 614-625 [PMID: 28930564 DOI: 10.2741/4608]
  - 68 Shen Y, Zhang S, Li H, Ren Y, Liu H. Efficient synthesis of lactic acid by aerobic oxidation of glycerol on Au-Pt/TiO<sub>2</sub> catalysts. *Chemistry* 2010; 16: 7368-7371 [PMID: 20486113 DOI: 10.1002/chem.201000740]
  - 69 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
  - 70 Somarowthu S, Legiewicz M, Chillón I, Marcia M, Liu F, Pyle AM. HOTAIR forms an intricate and modular secondary structure. *Mol Cell* 2015; 58: 353-361 [PMID: 25866246 DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.006]
  - 71 Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, Khalil AM, Zuk O, Amit I, Rabani M, Attardi LD, Regev A, Lander ES, Jacks T, Rinn JL. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409-419 [PMID: 20673990 DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.040]
  - 72 Li JH, Liu S, Zhou H, Qu LH, Yang JH. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: D92-D97 [PMID: 24297251 DOI: 10.1093/nar/gkt1248]
  - 73 Ankö ML, Neugebauer KM. RNA-protein interactions in vivo: global gets specific. *Trends Biochem Sci* 2012; 37: 255-262 [PMID: 22425269 DOI: 10.1016/j.tibs.2012.02.005]
  - 74 Yan B, Yao J, Liu JY, Li XM, Wang XQ, Li YJ, Tao ZF, Song YC, Chen Q, Jiang Q. LncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous RNA. *Circ Res* 2015; 116: 1143-1156 [PMID: 25587098 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305510]
  - 75 Zhang X, Rice K, Wang Y, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, Zhou Y, Klibanski A. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology* 2010; 151: 939-947 [PMID: 20032057 DOI: 10.1210/en.2009-0657]
  - 76 Plath K, Fang J, Mlynarczyk-Evans SK, Cao R, Worringer KA, Wang H, de la Cruz CC, Otte AP, Panning B, Zhang Y. Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation. *Science* 2003; 300: 131-135 [PMID: 12649488 DOI: 10.1126/science.1084274]
  - 77 Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator. *Nucleic Acids Res* 2012; 40: 5034-5051 [PMID: 22362738 DOI: 10.1093/nar/gks071]
  - 78 Duszczek MM, Wutz A, Rybin V, Sattler M. The Xist RNA A-repeat comprises a novel AUCC tetraloop fold and a platform for multimerization. *RNA* 2011; 17: 1973-1982 [PMID: 21947263 DOI: 10.1261/rna.2747411]
  - 79 Wutz A, Rasmussen TP, Jaenisch R. Chromosomal silencing and localization are mediated by different domains of Xist RNA. *Nat Genet* 2002; 30: 167-174 [PMID: 11780141 DOI: 10.1038/ng820]

80 Hasegawa Y, Brockdorff N, Kawano S, Tsutui K, Tsutui K, Nakagawa S. The matrix protein hnRNP U is required for

chromosomal localization of Xist RNA. *Dev Cell* 2010; 19: 469-476 [PMID: 20833368 DOI: 10.1016/j.devcel.2010.08.006]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

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

#### 1 修回稿信件

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

#### 2 稿件修改

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

#### 3 版权

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



## 应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析

朱海宏, 曹涛, 杨金煜

朱海宏, 曹涛, 杨金煜, 青海省人民医院普外科 青海省西宁市 810007

曹涛, 青海大学研究生院 青海省西宁市 810016

朱海宏, 主任医师, 主要从事肝胆胰外科方向.

基金项目: 青海省自然科学基金项目, No. 2017-ZJ-914.

作者贡献分布: 朱海宏与杨金煜负责课题设计, 资料分析及撰写论文; 朱海宏、杨金煜及曹涛参与收集数据, 修改论文; 朱海宏与曹涛负责拟定写作思路, 指导撰写文章及最后定稿.

通讯作者: 杨金煜, 教授, 主任医师, 810007, 青海省西宁市城东区共和路2号, 青海省人民医院普通外科. qhyjy333@163.com

收稿日期: 2020-04-24

修回日期: 2020-06-06

接受日期: 2020-06-18

在线出版日期: 2020-07-08

### Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis

Hai-Hong Zhu, Tao Cao, Jin-Yu Yang

Hai-Hong Zhu, Tao Cao, Jin-Yu Yang, General Surgery Department, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Tao Cao, Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, Qinghai Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Qinghai Province, No. 2017-ZJ-914.

Corresponding author: Jin-Yu Yang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, No. 2, Gonghe Road, Chengdong District, Xining 810007, Qinghai Province, China. qhyjy333@163.com

Received: 2020-04-24

Revised: 2020-06-06

Accepted: 2020-06-18

Published online: 2020-07-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Complicated hepatic echinococcosis is characterized by being multiple, large residual lumen, and secondary biliary fistula. The prevention and treatment of postoperative biliary leakage should be focused on intraoperative biliary leakage clearance. During laparoscopy, injection of a visible contrast agent into the biliary tract system is advantageous for the surgeon to remove the bile leakage point.

#### AIM

To analyze the postoperative complications of different surgical methods in patients with hepatic echinococcosis, and discuss the application of White test + endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) + laparoscopy in such patients.

#### METHODS

A retrospective analysis was performed on 43 patients who were diagnosed with hepatic echinococcosis and treated by surgery from January 2017 to January 2019, including 15 patients undergoing laparotomy alone, 14 patients undergoing preoperative ERCP + endoscopy, and 14 patients undergoing White test + ERCP + endoscopy.

#### RESULTS

The incidence of short-term residual bile leakage in the White test + ERCP + endoscopy group was significantly lower than that in the laparotomy group, and the incidence of long-term (3-month) bile leakage in the White test + ERCP + endoscopy group and the ERCP + endoscopy group was significantly lower than that in the laparotomy group.

