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

世界华人消化杂志

世界华人消化杂志®

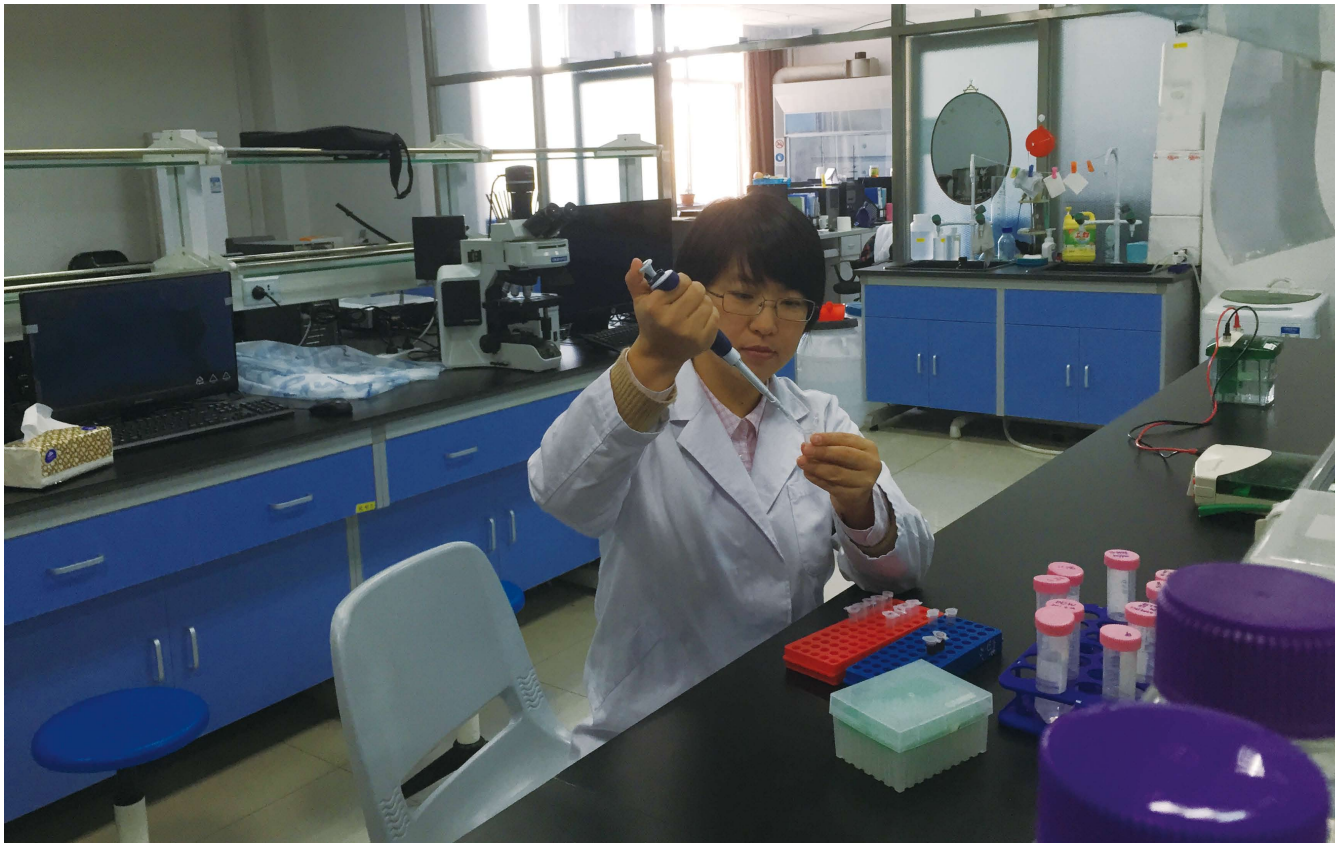
WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 10 月 28 日　第 24 卷　第 30 期　(Volume 24 Number 30)

www.wjgnet.com

二零一六年十月二十八日　第二十四卷　第三十期



30/2016

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
30>
9 771009 307056

WCJD 世界华人消化杂志®

编辑委员会

2015-01-01/2017-12-31
wcjd@wjgnet.com www.wjgnet.com

《世界华人消化杂志》2015-2017年度编辑委员会，由1040位专家组成．其中，上海市146位、北京市130位、江苏省81位、广东省69位、湖北省53位、辽宁省48位、山东省45位、浙江省42位、陕西省40位、黑龙江省34位、福建省29位、四川省30位、河北省28位、天津市28位、广西壮族自治区21位、贵州省22位、湖南省21位、安徽省20位、河南省20位、吉林省20位、甘肃省18位、江西省18位、云南省17位、重庆市17位、新疆维吾尔自治区15位、山西省11位、海南省8位、内蒙古自治区3位、宁夏回族自治区2位、青海省2位、香港特别行政区1位及美国1位.

总顾问
陈可冀教授
陈孝平教授
纪小龙教授
李兆申教授
王苑本教授
杨春波教授
杨思凤教授

主编
程英升教授
党双锁教授
江学良教授
刘连新教授
刘占举教授
吕宾教授
马大烈教授
王俊平教授
王小众教授
姚登福教授
张宗明教授

编委
消化内科学
白爱平副教授
白岚教授
柏愚副教授
蔡全才副教授
柴宁莉主任医师
常丽丽主任医师
陈国忠主任医师
陈洪副教授
陈明锴教授
陈其奎教授
陈伟副主任医师
陈卫昌教授
陈卫刚教授
陈贻胜教授
陈源副教授
程斌教授
池肇春教授
迟宝荣教授
迟雁副教授
褚传莲副教授
崔立红教授
戴菲主任医师
丁浩主治医师
丁士刚教授
丁雯瑾主治医师
丁震教授
董蕾教授
董卫国教授
杜雅菊教授
杜奕奇教授
段志军教授
樊冬梅副主任医师
樊晓明教授
范一宏主任医师
冯百岁教授
冯志杰教授
傅春彬副教授
甘华田教授
高凌副教授
戈之铮教授
关晓辉主任医师
郭津生主任医师
郭晓钟教授
韩双印主任医师
韩英教授
郝建宇教授
郝丽萍副教授
郝微微教授
郝英霞主任医师
何继满教授
黄杰安主任医师
黄晓东主任医师
黄颖秋教授
黄缘教授
黄志刚副教授
霍丽娟主任医师
季光教授
季国忠教授
贾国葆副教授
贾林教授
菅向东主任医师
江米足教授
姜春萌教授
姜慧卿教授
姜相君主任医师
蒋波涛副主任医师
蒋益主任医师
金博教授
金海燕教授
蓝宇教授
李淑德教授
李瑜元教授
梁洁副教授
林军教授
林琳教授
林志辉教授
刘爱群副主任医师
刘冰熔教授
刘德良教授
刘凤斌教授
刘改芳主任医师
刘海峰主任医师
刘鹏飞主任医师
刘平教授
刘文天教授
龙云主治医师
芦永福副教授
吕农华教授
吕小平教授
罗和生教授
罗素霞主任医师
马红主任医师
马欣主任医师
毛恩强教授
毛高平教授
毛华教授
孟庆华教授
孟祥军主任医师
缪应雷主任医师
宁守斌主任医师
牛春燕教授
欧希龙副教授
潘秀珍教授
潘阳林副教授
钦丹萍教授
曲宝戈主任医师
任粉玉教授
沙杰副主任医师
邵先玉主任医师
沈琳副教授
沈薇教授
沈卫东副主任医师
施瑞华教授
石定主任医师
石振东副主任医师
时永全教授
宋军副教授
孙自勤教授
汤绍辉教授
唐世刚教授
唐映梅副主任医师
田德安教授
田宇彬教授
度必光教授
宛新建教授
汪安江副主任医师
汪余勤副主任医师
王承党教授
王江滨教授
王良静主任医师
王蓉主任医师
王甦副教授
王蔚虹教授
王晓娣主任医师
王志荣教授
王忠莉主任医师
吴晓玲副主任医师
夏金荣副教授
夏时海教授
向晓星主任医师
谢会忠教授
辛永宁副教授
徐灿副教授
徐辉主任医师
徐可树教授
徐萍教授
许翠萍主任医师
许钟教授
薛博瑜教授
阳学凤教授
杨建民教授
杨长青教授
姚定康教授
叶丽萍教授
于珮主任医师
展玉涛主任医师
张福奎主任医师
张国顺主任医师
张国主任医师
张海蓉教授
张锦华主任医师
张明鑫主治医师
张庆瑜教授
张秋瓒主任医师
张涛副主任医师
张伟副主任医师

张炜副教授
张小晋主任医师
张雅丽主任医师
张艳丽副主任医师
张燕主任医师
张志宏副主任医师
郑家驹主任医师
郑培永研究员
郑鹏远教授
郑盛副教授
郑素军教授
郅敏副教授
钟碧慧教授
钟捷教授
钟卫一副主任医师
钟英强教授
周国雄主任医师
周力主任医师
周新民教授
周莹群副主任医师
朱强教授
朱小三主治医师
朱元民主任医师
左秀丽教授

消化外科学

白日星主任医师
白松主任医师
白雪副主任医师
白雪巍副主任医师
白玉作教授
白月奎主任医师
卜献民教授
蔡建春教授
蔡建辉教授
蔡金贞教授
柴新群主任医师
陈炳官教授
陈大伟主任医师
陈光教授
陈海龙教授
陈积圣教授
陈进宏主任医师
陈凛教授
陈龙奇主任医师
陈平教授
陈汝福教授
陈思曾教授
陈晓鹏教授
陈钟教授
程树群副教授
迟天毅副教授
仇毓东教授
褚海波主任医师
崔清波副教授
崔彦主任医师
崔云甫教授
戴朝六教授
戴冬秋教授
单云峰主任医师
丁健华主任医师
丁义涛教授
丁永斌主任医师
杜国盛主任医师
杜顺达副教授
杜潇副教授
范应方主任医师
范跃祖教授
方哲平主任医师
房学东教授
傅红副教授
傅廷亮教授
傅小云副主任医师
傅晓辉副教授
高军副主任医师
高毅教授
葛海燕教授
耿庆教授
耿智敏主任医师
宫轲教授
龚建平主任医师
顾国利副主任医师
顾晋教授
顾岩教授
管小青教授
韩天权教授
郝纯毅主任医师
何向辉主任医师
何裕隆教授
侯纯升主任医师
胡安斌副教授
黄成副主任医师
黄耿文副主任医师
黄恺主任医师
计勇教授
英卫东教授
贾云鹤教授,
江艺主任医师
姜波健教授
姜洪伟主任医师
蒋小华副教授
焦作义教授
金黑鹰教授
金山主任医师
靖昌庆主任医师
鞠少卿教授
康春博主任医师
克力木•阿不都热依木教授
孔静副教授
兰平主任医师
李德宇主任医师
李富宇教授
李革副教授
李海民教授
李华副教授
李华山教授
李江涛主任医师
李靖教授
李宁主任医师
李胜研究员
李涛主任医师
李文岗教授
李小荣教授
李晓武教授
李徐奇副教授
李旭副教授
李汛教授
李勇教授
李幼生教授
李玉民教授
李元新教授
李云龙副教授
李哲夫主任医师
李正荣副教授
李宗芳教授
梁道明副教授
梁力建教授
梁廷波主任医师
刘宝林教授
刘超教授
刘飞德副主任医师
刘刚主任医师
刘宏斌主任医师
刘宏鸣副教授
刘厚宝主任医师
刘江文主任医师
刘金钢教授
刘金华副主任医师
刘亮副主任医师
刘权焰教授
刘三光副教授
刘尚国副教授
刘逸副主任医师
刘作金教授
卢实春教授
陆才德主任医师
禄韶英副教授
骆成玉教授
吕云福教授
麻勇副主任医师
孟繁杰教授
孟庆成副教授
牟一平教授
倪俊副主任医师
牛伟新教授
潘光栋主任医师
潘明新主任医师
彭利教授
彭南海教授
彭松林副教授
齐清会教授
乔世峰主任医师
秦华东教授
秦建民主任医师
秦仁义教授
邱成志教授
邱江锋主任医师
邱伟华主任医师
邱云峰主任医师
曲兴龙副主任医师
任宁主任医师
阮翊主任医师
尚东主任医师
邵万金主任医师
申占龙副教授
沈世强教授
沈志勇主任医师
施宝民教授
施诚仁教授
石毓君副研究员
帅晓明副教授
宋京海主任医师
宋武教授
宋新明教授
宋振顺教授
苏松副教授
孙诚谊教授
孙光副主任医师
孙文兵教授
孙象军副主任医师
孙星副主任医师
孙学英教授
孙勇副主任医师
孙勇伟主任医师
孙昀副主任医师
谭晓冬副教授
汤朝晖主任医师
汤绍涛教授
唐南洪教授
唐哲教授
陶凯雄教授
田虎主任医师
佟立权教授
万赤丹教授
汪波主任医师
汪昱主任医师
王长森教授
王从俊副教授
王道荣教授
王德盛教授
王凤山教授
王刚副研究员
王宏副主任医师
王坚教授
王健生副教授
王蒙副教授
王巍主任医师
王卫东主任医师
王小明教授
王晓锋副主任医师
王晓鹏副主任医师
王雪峰主任医师
王毅军教授
王永兵教授
王悦华副主任医师
王振军教授
王征副主任医师
王铮副研究员
王志明教授
王忠裕教授
尉继伟教授
魏东主任医师
魏益平副主任医师
邬林泉教授
吴德全教授
吴帆副主任医师
吴立胜副主任医师
吴硕东主任医师
吴伟顶副主任医师
吴文川副主任医师
吴文溪教授
吴晓峰副主任医师
吴学东教授
伍晓汀主任医师
向国安主任医师
向进见副主任医师
肖江卫主任医师
肖卫东副教授
谢斌辉主任医师
谢敏主任医师
谢义民副主任医师
谢于副主任医师
徐阿曼教授
徐锋副教授
徐进副教授
徐迅迪教授
徐泱副主任医师
许洪卫主任医师
许建新副主任医师
许剑民教授
许庆文主任医师
薛东波教授
薛英威教授
闫峰副教授
杨柏霖副主任医师
杨家和教授
杨晓军副主任医师
姚英民教授
殷佩浩副主任医师
殷正丰教授
于则利教授
俞富祥副教授
禹正杨副教授
喻春钊教授
元海成主治医师
袁周副主任医师
臧潞副主任医师
翟博副主任医师
张安平副教授
张丰深主任医师
张宏教授
张建文主任医师
张进祥主任医师
张俊副教授
张力为教授
张连阳教授
张鹏副研究员
张万广副教授
张西波副教授
张新晨教授
张振海副主任医师
赵宝生主任医师
赵礼金主任医师
赵青川教授
郑虹主任医师
郑建勇副教授
郑民华教授
支巧明主治医师
智绪亭教授
周进学副教授
周平红教授
周彤教授
周伟平教授
周翔宇副主任医师
周志祥教授
朱海宏副主任医师
朱继业教授
朱建平主任医师
朱建伟教授
朱世凯副教授
朱小朝副主任医师
朱正纲教授
朱志军教授
邹小明教授

消化感染病学

白浪副教授
陈国凤主任医师
陈红松研究员
陈建杰教授
陈良主任医师
陈茂伟教授
程明亮教授
程书权教授

戴二黑教授
丁惠国教授
丁向春副教授
范学工教授
冯全生教授
高润平教授
高泽立副教授
龚作炯教授
顾生旺主任医师
管世鹤教授
郭永红副主任医师
胡国信副教授
胡康洪教授
靳雪源主任医师
卡世全副主任医师
兰英华副教授
梁跃东副教授
林潮双主任医师
林世德教授
刘纯杰研究员
刘亮明教授
刘妍副研究员
刘正稳教授
楼宏强副教授
卢秉久教授
伦永志副教授
马丽娜主任医师
毛德文教授
孟忠吉教授
缪梓萍主任医师
聂青和教授
彭亮教授
钱福初副主任技师
钱林学教授
秦波教授
裘云庆教授
盛吉芳主任医师
施光峰教授
孙明瑜研究员
孙维会主任医师
谭华炳教授
童巧霞主任医师
涂相林主任医师
王春荣副主任技师
王多春研究员
王凯教授
王怡主任医师
吴君主任医师
谢仕斌主任医师
邢卉春教授
胥婕主任医师
宣世英教授
颜学兵教授
杨东亮教授
杨贵波教授
杨江华副教授
姚鹏副教授
于建武教授
张明辉教授
张婷副主任医师
张一教授
张占卿主任医师
赵春华副主任医师
赵秀英副教授
郑瑞丹副教授
周陶友副教授
朱传武主任医师
朱新宇教授
庄林主任医师
庄英杰主任医师

消化中医药学

陈涛教授
杜群研究员
郭潮潭教授
黄培副主任医师
贾永森副教授
李军祥教授
李康教授
李卫强副教授
李晓波教授
李勇副教授
刘成海教授
刘绍能主任医师
鲁玉辉教授
马赟副教授
马增春研究员
南极星教授
牛英才研究员
秦冬梅副教授
任路教授
司富春教授
斯拉甫•艾白教授
孙学刚教授
谭周进教授
唐旭东主任医师
唐勇研究员
王兵主任医师
王富春教授
王晶副教授
王来友副教授
王笑民主任医师
吴焕淦教授
谢春娥主任医师
谢胜主任医师
徐庆教授
许玲教授
严兴科教授
杨宗保副教授
袁红霞教授
张永生副研究员
周本杰主任药师
祝晨蔯教授

消化肿瘤学

曹巍教授
曹秀峰教授
曹志成院士
常树建副主任医师
陈锦飞主任医师
陈绍勤副教授
陈淑珍研究员
陈思宇主任医师
陈主初教授
崔杰峰研究员
代智副研究员
戴益琛教授
丁克峰教授
董稚明教授
范辉副教授
冯继红副教授
冯茂辉副教授
符兆英教授
傅剑华教授
高林波副研究员
关泉林教授
何帮顺讲师
侯凤刚副教授
胡冰教授
胡兵副研究员
胡国清教授
华东教授
华海清教授
江家骥教授
江建新主任医师
姜又红教授
蒋敬庭教授
蒋晓东教授
金晶主任医师
靖大道教授
李成刚副教授
李杰主任医师
李苏宜教授
李伟华教授
李子禹教授
梁国刚教授
梁后杰教授
梁颖讲师
刘宝瑞教授
刘炳亚研究员
刘国龙教授
刘云鹏教授
柳长柏教授
卢宁副主任医师
卢晓梅教授
陆斌副教授
孟立娜教授
聂飚副主任医师
朴龙镇副教授
曲春枫教授
沈克平主任医师
史颖弘副教授
隋红副教授
谭煌英主任医师
谭宁副研究员
谭盛葵教授
谭诗云教授
唐景峰副教授
唐亚雄研究员
田华副教授
田艳涛主任医师
王成锋主任医师
王阁教授
王凯峰教授
王凯娟教授
王伟主治医师
魏国副主任医师
吴健雄主任医师
向邦德主任医师
肖文华主任医师
肖秀英副主任医师
徐建明主任医师
徐克成教授
颜兵主治医师
杨宏强副教授
杨秋蒙副主任医师
伊力亚尔•夏合丁教授
袁媛教授
张德奎主任医师
张方信主任医师
张凤春主任医师
张静妹研究员
张倜主任医师
张晓丽副教授
张毅教授
张钰研究员
郑丽端教授
周福有教授
周建奖教授
朱永良副研究员

消化影像学

白彬主任医师
曾宪春主任医师
陈天武教授
管樑主任医师
郭顺林教授
郭万亮副教授
胡红杰主任医师
季倩副主任医师
李德春教授
李健丁教授
龙学颖副主任医师
吕维富教授
马立恒副主任医师
马苏美主任医师
饶圣祥副主任医师
任刚副主任医师
任小军副主任医师
沈君教授
唐磊主任医师
王劲主任医师
王军主任医师
王荣福教授
王学梅教授
王雅棣教授
危安主任医师
文碧秀教授
吴晶涛主任医师
肖恩华教授
肖文波主任医师
徐辉雄教授
严惟力副教授
杨薇副教授

消化内镜及介入治疗学

陈凤媛副教授
陈素钻主任医师
陈小勇主任医师
陈鑫副主任医师
丁西平主任医师
冯对平副主任医师
高道键副教授
高峰主任医师
郭强主任医师
孔德润教授
李家平教授
李鹏教授
刘杰民副主任医师
刘展主任医师
茅爱武教授
施宏主任医师
孙冬林教授
孙明军教授
田锦林副主任医师
万军教授
王艳红主治医师
王跃东主任医师
吴杰主任医师
吴灵飞教授
余日胜教授
张火俊副教授
张立玮教授
钟良教授
诸葛宇征主任医师

消化中西医结合学

陈泽雄主任医师
邓晶晶副主任医师
杜业勤主任医师
高月求教授
郭卉主任医师
霍介格主任医师
孔桂美讲师
梅武轩教授
南月敏主任医师
唐文富教授
王宪波教授
王学美研究员
魏睦新教授
袁建业副研究员
张春虎副教授
赵岩教授

消化基础研究

蔡文品副主任技师
陈杰副主任药师
陈敬贤教授
陈晓教授
崔莲花教授
崔梅花主任医师
邓安梅教授
邓庆副研究员
邓益斌教授
邸阜生主任医师
董玉兰副教授
段义农教授
高国全教授
高英堂研究员
顾兵副研究员
郭澄教授
郭俊明教授
郭长江研究员
哈小琴主任医师
黄辰教授
黄河副教授
黄坚副主任医师
黄昆教授
黄维亮主任检验师
黄文林教授
姜宏教授
蒋炜副教授
雷招宝主任药师
黎观红教授
李东辉教授
李刚教授
李瀚旻教授
李君文研究员
李玲副教授
李孟森教授
李姝副主任医师
李树德副教授
李文贵副教授
李夏青教授
李欣副教授
李欣教授
李焱副研究员
李增山副教授
李铮教授
刘克辛教授
刘起胜副教授
刘树业主任技师
刘松林教授
刘旭东副主任医师