#### CONCLUSION

White test + ERCP + endoscopic treatment can effectively prevent the occurrence of postoperative bile leakage in

patients with complicated hepatic echinococcosis.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** White test; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Laparoscopy; Hepatic echinococcosis; Bile leakage

**Citation:** Zhu HH, Cao T, Yang JY. Use of White test to reduce bile leakage in complicated hepatic echinococcosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 553-557

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/553.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.553>

## 摘要

### 背景

复杂性肝包虫病具有多发、残腔大, 继发胆汁瘘等特点, 术后并发胆漏的防治重心应倾向于术中胆漏点的清除. 腹腔镜下术中若胆道系统给与注射肉眼可见的显影剂, 有利于术者对胆漏点进行清除.

### 目的

分析复杂肝包虫病患者不同术式术后并发症探讨White test+内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)+腹腔镜术式在此类患者中的应用.

### 方法

回顾性分析2017-01/2019-01诊断纳入复杂肝包虫病并经手术治疗的患者43例, 其中开腹组15例(A组), 术前行ERCP+腔镜组14例(B组), White test+ERCP+腔镜组14例(C组), 分析比较三组术后临床效果.

### 结果

行White test+ERCP+腔镜组术后短期残腔胆漏发生率明显低于开腹组, White test+ERCP+腔镜组及ERCP+腔镜组术后远期(3 mo)胆漏发生率明显低于开腹组.

### 结论

复杂肝包虫病患者行White test+ERCP+腔镜治疗术, 可有效预防术后胆漏的发生.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** White test; 内镜逆行胰胆管造影; 腹腔镜; 肝包虫病; 胆漏

**核心提要:** 本文亮点主要为在现代微创外科腹腔镜下, 借助White test对复杂肝包虫病术中胆瘘的查找和判断, 明显减少了术后胆瘘发生.

**文献来源:** 朱海宏, 曹涛, 杨金煜. 应用White test减少复杂肝包虫病胆漏的临床分析. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 553-557

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/553.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.553>

## 0 引言

包虫病是一种常见于我国西藏、青海、新疆等高海拔牧区的人畜共患性寄生虫疾病, 主要侵犯人体肝脏组织, 形成肝包虫病, 若未得到及时治疗, 可累及整个肝脏, 严重可致肝功能衰竭, 尤其是复杂肝包虫病. 复杂性肝包虫病具有囊腔大且多发的特点, 往往合并胆汁漏或继发感染, 且临床或术中较难, 如果在手术过程中仔细寻找胆漏部位并可靠结扎<sup>[1,2]</sup>, 可降低肝脏术后胆漏发生率. 目前国内外传统的手术方法有大网膜填塞术、囊内胆瘘缝扎术、外膜内完整摘除术等, 这些方法一期处理后发生残腔感染、积液、胆漏等并发症的发生率甚至仍高达10.8%-65.8%, 合并胆瘘临床治疗比较棘手, 部分患者需长期带管引流, 极大地影响疗效和生存质量, 往往最后依旧需要手术干预<sup>[3]</sup>. 为探讨肝包虫病患者经过三种不同手术方式治疗的效果, 我们引入了一种术中检测胆漏的新型染料剂- White test<sup>[4]</sup>. White test, 也称为白色试验, 一种用于在肝切除术中术中检测胆汁渗漏的新型染料(5%的无菌脂肪乳剂)测试试验, 利用其安全性及白色特性, 术者运用于肝切除术中更易发现胆漏点, 并予以对症处理, 降低术后胆漏发生率. 通过分析新型染料剂+内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)+腔镜治疗术与另外两种治疗术后胆漏等并发症的发生率, 旨在探讨White test+ERCP+腔镜治疗术在肝切除术后发生胆漏的临床应用价值.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2017-01/2019-01于本院接诊符合纳入标准的复杂肝包虫病患者43例, 其中传统开腹手术治疗的15例(A组), 男8例, 女7例, 年龄18-70岁, 平均年龄54.6岁±12.1岁其同期术前行ERCP+传统腹腔镜肝手术切除患者14例(B组), 男7例, 女7例, 年龄20-69岁, 平均年龄54.2岁±13.1岁. 同期术前行ERCP, 术中腹腔镜手术结合White test治疗患者14例(C组), 男8例, 女6例, 年龄25-73岁, 平均年龄53.6岁±12.3岁. 比较三组患者一般资料, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表1.

1.1.2 纳入标准<sup>[5]</sup>: (1)多发(至少3个以上); (2)囊腔较大者(直径>10 cm); (3)囊腔有感染、胆漏及出血者; (4)外囊壁有皮革样变或有钙化者; (5)局限于1个肝段和肝叶的

表 1 43例肝包虫病不同术式三组患者一般资料对比

组别	例数	肝功能分级		病变类型				
		A级	B级	乙型肝炎合并肝硬化	丙型肝炎合并肝硬化	肝内胆管结石	原发肝血管瘤	原发性肝癌
A组	15	10	5	6	1	1	0	0
B组	14	9	5	7	3	1	1	0
C组	14	11	3	5	3	2	1	0

泡型肝包虫病; (6)符合以上 5项中的1项及以上者定为复杂肝包虫病, 并自愿签署知情同意书。

1.1.3 排除标准: (1)有腹部手术史; (2)合并其他脏器及系统代谢消耗性基础疾病患者, 如糖尿病、恶性肿瘤等; (3)巨大泡型病灶, 例如侵犯半肝以上, 甚至有肝外脏器侵犯。

1.2 手术方法 各组患者均采取常规气管插管及全身麻醉方式, 对照组15例(A组)行常规开腹手术, B组14例术前行常规ERCP, 再行腹腔镜肝叶切除术: 常规ERCP手术操作<sup>[6]</sup>, 局麻成功后, 患者取左侧卧位, 经口插入电子十二指肠镜, 注入碘海醇造影剂约10-20 mL, 观察胆管情况, 发现胆总管下端狭窄2例, 胆总管下端结石1例, 胆总管内网篮取出“粉皮样”物质1例, 余患者未见明显胆管异常情况。14例患者均行内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST), 其中网篮取石1例, 网篮取出“粉皮样”物质1例考虑为肝包虫破入胆管引起的残留物, 均行球囊扩张。ERCP术后常规抗炎补液等治疗, 预防胰腺炎发生。14例患者完善术前相关辅助检查, 排除手术禁忌症后行腹腔镜下肝切除术<sup>[7]</sup>(不再赘述)。C组14例, 术前行常规ERCP检查(同上), 发现1例胆总管下端狭窄, 1例胆总管内“粉皮样”异物, 网篮取出, 考虑为肝包虫破入胆道引起的残留物(同上), 14例患者仍均行EST及球囊扩张, EST术后常规抗炎补液等治疗, 14例患者完善术前相关辅助检查, 排除手术禁忌症后行腹腔镜下肝切除术, 在腹腔镜肝切除术结束时, 将一根橄榄头样套管通过胆管缓慢注入10-20 mL的5%无菌脂肪乳剂, 同时夹闭远端胆总管, 随着脂肪乳剂的注入, 白色液体在切除缘的表面出现泄漏, 探测到的泄漏通过单针闭合, 在封闭泄漏口胆汁后, 生理盐水冲洗切除缘表面残留脂肪乳剂, 并重复进行White test以检测和/或排除其他胆汁渗漏<sup>[4]</sup>。在White test结束后, 将残余的脂肪乳剂通过30-50 mL生理盐水从胆道中冲洗出来。术后常规抗炎补液对症治疗。

1.3 观察指标 不同术式术后并发症: 术后病灶是否残留, 残腔感染发生率, 腹腔积液, 残腔胆漏发生率。不同术式术后3 mo随访病: 灶清除情况, 切口是否感染及胆漏发生率。

统计学处理 采用SPSS 22.0进行数据分析, 计数资

料采用相对数描述, 率间比较采用 $\chi^2$ 检验或者确切概率法, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 三组患者术后并发症 术后腹腔积液、病灶残留、残腔感染发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 术后胆漏发生率分别为60.0%, 21.4%, 0.0%, 差异有统计学意义( $P<0.017$ ), 见表2。

2.2 随访结果 术后3 mo随访。三组患者均无术中死亡, 三组患者病灶清除率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表3。三组患者术后3 mo随访并发症发生率分别为100%, 42.8%, 15.8%, 差异有统计学意义( $P<0.017$ ), 见表3。

## 3 讨论

胆漏是指胆汁通过胆道系统非正常通道漏出, 胆汁通过异常通道进入腹腔可引起腹腔内感染, 消化系统紊乱及水电解质失衡等问题。胆漏发生后, 若处理不当, 其并发症严重者可危及患者生命<sup>[8]</sup>。而复杂肝包虫病往往伴随着胆漏的发生, 而肝包虫病患者术后胆漏发生率较高, 因此胆漏仍是复杂肝包虫病患者术后并发症需要密切关注的问题。

针对胆漏的防治, 我们考虑从复杂肝包虫病患者术前术中中进行干预。在长期大量的临床实践工作中我们发现, 复杂肝包虫病患者常常合并肝内外胆管结石, 胆总管狭窄及胆总管下端梗阻如结石、包虫种植异物等, 这些合并症往往致使胆管流出道梗阻, 导致术后胆汁漏的发生。处理胆瘘的关键在于术前术中发现胆瘘, 一方面术前ERCP<sup>[9]</sup>检查可直接显示胆总管及部分胆管内部情况, 我们的研究通过ERCP EST, 发现胆总管狭窄、异物储积等并给与适当对症处理, 以解除胆道梗阻。另一方面, 于术中发现手术肝切除面细小胆漏点, 我们通过术中利用5%无菌脂肪乳剂行White test, 发现术中细小胆漏, 给与闭合, White test如此反复进行, 提高术中胆漏点闭合率, 降低术后胆漏发生率。

White test<sup>[4]</sup>与其他胆汁泄漏测试(例如等渗氯化钠溶液)相比具有明显的优势: 5%无菌脂肪乳剂呈白色, 通常用于胃肠外营养, 不仅利于腹腔镜下术者识别, 且



表 2 43例肝包虫病不同术式三组患者术后并发症比较(例)

组别	例数	腹腔积液	病灶残留	感染	胆漏	胆漏发生率(%)
A组	15	4	2	3	8	60.0
B组	14	3	1	1	3	21.4
C组	14	2	0	1	0 <sup>a</sup>	0.0 <sup>a</sup>
P值		0.893	0.762	0.593	0.002	0.002

<sup>a</sup>P<0.017, 与A组比.

表 3 43例肝包虫病三组患者不同术式术后3 mo随访结果比较[n (%)]

组别	例数	病灶清除率(%)	并发症			
			切口感染	混合感染	胆漏	发生率(%)
A组	15	13 (86.7)	3 (20.0)	5 (33.3)	8 (53.3)	16 (100.0)
B组	14	14 (100.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (42.8) <sup>a</sup>
C组	14	14 (100.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (15.8) <sup>a</sup>
$\chi^2$						26.535
P值		0.318 <sup>1</sup>				<0.001

<sup>a</sup>P<0.017, 与A组比. <sup>1</sup>确切概率法.