刘长征副教授
柳增善教授
陆伦根主任医师
罗茂副研究员
宁钧宇副研究员
彭宗根研究员
乔明琦教授
秦雪教授
曲芬教授
任浩副教授
沈东炎副教授
沈美龙主任医师
沈涛副教授
石松林副教授
宋景春副主任医师
苏兆亮副教授
孙同文教授
台桂香教授
谭学瑞教授
汤静副主任药师
田文静副教授
汪海峰教授
汪思应教授
王改平副教授
王健教授
王明荣研究员
王钦红副教授
王书奎教授
王晓东主任医师
王秀伶教授
王勇教授
王友亮副研究员
魏继福教授
文彬研究员
吴道澄教授
吴江锋教授
吴军研究员
吴俊华副教授
吴巧凤研究员
吴志强副教授
伍义行教授
夏敏教授
胥萍主任技师
秧茂盛教授
杨金娥副教授
姚继红教授
阴赖宏研究员
岳昌武副教授
曾涛副教授
曾柱教授
张达矜副教授
张红教授
张红杰教授
张丽军研究员
张利生教授
张淑坤副研究员
张卓副教授
赵海梅副教授
赵鹏伟讲师
赵铁建教授
郑曙云副教授
周春祥教授
周南进研究员
周晓武主任医师
朱益民教授
朱争艳研究员
庄园副研究员

消化病理学

陈云昭副教授
樊祥山主任医师
耿明主任医师
郭炜教授
韩安家教授
何清主任医师
季菊玲副教授
李慧副教授
李忠武副教授
林洁副教授
刘芳芳副教授
刘丽江教授
陆建波主任医师
门秀丽教授
莫发荣副教授
潘兴华主任医师
齐晓薇副主任医师
秦阳华主治医师
石雪迎主任医师
孙青主任医师
王宝根副主任医师
王金胜教授
王莉主任医师
王娅兰教授
颜宏利教授
杨勤教授
余宏宇教授
张锦生教授
赵春玲副教授
郑建明教授
朱亮教授

消化护理学

安力彬教授
成杰副主任护师
崔岩副主任护师
单信芝副主任护师
丁焕娟副主任护师
方英副主任护师
房辉副教授
高薇副主任护师
葛淑芝副主任护师
谷敏副主任护师
郭会敏主管护师
郭巧珍主管护师
赫玲玲主任护师
黄砚萍副主任护师
惠娜主管护师
吉建华副主任护师
江丽萍副主任护师
江萍主任护师
金凤娟副主任护师
金爽主任护师
靳雁副主任护师
孔德玲副主任护师
李金娜主任护师
李俊玲主任护师
李卡副主任护师
李丽副主任护师
李连红主任护师
李珑主任护师
李敏香副主任护师
李雯副主任护师
李秀芬副教授
李谆副主任护师
廖培娇副主任护师
林征教授
刘慧萍主任护师
刘永宁副主任护师
龙晓英主任护师
卢根娣教授
罗凝香副主任护师
马久红副主任护师
马燕兰主任护师
孟志新副主任护师
潘爱红主任护师
潘玉凤副主任护师
齐向秀主管护师
齐艳副主任护师
乔晓斐副主任护师
乔筱玲副主任护师
任珍主任护师
史铁英主任护师
宋江美副主任护师
宋艳燕副主任护师
孙丽娟副主任护师
孙莉副主任护师
孙晓美副主任护师
唐碧云副主任护师
唐鲁主管护师
陶然主管护师
滕莉副主任护师
田银娣主管护师
王春英副主任护师
王红副主任护师
王家香主任护师
王庆华副教授
王晓春副主任护师
王琇副主任护师
王宇副主任护师
王玉娟主任护师
韦键主管护师
席惠君副主任护师
谢晓芬主管护师
许璧瑜副主任护师
薛海燕副主任护师
薛素梅主任护师
杨会副主任护师
杨云英主任护师
姚丽文副主任护师
叶海丹副主任护师
尹安春教授
俞静娴副主任护师
袁晓青副主任护师
张彩云副教授
张洁副主任护师
张丽副教授
张丽燕主任护师
张琳琳副教授
张敏副主任护师
张善红副主任护师
张咏梅教授
赵艳伟副主任护师
郑粉善副主任护师
郑思琳主任护师
郑雪梅副主任护师
周文琴副主任护师
周谊霞教授
朱秀琴副主任护师
朱颖副主任护师

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2016年10月28日 第24卷 第30期 (总第542期)

述评

4133 腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用

王昊, 石磊, 陈平

4144 中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展

吴艳玲, 廉丽花, 南极星

4151 Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义

孔剑, 向晓星

4156 IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋敏

4162 慢性便秘和慢病管理

卜佳, 许翠萍

基础研究

4169 绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳

4177 PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞

4185 重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为

钱燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应

文献综述

4193 肝再生研究的相关进展和现状

马铎, 喻智勇

研究快报

4200 枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长

王喜莹, 陈香宇

临床经验

4205 急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点

牛蕾, 葛春林

4211 先天性十二指肠闭锁的影响因素

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁

4216 腹水-血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华

4223 联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响

徐灵通, 霍鑫龙

病例报告

4227 十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道)

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰

附　　录

Ⅰ-Ⅴ 《世界华人消化杂志》投稿须知

Ⅰ 2016年国内国际会议预告

志　　谢

Ⅰ-Ⅱ 志谢《世界华人消化杂志》编委

目次

消　　息

4143 《世界华人消化杂志》修回稿须知
4150 《世界华人消化杂志》参考文献要求
4168 《世界华人消化杂志》外文字符标准
4184 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
4199 《世界华人消化杂志》正文要求
4204 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
4215 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
4222 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

《世界华人消化杂志》编委，吴艳玲，副教授，博士生导师，133002，吉林省延吉市公园路977号，延边大学药学院．主要从事药学专业教育与研究，致力于中药、朝药抗肝纤维化分子机制及创新药物的研究与开发，近年在对长白山道地药材的研究已发表SCI论文22篇．2011年获第十五届中国药理学会优秀青年药理学工作者奖．2012年荣获吉林省科学技术奖二等奖、吉林省自然科学学术成果奖一等奖．2013年获第三批吉林省高校新世纪科学技术优秀人才称号、吉林省自然科学学术成果奖二等奖，并被聘为国家执业药师工作专家．2013年获吉林省自然科学学术成果奖三等奖(排名第一)．现主持国家自然科学基金项目2项，省部级项目5项，其中重点项目1项．

本期责任人

编务 李香；送审编辑 闫晋利，胡珊，李瑞芳；组版编辑 胡珊；英文编辑 王天奇；责任编辑 闫晋利；形式规范审核编辑部主任 马亚娟；最终清样审核总编辑 马连生

世界華人消化雜志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平　题写封面刊名
陈可冀　题写版权刊名
(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2016-10-28
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升，教授，200233，上海市，上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁，教授，710004，陕西省西安市，西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良，教授，250031，山东省济南市，中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新，教授，150001，黑龙江省哈尔滨市，哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举，教授，200072，上海市，同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾，教授，310006，浙江省杭州市，浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈，教授，200433，上海市，中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平，教授，030001，山西省太原市，山西省人民医院消化科
王小众，教授，350001，福建省福州市，福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福，教授，226001，江苏省南通市，南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明，教授，100073，北京市，首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单，详见：
http://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
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
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
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025，北京市朝阳区东四环中路62号，远洋国际中心D座903室
电话：010-85381892
传真：010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议，开放获取和在线出版的学术刊物．本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录．

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx)，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90.67元 全年36期3264.00元

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 24 Number 30 October 28, 2016

EDITORIAL

4133 Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors

Wang H, Shi L, Chen P

4144 Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved

Wu YL, Lian LH, Nan JX

4151 Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma

Kong J, Xiang XX

4156 Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis

Li ZF, Fan HJ, Sun LJ, Song M

4162 Chronic constipation and chronic disease management

Bu J, Xu CP

BASIC RESEARCH

4169 Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats

Lei FF, Li YJ, Li RG, Li G, Li JK, Li F, Tan HB

4177 Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells

Zhang ZY, Zhu HH, Jia P, Chen CY, Yu F

4185 Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition

Qian Y, Chen DL, Ren HF, Wang SQ, Yu DD, Wang SY

REVIEW

4193 Current status of research on liver regeneration

Ma D, Yu ZY

RAPID COMMUNICATION

4200 Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Wang XY, Chen XY

CLINICAL PRACTICE

4205 Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features

Niu L, Ge CL

4211 Risk factors for congenital duodenal atresia

Ni ZF, Wang XL, Qu ZF

4216 Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites

Yu T, Shu X, Chen YX, Li GH, Zhu Y, Zhou XJ, Lv NH

4223 Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life

Xu LT, Huo XL

CASE REPORT

4227 Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review

Wang MJ, Chen LN, Yang XF

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 30 October 28, 2016

APPENDIX
Ⅰ－Ⅴ Instructions to authors
Ⅰ Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT
Ⅰ－Ⅱ Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yan-Ling Wu, Associate Professor, College of Pharmacy, Yanbian University, 977 Gongyuan Road, Yanji 133002, Jilin Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Shan Hu, Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Shan Hu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* Proof Editor: *Ya-Juan Ma*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date October 28, 2016

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2016 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 www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4133

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4133-4143
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用

王 昊, 石 磊, 陈 平

王昊, 石磊, 陈平, 苏北人民医院胃肠外科 江苏省扬州市 225001

陈平, 教授, 主任医师, 主要从事消化系肿瘤方面的研究.

作者贡献分布: 本文由陈平构思立题; 王昊撰写; 石磊进行文献资料收集.

通讯作者: 陈平, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院胃肠外科. chen86ky@126.com
电话: 0514-87373281

收稿日期: 2016-04-01
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-28

Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors

Hao Wang, Lei Shi, Ping Chen

Hao Wang, Lei Shi, Ping Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Subei People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. chen86ky@126.com

Received: 2016-04-01
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-28

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) constitute the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract, among which 60%-70% are located in the stomach. All GISTs have malignant potential, varying from small lesions to aggressive sarcomas. Surgical resection with negative margins remains the best treatment for GISTs. Lymphadenectomy is not necessary because GISTs rarely metastasize to lymph nodes. Because of these biological behavior characteristics, the advantages of minimally invasive surgeries such as laparoscopic surgery and endoscopic surgery can be fully reflected in the surgical management of GISTs. The advent of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery has broadened the scope and enhanced the safety of minimally invasive surgical treatment of GISTs. In this paper we will discuss the application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in the treatment of GISTs.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors; Laparoscopy; Endoscopy

Wang H, Shi L, Chen P. Application of laparoscopy, endoscopy and laparoscopic and endoscopic cooperative surgery in gastrointestinal stromal tumors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4133-4143 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4133.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4133

摘要

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,

背景资料
大约在5年前, 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)还以5-10 cm甚至是>10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和超声内镜的推广, 小GIST、微小GIST检出率的大幅提高. 另一方面, GIST大多来源于胃(60%-70%), 且极少发生淋巴结转移, 无需常规行淋巴结清扫, 这些生物学特点为微创外科在GIST的手术治疗提供了广阔的探索空间.

同行评议者
邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

研发前沿
对于小GIST的生物学行为, 目前存在两种观点: (1)所有GIST均具有潜在恶性潜能, 一经发现应尽早手术治疗; (2)小GIST存在良、恶性之分, 对于无恶性表现者可定期随访.

GIST)是消化系最常见的间叶性肿瘤, 其中60%-70%来源于胃. 所有的GIST都具有恶性生物学行为潜能, 可表现为微小病灶到进展性肉瘤. GIST极少发生淋巴结转移, 术中无需常规行淋巴结清扫. 正因为这些生物学特性, 使得腹腔镜、内镜等微创手术的优势在GIST的手术治疗上得以充分体现. 腹腔镜内镜联合技术的出现拓宽了微创手术治疗GIST的适用范围、提高了手术安全性. 本文将介绍目前腹腔镜、内镜以及双镜联合技术在GIST治疗中的应用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肠间质瘤; 腹腔镜; 内镜

核心提要: 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是消化系最常见的间叶性肿瘤, 其中60%-70%来源于胃. 近年来, 小GIST(直径<2 cm)和微小GIST(直径≤1 cm)的检出率显著提高. 内镜、腹腔镜技术提供了消化管腔内、外不同视野与手术入路, 合理地选择手术方式, 灵活地联合运用双镜技术; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险、减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

王昊, 石磊, 陈平. 腹腔镜、内镜及双镜联合技术在胃肠间质瘤治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4133-4143 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4133.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4133

0 引言

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)是胃肠道最常见的间叶性肿瘤, 生物学行为多样, 可表现为微小病灶, 也可表现为进展性肉瘤[1]. 手术完整切除是目前可能根治GIST的唯一办法. 酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼的出现改变了GIST单一的治疗模式, 开启了GIST分子靶向治疗时代. 然而日益凸显的耐药问题给GIST治疗带来了新的挑战. 大约在5年前, 我们遇到的GIST还以5-10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)的推广, 小和微小GIST的检出率大幅提高. GIST大多来源于胃, 且极少发生淋巴结转移, 无需常规行淋巴结清扫, 这些生物学特点为微创外科在GIST的手术治疗提供了广阔的探索空间.

1 腹腔镜手术

已有回顾性研究[2-6]证实了腹腔镜切除GIST的安全性、可行性及良好的中短期效果. 但这些研究主要集中在胃GIST的腹腔镜手术治疗, 其他部位的GIST较少述及. 最近, 一项纳入19项研究结果、共计1060例胃GIST患者的Meta分析[7]比较了开放手术与腹腔镜手术的安全性及疗效, 其结果显示, 在手术时间相似的情况下[加权均数差(weighted mean difference, WMD): 7.20 min, 95%CI: 25.65-11.25, P = 0.44], 腹腔镜手术具有术中出血少(WMD: 54.21 mL, 95%CI: 82.65-25.77, P<0.01)、术后排气早(WMD: 1.34 d, 95%CI: 1.62-1.06, P<0.01)、经口进食早(WMD: 1.80 d, 95%CI: 2.18-1.42, P<0.01)、住院时间短(WMD: 3.68 d, 95%CI: 4.52-2.85, P<0.01)、总体并发症少(相对危险度: 0.51, 95%CI: 0.32-0.80, P<0.01)的优点, 且长期随访结果表明, 两组患者预后无差异.

GIST瘤体质脆、易破裂, 生长迅速者常伴有肿瘤内部出血、坏死、囊性变, 更易破溃. GIST一旦破裂即属高危风险, 术后需行格列卫辅助治疗. 由于腹腔镜操作缺乏精细触觉反馈, 容易引起医源性肿瘤破裂、播散, 国内外指南均未做常规推荐. 2004年, 欧洲肿瘤协会(European Society of Medical Oncology, ESMO)指南建议腹腔镜手术仅用于肿瘤直径<2 cm的GIST[8]. 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南指出直径<2 cm的GIST可考虑行腹腔镜手术[9], 之后该手术指征被放宽至5 cm[10]. 2014年NCCN指南指出对于特定部位(胃大弯、前壁、空肠以及回肠)的GIST可考虑行腹腔镜手术, 对肿瘤大小未做强调. 中国GIST诊断治疗专家共识(2011年版)指出, 肿瘤直径≤5 cm者, 可考虑行腹腔镜切除[11]. 中国GIST诊断治疗共识(2013年版)则强调腹腔镜手术一般用于胃GIST治疗, 不主张应用于其他部位GIST的治疗, 在有经验的医疗中心, 可以根据肿瘤部位和大小考虑进行腹腔镜切除[12].

我们认为, GIST腹腔镜手术的适用应在

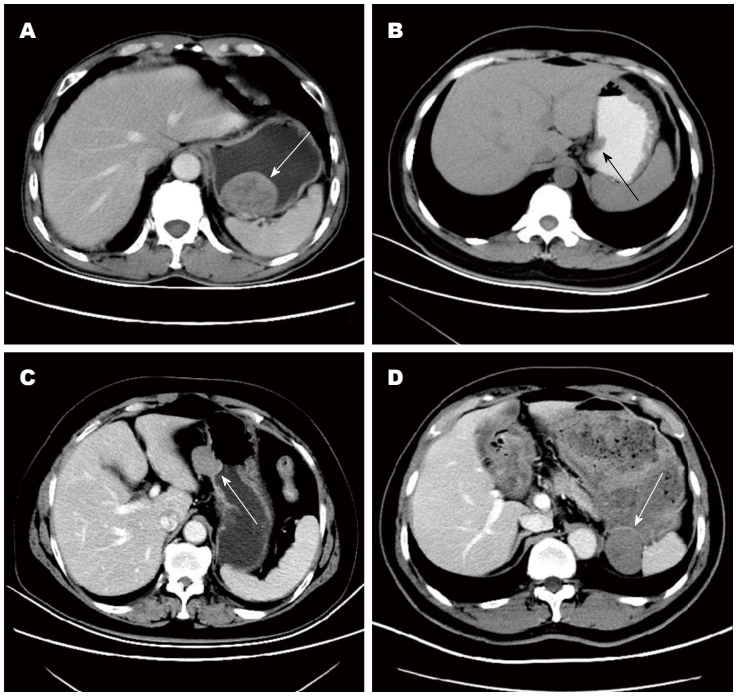


图 1 CT显示胃间质瘤不同生长方式. A: 胃体后壁腔内生长型GIST; B: 胃底腔内生长型GIST; C: 胃体小弯侧混合生长型GIST; D: 胃体后壁腔外生长型GIST. GIST: 胃肠间质瘤.

创新盘点

本文系统阐述了腹腔镜、内镜以及双镜联合技术在GIST, 特别是小和微小GIST中的应用.

术前综合评估GIST肿瘤大小、发生部位、生长方式及破裂风险: (1)肿瘤大小: 尽管国内外指南已不再强调将肿瘤大小作为腹腔镜手术适应证的限定条件, 但>10 cm的GIST患者腹部操作空间小, 且常伴有肿瘤内部出血、坏死、囊性变, 术中易出血破裂, 增加医源性播散风险, 因此腹腔镜手术应谨慎用于肿瘤直径<10 cm的胃GIST患者[6]; (2)发生部位: 目前关于应用腹腔镜治疗GIST的报道多数为胃GIST, 小肠GIST的报道较少[5,13]. 首先, 同等大小的小肠GIST危险度明显高于胃GIST[14], 更易破溃; 其次, 虽然在腹腔镜下可完成肠管切除吻合, 但仍需一定切口取出肿瘤, 而开放下直接将肿瘤拖出行切除吻合更为便捷安全; 再次, 与胃GIST不同的是, 小肠GIST不易早期发现, 待出现占位效应或出血症状时, 肿瘤往往较大, 医源性肿瘤破裂风险明显高于胃GIST; 因此胃体前后壁、大弯侧的GIST最适合行腹腔镜切除; (3)生长方式: 按生长方式的不同, GIST可分为: 腔内生长型(内生型)、腔外生长型(外生型)和混合生长型(混合型)(图1). 对于内生型GIST, 腹腔镜难以定位, 不宜行腹腔镜手术, 或需内镜辅助方能完成手术; (4)破裂风险: 肿瘤富血供、瘤体内出血、坏死、囊性变等是GIST破裂的高危因素, 术前应结合影像学(CT、MRI、EUS)资料充分评估肿瘤破裂风险.

目前, 腹腔镜胃GIST切除手术方式有: 腹腔镜胃楔形切除术(laparoscopic wedge resection, LWR)、腹腔镜胃腔内手术(laparoscopic intra-gastric surgery, LIGS)和腹腔镜经胃壁胃腔内手术(laparoscopic trans-gastric surgery, LTGS)[15].

LWR是在腹腔镜直视下探查并定位肿瘤, 游离出肿瘤周围足够的胃壁, 提起肿瘤基底部以腹腔镜直线切割闭合器在距肿瘤边缘1-2 cm处楔形切除肿瘤. 该方法主要适用于胃前壁、胃大弯侧的外生型GIST. 对于胃后壁的GIST, 打开胃脾韧带、胃膈韧带、胃结肠韧带, 沿胃长轴掀起胃壁, 也能行相应切除, 对于难以行闭合器闭合者, 可以倒刺线缝合(图2). 对于混合型GIST, 可在预闭合线两端胃壁各悬吊1针, 使胃壁形成山脊样隆起, 超声刀打开一侧胃壁全层, 将瘤体外翻至胃腔外, 再以切割闭合器闭合胃壁缺损; 也可在距肿瘤基底部1-2 cm处环形切开胃壁浆肌层(不切开黏膜层), 提起肿瘤使混合型GIST转变为“外生型GIST”, 再以切割闭合器切割黏膜层, 以缝线缝合胃壁浆肌层. 对于内生型GIST, 单纯应用腹腔镜难

应用要点
充分了解GIST的生物学特性, 合理地选择手术方式; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险, 减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

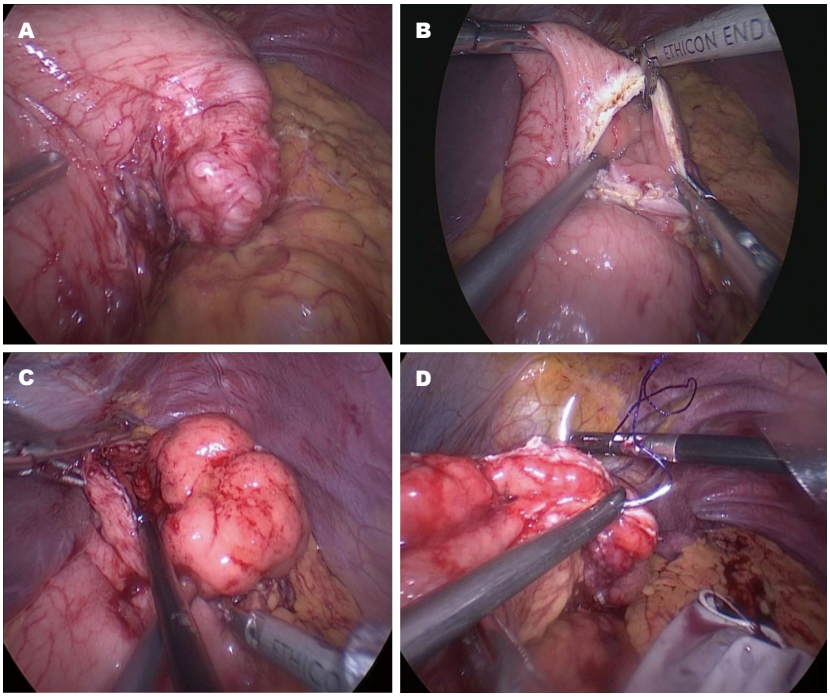


图 2 腹腔镜下胃GIST切除术. A: 打开胃脾韧带, 掀起胃后壁见GIST; B: 超声刀全层切开胃壁; C: 局部切除GIST; D: 腹腔镜下以倒刺线缝合胃壁缺损. GIST: 胃肠间质瘤.