对组织无害, 无论胆汁泄露处大小如何, White test都能精确检测, 它可被冲洗吸净而不会弄脏肝切除面, 术中无限次重复使用发现胆漏, 对于肝包虫腹腔镜下肝切除术检测并定位胆漏点提供可靠方法. 结合我们研究结果发现, 术后3 mo随访术前进行ERCP结合腹腔镜手术治疗的B组和C组均显著降低术后胆漏发生率, 可见复杂肝包虫病远期胆漏的预防可积极联合ERCP和腹腔镜术式, 可能是因为ERCP术前疏通胆道及发现部分胆漏点; 而术后三组并发症比较发现, 术前ERCP结合White test+腹腔镜术式较常规开腹手术降低了胆漏的发生率, 而单纯的术前ERCP联合腹腔镜术式并未凸显其优势, 我们认为White test于术中尽可能多的发现潜在的胆漏点, 便于术中腹腔镜下观察及夹闭, 术后短期预防胆漏效果明显, 而单纯ERCP联合腹腔镜术式未能显示短期预防胆漏作用, 而显示出长远预防作用(3 mo), 可能与腹腔镜下未发现的微小胆漏点愈合有关. 综合考虑, 我们建议对部分复杂肝包虫病患者行术前ERCP联合腹腔镜术式及术中行White test, 可一定意义上降低肝切除术后及远期的胆漏发生, 值得在治疗和预防肝包虫病术后胆漏方向进行推广.

## 文章亮点

### 实验背景

肝脏切除术后并发胆漏是当前临床工作中面临的一项

难题, 而复杂性肝包虫病又具有多发、残腔大, 继发胆汁瘘等特点, 其术后并发胆漏的概率大大提升, 当前有多种多样并发胆漏后的治疗方案, 而我们倾向于对其进行防治. 胆漏的防治重点在于术中对胆漏点的发现和清除, 因此我们结合微创技术, 术前行内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 术中在腹腔镜下利用白色显示剂对胆漏点进行排查, 以期夹闭更多胆漏点, 减少术后胆漏的发生, 提高患者预后及生活质量.

### 实验动机

本研究通过对诊断为复杂肝包虫病患者术前行ERCP疏通胆道系统, 同时在造影剂下明确部分胆漏点在病灶内的大致位置, 于术中对胆道系统给与注射白色显示剂, 在腹腔镜下发现胆漏点, 并予以清除. 通过利用ERCP打造影剂及术中使用肉眼可见的白色试剂有, 利于术者在术中发现胆漏点, 提高了胆漏点的清除率. 通过该研究, 降低肝脏切除术后患者胆漏的发生率, 提高该类患者生活质量及预后.

### 实验目标

该临床研究的目的在于发现降低肝脏术后胆漏发生率的方法. 通过本文的研究, 发现对复查肝包虫病患者, 术前行ERCP, 结合现代微创技术, 术中给与白色试剂, 在腹腔镜下判断胆漏点并予以处理, 能显著提高胆漏点的

清除率,降低术后胆漏的发生.结合该研究的结果,我们认为,针对需要手术切除的肝脏疾病,均可考虑通过肉眼可见的白色试剂来降低胆漏的发生率,值得在肝脏预防胆漏的领域予以推广.

### 实验方法

本文通过严格的纳入标准及排除标准,对实验对象进行择取,实验数据采用spss 22.0进行数据分析,计数资料采用相对数描述,率间比较采用 $\chi^2$ 检验或者确切概率法,检验水准 $\alpha=0.05$ .

### 实验结果

本实验显然达到了我们预期的实验目的,结果显示ERCP+White test+腹腔镜术式及ERCP+腹腔镜术式较常规开腹组在远期胆漏发生率的预防中有积极意义,而ERCP+White test+腹腔镜术式较常规开腹手术在术后胆漏(近期)的发生率中有显著的临床意义.说明对于复杂肝包虫病的患者,采用ERCP+White test+腹腔镜术式能更好的降低术后胆漏的发生率.我们建议对部分复杂肝包虫病患者行术前ERCP联合腹腔镜术式及术中行White test,可一定程度上降低肝切除术后及远期的胆漏发生,值得在治疗和预防肝包虫病术后胆漏方向进行推广.

### 实验结论

(1)本研究发现复杂肝包虫病患者术前行ERCP,术中给予肉眼可见且对人体无害的白色试剂,看提高胆漏点的发现;(2)ERCP在胆总管疾病情况的诊断地位是当前医疗环境下仍然不可替代的;(3)胆漏的发生仍然是临床面临的一大难题,我们应该主要着手于胆漏的预防进行研究,提高患者预后及生活质量;(4)本文运用的White test与其他胆汁泄漏测试(例如等渗氯化钠溶液)相比具有明显的优势:5%无菌脂肪乳剂呈白色,通常用于胃肠外营养,不仅利于腹腔镜下术者识别,且对组织无害,无论胆汁泄露处大小如何,White test都能精确检测,

它可被冲洗吸净而不会弄脏肝切除面,术中无限次重复使用发现胆漏,对于肝包虫腹腔镜下肝切除术检测并定位胆漏点提供可靠方法;(5)本研究中运用的白色试剂可在肝脏手术中广泛推广,提高术中胆漏诊断率及清除率,降低术后胆漏发生率.

### 展望前景

通过本次研究,我们探索了一条预防胆漏发生的新途径,为临床工作提供参考.本文的研究重点在于运用了肉眼可见且无毒无害的白色试剂.期望在未来的研究中,有更为高端的技术,能在肝脏术中发现胆漏点.

### 4 参考文献

- 1 段宏泰. 肝包虫病患者合并术后胆漏的临床观察. 世界最新医学信息文摘 2019; 19: 69, 73 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.15.040]
- 2 赵晋明, 李海涛, 白磊, 吐尔干艾力, 邵英梅, 温浩. 肝囊型包虫病术后残腔并发症的治疗体会. 新疆医科大学学报 2009; 32: 927-929 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2009.07.034]
- 3 强巴旦增, 顾炯, 侯辉. 西藏山南市肝包虫病外科治疗经验. 肝胆外科杂志 2019; 27: 225-227 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2019.03.020]
- 4 Leelawat K, Chaibabutr K, Subwongcharoen S, Treepongkaruna SA. Evaluation of the white test for the intraoperative detection of bile leakage. *HPB Surg* 2012; 2012: 425435 [PMID: 22547901 DOI: 10.1155/2012/425435]
- 5 艾尔肯, 袁德安, 高文宽. 复杂性肝包虫病手术及残腔处理的体会. 肝胆胰外科杂志 2000; (3): 163 [DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2000.03.035]
- 6 Borahma M, Afifi R, Benelbarhdadi I, Ajana FZ, Essamri W, Essaid A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in ruptured liver hydatid cyst. *Indian J Gastroenterol* 2015; 34: 330-334 [PMID: 26345677 DOI: 10.1007/s12664-015-0585-0]
- 7 谭琴, 母齐鸣, 杨娟, 贺伟. 腹腔镜下不同术式治疗肝包虫病的临床疗效对比研究. 中华普外科手术学杂志(电子版) 2020; 14: 186-188 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.02.023]
- 8 Reed DN Jr, Vitale GC, Wrightson WR, Edwards M, McMasters K. Decreasing mortality of bile leaks after elective hepatic surgery. *Am J Surg* 2003; 185: 316-318 [PMID: 12657381 DOI: 10.1016/s0002-9610(02)01419-8]
- 9 El-Gendi AM, El-Shafei M, Bedewy E. The Role of Prophylactic Endoscopic Sphincterotomy for Prevention of Postoperative Bile Leak in Hydatid Liver Disease: A Randomized Controlled Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 990-996 [PMID: 29641366 DOI: 10.1089/lap.2017.0674]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



# 复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估

冯香敏, 马明, 李浩

冯香敏, 嘉兴市秀洲区王店人民医院中医内科 浙江省嘉兴市 314011

马明, 浙江省嘉兴市第二医院超声科 浙江省嘉兴市 314000

李浩, 杭州市中医院超声科 浙江省杭州市 310013

冯香敏, 主治医师, 主要从事中医内科工作.

**作者贡献分布:** 此课题由冯香敏设计; 研究过程由冯香敏、马明及李浩共同操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由冯香敏提供; 数据分析及论文写作由冯香敏完成.

**通讯作者:** 李浩, 副主任医师, 311200, 浙江省杭州市西湖区体育场路453号, 杭州市中医院超声科. f2018smallsun@163.com

收稿日期: 2020-03-23

修回日期: 2020-05-28

接受日期: 2020-06-12

在线出版日期: 2020-07-08

## Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis

Xiang-Min Feng, Ming Ma, Hao Li

**Xiang-Min Feng**, Department of Traditional Chinese Medicine, Jiaying Xiuzhou Wangdian People's Hospital, Jiaying 314011, Zhejiang Province, China

**Ming Ma**, Department of Ultrasonography, the Second Hospital of Jiaying, Jiaying 314000, Zhejiang Province, China

**Hao Li**, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Hao Li, associate chief physician, Department of Ultrasonography, Traditional Chinese Medicine Hospital of Hangzhou, No. 453, Stadium Road, Xihu District, Hangzhou 310013, Zhejiang Province, China. f2018smallsun@163.com

Received: 2020-03-23

Revised: 2020-05-28

Accepted: 2020-06-12

Published online: 2020-07-08

## Abstract BACKGROUND

Chronic hepatitis B (CHB) patients often suffer from chronic inflammatory stimulation for a long time and are prone to liver fibrosis. Antiviral therapy combined with traditional Chinese medicine is the main treatment for liver fibrosis. Acoustic radiation force imaging (ARFI) can be used to quantitatively evaluate the hardness of the liver, thus providing an imaging means for clinical noninvasive evaluation of anti-fibrosis effect.

## AIM

To evaluate the therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on CHB liver fibrosis by ARFI.

## METHODS

Ninety-two patients with CHB liver fibrosis were selected as study subjects. All patients were treated with entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets. ARFI was performed before and after treatment. Meanwhile, the indexes of serum liver fibrosis and liver function were measured before and after treatment. The results were compared with those of liver biopsy.

## RESULTS

After treatment, serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, hyaluronic acid, type IV collagen, and laminin, and ARFI value decreased significantly ( $P < 0.05$ ). ARFI values were positively correlated with the stages of liver fibrosis before and after treatment ( $r = 0.82, 0.84, P < 0.05$ ).



## CONCLUSION

ARFI can accurately reflect the change of CHB liver fibrosis degree before and after treatment of entecavir and compound Biejia Ruangan tablets, and provides a new imaging method for curative effect evaluation.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Acoustic radiation force imaging; Entecavir; Compound Biejia Ruangan tablets; Liver fibrosis

**Citation:** Feng XM, Ma M, Li H. Therapeutic effect of entecavir combined with compound Biejia Ruangan tablets on liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(13): 558-562  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/558.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.558>

## 摘要

### 背景

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者长期受到慢性炎症刺激, 容易发生肝纤维化。抗病毒配合中药治疗是目前治疗肝纤维化的主要手段。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)能定量评估肝脏硬度状态, 可为临床无创性评估抗纤维化疗效提供影像学手段。

### 目的

探讨ARFI评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效。

### 方法

选取在我院诊治的92例CHB肝纤维化患者作为研究对象。所有患者均接受恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗, 治疗前后行ARFI检查, 测定肝组织ARFI值, 同期测定血清肝纤维化指标、肝功能指标, 并与肝穿刺活检结果进行比较。

### 结果

治疗后, 患者肝功能指标丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶较治疗前明显下降( $P<0.05$ ); 治疗后, 患者肝纤维化指标透明质酸、IV型胶原、层粘连蛋白较治疗前明显下降( $P<0.05$ ); 治疗后, 患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降( $P<0.05$ ); 治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关( $r=0.82$ 、 $0.84$ ,  $P<0.05$ )。

### 结论

ARFI能无创性准确反映恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化前后的肝纤维化程度变化, 可为临床疗效评估提供一种全新的影像学方法。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 声辐射力脉冲成像; 恩替卡韦; 复方鳖甲软肝片; 肝纤维化

**核心提要:** 早期准确评估药物对慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的治疗效果, 有着重要临床意义。声辐射力脉冲成像作为一种能有效监测肝脏硬度变化的超声新技术, 可为临床评估疗效提供无创性影像学方法。