以定位. 对于胃小弯侧、近贲门或幽门处的GIST, 楔形切除有导致术后狭窄可能.

LIGS则是将腹腔镜光源和器械置入胃腔, 在胃腔内建立气腔, 在腹腔镜直视下切除肿瘤[16], 可用于胃后壁、近贲门或幽门的内生型GIST的切除.

LTGS的手术入路介于LWR和LIGS之间, 在建立气腹并置入腹腔镜器械后, 打开胃前壁进入胃腔, 适用于胃底近贲门处的内生型GIST的切除. LIGS和LTGS因技术原因的限制, 目前应用较少.

腹腔镜GIST切除手术过程中应注意: (1)动作轻柔, 避免直接夹持肿瘤; (2)使用取物袋, 避免肿瘤播散、种植; (3)确保完整切除, 取出标本后应检查手术切缘.

2 内镜手术

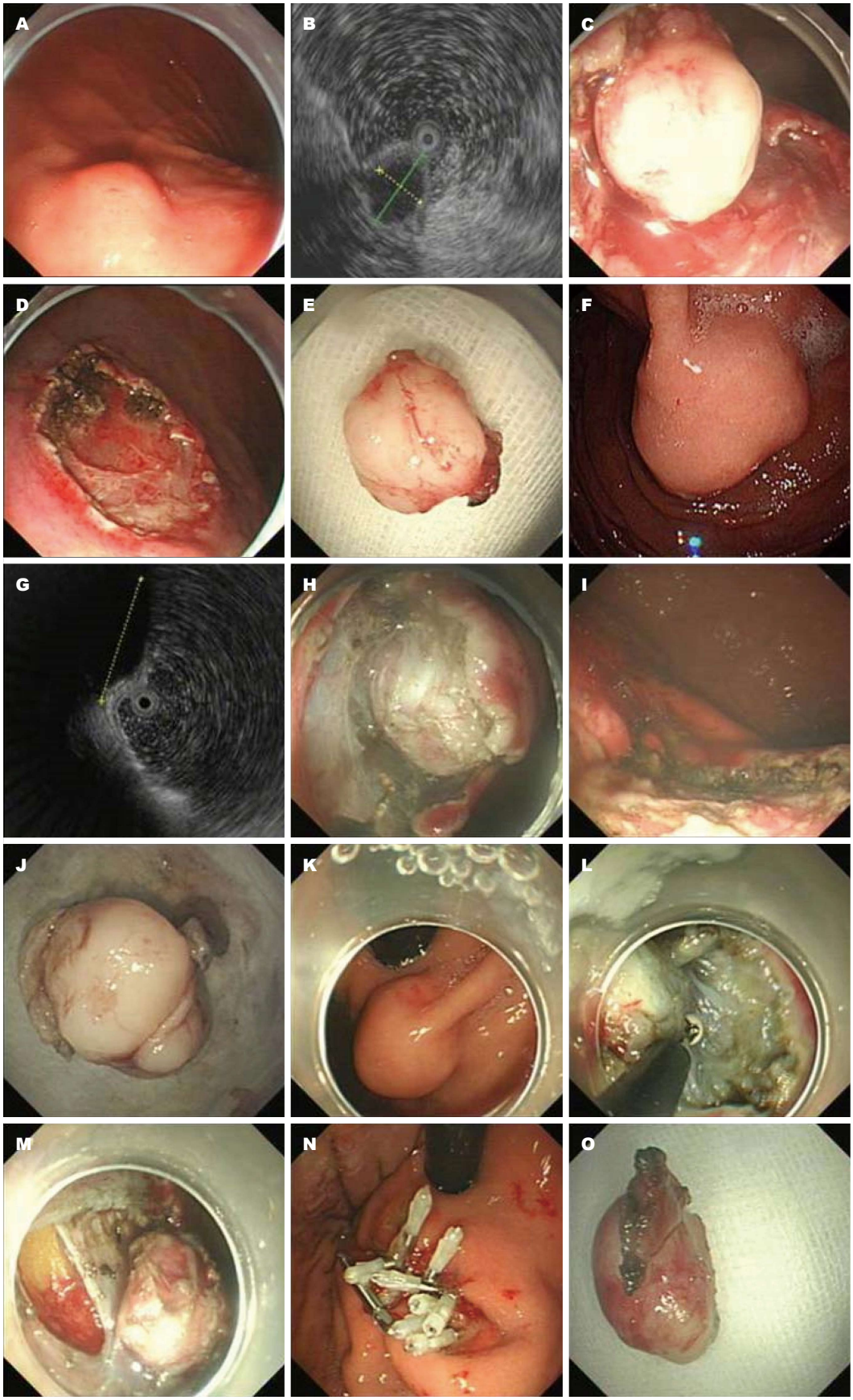
GIST起源于固有肌层, 瘤体与周围肌层组织界限不清, 内镜下治疗难以达到根治性切除之目的. ESMO和NCCN指南缺乏内镜治疗的相关表述. 我国2011、2013版共识虽有所述及, 但不作常规推荐. 近年来, 内镜治疗技术不断发展, 出现了内镜黏膜下剥除术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜黏膜下挖除术(endoscopic submucosal excavation, ESE)、内镜全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFR)和内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)等技术, 包括我中心在内的国内多家单位进行了内镜治疗GIST的有益尝试与探索, 取得了良好的中、短期疗效.

ESD首先对肿瘤表面黏膜进行标记, 黏膜下注射抬高病变, 再以钩刀、针形刀、海博刀等切开病灶基底周围黏膜, 于肿瘤下方对黏膜层进行剥除、完整切除病灶(图3). ESD不能满足完整切除GIST的要求.

ESE采用ESD技术预切开病变周围黏膜, 在瘤体基底部逐步剥离黏膜下层及部分固有肌层, 完整切除病灶[17](图3).

EFR采用ESD技术沿肿瘤周围分离至浆膜层, 直视下应用电切刀或圈套器完整切除瘤体及部分浆膜, 应用金属夹封闭胃壁缺损[18](图3).

STER是在距肿瘤头侧5 cm处食管黏膜切开, 黏膜下注射, 纵行切开黏膜1.5-2.0 cm, 分离切口处黏膜下组织, 借助头端透明帽沿切口进入黏膜下, 在黏膜层和肌层之间形成纵形隧道, 逐步分离直至跨过肿瘤尾侧1-2 cm, 完整切除肿瘤, 创面止血, 退出隧道, 金属夹关闭黏膜切口[19](图3). STER的优点在于保持了黏膜的完整性, 降低了术后消化道瘘、创面感染等可能



同行评价

本文内容有一定的实用性和重要意义, 文稿的科学性和可读性较好, 反映了我国的胃肠病学临床的先进水平.

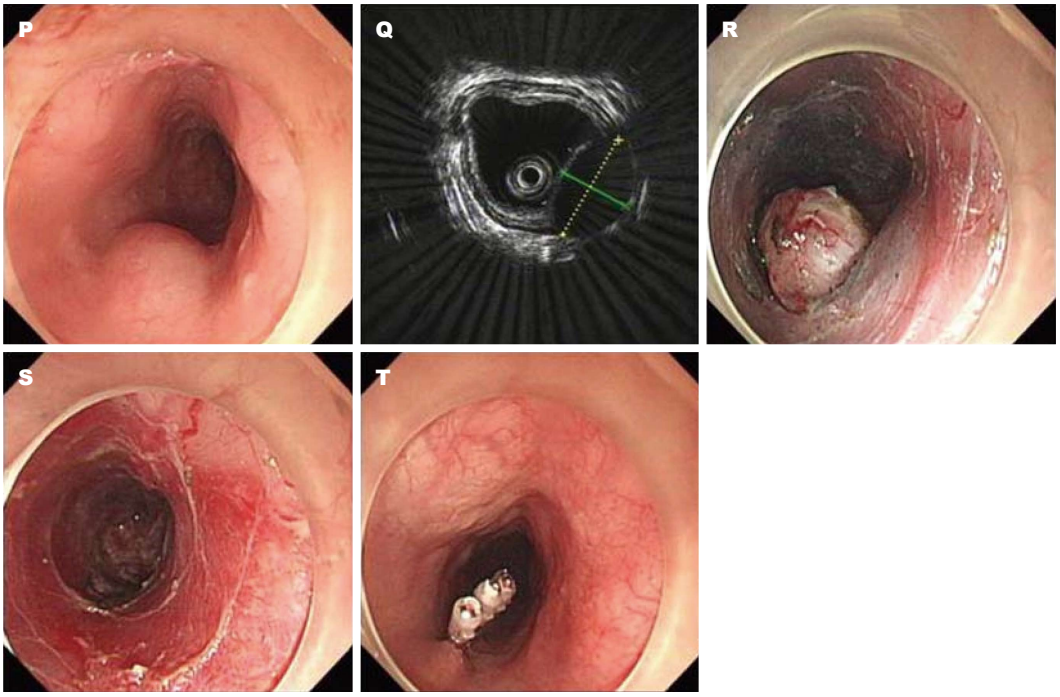


图 3　GIST的内镜手术治疗. A−E: ESD; F−J: ESE; K−O: EFR; P−T: STER. A:胃镜显示胃体黏膜下隆起性病变; B: 超声内镜显示病变起源于固有肌层; C: 剥离瘤体; D: 剥离后创面; E: 剥离后标本; F: 胃镜显示胃体嵴交界黏膜下隆起性病变; G: 超声内镜显示肿瘤起源于固有肌层; H: 挖除瘤体; I: 挖除后创面; J: 离体标本; K: 胃镜显示贲门入口下方黏膜下隆起性病变; L: 沿瘤体边缘全层切开胃壁; M: 全层切开后可见胃壁外网膜组织; N: 肽夹封闭胃壁缺损; O: 离体标本; P: 内镜显示食管下段黏膜下隆起性病变; Q: 超声内镜显示固有肌层低回声团块; R: 切开食管黏膜, 借助透明帽沿切口进入黏膜下, 在黏膜层和肌层之间形成纵形隧道; S: 完整切除肿瘤, 创面止血, 退出隧道; T: 金属夹关闭黏膜切口. ESD: 内镜黏膜下层剥离术; ESE: 内镜黏膜下挖除术; EFR: 内镜全层切除术; STER: 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术; GIST: 胃肠间质瘤.

性, 其主要并发症是气胸、纵隔气肿、皮下气肿、肺部少量炎症反应等[20].

以往, 穿孔被视为内镜手术的严重并发症, 但EFR技术打破了这一观念. 通过主动制造穿孔, EFR技术在内镜下全层切除胃壁, 满足了GIST根治性切除的要求. EFR的难点在于消化道壁缺损的修补和医源性腹膜炎的预防. 这对术者的内镜操作技术、患者的术前准备和术后治疗提出了更高的要求. 出血也是内镜手术的主要并发症之一. 术中即使极少量的出血都可能影响操作, 盲目的止血易导致穿孔, 止血失败则需要外科干预, 因此术中出血的预防与处理十分重要[21].

内镜治疗GIST方案的选择应从以下几个方面综合考虑: (1)发生部位: 对于齿状线以上的食管GIST可考虑内镜手术治疗, 通常选择STER; 胃食管连接部的GIST行腹腔镜手术易导致狭窄, 可考虑行内镜手术治疗; 齿状线以下的胃GIST, 可选择ESE、EFR; (2)生长方式: 通常内生型和2/3瘤体位于胃腔内的混合型GIST可选择内镜手术; 超过1/2瘤体以上位于胃腔外的混合型和外生型GIST, 内镜难以定位, 且切除后标本易落入腹腔, 可选择腹腔镜或双镜联合手术; (3)恶性潜能: 凡怀疑有恶性倾向者均应避免行内镜手术. 但事实上, 绝大多数胃黏膜下肿块在术前难以明确诊断, 准确评估恶性潜能更加困难; (4)肿瘤大小: 肿瘤大小与GIST危险度密切相关, 同时与内镜手术的可行性有关; (5)内镜医师的技术水平: 相比于ESD和ESE, EFR手术难度大, 对手术医生技术要求高, 尤其是对切开浆膜层后的止血和胃壁缺损的关闭有着更高的要求.

3 腹腔镜内镜联合手术

腹腔镜内镜联合手术(laparoscopic and endoscopic cooperative surgery, LECS)诞生的早期是指腹腔镜辅助内镜技术(laparoscope assisted endoscopic technique, LAET)和内镜辅助腹腔镜技术(endoscopy assisted laparoscopic technique, EALT)[22,23]. LAET是以内镜技术切除肿瘤, 腹腔镜辅助定位、协助显露、及时处理术中出血、穿孔等并发症[24,25]. EALT是利

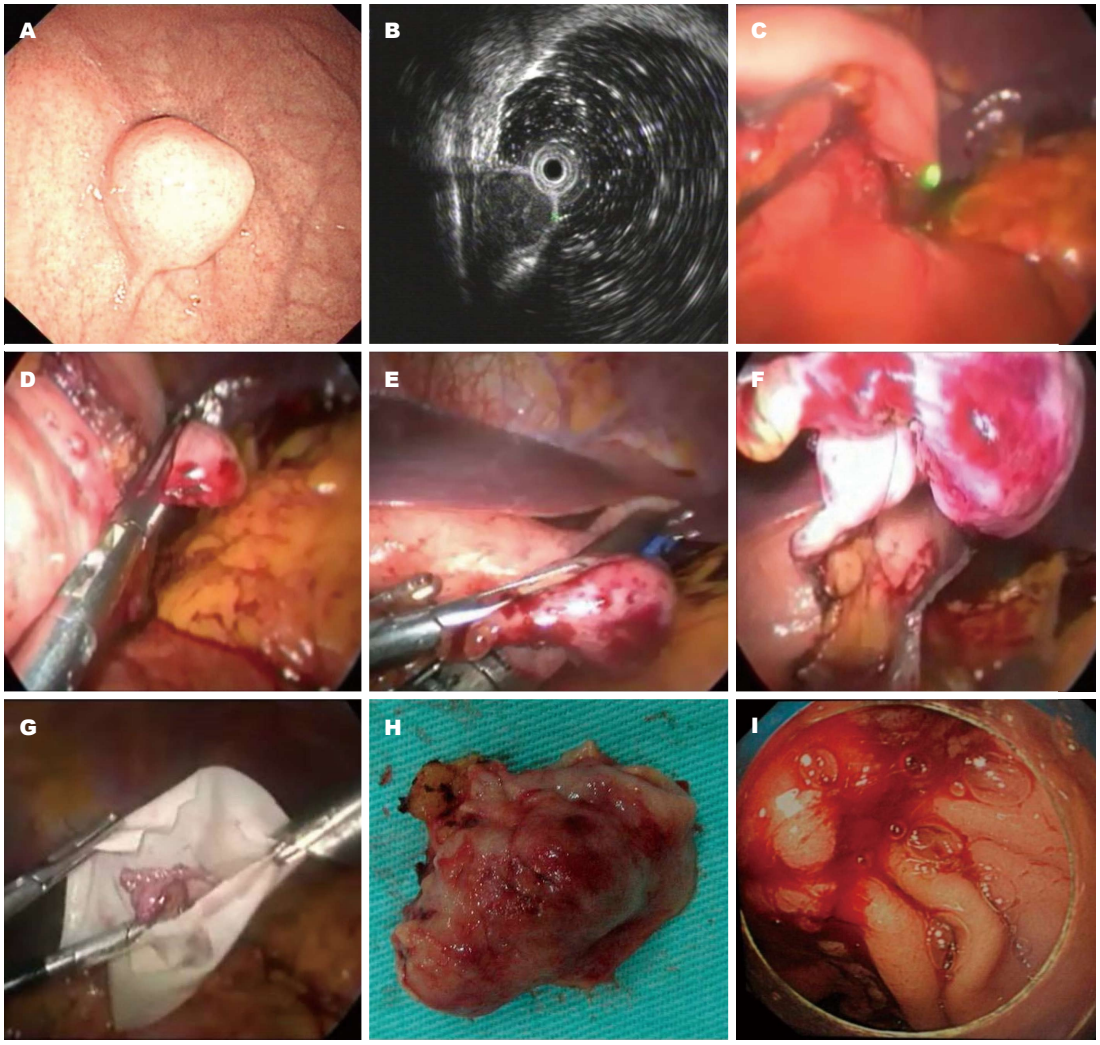


图 4　GIST的双镜联合手术. A, B: 内镜、超声内镜显示胃体大弯侧腔内生长型GIST; C: 以内镜光源(图中绿点)辅助定位肿瘤; D−F: 提起肿瘤基地部, 以Endo−GIA楔形切除GIST; G, H: 用取物袋取出标本; I: 内镜检查胃腔内创口是否出血. GIST: 胃肠间质瘤.

用腹腔镜技术切除肿瘤, 内镜辅助定位、协助暴露、监视腔内出血的手术方法(图4). EALT又包括: 内镜辅助下楔形切除术(endoscope-assisted wedge resection, EAWR)、内镜辅助下腹腔镜经胃壁胃腔内手术(endoscope-assisted LTGS, EALTGS)、内镜辅助下腹腔镜胃腔内手术(endoscope-assisted LIGS, EALIGS)、单孔LIGS等等. 还有学者报道了内镜辅助下的机器人GIST切除术[26,27]. EAWR是目前最常用的双镜技术, 被应用于胃SMT和胃GIST的切除[3,28-31]. 对于近贲门处或幽门环处的GIST, 可将胃镜末端置于胃或十二指肠内, 以起到支撑作用, 从而避免闭合后狭窄[32]. EALTGS和EALIGS主要用于胃后壁GIST的切除[33-35].

第3类LECS技术则是同步运用内镜技术和腹腔镜技术. 有学者将其称为“真正意义上的LECS”[36]或“经典LECS”[37]. 该手术2008年由Hiki等[37]首先提出, 具体手术方式是以内镜技术进行黏膜及黏膜下层切开, 以腹腔镜技术进行浆肌层切开, 将肿瘤翻转至浆膜外, 最后以闭合器或腹腔镜缝线闭合胃壁, 经腹腔取出标本. 经典LECS的优点在于以最小损伤切除肿瘤的同时, 保证了足够的切缘[38]. 该技术已得到了日本学界的广泛认可, 2014-02被正式写入该国指南, 应用于胃SMT(包括胃GIST)的切除[39]. 其不足是打开胃壁后有造成医源性腹膜炎及肿瘤播散的可能.

近年来, 在经典LECS的基础上又衍生出了一些改良术式: (1)反向LECS(Inverted LECS)[40]以内镜技术切开黏膜层后, 在腹腔镜下以缝线似皇冠样悬吊肿瘤周边胃壁, 在悬吊线内侧行浆肌层切开, 将肿瘤置入胃腔后

闭合胃壁缺损, 经口取出标本; (2)腹腔镜辅助下内镜全层切除术(laparoscopic-assisted EFR, LAEFR)[41]采用内镜技术全层切开胃壁, 腹腔镜下手工缝合胃壁缺损; (3)清洁非暴露技术[42]是一种不打开胃壁的全层切除术, 内镜定位肿瘤后, 在腹腔镜下切开浆肌层而不切开黏膜层, 利用胃黏膜的延展性, 将肿瘤拖至浆膜外, 以闭合器闭合胃壁, 标本经腹腔取出; (4)非暴露内镜下胃壁翻转术(non-exposed endoscopic wall-inversion surgery, NEWS)[43,44]是一种新颖的胃局部切除术, 他是在腹腔镜下以超声刀梭形切开肿瘤外缘浆肌层后, 做浆肌层的内翻缝合(肿瘤连同其周围部分胃壁组织似荷包缝合样整体内翻至胃腔内)而浆膜层又同时得以封闭, 再以内镜技术完整切除肿瘤, 钛夹夹闭腔内创面, 经口取出标本[45]. 这些改良LECS技术既保证了内镜下胃壁全层的R_0切除, 又不同程度地避免肿瘤播散及医源性腹膜炎.

在理论上, LECS的优势显而易见, 一系列小样本量临床研究显示[23,38,46]经典LECS平均手术时间为156-172 min, 平均失血量: 3.5-7.0 mL, 术后平均住院时间为7.4-11.6 d, 且无并发症报道. 当然, LECS的安全性仍需要大样本量、长期随访资料支持的随机对照研究的循证医学证据支持.

在技术上, LECS可用于直径<5 cm、无黏膜缺损的胃GIST的手术治疗, 并且不受肿瘤部位的限制[39]. 未来, 对于有黏膜缺损的胃GIST的双镜联合治疗, LECS相关技术仍有待进一步改进.

4 小GIST和微小GIST

2010年NCCN指南提出了小GIST的概念: 直径<2 cm的GIST. 我国2013版GIST专家共识将直径≤1 cm的GIST定义为微小GIST. 大约在5年前, 我们遇到的GIST还以5-10 cm的中、大GIST为主, 多采用开放手术. 如今, 随着消化内镜的普及和EUS的推广, 小GIST和微小GIST的检出率大幅提高. 从技术角度而言, 小GIST和微小GIST特别适合行内镜和腹腔镜治疗, 但缺乏询证医学证据的佐证.

另一方面, 对于此类GIST的生物学行为, 目前存在两种观点: (1)所有GIST均具有潜在恶性潜能[47], 一经发现应尽早手术治疗; (2)小GIST存在良、恶性之分[48]. 应当认识到, 肿瘤存在异质性: 肿瘤间异质性和肿瘤内异质性, 我们曾遇到过小胃GIST在术后短短数月即发生肝、脑多发转移的极端个案, 这提示虽然小GIST多表现为良性过程, 但不能完全排除恶性的可能. 因此, 准确地评估小GIST的预后风险, 进而制定个体化治疗策略就显得尤为重要.