**文献来源:** 冯香敏, 马明, 李浩. 复方鳖甲软肝片配合恩替卡韦治疗肝纤维化的声辐射力脉冲成像疗效评估. *世界华人消化杂志* 2020; 28(13): 558-562

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i13/558.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i13.558>

## 0 引言

慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可引起肝组织炎症反应以及纤维化, 若不及时干预, 可发展为肝硬化, 甚至诱发肝癌<sup>[1]</sup>。因此, 早期准确评估CHB肝纤维化程度对指导治疗以及评估预后具有重要临床意义。肝穿刺活检是评估肝纤维化程度的“金标准”, 但具有创伤性, 临床应用受到一定限制。声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)能测定目标组织的横向剪切波速度, 从而定量评估组织硬度状态<sup>[2]</sup>。本研究采用ARFI定量评估CHB肝纤维化患者经恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗前后的肝纤维化程度变化, 并与血清肝纤维化指标和肝穿刺活检结果比较, 探讨ARFI在临床疗效评估中的应用价值。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 一般资料:** 选取2017-02/2019-11期间, 在我院诊治的92例CHB肝纤维化患者作为研究对象。男64例, 女28例, 年龄26-68岁, 平均46.62岁±12.27岁。临床主要表现为食欲减退、乏力、上腹部隐痛不适等。

**1.1.2 纳入标准:** (1)符合CHB肝纤维化诊断标准<sup>[3]</sup>; (2)具有抗病毒、抗纤维化治疗指征; (3)无合并肝癌或其它恶性肿瘤; (4)未曾接受过抗病毒、抗纤维化治疗。本研究获本院伦理委员会审查通过, 患者知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 患者均接受恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗: 恩替卡韦, 口服, 0.5 mg/次, 1次/d; 复方鳖甲软肝片, 口服, 4片(2.0 g)/次, 3次/d。疗程为48 wk。

**1.3 血清肝纤维化及肝功能指标测定** 治疗前后, 清晨, 空腹状态, 抽取患者8 mL静脉血, 采用放射免疫法测定血清肝纤维化指标: 透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原(type IV collagen, IV-C)、层粘连蛋白(laminin, LN)。采用全自动生化分析仪测定肝功能指标: 丙氨酸

转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST).

1.4 ARFI检查 采用西门子Acuson S2000超声诊断仪,配有4C1凸阵探头(频率: 2.0-4.0 MHz),机械指数设定为1.7.嘱患者取平卧位,首先行肝脏常规超声检查.嘱患者屏气,启动ARFI系统,选取右前叶肝组织作为感兴趣区,避开可见胆管及较大血管,测定并记录ARFI值.多点重复测量10次,取平均值.见图1.

1.5 肝穿刺活检 治疗前后,患者均行超声引导下肝穿刺活检,选择ARFI检查区域进行肝穿刺活检,对肝组织标本固定包埋、切片染色后,光学显微镜下观察,参照2009年版《肝纤维化诊断及疗效评估共识》进行肝纤维化病理分期(S0/S1/S2/S3/S4期)<sup>[4]</sup>.

**统计学处理** 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据.计量资料以(mean±SD)表示,治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验;相关性采用Spearman相关分析.  $P<0.05$ 认为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 治疗前后临床指标比较 治疗后,患者肝功能指标ALT、AST较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,患者肝纤维化指标HA、IV-C、LN较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ).见表1.男性患者治疗前后临床指标与女性患者比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );年龄 $\geq 46.62$ 岁患者治疗前后临床指标与年龄 $<46.62$ 岁患者比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ).

2.2 治疗前后ARFI值比较 治疗后,患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ).见表2.男性患者治疗前后ARFI值与女性患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );年龄 $\geq 46.62$ 岁患者治疗前后ARFI值与年龄 $<46.62$ 岁患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ).

2.3 治疗前后ARFI值与肝纤维化病理分期相关性 治疗前肝纤维化病理分期: S1期15例、S2期34例、S3期29例、S4期14例;治疗后肝纤维化分期: S0期10例、S1期31例、S2期28例、S3期17例、S4期6例.治疗前ARFI值与肝纤维化病理分期呈正相关,  $r = 0.82$ ,  $P<0.05$ .治疗后ARFI值与肝纤维化病理分期呈正相关,  $r = 0.84$ ,  $P<0.05$ .见图2-3.

## 3 讨论

CHB患者在慢性炎症反应的长期刺激作用下,肝脏星状细胞被激活,致使细胞外基质大量积聚,引发肝纤维化,最终可导致肝硬化<sup>[5]</sup>.肝纤维化发展成为肝硬化是一个可逆转的病理过程.因此,早期准确评估CHB患者

肝纤维化程度,对于临床评估治疗以及预后有着重要临床意义.

目前,抗病毒配合中药治疗是临床治疗肝纤维化的主要手段.恩替卡韦作为首选抗乙型肝炎病毒及抗肝纤维化药物,不仅可通过与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷酸竞争性抑制乙型肝炎病毒复制活性,而且具有极强耐药基因屏障<sup>[6]</sup>.而复方鳖甲软肝片作为治疗肝纤维化的常用中成药,经大量药理学研究证实,该药能有效降解胶原,抑制肝纤维结缔组织增生,改善肝纤维化程度<sup>[7]</sup>.本研究结果显示,治疗后,患者肝功能指标ALT、AST较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),且治疗后,患者肝纤维化指标HA、IV-C、LN较治疗前明显下降( $P<0.05$ ).说明恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化能有效改善患者肝功能状态以及肝纤维化程度,发挥良好的临床治疗效果.这与以往研究结果相一致<sup>[8]</sup>.恩替卡韦是一种能强效抑制乙型肝炎病毒复制活性的鸟嘌呤核苷酸类似药物,而复方鳖甲软肝片能有效抑制肝内胶原纤维合成.两者联合治疗CHB肝纤维化,可充分发挥抗病毒和抗肝纤维化的“双抗”治疗作用,从而提高临床疗效.姚云洁等<sup>[9]</sup>研究显示,抗病毒药物治疗的同时联合中药抗纤维化治疗,可取得较单纯抗病毒治疗更优的临床效果,说明两者联合存在协同作用.本研究结果中治疗前后临床指标、ARFI值在不同性别及年龄上比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ).提示恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化,在性别和年龄上疗效相同.