目前常用的评估方法主要是EUS. EUS下GIST可能的高危表现包含边界不规则、回声不均匀、囊性变、溃疡形成、强回声灶等[49]. NCCN指南建议对于EUS高危表现者行手术完整切除, 无高危表现者可考虑内镜下密切监测[50].

5 结论

随着内镜检查的普及以及对GIST认识的提高, 小GIST(直径<2 cm)、微小GIST(直径≤1 cm)检出率逐年上升, 巨大GIST将越来越少见. 内镜和腹腔镜提供了消化管腔内、外不同视野与手术入路, 充分了解GIST的生物学特性, 合理地选择手术方式; 在根治肿瘤的前提下, 进一步降低手术风险, 减轻手术创伤、加快术后康复、提高生活质量是GIST手术治疗追求的目标.

传统消化内科与消化外科的专科分野已日益模糊, 越来越多的外科医生学习掌握了内镜技术, 而手术也不再为外科医生所垄断. 未来, 建立以疾病为中心的多学科诊疗模式将成为消化科的发展方向. GIST手术治疗的发展体现并实践着这一特点和趋势, 为此: (1)需要建立以GIST为中心的外科治疗团队: 一种模式是内镜医师参与到GIST外科手术团队中来; 另一种模式是外科医生同时掌握腹腔镜技术和内镜技术; (2)需要建设可同时开展腹腔镜手术、内镜手术和介入手术的复合手术室; (3)需要加强专科麻醉师、护士的培训, 提高手、麻、护三方协作默契度.

此外, 目前腹腔镜、内镜、双镜联合手术的研究还集中在胃GIST, 未来还需探索内镜与胸腔镜联合治疗食管GIST、肠镜与腹腔镜结合治疗结直肠GIST的新方法, 以扩大内镜、腹腔镜和双镜手术的适用范围. 对于不同部位GIST的最佳手术方式, 仍需要更多的临床研究加以确定.

6 参考文献

1 Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T,

Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13: 265-274 [PMID: 22153892 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6]

2 Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-745; discussion 745-747 [PMID: 16772777 DOI: 10.1097/01.sla.0000219739.11758.27]

3 Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, Wakabayashi G. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surgery* 2010; 147: 516-520 [PMID: 20004449 DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.035]

4 Pucci MJ, Berger AC, Lim PW, Chojnacki KA, Rosato EL, Palazzo F. Laparoscopic approaches to gastric gastrointestinal stromal tumors: an institutional review of 57 cases. *Surg Endosc* 2012; 26: 3509-3514 [PMID: 22684977 DOI: 10.1007/s00464-012-2374-5]

5 张信华, 宋武, 韩方海, 陈创奇, 宋新明, 陈剑辉, 蔡世荣, 何裕隆, 詹文华. 腹腔镜手术治疗胃和小肠胃肠间质瘤疗效分析. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 340-343

6 严鹏, 刘佳佳, 胡新, 刘军言, 吴益西, 赵永亮, 余佩武, 钱锋. 腹腔镜与开腹手术治疗胃胃肠间质瘤的临床疗效比较. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 808-811

7 Chen K, Zhou YC, Mou YP, Xu XW, Jin WW, Ajoodhea H. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc* 2015; 29: 355-367 [PMID: 25005014 DOI: 10.1007/s00464-014-3676-6]

8 Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2: ii35-ii38 [PMID: 18456761 DOI: 10.1093/annonc/mdn080]

9 Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, Eisenberg BL, Fletcher CD, Maki RG, Rubin BP, Van den Abbeele AD, von Mehren M. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2 Suppl 1: S-1-26; quiz 27-30 [PMID: 23573667]

10 Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8 Suppl 2: S1-S41; quiz S42-S44 [PMID: 20457867]

11 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗专家共识(2011年版). 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 836-844

12 中国CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版). 中华胃肠外科杂志 2014; 18: 1025-1032

13 严晓伟, 马君俊, 胡伟国, 郑民华. 腹腔镜小肠胃肠道间质瘤切除术临床分析(附65例报告). 外科理论与实践 2013; 18: 556-560

14 Belfiori G, Sartelli M, Cardinali L, Tranà C, Bracci R, Gesuita R, Marmorale C. Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogramm, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen. *Ann Ital Chir* 2015; 86: 219-227 [PMID: 26098671]

15 李文迪, 姚宏伟, 贾易木, 袁炯, 王德臣, 张同琳, 付卫, 修典荣. 腹腔镜经胃壁胃腔内手术治疗胃底近贲门处胃肠间质瘤. 中华胃肠外科杂志 2014; 17: 399-400

16 Sahm M, Pross M, Lippert H. Intraluminal resection of gastric tumors using intragastric trocar technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21: e169-e172 [PMID: 21857452 DOI: 10.1097/SLE.0b013e318221749c]

17 周平红, 姚礼庆, 徐美东, 陈巍峰, 钟芸诗, 马黎丽, 张铁群, 秦新裕. 消化道黏膜下肿瘤的内镜黏膜下挖除术治疗. 中国医疗器械信息 2008; 14: 3-5

18 Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Cai MY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Zhang YQ, Qin WZ, Hu JW, Liu JZ. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc* 2011; 25: 2926-2931 [PMID: 21424195 DOI: 10.1007/s00464-011-1644-y]

19 赵海敏, 盛红, 黄立江, 蒋灵芝, 谢韵琴, 周平红. 内镜经黏膜下隧道肿瘤切除术治疗食管固有肌层来源黏膜下肿瘤. 中华胃肠外科杂志 2015; 18: 487-482

20 Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc* 2014; 28: 524-530 [PMID: 24013472 DOI: 10.1007/s00464-013-3197-8]

21 张其德, 韩树堂, 肖君, 史伟, 张小琴, 周玉宏. 内镜黏膜下剥离术治疗胃肠道黏膜下肿瘤18例. 中华消化内镜杂志 2013; 30: 711-712

22 Hiki N. [Feasible technique for laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor-laparoscopy endoscopy cooperative surgery (LECS)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011; 38: 728-732 [PMID: 21566431]

23 Hoteya S, Haruta S, Shinohara H, Yamada A, Furuhata T, Yamashita S, Kikuchi D, Mitani T, Ogawa O, Matsui A, Iizuka T, Udagawa H, Kaise M. Feasibility and safety of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors, including esophagogastric junction tumors. *Dig Endosc* 2014; 26: 538-544 [PMID: 24355070 DOI: 10.1111/den.12215]

24 Qiu WQ, Zhuang J, Wang M, Liu H, Shen ZY, Xue HB, Shen L, Ge ZZ, Cao H. Minimally invasive treatment of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for patients with gastric gastrointestinal stromal tumors. *J Dig Dis* 2013; 14: 469-473 [PMID: 23701957 DOI: 10.1111/1751-2980.12076]

25 Acker S, Dishop M, Kobak G, Vue P, Somme S.

Laparoscopic-Assisted Endoscopic Resection of a Gastric Leiomyoma. *European J Pediatr Surg Rep* 2014; 2: 003-006 [PMID: 25642406 DOI: 10.1055/s-0034-1370773]

26 Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Hagen ME, Morel P. Robot-assisted oncologic resection for large gastric gastrointestinal stromal tumor: a preliminary case series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010; 20: 411-415 [PMID: 20459328 DOI: 10.1089/lap.2009.0385]

27 Moriyama H, Ishikawa N, Kawaguchi M, Hirose K, Watanabe G. Robot-assisted laparoscopic resection for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: e155-e156 [PMID: 22678340 DOI: 10.1097/SLE.0b013e3182491ff6]

28 Huguet KL, Rush RM, Tessier DJ, Schlinkert RT, Hinder RA, Grinberg GG, Kendrick ML, Harold KL. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg* 2008; 143: 587-590; discussion 591 [PMID: 18559753 DOI: 10.1001/archsurg.143.6.587]

29 Marano L, Torelli F, Schettino M, Porfidia R, Reda G, Grassia M, Braccio B, Petrillo M, Di Martino N. Combined laparoscopic-endoscopic "Rendez-vous" procedure for minimally invasive resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am Surg* 2011; 77: 1100-1102 [PMID: 21944535]

30 Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Yamamura Y, Sawaki A, Yamao K, Kato T. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. *Surg Today* 2006; 36: 341-347 [PMID: 16554991 DOI: 10.1007/s00595-005-3164-7]

31 Shimizu S, Noshiro H, Nagai E, Uchiyama A, Mizumoto K, Tanaka M. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Dig Surg* 2002; 19: 169-173 [PMID: 12119518 DOI: 10.1159/000064209]

32 Privette A, McCahill L, Borrazzo E, Single RM, Zubarik R. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. *Surg Endosc* 2008; 22: 487-494 [PMID: 17712592 DOI: 10.1007/s00464-007-9493-4]

33 Hepworth CC, Menzies D, Motson RW. Minimally invasive surgery for posterior gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2000; 14: 349-353 [PMID: 10790553 DOI: 10.1007/s004640020062]

34 Dong HY, Wang YL, Li J, Pang QP, Li GD, Jia XY. New-style laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric stromal tumors. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2550-2554 [PMID: 23674858 DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2550]

35 董海燕, 王玉龙, 李国栋, 李杰, 庞秋萍, 贾欣永. 改良腹腔镜胃镜双镜联合手术治疗固有肌层来源胃间质瘤. 中华消化外科杂志 2015; 14: 417-421

36 姚礼庆, 钟芸诗, 何梦江. 内镜治疗胃胃肠间质瘤的可行性. 中华胃肠外科杂志 2012; 15: 217-220

37 Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, Miki A, Ohyama S, Seto Y. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008; 22: 1729-1735 [PMID: 18074180 DOI: 10.1007/s00464-007-9696-8]

38 Kawahira H, Hayashi H, Natsume T, Akai T, Uesato M, Horibe D, Mori M, Hanari N, Aoyama H, Nabeya Y, Shuto K, Matsubara H. Surgical advantages of gastric SMTs by laparoscopy and endoscopy cooperative surgery. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 415-417 [PMID: 21940370 DOI: 10.5754/hge11456]

39 Hiki N, Nunobe S, Matsuda T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Yamaguchi T. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery. *Dig Endosc* 2015; 27: 197-204 [PMID: 25394216 DOI: 10.1111/den.12404]

40 Nunobe S, Hiki N, Gotoda T, Murao T, Haruma K, Matsumoto H, Hirai T, Tanimura S, Sano T, Yamaguchi T. Successful application of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery (LECS) for a lateral-spreading mucosal gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15: 338-342 [PMID: 22350555 DOI: 10.1007/s10120-012-0146-5]

41 Abe N, Takeuchi H, Yanagida O, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic full-thickness resection with laparoscopic assistance as hybrid NOTES for gastric submucosal tumor. *Surg Endosc* 2009; 23: 1908-1913 [PMID: 19184206 DOI: 10.1007/s00464-008-0317-y]

42 Inoue H, Ikeda H, Hosoya T, Yoshida A, Onimaru M, Suzuki M, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, and beyond: full-layer resection for gastric cancer with nonexposure technique (CLEAN-NET). *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 129-140 [PMID: 22098836 DOI: 10.1016/j.soc.2011.09.012]

43 Goto O, Mitsui T, Fujishiro M, Wada I, Shimizu N, Seto Y, Koike K. New method of endoscopic full-thickness resection: a pilot study of non-exposed endoscopic wall-inversion surgery in an ex vivo porcine model. *Gastric Cancer* 2011; 14: 183-187 [PMID: 21394421 DOI: 10.1007/s10120-011-0014-8]

44 Mitsui T, Niimi K, Yamashita H, Goto O, Aikou S, Hatao F, Wada I, Shimizu N, Fujishiro M, Koike K, Seto Y. Non-exposed endoscopic wall-inversion surgery as a novel partial gastrectomy technique. *Gastric Cancer* 2014; 17: 594-599 [PMID: 23974429 DOI: 10.1007/s10120-013-0291-5]

45 Kim DW, Kim JS, Kim BW, Jung JY, Kim GJ, Kim JJ. Non-Exposed Endoscopic Wall-Inversion Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach: First Case Report in Korea. *Clin Endosc* 2016; 49: 475-478 [PMID: 26975860 DOI: 10.5946/ce.2016.002]

46 Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg* 2012; 36: 327-330 [PMID: 22187132 DOI: 10.1007/s00268-011-1387-x]

47 Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465 [PMID: 12094370 DOI: 10.1053/hupa.2002.123545]

48 Muenst S, Thies S, Went P, Tornillo L, Bihl MP, Dirnhofer S. Frequency, phenotype, and genotype of minute gastrointestinal stromal tumors in the stomach: an autopsy study. *Hum Pathol* 2011;

42: 1849-1854 [PMID: 21658742 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.01.024]
49 Yegin EG, Duman DG. Small EUS-suspected gastrointestinal stromal tumors of the stomach: An overview for the current state of management. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 69-77 [PMID: 27080604 DOI: 10.4103/2303-9027.180469]
50 Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 363-371 [PMID: 19365407 DOI: 10.1038/nrgastro.2009.43]

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 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出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

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

3 版权

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4144

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4144-4150
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展

吴艳玲, 廉丽花, 南极星

背景资料
肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关.

同行评议者
张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 阳学凤, 教授, 南华大学附属南华医院消化内科

吴艳玲, 廉丽花, 南极星, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室 延边大学药学院 吉林省延吉市 133002

南极星, 教授, 主要从事中药肝保护与抗肝纤维化研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81260497, 81360658, 81460564; 吉林省科技厅基金资助项目, No. 20140311042YY; 吉林省教育厅"十二五"科学技术研究基金资助项目, No. 2015-26; 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室国家级优秀中青年培育基金项目, No. NRFM-YF201605.

作者贡献分布: 课题设计由南极星教授完成; 论文写作由南极星教授与吴艳玲执笔; 研究过程由南极星教授、吴艳玲及廉丽花共同完成.

通讯作者: 南极星, 教授, 133002, 吉林省延吉市公园路977号, 延边大学长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室, 延边大学药学院. jxnan@ybu.edu.cn
电话: 0433-2435061
传真: 0433-2435072

收稿日期: 2016-05-03
修回日期: 2016-06-22
接受日期: 2016-06-27
在线出版日期: 2016-10-28

Protective effects of Chinese traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan

Yan-Ling Wu, Li-Hua Lian, Ji-Xing Nan, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education; College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, Jilin Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81260497, 81360658, and 81460564; Scientific Research Fund of Science and Technology Department of Jilin Province, No. 20140311042YY; Scientific Research Fund of Education Department of Jilin Province, No. 2015-26; Outstanding Young Talent Cultivation Fund of Key Laboratory at Yanbian University, No. NRFM-YF201605.

Correspondence to: Ji-Xing Nan, Professor, Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain and Functional Molecules, Ministry of Education, College of Pharmacy, Yanbian University, 977 Gongyuan Road, Yanji 133002, Jilin Province, China. jxnan@ybu.edu.cn

Received: 2016-05-03
Revised: 2016-06-22
Accepted: 2016-06-27
Published online: 2016-10-28

Abstract

Liver injury and liver fibrosis are clinically common, and there is currently a lack of ideal drugs for these conditions. Recent studies have indicated that the effective components of traditional Chinese medicine show certain efficacy in prevention and treatment of liver injury and liver fibrosis, and the mechanisms are related to the protection of liver cells, anti-oxidation and anti-inflammation. This paper discusses the protective effects of the effective components of traditional Chinese medicine against liver injury and liver fibrosis and the mechanisms involved, with an aim to promote the development of therapeutic drugs for liver injury and liver fibrosis.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Traditional Chinese medicine; Liver injury; Liver fibrosis; Mechanism

Wu YL, Lian LH, Nan JX. Protective effects of Chinese

traditional medicine against liver injury and liver fibrosis and mechanisms involved. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4144-4150 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4144

摘要

肝损伤和肝纤维化是临床多发病和常见病, 目前现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 近年研究表明多种中药有效成分对于肝损伤和肝纤维化具有一定的预防和治疗作用, 作用机制与保护肝细胞、抗氧化以及抗炎相关. 本文对中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制进行总结, 期望对预防和治疗肝损伤和肝纤维化以及治疗药物的研发起到一定的推动作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 中药; 肝损伤; 肝纤维化; 作用机制

核心提要: 总结刺五加、红景天、龙胆等中药有效成分抗肝损伤和抗肝纤维化的作用及机制, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 推动肝损伤及肝纤维化防治研发新药.

吴艳玲, 廉丽花, 南极星. 中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化作用机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4144-4150 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4144.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4144

0 引言

肝损伤及肝纤维化的防治一直是临床研究热点. 目前, 现代医学缺乏较为理想的治疗药物. 基于中医药的长期肝病临床治疗经验, 研发中药有效成分/组分, 是探寻治疗肝损伤和肝纤维化的捷径. 天然中药成分复杂, 阐明确切作用机制较为困难, 但多途径、多层次、多靶点的综合药理作用是中药的优势. 因此, 深入研究中药组分/有效成分, 可为阐明中药有效成分治疗肝损伤及肝纤维化的物质基础提供更多科学依据.

1 中药有效成分及组分抗肝损伤研究

1.1 肝损伤 肝损伤是一种递进性破坏性肝病, 可在急性/慢性肝病、其他系统器官衰竭等的过程中发生[1]. 肝损伤原因可包括药物性肝脏损伤、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、休克或低灌注, 另外有近20%的肝损伤无病因可寻[2-4]. 欧美国家, 对乙酰氨基酚过量服用和其他药物毒性是导致肝损伤最常见的原因[5,6]. 我国则以病毒性肝炎为主, 约占75%左右[7]. 诱发的原因虽然各异, 但临床表现颇为相似. 寻找有效的治疗药物及药物作用靶点已成为研究者们的重要课题[8,9].

1.2 肝损伤的治疗 临床上肝损伤的治疗以针对不同基础病因进行药物治疗, 但可供选择的药物非常少. 目前较公认N-乙酰半胱氨酸作为自由基消除剂, 可消除对乙酰氨基酚中毒症状. 临床多以维生素类、核苷类似物、护肝降酶药物、干扰素-α(interferon-α, IFN-α)为主. 若为药物性肝损伤, 治疗以停药及对症支持治疗为主. 病毒性肝炎引起肝损伤可给予核苷类似物(如拉米夫啶/恩替卡韦)抗病毒治疗, 但尚缺乏大样本研究资料. 研发安全有效抗肝损伤药物, 明确其作用机制和作用靶点, 是临床合理用药的迫切需要.

1.2.1 刺五加酸: 刺五加酸是由朝鲜刺五加的根皮部提取的一种海松二烯二萜类物质. 常用于滋补剂和镇静剂, 还可以用于治疗风湿病和糖尿病. 目前已发现刺五加酸可以抑制致炎细胞因子, 如白介素-1(interleukin-1, IL-1), 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、IL-8等, 包括许多炎症介质和合成与释放[10-16]. 刺五加酸对CCl_4、对乙酰氨基酚以及D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤均具有较好的肝保护作用. 给药后动物血清生化指标和病理组织变化均获得大幅改善. 在急性肝衰竭模型中, 刺五加酸显著降低血清转氨酶、TNF-α、一氧化氮(nitric oxide, NO)以及过氧化物指标. 研究发现刺五加酸通过抗氧化作用、调控细胞凋亡途径以及小分子NO、缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)等干预机制发挥肝保护作用[17,18]. HIF-1α是介导细胞对缺氧微环境进行适应性反应的关键性转录调控因子, 与肝损伤的发生、发展密切相关, 可见通过抑制HIF-1α活性可能是刺五加酸肝保护作用的核心[19]. D-氨基半乳糖/内毒素诱导肝损伤模型中, 刺五加酸减轻TLR4依赖性的细胞因子的释放[20]. 民间刺五加与人参具有相似的疗效和作用, 刺五加酸作为刺五加中有效成分, 不仅

研发前沿

中药有效成分或组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果的观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 亟待从分子水平上阐明其调控信号转导的途径.

相关报道
刺五加酸、红景天苷、龙胆苦苷、百里香醌、白桦脂醇和白桦脂酸等中药有效成分具有较好的肝保护和抗肝纤维化作用, 并对其作用机制也进行了深入的研究.

本身几乎没有毒性, 而且表现出较好的肝保护作用, 对于刺五加酸以及刺五加传统中药材的临床应用具有重要的意义.

1.2.2 红景天苷: 高山红景天具有抗疲劳、抗缺氧、抗衰老、抗辐射、防肿瘤及消炎、解毒、提高自身免疫力作用, 在国内主要用于高山缺氧症的治疗. 红景天苷是高山红景天主要成分之一. 现代药理研究[21]表明红景天苷改善对心肌缺血、抑制心肌细胞凋亡、维持细胞膜稳定性和抗氧化能力、抑制大鼠缺血再灌注引起的IL及TNF表达、提高运动疲劳大鼠的耐力、抑制Ⅰ型胶原、透明质酸和层黏连蛋白分泌以及抑制人脐静脉内皮细胞等药理作用. 研究证实红景天苷对急性肝衰竭具有较好的保护作用, 有效降低谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST), 抑制细胞凋亡, 且这种抑制作用具有明显的量效关系. 同时分别在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤动物模型组织切片中发现HIF-1α的表达[22]. 红景天苷对肝损伤中HIF-1α表达的抑制作用也是其抗缺氧作用的表现. 另外, 研究[23]发现红景天苷对刀豆蛋白A诱导肝损伤具有保护作用, 保护机制可能与红景天苷抑制趋化因子CXCL-10表达、降低$CD4^+$ T及$CD8^+$ T淋巴细胞在肝脏组织浸润, 以及抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)p65和IκBa表达, 调控TNF-α、IFN-γ、IL-6及IL-10等炎症因子分泌有关. 红景天苷对呋喃诱导肝损伤发挥预防保护作用, 其机制可能与其抗氧化性质相关[24].