临床评估肝纤维化程度的主要方法有影像学检查、实验室检查以及肝穿刺活检.肝穿刺活检作为肝纤维化诊断的“金标准”,因其具有创伤性,难以广泛开展.ARFI是一种能无创性评估肝组织硬度的超声新技术,其原理是通过向目标组织发射推进脉冲,使局部组织发生形变并产生横向剪切波,经系统采集剪切波信号后计算出剪切波速度,进而获得局部组织的弹性模量评估<sup>[10]</sup>.本研究结果显示,治疗后,患者肝组织ARFI值较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),证实了恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片能获得较好的抗肝纤维化临床疗效.同时说明ARFI可通过反映肝纤维化程度变化,评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效.本研究结果显示,治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关( $r = 0.82$ 、 $0.84$ ,  $P<0.05$ ),提示ARFI值越高,肝纤维化程度越重,肝纤维化病理分期越高.表明ARFI能客观反映CHB患者的肝纤维化程度,可作为肝纤维化病理分期的重要参考.治疗前后通过对患者进行ARFI检查,可有效评估临床疗效,指导治疗.同时ARFI检查操作简便,

表 1 治疗前后临床指标比较

指标	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	HA (ng/L)	IV-C (ng/L)	LN (ng/L)
治疗前	133.41 ± 30.73	117.20 ± 27.54	175.47 ± 43.41	168.62 ± 28.70	153.41 ± 30.73
治疗后	43.93 ± 20.98	36.13 ± 12.62	117.73 ± 29.66	97.66 ± 21.32	103.26 ± 26.84
t/P值	19.815/0.000	23.049/0.000	10.490/0.000	18.787/0.000	11.195/0.000

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; HA: 透明质酸; IV-C: IV型胶原; LN: 层粘连蛋白。

表 2 治疗前后声辐射力脉冲成像值比较

指标	治疗前	治疗后	t/P值
ARFI值(m/s)	1.8107 ± 0.3373	1.1766 ± 0.2132	16.379/0.000

ARFI: 声辐射力脉冲成像。

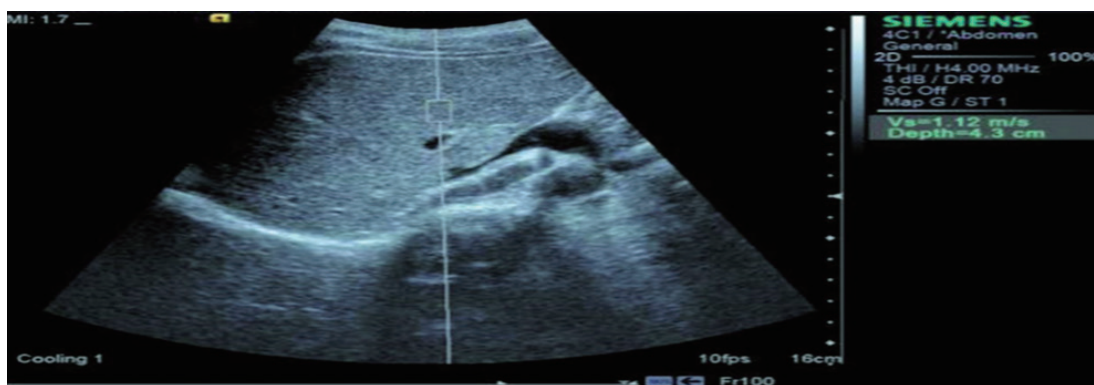


图 1 声辐射力脉冲成像检查示意图. 声辐射力脉冲成像测值为1.12 m/s.

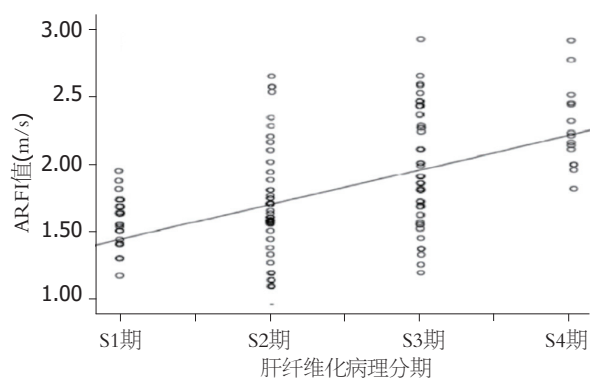


图 2 治疗前声辐射力脉冲成像值与肝纤维化病理分期相关性. ARFI: 声辐射力脉冲成像。

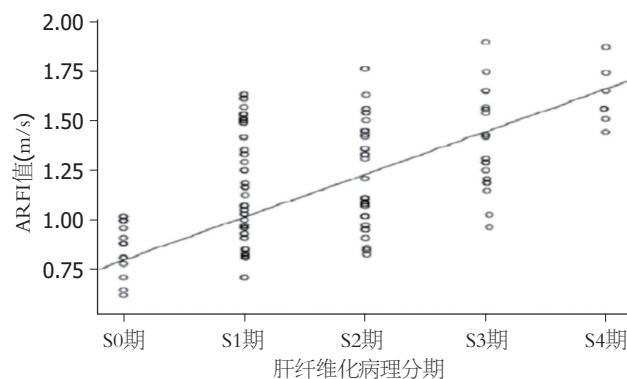


图 3 治疗后声辐射力脉冲成像值与肝纤维化病理分期相关性. ARFI: 声辐射力脉冲成像。

重复性好, 即使对肥胖患者或肝萎缩患者, ARFI检查均能成功完成, 显示出良好的应用前景。

综上所述, ARFI能无创性准确反映恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化前后的肝纤维化程度变化, 可为临床疗效评估提供一种全新的影像学方法。