1.2.3 龙胆苦苷: 龙胆苦苷是东北龙胆主要有效成分, 具有保护肝脏、抗氧化、抗炎以及抗肿瘤等作用. 研究发现龙胆苦苷对D-氨基半乳糖/内毒素诱导的肝损伤具有明显保护作用, 而且该作用与抗凋亡有关. 龙胆苦苷显著降低血清转氨酶浓度和脂质过氧化产物水平, 降低小鼠血清TNF-α水平, 通过抑制Caspase 3和PARP裂解, 抑制Caspase 8和9的裂解, 降低细胞质内细胞色素C, 增高Bax和Bcl-2比值, 阻断JNK和ERK被磷酸化, 从而减轻D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡[25]. 体外研究发现龙胆苦苷对人肝细胞中CYP1A2、CYP3A4和CYP2B6无明显诱导作用, 对CYP2A6和CYP2E1抑制呈剂量依赖关系, 结果表明龙胆苦苷对肝脏的保护作用与其对P450酶的影响无关, 对CYP2A6影响值得进一步研究[26]. 龙胆苦苷对CCl_4诱导肝损伤具有明显的保护作用, 降低血清转氨酶, 增加肝组织过氧化物酶活力, 提高胆红素含量[27-30]. 东北龙胆提取物也可以改善对乙酰氨基酚诱导肝损伤, 通过维持肝脏内抗氧化物平衡和抗凋亡活性、抑制JNK/Erk MAPK通路, 从而达到肝保护效果[31].

1.2.4 垂盆草: 垂盆草是景天科植物, 具有利湿退黄, 清热解毒之功效, 临床上单品用于治疗传染性肝炎, 包括黄疸型肝炎、迁延性肝炎, 慢性肝炎活动期, 对降低血清转氨脢有一定作用. 研究发现垂盆草提取物对D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤具有较好的肝保护作用, 降低小鼠死亡率并降低了TNF-α水平和血清转氨酶, 减少肝细胞凋亡和阻断了DNA片段化和Caspase 3裂解. 另外, 垂盆草提取物抑制了TLR4表达, 降低MAPK信号通路的磷酸化, 并抑制NF-κB转录因子活性. 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的RAW264.7细胞中, 垂盆草提取物可以抑制TLR4表达, 降低TNF-α分泌[32]. 垂盆草提取物对乙醇诱导小鼠肝损伤具有保护作用, 可降低血清转氨酶, 调控氧化应激[33]. CCl_4诱导小鼠肝损伤模型纵, 垂盆草也表现出较好的保护作用, 显著降低血浆转氨酶和乳酸脱氢酶, 提高小鼠肝损伤模型生存率[34]. 垂盆草由于降低血浆转氨酶效果突出[35], 临床上常用于保肝降酶药物使用.

1.2.5 黄芩素: 黄芩素是黄芩中主要有效成分, 是一种天然类黄酮物质, 具有抗炎、解热作用. 预处理黄芩素可有效预防D-氨基半乳糖/内毒素所致小鼠肝损伤, 黄芩素能够降低血清AST和ALT水平, 降低TNF-α和NO的水平以及iNOS的表达. 黄芩素通过保护线粒体功能, 升高Bcl-2和Bax比例, 降低细胞质内细胞色素C表达以及阻断IκBα、ERK和JNK磷酸化而抑制了D-氨基半乳糖/内毒素所致肝细胞凋亡. 此外, 黄芩素能够激活c-FLIPL、XIAP and cIAP2的表达, 从而阻断NF-κB信号分子. 结果表明黄芩素能够抑制细胞凋亡从而起到治疗急性肝损伤的作用[36]. 黄芩素通过调控TNF-α和IL-6通路加速肝脏再生, 改善CCl_4诱导小鼠肝损伤[37]. 黄芩素选择性诱导活化的淋巴细胞凋亡和抑制刀豆蛋白A诱导肝损伤, 抑制血清TNF-α和IFN-γ水平, 降低单核细胞肝脏浸润, 促进肝脏浸润单核细胞和脾细胞的凋亡率; 体

外同样促进小鼠脾细胞、刀豆蛋白A刺激脾细胞、LPS刺激小鼠脾细胞的凋亡[38]. 黄芩素可以防止脓毒症引起的肝损伤, 改善脓毒症小鼠的存活, 其保护作用机制与其减少炎症反应, 抑制肝细胞凋亡, 并抑制MAPK和NF-κB的激活有关[39]. 黄芩素可降低心肌缺血再灌注诱导的肝损伤, 降低血清转氨酶和TNF-α、IL-1水平, 增加肝脏Bcl-2降低Bax表达, 促进Akt和Erk磷酸化, 结果提示在急性心肌梗死和心脏手术中黄芩素可用于预防肝损伤[40].

2 中药有效成分及组分抗肝纤维化作用机制研究

2.1 肝纤维化及动物模型 肝纤维化是肝脏对各种刺激因素(肝炎病毒、肝脏感染、毒性损伤等)所致慢性损伤的修复过程, 是一种损伤愈合反应, 表征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积[41]. 肝纤维化为一可逆过程, 不及时治疗可进展为失代偿期肝硬化, 以及各种终末期肝病并发症, 严重者只能依靠肝移植等方法维持生命. 因此, 阻断/逆转肝纤维化是治疗慢性肝病的一个非常重要的目标. ECM主要来源于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs). 正常情况下HSCs呈静止状态, 在肝脏中生理功能主要参与维生素A的代谢, 储存脂肪的功能, HSCs的胞浆中含有视黄酯、甘油三酯和胆固醇酯的脂滴. 肝脏损伤时, HSCs被激活并转化为肌成纤维样细胞, 失去其脂滴内容物、增殖、进入纤维形成过程[42].

2.2 肝纤维化的治疗 随着对肝纤维化发生机制认识的不断深入, 特别是对ECM的合成与降解的调控有了更多的了解, 人们提出了在各环节上进行治疗的方法, 但目前多数仍处于实验研究阶段, 经过临床研究者较少, 证明临床有效者更少. 肝纤维化的形成机制非常复杂, 许多体外及动物实验证实有效的治疗手段, 用于临床后并未达到预期效果. 理想的抗肝纤维化药物及手段应仅作用于肝脏, 通过某种调控作用特异性抑制胶原等, 而对机体无其他不良反应[43]. 因此, 开发作用靶点明确、安全有效、无不良反应的中药有效成分为主的抗肝纤维化药物是临床亟待解决的问题.

2.2.1 刺五加酸: 刺五加酸可能通过激活LXRα和LXRβ抑制NF-κB的核转录进而改善CCl_4诱导的肝纤维化, 体外通过激活LXRβ抑制HSCs的激活. 刺五加酸抑制CCl_4导致的肝纤维化小鼠血清中ALT、AST、TNF-α活力的升高, 降低α-SMA、Collagen-1的表达, 调整MMP-13/TIMP-1, 上调LXRα和LXRβ表达, 同时抑制NF-κB核转录; 刺五加酸体外显著抑制TGF-β刺激的α-SMA表达, 同时显著增加LXRβ表达, 与LXR激动剂GW3965相似, 可显著活化LXR表达, 促进NF-κB p65从细胞浆转录到细胞核. 结果表明刺五加酸是一种天然LXRs激动剂, 通过增加LXR活性, 抑制α-SMA、Collagen-1表达, 也可能通过调控NF-κB的核转录抑制HSCs的激活, 进一步表明刺五加酸在抗肝纤维化中具有潜在的治疗价值[44].

2.2.2 百里香醌: 百里香醌(thymoquinone, TQ)是黑种草中一种主要活性成分, 东北霍香中也含量较高. 很多体内外结果表明TQ具有抑制多肿瘤细胞生长的作用. 近年发现TQ对肝纤维化具有较好的调控作用. TQ有效改善硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导小鼠肝纤维化, 显著逆转肝组织损伤, 减少TAA造成炎症浸润和细胞外机制蛋白的沉积, 降低α-SMA、Collagen-1的表达, 下调TIMP-1; 对TQ降低TAA诱导肝纤维化机制研究中发现其能够降低TLR4的升高以及P13K的磷酸化, 同时增加LKB1-AMPK的磷酸化, 体内表明TQ通过调控LKB1-AMPK信号通路改善肝纤维化[45]. 体外实验结果表明, TQ能够有效降低HSCs细胞活性. TQ能够抑铺CD14、TLR4的蛋白水平. 同时, TQ明显抑有PI3K/Akt的磷酸化, 以及Collagen-1、α-SMA蛋白的表达[46]. 可见TQ可能是肝纤维化治疗的一个潜在候选药物. 另外研究也发现TQ对CCl_4诱导肝纤维化模型也具有较好的改善作用, TQ显著降低COL1A1和α-SMA mRNA表达水平; 体外TQ显著降低活化HSC和LX2细胞α-SMA mRNA水平, 降低IL-6、MCP-1 mRNA表达从而抑制LPS诱导LX-2细胞炎症反应, 其抗炎作用可能与降低NF-κB活性有关[47].

2.2.3 白桦脂醇和白桦脂酸: 白桦脂醇和白桦脂酸由白桦树皮中提取获得, 白桦脂酸可由白桦脂醇合成, 具有消炎、抗病毒、抑制头发纤维中蛋白质溶解等活性, 目前广泛应用于食品、化妆品及医药等行业. 白桦脂酸对TAA诱导大鼠肝纤维化表现较好的预防和治疗作用, 白桦脂酸通过衰减TAA介导的肝组

■创新盘点
针对中药有效成分肝保护和抗肝纤维化作用进行总结提炼, 可以为临床成药提供参考依据.

应用要点

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 必将为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础. 相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床.

织中羟脯氨酸和α-SMA的增加改善肝纤维化; 在体外实验中, 白桦脂酸能够有效地降低TNF-α诱导的大鼠HSCs的活性, 同时又在人正常的细胞中表现出较低的毒性. 此外, 白桦脂酸能显著减弱TIMP-1和α-SMA的表达同时又能增加MMP-13的表达. 白桦脂酸也能抑制TLR4、MyD88的表达, 抑制NF-κB的活化, 具有明显的时间依赖性. 研究[48]表明, 白桦脂酸通过调节TLR4/MyD88/NF-κB信号通路进而达到抗肝纤维化的作用. 另有研究[49]表明白桦脂醇和白桦脂酸可以降低大鼠HSCsα-SMA和Collagen-1表达, 抑制活性氧、TNF-α、TGF-β, 调控MMP-2和TIMP1、TIMP-2. 体外研究发现保护大鼠HSCs不受乙醛诱导毒性影响的是白桦脂醇而不是白桦脂酸, 但白桦脂醇和白桦脂酸均能抑制乙醛诱导大鼠HSCs释放ROS, 抑制细胞迁移, 下调一圈又到产生的TIMP-1和TIMP-2, 结果可见白桦脂醇和白桦脂酸均可抑制乙醛诱导的HSCs活化. 白桦脂醇和白桦脂酸可抑制乙醇诱导HSC活化, 发挥抗氧化剂作用, 抑制细胞因子产生, 抑制TGF-β和NF-κB的信号转导途径. 白桦脂醇抑制JNK和p38 MAPK信号转导, 而白桦脂酸仅抑制JNK[50]. 以白桦脂醇、白桦脂酸为代表的三萜类物质, 可能通过一定组方后会成果更有希望的抗纤维化治疗药物.

3 结论

中药有效成分/组分抗肝损伤及肝纤维化药物的研究多停留于治疗效果的观察层次上, 在揭示治疗作用机制研究的深度和广度上还较为欠缺, 从分子水平上阐明其调控信号转导途径的研究还不够. 肝脏疾病发展较为复杂, 病程进展是动态过程, 真正实现肝脏损伤的修复和肝纤维化的逆转, 任重道远.

近年已发现不少抗肝损伤和肝纤维化的中药组分和有效成分, 如扶正化瘀片, 美国II期临床验证了较好的药物安全性和患者耐受性, 也为中医药发展带来新的契机, 并打下了良好的基础. 相信中医药的进一步深入研究必将有所创新, 阐明中药抗肝损伤和肝纤维化的调控机制和物质基础, 最终将服务于临床.

4 参考文献

1 Zhang J, Gao S, Duan Z, Hu KQ. Overview on acute-on-chronic liver failure. *Front Med* 2016; 10: 1-17 [PMID: 26976617 DOI: 10.4254/wjh.v8.i7.345]

2 Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 345-358 [PMID: 12421677 DOI: 10.1016/S0167-4889(02)00326-9]

3 Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, multiorgan failure, and prognostic criteria in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 203-215 [PMID: 14523674 DOI: 10.1055/s-2003-42639]

4 Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015; 17: [PMID: 26712744 DOI: 10.3390/ijms17010014]

5 Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-1151 [PMID: 17451560 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x]

6 Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-1372 [PMID: 16317692 DOI: 10.1002/hep.20948]

7 Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1127-1134 [PMID: 17406349 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603649]

8 Chen M, Suzuki A, Thakkar S, Yu K, Hu C, Tong W. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today* 2016; 21: 648-653 [PMID: 26948801 DOI: 10.1016/j.drudis.2016.02.015]

9 Tan HY, San-Marina S, Wang N, Hong M, Li S, Li L, Cheung F, Wen XY, Feng Y. Preclinical Models for Investigation of Herbal Medicines in Liver Diseases: Update and Perspective. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 1-26 [PMID: 26941826 DOI: 10.1155/2016/4750163]

10 Suh YG, Lee KO, Moon SH, Seo SY, Lee YS, Kim SH, Paek SM, Kim YH, Lee YS, Jeong JM, Lee SJ, Kim SG. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 3487-3490 [PMID: 15177458 DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.04.054]

11 Li Y, Zhang XS, Yu JL. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response by activating LXRα in human umbilical vein endothelial cells. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 111-115 [PMID: 26803523 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.12.042]

12 Qiushi W, Guanghua L, Guangquan X. Acanthoic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 2015; 750: 32-38 [PMID: 25620130 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.023]

13 Wei C, Tan CK, Xiaoping H, Junqiang J. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response in human gingival fibroblasts. *Inflammation* 2015; 38: 896-901 [PMID: 25373915 DOI: 10.1007/s10753-014-0051-7]

14 Kok BP, Saez E. Activating PI3-kinase to dampen

inflammation. *Chem Biol* 2014; 21: 917-918 [PMID: 25126986 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.07.012]
15 Través PG, Pimentel-Santillana M, Rico D, Rodriguez N, Miethke T, Castrillo A, Theodorakis EA, Martín-Sanz P, Palladino MA, Boscá L. Anti-inflammatory actions of acanthoic acid-related diterpenes involve activation of the PI3K p110γ/δ subunits and inhibition of NF-κB. *Chem Biol* 2014; 21: 955-966 [PMID: 25065531 DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.06.005]
16 Kim KN, Ham YM, Moon JY, Kim MJ, Jung YH, Jeon YJ, Lee NH, Kang N, Yang HM, Kim D, Hyun CG. Acanthoic acid induces cell apoptosis through activation of the p38 MAPK pathway in HL-60 human promyelocytic leukaemia. *Food Chem* 2012; 135: 2112-2117 [PMID: 22953963 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.05.067]
17 Nan JX, Jin XJ, Lian LH, Cai XF, Jiang YZ, Jin HR, Lee JJ. A diterpenoid acanthoic acid from Acanthopanax koreanum protects against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 738-742 [PMID: 18379074]
18 Wu YL, Jiang YZ, Jin XJ, Lian LH, Piao JY, Wan Y, Jin HR, Joon Lee J, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in Acanthopanax koreanum, protects acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Phytomedicine* 2010; 17: 475-479 [PMID: 19836221 DOI: 10.1016/j.phymed.2009.07.011]
19 Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med* (Berl) 2016; 94: 613-627 [PMID: 27094811 DOI: 10.1007/s00109-016-1408-1]
20 Jung MG, Do GM, Shin JH, Ham YM, Park SY, Kwon O. Acanthopanax koreanum Nakai modulates the immune response by inhibiting TLR 4-dependent cytokine production in rat model of endotoxic shock. *Nutr Res Pract* 2013; 7: 460-465 [PMID: 24353831 DOI: 10.4162/nrp.2013.7.6.460]
21 Mehrhof FB, Müller FU, Bergmann MW, Li P, Wang Y, Schmitz W, Dietz R, von Harsdorf R. In cardiomyocyte hypoxia, insulin-like growth factor-I-induced antiapoptotic signaling requires phosphatidylinositol-3-OH-kinase-dependent and mitogen-activated protein kinase-dependent activation of the transcription factor cAMP response element-binding protein. *Circulation* 2001; 104: 2088-2094 [PMID: 11673351 DOI: 10.1161/hc4201.097133]
22 Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 1523-1529 [PMID: 18670083]
23 Hu B, Zou Y, Liu S, Wang J, Zhu J, Li J, Bo L, Deng X. Salidroside attenuates concanavalin A-induced hepatitis via modulating cytokines secretion and lymphocyte migration in mice. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 314081 [PMID: 24808635 DOI: 10.1155/2014/314081]
24 Yuan Y, Wu SJ, Liu X, Zhang LL. Antioxidant effect of salidroside and its protective effect against furan-induced hepatocyte damage in mice. *Food Funct* 2013; 4: 763-769 [PMID: 23507802 DOI: 10.1039/c3fo00013c]
25 Lian LH, Wu YL, Wan Y, Li X, Xie WX, Nan JX. Anti-apoptotic activity of gentiopicroside in D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 127-133 [PMID: 20558151 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.06.004]
26 Deng Y, Wang L, Yang Y, Sun W, Xie R, Liu X, Wang Q. In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome P450 enzymes by gentiopicroside: potent effect on CYP2A6. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28: 339-344 [PMID: 23419353 DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-090]
27 刘占文, 陈长勋, 金若, 史国庆, 宋纯清, 胡之璧. 龙胆苦苷的保肝作用研究. 中草药 2002; 31: 47-50
28 刘涛, 才谦, 付玉芹, 杨松松. 中药龙胆的研究进展. 辽宁中医杂志 2004; 31: 85-86
29 李艳秋, 赵德化. 龙胆苦甙抗鼠肝损伤的作用. 第四军医大学学报 2001; 22: 1645-1649
30 Kondo Y, Takano F, Hojo H. Suppression of chemically and immunologically induced hepatic injuries by gentiopicroside in mice. *Planta Med* 1994; 60: 414-416 [PMID: 7997467 DOI: 10.1055/s-2006-959521]
31 Wang AY, Lian LH, Jiang YZ, Wu YL, Nan JX. Gentiana manshurica Kitagawa prevents acetaminophen-induced acute hepatic injury in mice via inhibiting JNK/ERK MAPK pathway. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 384-391 [PMID: 20082487 DOI: 10.3748/WJG.v16.i3.384]
32 Lian LH, Jin X, Wu YL, Cai XF, Lee JJ, Nan JX. Hepatoprotective effects of Sedum sarmentosum on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 147-157 [PMID: 20838028 DOI: 10.1254/jphs.10045FP]
33 李清, 刘姣, 曹秀莲, 张雪静, 任艳青. 垂盆草提取物对乙醇致小鼠肝损伤的保护作用研究. 时珍国医国药 2011; 22: 25-26
34 刘三海, 李蕊, 乔艳雪, 陈芯, 张楠楠, 张剑平. 垂盆草水煎液对不同小鼠急性肝损伤模型的疗效作用. 中国肝脏病杂志 2015; 7: 37-42
35 潘金火, 何满堂, 罗兰, 严娟. 垂盆草不同提取部位保肝降酶试验. 时珍国医国药 2001; 12: 888-890
36 Wu YL, Lian LH, Wan Y, Nan JX. Baicalein inhibits nuclear factor-κB and apoptosis via c-FLIP and MAPK in D-GalN/LPS induced acute liver failure in murine models. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 526-534 [PMID: 20850421 DOI: 10.1016/j.cbi.2010.09.008]
37 Huang HL, Wang YJ, Zhang QY, Liu B, Wang FY, Li JJ, Zhu RZ. Hepatoprotective effects of baicalein against CCl_4-induced acute liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6605-6613 [PMID: 23236235 DOI: 10.3748/wjg.v18.i45.6605]
38 Zhang Y, Shan L, Hua Y, Wang D, Zeng H, Liu R, Zhang W, Hu Z. Baicalein selectively induces apoptosis in activated lymphocytes and ameliorates concanavalin a-induced hepatitis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e69592 [PMID: 23894507 DOI: 10.1371/journal.pone.0069592]
39 Liu A, Wang W, Fang H, Yang Y, Jiang X, Liu S, Hu J, Hu Q, Dahmen U, Dirsch O. Baicalein protects against polymicrobial sepsis-induced liver injury via inhibition of inflammation and apoptosis in mice. *Eur J Pharmacol* 2015; 748: 45-53 [PMID: 25533331 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.12.014]

同行评价

肝损伤及肝纤维化防治一直是研究的热点问题. 近年来发现不少中药有效成分具有抗肝损伤和肝纤维化作用. 本文就此进行了总结, 为肝损伤及肝纤维化防治提供了丰富的有新意的中药有效成分信息, 对于肝损伤及肝纤维化防治及其研发新的治疗药物可能会起到一定的推动作用.

40 Lai CC, Huang PH, Yang AH, Chiang SC, Tang CY, Tseng KW, Huang CH. Baicalein Reduces Liver Injury Induced by Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Am J Chin Med* 2016; 44: 531-550 [PMID: 27109160 DOI: 10.1142/S0192415X16500294]
41 Shouval D, Friedman SL. Focusing on the past, present, and future of hepatology. *J Hepatol* 2014; 61: 1196-1198 [PMID: 25195549 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.039]
42 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]
43 Friedman SL. Hepatic Fibrosis: Emerging Therapies. *Dig Dis* 2015; 33: 504-507 [PMID: 26159266 DOI: 10.1186/s13613-016-0114-z]
44 Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in Acanthopanax koreanum, ameliorates the development of liver fibrosis via LXRs signals. *Chem Biol Interact* 2014; 218: 63-70 [PMID: 24802811 DOI: 10.1016/j.cbi.2014.04.016]
45 Bai T, Yang Y, Wu YL, Jiang S, Lee JJ, Lian LH, Nan JX. Thymoquinone alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis and inflammation by activating LKB1-AMPK signaling pathway in mice. *Int Immunopharmacol* 2014; 19: 351-357 [PMID: 24560906 DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.006]
46 Bai T, Lian LH, Wu YL, Wan Y, Nan JX. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 275-281 [PMID: 23318601 DOI: 10.1016/j.intimp.2012.12.020]
47 Ghazwani M, Zhang Y, Gao X, Fan J, Li J, Li S. Anti-fibrotic effect of thymoquinone on hepatic stellate cells. *Phytomedicine* 2014; 21: 254-260 [PMID: 24182989 DOI: 10.1016/j.phymed.2013.09.014]
48 Wan Y, Wu YL, Lian LH, Xie WX, Li X, Ouyang BQ, Bai T, Li Q, Yang N, Nan JX. The anti-fibrotic effect of betulinic acid is mediated through the inhibition of NF-κB nuclear protein translocation. *Chem Biol Interact* 2012; 195: 215-223 [PMID: 22285267 DOI: 10.1016/j.cbi.2012.01.002]
49 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Kandefer-Szerszeń M. Betulin, betulinic acid and butein are inhibitors of acetaldehyde-induced activation of liver stellate cells. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1109-1123 [PMID: 22180353 DOI: 10.1016/S1734-1140(11)70630-2]
50 Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Daniluk J, Kandefer-Szerszeń M. Betulin and betulinic acid attenuate ethanol-induced liver stellate cell activation by inhibiting reactive oxygen species (ROS), cytokine (TNF-α, TGF-β) production and by influencing intracellular signaling. *Toxicology* 2011; 280: 152-163 [PMID: 21172400 DOI: 10.1016/j.tox.2010.12.006]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4151

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4151-4155
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义

孔 剑, 向晓星

孔剑, 向晓星, 扬州大学附属苏北医院消化内科 江苏省扬州市 225001

向晓星, 主任医师, 主要从事肝脏疾病的应用基础及临床研究.