## 文章亮点

### 实验背景

准确监测治疗前后慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化程度变化, 可为临床评估疗效



提供有价值的参考。

### 实验动机

运用声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)定量分析治疗前后CHB肝纤维化状态, 并探讨ARFI值与肝纤维化病理分期的相关性, 以期临床评估疗效提供参考。

### 实验目标

本篇论文研究的主要目标是探讨ARFI评估治疗前后CHB肝纤维化程度变化。结果显示ARFI能无创性监测治疗前后CHB肝纤维化程度变化, ARFI值与肝纤维化病理分期相关性良好, 可为临床评估疗效提供一种全新的方法。

### 实验方法

本篇论文为了达到目标运用ARFI分析治疗前后CHB肝纤维化程度。ARFI能通过测量肝脏组织的横向剪切波速度, 定量分析其硬度状态。

### 实验结果

本篇论文研究达到了实验目标, 研究结果显示治疗后, 患者肝功能指标ALT、AST, 肝纤维化指标HA、IV-C、LN以及肝组织ARFI值较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ); 治疗前后ARFI值均与肝纤维化病理分期呈正相关( $r = 0.82$ 、 $0.84$ ,  $P < 0.05$ )。本研究结果说明ARFI能客观反映治疗前后CHB肝纤维化程度变化, 其测值与临床指标变化相一致, 并与肝纤维化病理分期相关性良好, 有助于临床无创性评估疗效。

### 实验结论

CHB肝纤维化患者经恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗后肝脏硬度状态可发生变化。ARFI能定量分析肝脏硬度状态, 进而评估药物疗效。ARFI可为临床评估恩替卡韦配合复方鳖甲软肝片治疗CHB肝纤维化的疗效提供肝脏硬度信息, 为临床无创性评估疗效提供一种全新

的影像学方法。

### 展望前景

患者呼吸运动、较大胆管及血管可影响ARFI值的准确性, 因此测量ARFI值时应嘱患者屏气, 尽可能避开可见胆管及较大血管。未来研究的方向为不同超声弹性成像定量技术对CHB肝纤维化程度的诊断价值。最佳方法是ARFI联合血清学指标评估CHB肝纤维化程度。

### 4 参考文献

- Quiroga JA, González O, Carreño V, Mora I, Porres JC, Gutiez J, Hernández-Guío C. Radioimmunoassay for detecting hepatitis B core antigen in serum from patients with chronic hepatitis B infection. *Clin Chem* 1985; 31: 831-834 [PMID: 3995760 DOI: 10.2217/fon.09.91]
- Nagolu H, Kattoju S, Natesan C, Krishnakumar M, Kumar S. Role of Acoustic Radiation Force Impulse Elastography in the Characterization of Focal Solid Hepatic Lesions. *J Clin Imaging Sci* 2018; 8: 5 [PMID: 29541491 DOI: 10.4103/jcis.JCIS\_64\_17]
- 病毒性肝炎防治方案: 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修. *肝脏* 2000; 5: 257-263
- 王金锐, 徐荣. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. *中华肝脏病杂志* 2009; 10: 327-328 [DOI: 10.3760/j.issn:1007-3418.2002.05.002]
- Liu SY, Zhang YQ, Liu YL, Guo P, Zhou CM. [Intervention of chronic hepatitis B liver fibrosis patients in different stages by syndrome typing and different activating blood removing stasis methods: a clinical study]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2013; 33: 1457-1461 [PMID: 24483103 DOI: 10.1002/ptr.6009]
- Papatheodoridis G, Goulis J, Manolakopoulos S, Margariti A, Exarchos X, Kokkonis G, Hadziyiannis E, Papaioannou C, Manesis E, Pectasides D, Akriviadis E. Changes of HBsAg and interferon-inducible protein 10 serum levels in naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients under 4-year entecavir therapy. *J Hepatol* 2014; 60: 62-68 [PMID: 24012614 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.023]
- 张旭东, 董占军. 复方鳖甲软肝片治疗乙肝肝纤维化临床研究概况. *河北中医药学报* 2016; 31: 62-64
- 湛翠容, 过建春, 俞秀丽, 王宇芳. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察. *浙江中医药大学学报* 2010; 34: 370-371 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2010.03.046]
- 姚云洁, 杨才兴, 巫继. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 356 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2015.04.006]
- 童瑾, 曹春莉, 马婷, 刘闪闪, 康燕飞, 徐丽红, 杜婷婷, 李军. 声脉冲辐射力弹性成像评估肝纤维化程度的动物实验研究. *中国全科医学* 2019; 22: 3005-3010 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.273]

科学编辑: 张晗 制作编辑: 刘继红



## 1 投稿总则

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

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创性文章, 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](mailto:wcjd@wjgnet.com)

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

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

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

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto: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

E-mail: [y.j.ma@wjgnet.com](mailto:y.j.ma@wjgnet.com)

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

<http://www.wjgnet.com>

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

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

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

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

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

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

## 2 手稿要求

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

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

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 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),  $\rho$  (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*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *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<sub>r</sub>* (*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 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/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、CO<sub>2</sub>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  $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  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% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 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 =  $45 \times 10^{-6}$ ; 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 $\chi^2$ ; (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<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

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

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

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

### 3 手稿全文中文格式

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

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

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

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

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

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

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

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

传真: 0351-4086337

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

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

#### 0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

#### 1 材料和方法

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

#### 2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

#### 3 讨论

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

A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用<sup>a</sup> $P<0.05$ 或<sup>b</sup> $P<0.01$ ( $P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 $P$ 值, 则用<sup>c</sup> $P<0.05$ 和<sup>d</sup> $P<0.01$ ; 第3套为<sup>e</sup> $P<0.05$ 和<sup>f</sup> $P<0.01$ .  $P$ 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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^{\circ}\text{C}$ 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<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>. 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**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