作者贡献分布: 本文选题与审校由向晓星完成; 文献检索及写作由孔剑完成.

通讯作者: 向晓星, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 扬州大学附属苏北医院消化内科. yzxiangxx@sina.com
电话: 0514-87373385

收稿日期: 2016-04-28
修回日期: 2016-06-24
接受日期: 2016-07-05
在线出版日期: 2016-10-28

Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma

Jian Kong, Xiao-Xing Xiang

Jian Kong, Xiao-Xing Xiang, Department of Gastroenterology, Affiliated Northern Jiangsu Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xiao-Xing Xiang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Northern Jiangsu Hospital of Yangzhou University, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. yzxiangxx@sina.com

Received: 2016-04-28
Revised: 2016-06-24
Accepted: 2016-07-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors in China, and it is characterized by high malignancy, rapid progression, and easy metastasis. Current treatment options include liver transplantation, surgical resection and local ablative therapy. However, for all except transplantation, tumor recurrence rates are up to 70% after 5 years. In recent years, due to unsatisfying therapeutic effects of conventional therapies, the immune therapy of HCC has gradually become a hot research area. However, there exists a severe tumor immune microenvironment in HCC, which affects the immune therapeutic effects. Regulatory T (Treg) cells and T helper 17 (Th17) cells are two newly discovered subsets of $CD4^+$ T cells. They play crucial roles in the maintenance of immune homeostasis and antitumor immunity, and they are important in forming microenvironmental immune suppression in HCC. Immunotherapy targeting Th17 or Treg cells in HCC appears to have potential feasibility. More evidence show that clarification of Th17/Treg balance and imbalance mechanisms may provide a new strategy for the immunotherapy of HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T helper 17 cells; Regulatory T cells; Hepatocellular carcinoma; Therapy

Kong J, Xiang XX. Significance of Th17/Treg balance in pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4151-4155 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4151.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4151

背景资料
肝癌早期诊断率低, 常规治疗如肝移植、手术切除、射频消融等效果不佳; 肝癌的免疫治疗逐渐成为研究热点, 肿瘤微环境的免疫抑制状态成为免疫治疗研究的瓶颈, Th17细胞及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是肿瘤微环境中的重要组成部分, 在肝癌的发病过程中发挥关键作用, 故研究Th17、Treg及两者的平衡对于突破肝癌免疫治疗瓶颈有重大意义.

同行评议者
刘起胜, 副教授, 湖南中医药高等专科学校基础医学部微免病理教研室; 杜国盛, 主任医师, 解放军第309医院肝胆外科; 邓庆, 副研究员, 上海人类基因组研究中心功能基因组部

研发前沿
免疫治疗近来成为肝癌治疗的研究热点, 如何突破肝癌的免疫耐受成为目前研究的挑战.

摘要
肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、发展快、易转移等特点. 当前治疗方法主要有肝移植、手术切除和局部消融治疗. 然而, 对于除移植外的所有治疗中, 5年后肿瘤复发率高达70%. 近几年来, 由于常规治疗效果不满意, 肝癌的免疫治疗逐渐成为热点. 但是肝癌存在严重的肿瘤免疫微环境抑制, 影响了肝癌免疫治疗效果. Th17细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近年来新发现的CD4$^+$ T细胞亚群, 在一定条件下, 两者存在相互转化的关系, 在维持人体自身免疫稳定和抗肿瘤免疫过程中起着重要作用, 他们是形成肝癌微环境免疫抑制的重要成员. 以Th17或Treg为靶点的肝癌免疫治疗具有潜在可行性, 更多证据表明, Th17/Treg的平衡、失衡机制将为肝癌的免疫治疗提供新的策略.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: Th17细胞; 调节性T细胞; 肝细胞肝癌; 治疗

核心提要: Th17细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近年来新发现的CD4$^+$ T细胞亚群, 目前动物实验及临床研究表明, Th17、Treg及其平衡在人体自身免疫稳定和抗肿瘤免疫过程中起着重要作用, 深入研究有助于进一步揭示机体对肝癌免疫耐受的原因, 并寻找免疫治疗的靶点.

孔剑, 向晓星. Th17、Treg及其平衡在肝癌治疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4151-4155 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4151.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4151

0 引言
肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 早期诊断困难, 手术切除率低, 在我国HCC的发病率和病死率均高于西方发达国家和其他发展中国家[1], 死亡率仅次于胃癌、肺癌[2]. 近来随着肿瘤免疫的研究进展, 发现Th17细胞及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是肿瘤微环境中的重要组成部分[3,4], 在肝癌的发病过程中发挥关键作用. 关于Th17细胞、Treg细胞及两者失衡关系在肝癌发病和治疗中意义是目前研究的热点, 现将相关研究综述如下, 以期为肝癌的临床治疗提供新思路.

相关报道
Treg在肝癌患者外周血和肝癌组织均呈高表达, 高表达的Treg很可能通过抑制某些免疫细胞、因子的肿瘤杀伤效能而营造了免疫抑制微环境, 介导了肝癌的免疫逃逸.

1 Th17细胞与Treg细胞
Th17细胞一种高分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)的CD4$^+$ T细胞亚群, 表达IL-17A、IL-17F、IL-6和肿瘤坏死因子-α等细胞因子, 具有促炎作用[5,6], 已证实在多种恶性肿瘤患者外周血中Th17细胞分泌的相关因子明显升高[7,8]. Treg细胞, 前身为抑制性T细胞, 具有免疫负调节作用, 在自身免疫性疾病、炎症、肿瘤等疾病中发挥免疫调节功能[9].

Th17细胞与Treg细胞都是由CD4$^+$ T细胞分化而来, 在生理状态下, 两者的分化发育相互制约, 处于动态平衡. 初始T细胞在TGF-β独立诱导下向Treg细胞分化, 而在TGF-β与IL-6联合作用下, CD4$^+$ T细胞分化为Th17 细胞[10,11], 说明Th17细胞与Treg细胞相互联系, 且IL-6是CD4$^+$ T细胞向两者分化方向的关键细胞因子. 有学者[12]发现IL-2也可以调节Th17/Treg平衡, 以刺激Treg细胞分化的方式减少Th17细胞的分化. 两者不仅在分化方向上有联系, 而且能互相转化, 研究[13]表明Th17在IL-12、IL-4的作用下能向Treg转化; 同时, Treg细胞在促炎条件齐备情况下可以分化成Th17细胞[14]. Th17/Treg在生理条件下处于动态平衡, 维持稳态, 两者的失衡促进了炎症、肿瘤等疾病进展[15,16].

2 Th17/Treg与肝癌的临床联系
HCC恶性程度高、治疗棘手、预后相对较差, 肿瘤微环境的改变是肝癌转归的关键所在[17-19]. 研究[20,21]发现Th17细胞通过其标志性细胞因子IL-17对肿瘤产生影响. Treg细胞被认为通过抑制抗肿瘤免疫应答介导免疫逃逸, 从而促进肿瘤进展[22].

Foxp3是叉状头转录因子家族中的一个成员, 被认为是Treg的特异性标志性分子[23,24], Foxp3$^+$ Treg作为Treg细胞的主要亚型之一, 近几年来研究较多. 通过小鼠建立肝癌模型行对照实验后发现, 肝癌模型肿瘤组织Foxp3$^+$ mRNA表达水平高于对照组[25], 进一步临床研究[26]中, Foxp3$^+$ mRNA在肝癌患者外周血表达显著上升, 肝癌射频消融术患者外周血中CD4$^+$CD25$^+$Foxp3$^+$ Treg在术后降低, 并与术后生存时间相关, 对于判断肝癌的预后有一定价值[27]. 肝移植患者中, 术后Foxp3$^+$ Treg越高, 复发风险越大[28]. 这些研究提示Foxp3作为Treg活性的一个指标, 是HCC的肿瘤进展和复发的独立因子, 但是目前Foxp3的检测方法及试剂

可能对结果的稳定性产生较大影响[29].

有学者[30]发现肝癌患者较健康者外周血中Treg显著升高, Th17明显减少, 这意味着Th17细胞与Treg细胞参与了肝癌的发生和发展. 进一步研究发现, Th17/Treg比例在肝癌浸润淋巴细胞中高于非肿瘤浸润淋巴细胞, 且Th17和Treg百分比与肝癌的TNM分期呈直线关系, 说明Th17/Treg与肝癌的发展密切相关, 比例越高, 肝癌分期越晚. Bouchliou等[31]通过实验证明了实体瘤的分型与Th17/Treg比值呈正相关. 在肝癌预后方面, 有研究人员[32]对术后病理确诊为HCC患者进行长期随诊, 通过监测术后患者Th17、Treg水平发现, Treg和Th17均表达者死亡率高, 随着肝癌进展, Treg与Th17细胞相关因子比例升高, 可作为判断肝癌预后的一个可靠指标.

3 与肝癌治疗的研究

临床研究[33]证实, 在肝癌患者治疗过程中, Th17细胞呈上升趋势. Th17细胞分泌的多种细胞因子在肿瘤免疫治疗中有重要研究价值[34]. 研究[35]发现, IL-17可以通过募集特定的免疫细胞诱导肿瘤细胞的凋亡. IL-21的抗肿瘤作用已应用在黑色素瘤[36,37]和非霍奇金淋巴瘤[38]的早期临床试验.

Treg细胞具有抑制抗肿瘤免疫的能力, 治疗研究主要在两方面: 耗竭肿瘤微环境中Treg细胞和抑制其功能[39]. 环磷酰胺, 是许多化疗方案的标准化疗剂, 研究[40]表明低剂量环磷酰胺可以降低小鼠血液中的Treg细胞水平, 肝癌患者的临床试验[41]也已得到证实. 抗CD25单克隆抗体可以抑制$CD4^+CD25^+$ Treg的表达[42], 显著抑制某些恶性肿瘤细胞的生长[43,44], 但是需要更进一步的研究, 以明确他是否对肝癌治疗有效. 索拉非尼是一种新型多靶向性的治疗肿瘤的口服药物, 是目前唯一被临床证实可以显著延长晚期肝癌患者生存时间[45], 研究[46,47]发现, 索拉非尼可以通过减弱Treg细胞相关细胞因子表达以抑制Treg细胞的功能, 从而抗血管生成抑制肿瘤生长. TGF-β通过破坏T细胞的再生达到肿瘤抑制效果, 然而, TGF-β的具体作用仍有争议[48].

在肝癌的免疫治疗中, 调节Th17/Treg的平衡成为新途径. miRNA(miR)-21作为免疫调节因子参与多种疾病的演变, 有研究者[49]使用二乙基亚硝胺构建大鼠肝癌模型, 通过检测和分析外周血miR-21含量与Treg/Th17比值的相关性, 数据显示miR-21在肝癌大鼠外周血中明显增加, 且与Treg/Th17的比值正相关, 提示miR-21有望成为肝癌治疗的新靶点. 研究[50]发现, 在细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)的细胞培养基中Th17/$CD4^+$ T细胞百分比增加, 加入IL-6, Treg/$CD4^+$ T细胞的百分比显著下降, 推测IL-6可以改变Th17/Treg平衡发挥CIK的抗肿瘤效应. 动物肝癌实验中, IL-18也能通过调节Th17/Treg平衡抑制肿瘤生长. 临床治疗[51]发现, 重组人血管内皮抑素在介入栓塞治疗后肝癌患者Th17/Treg比例大于常规栓塞治疗患者, 并达到更佳的肝癌治疗效果. 目前较多的动物实验和临床研究提供了肝癌免疫治疗可能的切入点, 下一步应深入针对靶点及改变Th17/Treg失衡状态的药物研究.

4 结论

我国的肝癌发病率在全世界位居第一, 大多数原发性肝癌患者早期无明显症状, 早期诊断困难, 常规治疗效果不佳, 提高肝癌的治疗效果迫在眉睫. 近年来研究发现, Th17、Treg及其平衡对肝癌的发病、治疗及转归有重大价值, 有可能打破肝癌免疫治疗的瓶颈, 但是仍有问题亟待解决, 如Th17、Treg在肿瘤发展中的精确机制; Treg细胞需要被抑制还是清除; Th17/Treg的失衡能否逆转等. 深入研究有助于进一步揭示机体对肝癌免疫耐受的原因, 并寻找免疫治疗的靶点. 随着研究的进展, 相信会给肝癌患者带来福音.

5 参考文献

1 付艳, 邢卉春. 原发性肝癌的流行状况及危险因素分析. 中国肝脏病杂志(电子版) 2014; 6: 87-90

2 贾士杰, 范慧敏, 刘伟, 谢敏, 林路平, 艾香英, 罗纯, 高倩. 2002～2011年中国恶性肿瘤死亡率水平及变化趋势. 中国肿瘤 2014; 23: 999-1004

3 Guéry L, Hugues S. Th17 Cell Plasticity and Functions in Cancer Immunity. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-11 [PMID: 26583099 DOI: 10.1155/2015/314620]

4 Klabusay M. [The Role of Regulatory T-cells in Antitumor Immune Response]. *Klin Onkol* 2015; 28 Suppl 4: 23-27 [PMID: 26647885]

5 Nalbant A, Eskier D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function. *Front Biosci* (Elite Ed) 2016; 8: 427-435 [PMID: 27100349]

6 Song X, Gao H, Qian Y. Th17 differentiation and their pro-inflammation function. *Adv Exp Med Biol* 2014; 841: 99-151 [PMID: 25261206 DOI: 10.10

创新盘点
本文对Th17、Treg及两者的平衡在肝癌患者的发病机制、临床实验以及药物治疗的靶点进行了综述.

应用要点
本文对突破肝癌的免疫微环境抑制状态及肝癌的靶向治疗有一定指导意义.

名词解释

肿瘤微环境: 肿瘤的发生和转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系. 他不仅包括肿瘤所在组织的结构、功能和代谢, 而且亦与肿瘤细胞自身的(核和胞质)内在环境有关.

07/978-94-017-9487-9_5]

7 Benevides L, da Fonseca DM, Donate PB, Tiezzi DG, De Carvalho DD, de Andrade JM, Martins GA, Silva JS. IL17 Promotes Mammary Tumor Progression by Changing the Behavior of Tumor Cells and Eliciting Tumorigenic Neutrophils Recruitment. *Cancer Res* 2015; 75: 3788-3799 [PMID: 26208902 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0054]

8 Souza JM, Matias BF, Rodrigues CM, Murta EF, Michelin MA. IL-17 and IL-22 serum cytokine levels in patients with squamous intraepithelial lesion and invasive cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 466-468 [PMID: 24475585]

9 Dasgupta A, Saxena R. Regulatory T cells: a review. *Natl Med J India* 2012; 25: 341-351 [PMID: 23998865]

10 Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev* 2014; 261: 141-156 [PMID: 25123282 DOI: 10.1111/imr.12199]

11 Martin F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Controversies on the role of Th17 in cancer: a TGF-β-dependent immunosuppressive activity? *Trends Mol Med* 2012; 18: 742-749 [PMID: 23083809 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.09.007]

12 Kryczek I, Wei S, Zou L, Altuwaijri S, Szeliga W, Kolls J, Chang A, Zou W. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; 178: 6730-6733 [PMID: 17513719]

13 Chen Y, Fang J, Chen X, Pan C, Liu X, Liu J. Effects of the Treg/Th17 cell balance and their associated cytokines in patients with hepatitis B infection. *Exp Ther Med* 2015; 9: 573-578 [PMID: 25574237 DOI: 10.3892/etm.2014.2014]

14 Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJ. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1853-1860 [PMID: 21654831]

15 Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 668-677 [PMID: 24418308 DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004]

16 Duan MC, Zhong XN, Liu GN, Wei JR. The Treg/Th17 paradigm in lung cancer. *J Immunol Res* 2014; 2014: 730380 [PMID: 24872958]

17 Sautès-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, Fisson S, Fridman WH, Cremer I, Dieu-Nosjean MC. Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30: 13-25 [PMID: 21271351 DOI: 10.1007/s10555-011-9279]

18 Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway. *J Exp Med* 2009; 206: 1457-1464 [PMID: 19564351 DOI: 10.1084/jem.20090207]

19 Yang P, Markowitz GJ, Wang XF. The hepatitis B virus-associated tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Natl Sci Rev* 2014; 1: 396-412 [PMID: 25741453]

20 Su Z, Sun Y, Zhu H, Liu Y, Lin X, Shen H, Chen J, Xu W, Xu H. Th17 cell expansion in gastric cancer may contribute to cancer development and metastasis. *Immunol Res* 2014; 58: 118-124 [PMID: 24402773 DOI: 10.1007/s12026-013-8483-y]

21 Karczewski J, Mazur M, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z. [Role of Th17 lymphocytes in pathogenesis of colorectal cancer]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online) 2014; 68: 42-47 [PMID: 24491894 DOI: 10.5604/17322693.1086074]

22 Mercadante ER, Lorenz UM. Breaking Free of Control: How Conventional T Cells Overcome Regulatory T Cell Suppression. *Front Immunol* 2016; 7: 193 [PMID: 27242798 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00193]

23 Krogulska A, Borowiec M, Polakowska E, Dynowski J, Młynarski W, Wasowska-Królikowska K. FOXP3, IL-10, and TGF-β genes expression in children with IgE-dependent food allergy. *J Clin Immunol* 2011; 31: 205-215 [PMID: 21107665 DOI: 10.1007/s10875-010-9487-1]

24 Jang TJ. Prevalence of Foxp3 positive T regulatory cells is increased during progression of cutaneous squamous tumors. *Yonsei Med J* 2008; 49: 942-948 [PMID: 19108017 DOI: 10.3349/ymj.2008.49.6.942]

25 林秀清, 黄智铭, 王剑虹, 蔡勇, 张豪, 吴金明, 吴建胜. CD4+ CD25+ FoxP3+调节性T细胞在小鼠H22原位肝癌模型中的表达和意义. 医学研究杂志 2013; 42: 43-47

26 Lin ZW, Wu LX, Xie Y, Ou X, Tian PK, Liu XP, Min J, Wang J, Chen RF, Chen YJ, Liu C, Ye H, Ou QJ. The expression levels of transcription factors T-bet, GATA-3, RORγt and FOXP3 in peripheral blood lymphocyte (PBL) of patients with liver cancer and their significance. *Int J Med Sci* 2015; 12: 7-16 [PMID: 25552913 DOI: 10.7150/ijms.8352]

27 崇杨, 江涛, 王轩. 原发性肝癌患者射频消融后外周血CD4+CD25+Foxp3+Treg细胞对预后的影响. 北华大学学报(自然科学版) 2013; 14: 309-311

28 杜国盛, 周林, 朱志东, 宋继勇, 封立魁, 郑永根, 索龙龙, 杨绍臻. Foxp3+调节性T细胞与肝癌肝移植患者术后肿瘤复发关系的研究. 器官移植 2015: 6: 311-315

29 Bignone PA, Banham AH. FOXP3+ regulatory T cells as biomarkers in human malignancies. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 1897-1920 [PMID: 18990077 DOI: 10.1517/14712590802494022]

30 张增光, 秦鸣放. 肝癌患者外周血Treg、Th17百分比及IL-17水平观察. 山东医药 2015; 55: 37-38

31 Bouchliou I, Miltiades P, Nakou E, Spanoudakis E, Goutzouvelidis A, Vakalopoulou S, Garypidou V, Kotoula V, Bourikas G, Tsatalas C, Kotsianidis I. Th17 and Foxp3(+) T regulatory cell dynamics and distribution in myelodysplastic syndromes. *Clin Immunol* 2011; 139: 350-359 [PMID: 21444247 DOI: 10.1016/j.clim.2011.03.001]

32 曾文, 郑晨. Treg、Th17相关细胞因子与原发性肝癌预后的关系. 陕西医学杂志 2014; 43: 1290-1291

33 Liao Y, Wang B, Huang ZL, Shi M, Yu XJ, Zheng L, Li S, Li L. Increased circulating Th17 cells after transarterial chemoembolization correlate with improved survival in stage III hepatocellular carcinoma: a prospective study. *PLoS One* 2013; 8: e60444 [PMID: 23565248 DOI: 10.1371/journal.pone.0060444]

34 Alizadeh D, Katsanis E, Larmonier N. The multifaceted role of Th17 lymphocytes and their associated cytokines in cancer. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 957878 [PMID: 24454480 DOI:

10.1155/2013/957878]
35 Garcia-Hernandez Mde L, Hamada H, Reome JB, Misra SK, Tighe MP, Dutton RW. Adoptive transfer of tumor-specific Tc17 effector T cells controls the growth of B16 melanoma in mice. *J Immunol* 2010; 184: 4215-4227 [PMID: 20237297 DOI: 10.4049/jimmunol.0902995]
36 Petrella TM, Tozer R, Belanger K, Savage KJ, Wong R, Smylie M, Kamel-Reid S, Tron V, Chen BE, Hunder NN, Hagerman L, Walsh W, Eisenhauer EA. Interleukin-21 has activity in patients with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3396-3401 [PMID: 22915661 DOI: 10.1200/JCO.2011.40.0655]
37 Rasmussen MA, Colding-Jørgensen M, Hansen LT, Bro R. Multivariate evaluation of pharmacological responses in early clinical trials - a study of rIL-21 in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 379-390 [PMID: 20406222 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03600.x]
38 Hashmi MH, Van Veldhuizen PJ. Interleukin-21: updated review of Phase I and II clinical trials in metastatic renal cell carcinoma, metastatic melanoma and relapsed/refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 807-817 [PMID: 20384523 DOI: 10.1517/14712598.2010.480971]
39 Takeuchi Y, Nishikawa H. Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *Int Immunol* 2016; 28: 401-409 [PMID: 27160722]
40 Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004; 34: 336-344 [PMID: 14768038]
41 Greten TF, Ormandy LA, Fikuart A, Höchst B, Henschen S, Hörning M, Manns MP, Korangy F. Low-dose cyclophosphamide treatment impairs regulatory T cells and unmasks AFP-specific CD4+ T-cell responses in patients with advanced HCC. *J Immunother* 2010; 33: 211-218 [PMID: 20139774 DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181bb499f]
42 Shanmugasundaram R, Selvaraj RK. In ovo injection of anti-chicken CD25 monoclonal antibodies depletes CD4+CD25+ T cells in chickens. *Poult Sci* 2013; 92: 138-142 [PMID: 23243240 DOI: 10.3382/ps.2012-02593]
43 Ye L, Li X, Sun S, Guan S, Wang M, Guan X, Lee KH, Wei J, Liu B. A study of circulating anti-CD25 antibodies in non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 633-637 [PMID: 23263913 DOI: 10.1007/s-12094-012-0980-2]
44 Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1174: 99-106 [PMID: 19769742 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04939.x]
45 荚卫东. 根治性肝切除联合索拉非尼治疗肝细胞癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2019-2023
46 Chen ML, Yan BS, Lu WC, Chen MH, Yu SL, Yang PC, Cheng AL. Sorafenib relieves cell-intrinsic and cell-extrinsic inhibitions of effector T cells in tumor microenvironment to augment antitumor immunity. *Int J Cancer* 2014; 134: 319-331 [PMID: 23818246 DOI: 10.1002/ijc.28362]
47 Ranieri G, Gadaleta-Caldarola G, Goffredo V, Patruno R, Mangia A, Rizzo A, Sciorsci RL, Gadaleta CD. Sorafenib (BAY 43-9006) in hepatocellular carcinoma patients: from discovery to clinical development. *Curr Med Chem* 2012; 19: 938-944 [PMID: 22214462]
48 Tu E, Chia PZ, Chen W. TGFβ in T cell biology and tumor immunity: Angel or devil? *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25: 423-435 [PMID: 25156420 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.014]
49 Yao SX, Zhang GS, Cao HX, Song G, Li ZT, Zhang WT. Correlation between microRNA-21 and expression of Th17 and Treg cells in microenvironment of rats with hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Trop Med* 2015; 8: 762-765 [PMID: 26433664 DOI: 10.1016/j.apjtm.2015.07.021]
50 Lin G, Wang J, Lao X, Wang J, Li L, Li S, Zhang J, Dong Y, Chang AE, Li Q, Li S. Interleukin-6 inhibits regulatory T cells and improves the proliferation and cytotoxic activity of cytokine-induced killer cells. *J Immunother* 2012; 35: 337-343 [PMID: 22495391 DOI: 10.1097/CJI.0b013e318255ada3]
51 徐匹夫, 余后火. 重组人血管内皮抑素介入栓塞治疗对肝癌恶性生物学的影响. 海南医学院学报 2015; 21: 791-793

同行评价

Th17、Treg特别是Foxp3$^+$ Treg与肝癌的发生、发展、预后具有密切的关系, Foxp3$^+$ Treg是近年研究的热点, 与肝癌的预后有明确的相关性, 作者重点阐述了Th17/Treg的平衡关系在肝癌发生及治疗中的作用, 比较清楚, 具有临床指导意义.

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4156

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4156-4161
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋 敏

背景资料
免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholanitis, IgG4-SC)临床上极易误诊, 难以与原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、继发性硬化性胆管炎和胆管癌等疾病相鉴别, 需要加强这方面的研究.

李哲夫, 平度市人民医院肝胆外科 山东省平度市 266700

范海静, 孙良金, 青岛市中心医院(青岛大学医学院第二附属医院)肝胆外科 山东省青岛市 266042

宋敏, 青岛市市立医院内镜室 山东省青岛市 266011

李哲夫, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆胰脾疾病的基础与临床研究.

作者贡献分布: 李哲夫负责撰写; 范海静与孙良金负责资料检索和采集; 宋敏审校.

通讯作者: 宋敏, 主管护师, 266011, 山东省青岛市市北区胶州路1号, 青岛市市立医院内镜室. 13808950917@163.com
电话: 0532-82789261

收稿日期: 2016-05-02
修回日期: 2016-05-27
接受日期: 2016-06-21
在线出版日期: 2016-10-28

同行评议者
张倜, 主任医师, 天津肿瘤医院肝胆科, 天津医科大学肿瘤医院; 崔立红, 教授, 主任医师, 博士生导师, 海军总医院消化内科

Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis

Zhe-Fu Li, Hai-Jing Fan, Liang-Jin Sun, Min Song

Zhe-Fu Li, Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Pingdu City, Pingdu 266700, Shandong Province, China

Hai-Jing Fan, Liang-Jin Sun, Department of Hepatobiliary Surgery, Qingdao Central Hospital (the Second Affiliated Hospital of Qingdao University), Qingdao 266042, Shandong Province, China

Min Song, Department of Endoscopy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China

Correspondence to: Min Song, Nurse-in-Charge, Department of Endoscopy, Qingdao Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Shibei District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. 13808950917@163.com

Received: 2016-05-02
Revised: 2016-05-27
Accepted: 2016-06-21
Published online: 2016-10-28

Abstract

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sclerosing cholangitis is a special form of cholangitis. As an autoimmune disease, IgG4-related sclerosing cholangitis has no specific clinical manifestations, and its pathogenesis remains unclear. In patients with this disease, serum concentration of IgG4 is elevated, intrahepatic or extrahepatic bile duct stenosis associated with biliary wall thickening is often revealed by biliary imaging, autoimmune diseases such as autoimmune pancreatitis may be present, and massive IgG4 positive plasma cell infiltration and widespread bile duct wall fibrosis are often showed by histopathological examination. It is often difficult to differentiate IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis, secondary sclerosing cholangitis and bile duct cancer. However, the disease is sensitive to hormone therapy. This article will review the current advances in research of IgG4-related sclerosing cholangitis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immunoglobulin G4; Sclerosing cholangitis; Bile duct cancer; Autoimmune diseases

Li ZF, Fan HJ, Sun LJ, Song M. Advances in research of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4156-4161 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4156.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4156

摘要

免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)相关性硬化性胆管炎是一种特殊类型的胆管炎, 是一种慢性自身免疫性疾病. 该类型的胆管炎其发病机制目前尚不清楚, 无特异性的临床表现, 生化特点是血清IgG4浓度升高, 影像学上胆道成像表现为弥漫性或部分肝内/或肝外胆道壁增厚相关的狭窄, 伴有自身免疫性胰腺炎等自身免疫性疾病, 组织病理学检查显示有大量的IgG4阳性浆细胞的浸润和广泛的胆管壁的纤维化. 该类型胆管炎临床上难以与原发性硬化性胆管炎、继发性硬化性胆管炎和胆管癌等疾病相鉴别, 但他对糖皮质激素治疗有效的一类硬化性胆管炎, 本文将这一特殊疾病的现状和研究进展概括如下.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 免疫球蛋白G4; 硬化性胆管炎; 胆管癌; 自身免疫性疾病

核心提要: 免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎发病率低, 临床病例少见, 定性诊断困难, 极易误诊, 对激素治疗敏感, 预后不明确, 因此仍需要进行深入的研究, 以期提高对该病的诊断及治疗水平.

李哲夫, 范海静, 孙良金, 宋敏. IgG4相关性硬化性胆管炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4156-4161 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4156.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4156

0 引言

免疫球蛋白G4相关性硬化性胆管炎(immunoglobulin G4-related sclerosing cholanitis, IgG4-SC)是一种发病机制不明, 具有临床生化学特点[血清免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)升高]以及胆管影像学特殊表现(弥漫性或部分肝内/肝外胆道的与胆道壁增厚相关的狭窄)[1-7], 管壁有大量的IgG4阳性浆细胞的浸润和广泛的胆管壁的纤维化[8-11], 对糖皮质激素治疗有效的一类特殊的胆管炎, 伴有其他慢性自身免疫性疾病如自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)等.

IgG4相关性疾病是近年逐渐被认识的一种慢性自身免疫性疾病, 1995年最早报道累及胰腺[12], 后来陆续发现该病可累及胆管、胆囊、肝脏、后腹膜、纵膈、肾脏、肺脏、胃肠等多种器官[13,14]. 由于AIP常存在胰腺外表现, 最多见的是肝内外胆管狭窄并合并梗阻性黄疸, 同时组织标本上存在大量IgG4阳性的浆细胞浸润胆管壁, 故将该病称为AIP相关性硬化性胆管炎.

Björnsson等[15,16]于2007年首次将该病命名为免疫球蛋白G4相关性胆管炎, 2009年被改称为IgG4-SC, 现已在国际上被认为是不同于原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和继发性硬化性胆管炎(secondary sclerosing cholangitis, SSC)的一类特殊的病因不明的免疫相关性胆管炎.

研发前沿

IgG4-SC临床上极易误诊, 临床确诊困难, 需要研发相关的特异标志物和检查手段, 以期早期诊断该疾病.

1 IgG4-SC的病因及发病机制

目前对于IgG4-SC的发病原因尚不明确, 而对于发病机制的研究仍少. 目前有初步研究认为, IgG4-SC的发病机制与Th1占主导免疫反应的PSC或原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)有很大区别. IgG4-SC患者中可见其Th2和可调节性T细胞免疫反应明显增加[17,18]. 虽然IgG4-SC中IgG4明显升高, 但对于IgG4在此病中所发挥的确切作用仍不明朗.

2 IgG4-SC的临床特点

该病多发于60余岁男性[19,20], 临床表现为轻度黄疸, 偶伴随有腹胀、纳差等不适. 实验室检查方面均存在总胆红素、结合胆红素、碱性磷酸酶及γ-谷氨酰基转移酶的轻度升高, 约90%患者血清IgG4明显高于135 mg/dL, 最高可达2560 mg/dL[21-24]. 肿瘤标志物检测中绝大多数在正常范围. 自身抗体检测(检测指标包括抗线粒体抗体、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗平滑肌抗体均为阴性. 在影像学检查方面, 核磁共振胆道成像检查, 病变范围可累及肝内外胆管的各个部位, 尤其是肝门部与胆总管下段胆管, 其受累胆管管壁明显增厚, 纤维化及管腔狭窄, 影像学表现与PSC极为类似, 但部分ISC患者可发现胆管外器官, 特别是胰腺炎性病变. 在组织学上可见胆管壁的IgG4阳性浆细胞大量浸润和严重纤维化, 其常见的特征是闭塞性静脉炎和胆管炎伴有胆管周围轮幅状纤维化, 而相应动脉不受累, 同时一般无胆管上皮损伤. 术后组织学检查发现大量浆细胞浸润胆管壁, 以及可见大量IgG4阳性浆细胞.

3 IgG4-SC的临床分型

有作者按照胆管狭窄部位将IgG4-SC分为4型:

相关报道
目前有研究表明超过80%的PSC病例合并有炎症性肠病, 多数为溃疡性结肠炎, 且多数病例中自身抗体呈阳性表现, PSC这些特点有助于IgG4-SC的鉴别.

Ⅰ型为狭窄仅位于远端胆管; Ⅱ型为肝内外胆管狭窄弥漫性分布, 其中Ⅱa型为存在肝内胆管扩张, Ⅱb型为肝内胆管不扩张; Ⅲ型为狭窄部位同时位于肝门部和远端胆管; Ⅳ型为狭窄部位仅位于肝门部胆管. 通过该分型对IgG4-SC累及胆管部位有一致的认识, 同时为有助于与PSC、SSC、PBC和胆管癌的鉴别[25-27].

4 IgG4-SC的临床诊断标准

欧洲肝病学会建议IgG4-SC的诊断标准包括: 胆管造影有典型的硬化性胆管炎的表现, 同时具有: (1)组织学上有AIP或IgG4-RD的表现; (2)或影像学上典型的AIP表现及IgG4升高; (3)或满足下列标准中的两条(血清IgG4升高; 提示性的胰腺影像学表现; 其他脏器的表现包括: 硬化性唾液腺炎、腹膜后纤维变性、胃肠道受累、腹腔淋巴结有IgG4阳性浆细胞浸润; 胆管活检IgG4阳性浆细胞>10个/高倍视野), 同时对糖皮质激素治疗有应答, 治疗4 wk后可以取出胆管支架而无梗阻性胆汁淤积、肝功能转氨酶<2倍正常值上限[28-32].

美国肝病学会建议对所有疑似PSC的患者, 检测血清IgG4水平以除外IgG4-SC. IgG4升高(>135 mg/dL)具有诊断特异性.

日本2012年IgG4-SC诊断标准[33,34]: 诊断项目(1)胆道成像表现为弥漫性或部分肝内/或肝外胆道的与胆道壁增厚相关的狭窄; (2)血清学检查提示了血清IgG4浓度的增高(≥135 mg/dL); (3)与AIP、IgG4相关泪腺炎/涎腺炎或IgG4-SC相关的腹膜后纤维化共存; (4)组织病理学检测显示: a: 显著的淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化; b: IgG4阳性浆细胞的浸润(10个IgG4阳性浆细胞/高倍视野); c: 席纹状纤维化; d: 闭塞性静脉炎. <选择>类固醇激素治疗的有效性: 一个专门的医院, 能够进行详细的检查如内镜下胆道活检、超声内镜引导下细针穿刺活检, 一旦排除了胰腺或胆管癌, 诊断中也可包括类固醇激素治疗的有效性. 诊断: 明确诊断: (1)+(3); (1)+(2)+(4)a, b; (4)a, b, c; (4)a, b, d. 可能诊断: (1)+(2)+<选择>. 疑似诊断: (1)+(2)(注: 有必要排除PSC、恶性疾病如胰腺或胆道癌以及有明显发病机制引起的继发性胆管炎. 当与恶性疾病鉴别困难时, 不能采取类固醇激素治疗, 必须建议患者去专业性医院).

5 IgG4-SC的鉴别诊断

所有胆管狭窄的病例均应考虑到IgG4-SC的可能性, 而对于所有怀疑IgG4-SC的病例则应警惕恶性肿瘤、PSC和SSC的可能. 因此应常规行胆道相关的影像学检查及肝功能、血清IgG4、血清相关自身抗体等检测, 结合影像学表现与实验室检查结果做出正确的诊断. 对于IgG4正常的Ⅰ型ISC病例, 如果怀疑恶性肿瘤的可能, 可考虑通过超声内镜, 胆管内超声, 甚至内镜下胆管活检进行鉴别, 对于难以在术前取到确切的病理结果, 必要时仍需通过手术治疗或手术活检进行组织学检测以明确诊断. 对于Ⅳ型IgG4-SC病例, 因与肝门胆管癌的影像学表现上很相似, 极易误诊. Ⅳ型IgG4-SC所致的黄疸多为轻度黄疸, 且病程中无明显升高趋势, 而肝门部胆管癌病例呈现重度黄疸, 且进行增高明显, 影像学上虽两者均合并有肝内胆管扩张, 但IgG4-SC病例扩张程度较轻, 甚至不扩张, 而肝门胆管癌病例则扩张非常明显. 结合血清学检测, 多可诊断IgG4-SC.

有研究[35]表明, 127例PSC患者血清IgG4升高(>140 mg/dL)的比例为9%. 另有报道[36-39]显示, PSC患者肝组织IgG4免疫染色阳性率为23%. 但是PSC病例的IgG4值仅轻度升高, 多不超过正常值的2倍, 而联合IgG4/IgG1比值检测可能对于鉴别有更高的敏感性[40-43]. 目前有研究[44]表明超过80%的PSC病例合并有炎症性肠病, 多数为溃疡性结肠炎, 且多数病例中自身抗体呈阳性表现, PSC这些特点有助于和IgG4-SC的鉴别. 有研究[45]认为, IgG4-SC与PSC、胰腺癌和胆管癌的鉴别诊断仅凭胆管影像学特征是困难的, 往往需要全面考虑, 必要时手术探查或手术切除, 最后需要病理检查才能确诊. 另外, 还应与胆道手术后胆管狭窄、先天性胆管变异、胆管缺血性狭窄、获得性免疫缺乏综合征相关性胆管炎以及胆管损伤所致的SSC相鉴别.

6 IgG4-SC的治疗

IgG4-SC的急性期胆道梗阻引起黄疸明显时, 可通过胆道支架缓解胆道梗阻, 也可行诊断性检查进行活检以及对病变胆管的成像. IgG4-SC的有效治疗是糖皮质激素[46-49]. 当胆管梗阻有胆管炎时, 需预防性应用抗生素. 推荐的治疗方案是泼尼松0.6 mg/kg, 2-4 wk后开始减量, 每

1-2 wk减量5 mg, 直至症状缓解, 血清IgG4水平恢复正常水平. 随访期间血清IgG4水平再提升常常预示着复发. IgG4-SC糖皮质激素治疗的有效性应谨慎评估, 因为一些恶性病变服用激素后改善[50]. 已有研究, 利妥昔单抗对那些糖皮质激素抵抗、依赖或复发的患者的疗效[51,52], 目前正在开展该药的临床多中心的研究.

7 结论

IgG4-SC发病率低, 临床病例少见, 近年来随着诊断技术的进步, 该病的临床检出率越来越多, 是医学界近年来关注的疾病. IgG4病的病因及发病机制不清, 定性诊断困难, 极易误诊, 对激素治疗敏感, 预后不明确, 因此仍需要进行深入的研究, 从而提高对该病的诊断及治疗水平.

8 参考文献

1 Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7661-7670 [PMID: 24282356 DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7661]

2 Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1147-1155 [PMID: 19636664 DOI: 10.1007/s00535-009-0108-9]

3 Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1247-1251 [PMID: 23621484 DOI: 10.1111/jgh.12248]

4 Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Nojiri S, Takahashi S, Joh T. A case of IgG4-related sclerosing cholangitis overlapped with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2012; 51: 1695-1699 [PMID: 22790128]

5 Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K. Usefulness of Intraductal Ultrasonography in the Diagnosis of Cholangiocarcinoma and IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Endosc* 2012; 45: 331-336 [PMID: 22977830 DOI: 10.5946/ce.2012.45.3.331]

6 Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Ohara H, Joh T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 127-136 [PMID: 20814701 DOI: 10.1007/s00534-010-0320-2]

7 Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1334-1343 [PMID: 25632210 DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1334]

8 Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol* 2016; 51: 295-312 [PMID: 26817943 DOI: 10.1007/s00535-016-1163-7]

9 Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e680 [PMID: 25881845 DOI: 10.1097/MD.0000000000000680]

10 Stone JH, Chan JK, Deshpande V, Okazaki K, Umehara H, Zen Y. IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 532612 [PMID: 23401693 DOI: 10.1155/2013/532612]

11 Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385: 1460-1471 [PMID: 25481618 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0]

12 Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 14-18 [PMID: 24651618 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907]

13 Patel H, Khalili K, Kyoung KT, Yazdi L, Lee E, May G, Kortan P, Coltescu C, Hirschfield GM. IgG4 related disease - a retrospective descriptive study highlighting Canadian experiences in diagnosis and management. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 168 [PMID: 24321047 DOI: 10.1186/1471-230X-13-168]

14 Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, Johnson GJ, Pereira SP, Chapman RW, Webster GJ, Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1675-1683 [PMID: 25155229 DOI: 10.1038/ajg.2014.223]

15 Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007; 45: 1547-1554 [PMID: 17538931]

16 Björnsson E. Immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 389-394 [PMID: 18408470 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282f6a7c5]

17 Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45: 1538-1546 [PMID: 17518371]

18 Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol* 2012; 29: 205-211 [PMID: 23068299 DOI: 10.1053/j.semdp.2012.07.005]

19 Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134: 706-715 [PMID: 18222442 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009]

20 Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale

应用要点

本文对临床医生认识该疾病, 避免误诊有着重要的指导意义.

同行评价

IgG4-SC是近年逐渐被认识的一种慢性自身免疫性疾病, 本综述基本上反映了该领域的发展概况, 对临床有一定的指导价值. 文章书写层次分明, 结构合理, 逻辑清晰.

A, Kaiya J, Moser CD, Aderca I, Mettler TA, Therneau TM, Zhang L, Takahashi N, Chari ST, Roberts LR. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 940-948 [PMID: 21674559 DOI: 10.1002/hep.24487]

21 Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobin G4-hepatopathy: association of immunoglobin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007; 46: 463-471 [PMID: 17634963]

22 Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Miyabe K, Shimizu S, Kondo H, Nishi Y, Yoshida M, Umemura S, Hori Y, Kato A, Okumura F, Sano H, Ohara H, Joh T. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1104-1109 [PMID: 25594435 DOI: 10.1111/jgh.12894]

23 Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 80-87 [PMID: 21124090 DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f60]

24 Kubota K, Kato S, Akiyama T, Yoneda M, Fujita K, Ogawa M, Inamori M, Kobayashi N, Saito S, Kakuta Y, Ohshiro H, Nakajima A. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1204-1208 [PMID: 19028233 DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.013]

25 Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 536-542 [PMID: 22717980 DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y]

26 Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc* 2014; 26: 627-635 [PMID: 24712522 DOI: 10.1111/den.12289]

27 Kim JH, Byun JH, Kim SY, Lee SS, Kim HJ, Kim MH, Lee MG. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta Radiol* 2013; 54: 601-607 [PMID: 23528564 DOI: 10.1177/0284185113481018]

28 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

29 Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, Maillette de Buy Wenniger LJ, Klarenbeek PL, Chapman RW, Baas F, van de Graaf SF, Verheij J, van Gulik TM, Barnes E, Beuers U, de Vries N. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology* 2016; 64: 501-507 [PMID: 27015613 DOI: 10.1002/hep.28568]

30 Beuers U, Hubers LM, Doorenspleet M, Maillette de Buy Wenniger L, Klarenbeek PL, Boonstra K, Ponsioen C, Rauws E, de Vries N. IgG4-Associated Cholangitis--A Mimic of PSC. *Dig Dis* 2015; 33 Suppl 2: 176-180 [PMID: 26641633 DOI: 10.1159/000440830]

31 Hubers LM, Beuers U. How to Diagnose Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: The Jack-of-All-Trades in the Biliary Tract. *Viszeralmedizin* 2015; 31: 185-188 [PMID: 26468313 DOI: 10.1159/000431028]

32 Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Verheij J, de Vries N, Beuers U. [IgG4-related disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013; 157: A6476 [PMID: 24220177]

33 Beuers U, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet M, Hubers L, Verheij J, van Gulik T, van de Graaf SF, de Vries N. IgG4-associated cholangitis. *Dig Dis* 2014; 32: 605-608 [PMID: 25034294 DOI: 10.1159/000360513]

34 Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol* 2014; 61: 690-695 [PMID: 24768756 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.016]

35 Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-2075 [PMID: 16879434]

36 Joshi D, Webster GJ. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015; 61: 1432-1434 [PMID: 25179687 DOI: 10.1002/hep.27411]

37 Lin J, Cummings OW, Greenson JK, House MG, Liu X, Nalbantoglu I, Pai R, Davidson DD, Reuss SA. IgG4-related sclerosing cholangitis in the absence of autoimmune pancreatitis mimicking extrahepatic cholangiocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 447-453 [PMID: 25635498 DOI: 10.3109/00365521.2014.962603]

38 Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases? *J Hepatol* 2009; 51: 398-402 [PMID: 19505739 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.010]

39 Díte P, Novotný I, Lata J, Růzicka M, Geryk E, Kianicka B. [Autoimmune pancreatitis and IgG-positive sclerosing cholangitis]. *Vnitr Lek* 2011; 57: 254-257 [PMID: 21495406]

40 Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, Shiratori K. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 550-559 [PMID: 17653651]

41 Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, Tak PP, de Vries N, Beuers U. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis.

Hepatology 2013; 57: 2390-2398 [PMID: 23300096 DOI: 10.1002/hep.26232]
42 Deshpande V, Sainani NI, Chung RT, Pratt DS, Mentha G, Rubbia-Brandt L, Lauwers GY. IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol* 2009; 22: 1287-1295 [PMID: 19633647 DOI: 10.1038/modpathol.2009.94]
43 Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Spanier BW, Witteman BJ, Tuynman HA, van Geloven N, van Buuren H, Chapman RW, Barnes E, Beuers U, Ponsioen CY. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014; 59: 1954-1963 [PMID: 24375491 DOI: 10.1002/hep.26977]
44 Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364-1369 [PMID: 14598252]
45 Graham RP, Smyrk TC, Chari ST, Takahashi N, Zhang L. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis: a report of 9 cases. *Hum Pathol* 2014; 45: 1722-1729 [PMID: 24890945 DOI: 10.1016/j.humpath.2014.04.006]
46 Ferry JA, Klepeis V, Sohani AR, Harris NL, Preffer FI, Stone JH, Grove A, Deshpande V. IgG4-related Orbital Disease and Its Mimics in a Western Population. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1688-1700 [PMID: 26379149 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000497]
47 Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2466-2475 [PMID: 25988916 DOI: 10.1002/art.39205]
48 Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtey S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 49-56 [PMID: 22198501 DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77]
49 Grados A, Ebbo M, Jean E, Bernit E, Harlé JR, Schleinitz N. [IgG4-related disease treatment in 2014: Update and literature review]. *Rev Med Interne* 2015; 36: 395-404 [PMID: 25595874 DOI: 10.1016/j.revmed.2014.11.007]
50 Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46: 696-704 [PMID: 21188426 DOI: 10.1007/s00535-010-0361-y]
51 Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-1177 [PMID: 25667206 DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605]
52 Murakami J, Matsui S, Ishizawa S, Arita K, Wada A, Miyazono T, Hounoki H, Shinoda K, Taki H, Sugiyama T. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 1226-1230 [PMID: 22956241 DOI: 10.1007/s10165-012-0738-2]

编辑: 郭鹏 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4162

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4162-4168
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

述评 EDITORIAL

慢性便秘和慢病管理

卜 佳, 许翠萍

背景资料
现代生活方式的转变和人口老龄化的趋势, 使慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率逐年增加, 众多患者就医意识虽逐步增强, 但对CC的病因、防治认识仍不足, 泻药滥用与疗效不佳等问题凸显, 严重影响大众健康, 医疗保障压力加大.

卜佳, 许翠萍, 山西医科大学第一医院消化内科 山西省太原市 030001

许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事功能性胃肠病、消化系肿瘤、肝细胞再生与癌变及炎症性肠病方面的研究.

作者贡献分布: 本文由卜佳完成; 许翠萍指导审校.

通讯作者: 许翠萍, 主任医师, 硕士生导师, 030001, 山西省太原市解放南路85号, 山西医科大学第一医院消化内科. cuipingxu@hotmail.com

收稿日期: 2016-04-25
修回日期: 2016-05-30
接受日期: 2016-06-03
在线出版日期: 2016-10-28

Chronic constipation and chronic disease management

Jia Bu, Cui-Ping Xu

Jia Bu, Cui-Ping Xu, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cui-Ping Xu, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, 85 Jiefang South Road, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. cuipingxu@hotmail.com

Received: 2016-04-25
Revised: 2016-05-30
Accepted: 2016-06-03
Published online: 2016-10-28

Abstract
Urbanization, population aging and lifestyle changes have resulted in great changes in global disease pattern and medical model. Chronic non-communicable diseases have become the main cause of premature death around the world in the 21st century, and their prevention and control have also changed from "treatment" to "management". As a result, chronic disease management (CDM) model arises. Chronic constipation (CC) has a hidden onset, complex etiology, prolonged course, and high prevalence, and it can induce a variety of diseases and affect the quality of life seriously. Mainstream therapy for CC is empirical treatment for facilitating feces excretion, but it may lead to more serious symptoms. Application of the CDM model to CC management may solve this problem. In the current review, we will discuss the progress in research of CC and the current status of CDM.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic constipation; Chronic disease management; Non-communicable chronic diseases

Bu J, Xu CP. Chronic constipation and chronic disease management. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4162-4168 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4162.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4162

摘要
城镇化、人口老龄化以及生活方式的改变带来全球疾病谱和医疗模式的巨大变革, 慢性非传染性疾病成为21世纪危害人类健康的重要公共问题, 其防控由"治疗为主"向"管理为主"转变, 慢病管理(chronic disease management, CDM)模式应运而生. 慢性便秘(chronic constipation, CC)起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 诱发多种疾病, 导致一系列健康问题, 严重影响生活质

同行评议者
任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科; 谢会忠, 教授, 主任医师, 海南省农垦总医院消化科

量. 目前医学界缓解CC的主流疗法是以“通便”为主的经验治疗, 但便秘症状却越来越严重, 症结何在? 如何解决? 期待将CDM模式应用于CC奏效. 本文将就近年来CC国内外研究进展和CDM的实施现状简要述评.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性便秘; 慢病管理; 慢性非传染性疾病

核心提要: 慢性便秘(chronic constipation, CC)患病率高、病因繁杂、病程迁延、症状各异、危害诸多, 长期严重影响患者的身心健康, 如何有效防治CC一直是临床困境. 慢病管理(chronic disease management, CDM)在慢性病的预防与治疗中起重要作用, 期待CDM模式应用于CC奏效.

卜佳, 许翠萍. 慢性便秘和慢病管理. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4162-4168 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4162.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4162

0 引言

随着现代生活方式的转变和人口老龄化的发展, 心脑血管疾病、糖尿病、COPD、癌症等慢性非传染性疾病(non-communicable chronic diseases, NCD), 简称“慢病”, 已成为当今社会致残率和致死率不断升高的主要原因, 严重影响患者生活质量和加重社会诸多负担. “慢病”是对一组发病时间长, 缺乏明确的病因证据, 一旦发病即病情迁延不愈的非传染性疾病的概括性总称. 慢性便秘[1](chronic constipation, CC)是指排便次数减少、粪便干硬和/或排便困难, 病程至少为6 mo. 起病隐匿, 病因复杂, 病程迁延, 患病率高, 诱发或同时与诸多上述NCD共存, 临床治疗综合与远期效果均差. CC虽不直接危及生命, 但其严重程度、心理状态及社会支持程度均可降低患者的生活质量和增加死亡率[2,3], 其特征当可归属于慢病的范畴, 亟待系统化规范化的管理. 慢病管理(chronic disease management, CDM)是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式[4].

现代医疗由“疾病为中心”向“健康为中心”转变, 强调“治未病”才是王道. 国内外已开展大量基于慢病防治管理的循证医学研究, 从2013年开始, 中国开始着手对糖尿病、高血压病、高血脂病等疾病的调查、干预和管理, 探讨出多种成功的CDM模式. 本文就近年来国内外CC的发病与诊治及管理实施现状进行简要述评, 以探讨适合中国国情的CC的CDM模式.

研发前沿

本文系统阐述了CC的流行病学现状和诊疗进展, 对国内外慢病管理(chronic disease management, CDM)模式及现状进行了简要分析, 并在此基础上对CC的CDM模式进行了初步构想, 旨在构建长期有效防治CC的管理模式.

1 CC的流行病学研究现状

1.1 致病因素 CC病因复杂多样, 遗传因素、饮食习惯及生活方式、经济状况、文化程度、精神心理因素、既往病史均是CC的致病因素. CC存在家族聚集性[5], 有报道[6,7]称CC患者80%有相关家族史, 且家族中CC病例越多, 患病危险性就越高. 不良饮食习惯及生活方式与CC的关系意见不一[8]. 收入少、社会地位低、受教育程度不高者患CC几率也较高[9,10]. 精神心理因素导致的CC作用机制尚不十分明确, 但两者互相影响, 长期严重便秘的患者易引发焦虑、抑郁状态, 而焦虑、抑郁状态也会加重患者的便秘症状[11]. 另外, 许多疾病和药物也可以诱发CC. 内分泌疾病是引起或加重CC的常见原因, 约25%的糖尿病患者出现胃肠动力减慢; 甲状腺功能减退时肠道运动功能低下, 也易引发便秘症状. 特别需要引起重视的致病因素是“癌性便秘”. 另外长期服用鸦片类药、利尿药、抗抑郁药、抗组胺药、解痉药、钙拮抗剂等也是导致CC的因素(医源性便秘)[12].

1.2 地区差异 全球各地区CC患病率均有差异, 约在0.7%-79.0%之间, 中位患病率16%[13], 但总趋势是欠发达地区高于发达地区. 文献报道: 北美地区CC患病率为1.9%-27.2%[11], 南美洲为26.8%-28.0%, 欧洲为0.7%-19.0%, 大洋洲为4.4%-33.7%, 南非为29.2%[14], 亚洲为1.4%-32.9%. 中国CC患病率为3%-17%[15], 北方地区高于南方地区, 农村高于城市. 各地区患病率差异的原因可能与不同国家不同地区的饮食习惯、居住环境、经济状况以及各地对CC的诊断标准不一致有关.

1.3 种族差异和性别差异 CC患病率也存在种族差异. 有调查表明: 黑种人高于白种人[16], 中国少数民族CC患病率高于汉族.

CC患病率存在性别差异. Sanchez等[10]

相关报道
Wald教授对目前关于便秘诊断和治疗的最新进展进行了较为全面的综述, 包括对特发性便秘的新型通便药和阿片类诱导的便秘的新疗法, 以及如何对标准泻药治疗无反应的便秘患者鉴别其是否为功能性排便障碍.

对美国的CC流行病学系统回顾显示男∶女为1∶1.01-3.07. Pare等[17]对加拿大当地居民调查显示, 女性CC发病率高于男性2倍. 中国对北京、天津等市CC患者调查显示男∶女为1∶1.22-4.59, 平均为1∶2.15[18]. 女性CC患病率高于男性, 其原因可能与男女运动量的差异、性激素水平、生理解剖结构、妊娠过程、家庭角色及精神心理因素相关. 另有研究[19]表明, 女性肠道内环形肌层中的速激肽P物质少于男性.

1.4 *年龄差异* CC患病率随年龄增长而升高, 且不同年龄段CC各有特点[20]. Chiarelli等[21]与Higgins等[14]对澳大利亚及北美的CC调查均可得出年龄越大, CC患病率越高的结论. 熊理守等[22]、刘国旗等[23]对不同年龄段CC人群也有相似的调查结果, 于普林等[24]对北京、上海、广州、西安、成都、沈阳6个城市的60岁以上老年人进行多级整群抽样所得结果也显示随着年龄的增大, 其CC患病率随之增高, 且老年女性发病率显著高于男性. 老年人CC患病率高, 究其原因可能有以下几个方面: (1)随着年龄的增加, 老年人胃肠道动力减弱, 消化能力减弱, 进食量减少; (2)老年人机体活动能力下降, 运动量降低; (3)老年人基础疾病较多, 疾病本身和所服用药物也可加重便秘; (4)老年人多面临社会角色转变、丧偶、独居等情况, 精神心理压力较大. 另有研究[25,26]表明: 青少年CC患病率也高于一般人群, 可能与青少年长期处于坐位, 饮食、生活及排便习惯不良(如排便时长时间低头玩手机等)有关.

2 CC的诊疗研究进展

CC诊断主要基于症状, 可参考“罗马III: 功能性便秘”[27]诊断标准中的症状和病程进行诊断[1]. 根据结肠动力学特点, 分为慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、排便障碍型便秘(defecatory disorder constipation, DDC)及混合型便秘3种类型.

CC不是小问题! CC可引起头晕、疲劳、食欲不振、恶心反胃、下腹部胀痛等不适, 还可引起粪石性肠梗阻、结肠压迫性溃疡、结肠穿孔等. CC可诱发大肠息肉、大肠癌, 且与心脑血管疾病、乳腺疾病和早老性痴呆等发病密切相关. 临床实践中发现, CC也是许多器质性疾病表现出的一种常见症状, 因此确定CC诊断的同时, 应注意及时排除器质性疾病的存在.

CC的治疗目标是缓解症状, 恢复正常的肠道动力和排便生理功能, 治疗前应充分评估患者的便秘类型和严重程度, 从而制定个体化和综合性的治疗策略[28]. 常用的治疗方法包括: 一般治疗、药物治疗、生物反馈治疗、中医中药治疗及精神心理辅助治疗等.

2.1 *一般治疗* 包括增加水和膳食纤维的摄入及良好生活、排便习惯的培养及增加运动量. 推荐的每日摄入水及膳食纤维量(尤其是可溶性纤维)为: 水>1.5 L[29], 膳食纤维25-35 g[30]. 但也有研究[31]表明: 膳食纤维可能会加重CC患者的腹胀症状, 临床医生制定治疗方案时应注意综合量化. Martinez Gagliardo等[32]进行的动物实验提示适当增加运动量可能会对老年人CC有所改善. 另外, 培养良好的排便习惯有助于患者建立排便反射[33]. 不同年龄性别的运动方式与运动量应量身定制.

2.2 *药物治疗* 以经验为主的药物治疗是目前治疗CC的主流疗法, 主要包括泻药、促胃肠动力药、微生态调节类药、促分泌类药物、中医药、直肠局部治疗药等: (1)泻药类主要有容积性泻剂、渗透性泻剂、润滑性泻剂、刺激性泻剂4类. 容积性泻剂容易引起胃肠胀气, 胃肠动力不佳者需慎用[28]. 渗透性泻剂如聚乙二醇可以保留肠道内的水分和电解质, 软化大便, 同时可以缓解腹痛腹胀, 缓解食欲不振[34], 是目前广泛应用的安全性较高的缓泻剂; 润滑性泻剂的长期使用会引起脂溶性维生素及钙磷含量失衡以及肛周油脂渗漏等不良反应[35]; 刺激性泻剂的作用较强, 但可引起腹痛、电解质紊乱等不良反应, 长期服用易出现结肠黑变病, 减弱肠道动力, 加重便秘; (2)促胃肠动力药物促进肠道平滑肌收缩, 增加肠动力, 缩短肠道运输时间, 对STC患者有较好的疗效[36]; (3)微生态调节类药是近年来国内外研究的热门话题. Khalif等[37]发现, 便秘患者肠道内的双歧杆菌、乳酸菌属等细菌含量显著降低, 国内也有类似研究. 菌群改变导致CC的机制可能与粪球菌、柔嫩梭菌的代谢产物: 丁酸有关[38,39], 也有推测显示产甲烷菌丰度增加可协助诱导并加重STC[39]. 微生态调节类药不良反应少, 可作为CC治疗的长期辅助用药; (4)促分泌类药物可以促进肠道上皮的分泌功能, 鲁比前列酮

可以选择性的激活肠道上皮细胞顶膜的2型氯离子通道, 增加自发性排便次数, 缓解便秘[40]; (5)中医药治疗则选用中国传统的中草药及针灸按摩方法改善CC, 但少有大样本详尽文献报道疗效.

2.3 其他 肥皂水或生理盐水灌肠多用于需迫切缓解CC症状时. 生物反馈治疗主要用于治疗辅助排便肌肉矛盾收缩引起的DDC[41]. 精神心理治疗包括心理社会评估、心理行为疗法等, 多数研究证实心理行为疗法可以明显改善CC症状[33].

CC虽不危及生命, 却严重影响患者的生活质量. 当今针对CC的治疗药物和方法有许多选择, 但大多数疗效尤其是远期疗效不满意, 这种“不满意”的疗效是心理因素还是生物因素或两者皆有并未可知[42]. 但目前公认的现状是: CC患者的自我管理意识以及临床医师的对CC健康宣教意识薄弱; 针对CC预防及治疗方法不规范, 亟待需要科学的管理模式来帮助CC患者加强我自管理、长期有效缓解便秘症状.

3 CDM模式及其现状

美国有超过100万人被确诊为慢病患者, 中国的慢病患者有2.6亿, 慢病导致的死亡人数占总死亡人数的85%[4]. 世界范围内用于治疗慢病的医疗费用占疾病治疗总费用的比例平均为43.2%, 中国高达60%[43,44]. 慢病已成为21世纪危害全球人类健康的重要公共卫生问题, 严重影响人类的身心健康和生活质量, 阻碍社会的发展. 世界医学研究发现: 慢病病因中个人生活方式占60%, 虽然药物治疗可以在一定程度上减轻疾病症状、延缓疾病发展, 但更重要的是改变自身不健康的生活习惯, 对饮食、运动、作息进行合理规划和控制. 慢病患者的主动参与程度、自我管理能力及依从性极大地影响疾病发展, 因此, 患者需要长期和密切的监护和管理来帮助他们加强自我管理, 完成治疗方案. 20世纪以来, 一些发达国家便率先开始探索并总结出多种行之有效的CDM模式, 中国的CDM则起步较晚[45].

国外应用相对较多的CDM模式有慢病管理金字塔、慢病照护模式(chronic care model, CCM)、慢性病创新照护框架(innovation care framework for chronic diseases, ICCCF)等模式, 并于2002年提出了以促进人群健康为目的的改进模式[46,47], 现已在美国、瑞士[48]、澳大利亚[49]、荷兰[50]等多个国家开展并初步应用. CCM模式是建立在以社区全人群为基础、针对患者的健康结果改善为目的的新型CDM模式, 包括不断重塑和整合的“六大元素”和有效交互的“两大核心”. 六大元素指卫生系统、服务提供设计、服务决策支持、卫生信息系统、自我健康管理支持以及社区资源支持. 两大核心指“对自身健康状况知情且积极参与管理”的患者和“有准备的”医疗团队. 该模式的核心思想在于促进CDM服务供方与需方在健康评估、自我健康管理、优化个性化治疗方案及随访中的有效互动, 确保服务的连续性, 但是其劣势在于对政府政策支持、卫生信息化、CDM服务人员、居民自我素质以及基本医疗保险水平要求较高[51]. 2005年, WHO慢病卫生保健所公布了ICCCF模式, 是由CDM专家基于CCM设计的更为完整的新型CDM, 但是目前并未对整个框架进行全面测试, 应用较少.

中国的慢病干预工作仍处于起步和探索阶段, 借鉴国际先进的理念和模式, 目前我国逐渐开展CDM的实践. 社区卫生服务为中心[52]的CDM模式是近年来中国新兴的管理模式, 其主要方法是对社区内的慢病患者进行定期的健康普查、疾病筛查, 同时增加行为认知干预和心理动力干预, 如定期开展的高血压病、糖尿病知识讲堂、健康宣教课等. 体检中心[53]也是管理模式的一种, 其主要分布于华北、华东及华南一带经济发达地区, 常依托于医疗机构, 并以盈利为主要目的, 相关技术人员水平良莠不齐. 另外, 以三级医院为核心, 辐射到二级医院、一级医院的CDM体系也将随着医学的发展而产生[54]. 慢病最大的开支是管理不善导致的并发症的治疗费用, 医疗保险为减轻患者负担、降低因病致贫风险的有效工具, 在慢病治疗中扮演重要角色, 目前许多慢病已纳入医保范围, 医保制度也遍及城乡, 为广大患者节省了医疗开支, 却为国家医保机构增添了医疗成本和经济负担. 如果有一种成本相对较低的管理方式能够帮助患者改善慢病预后, 减少并发症, 就能够为医保降低成本, 减轻国家医疗行业的经济负担. 虽然进行了许多实践, 也有成功的经验, 但是中国的CDM模式仍存在很多问

■创新盘点

本文在系统总结CC的流行病研究及诊疗进展的基础上, 结合国内外CDM的既有管理模式以及CC防治现状, 初步设想面向CC患者的金字塔健康管理模式, 并借助互联网及移动智能手机的“移动医疗”方式完善面向CC的CDM.

应用要点
本文综述国内外目前CC的流行病学特点及预防诊疗方法, 构思CC的CDM模式, 为CC防治提供新思路.

题, 如对CDM认识不足、社区服务人员不足且水平较低、缺少相关政策体制及技术资源支持等. 中国的CDM模式探索将通过理论和实践的不断探索由单一的生物医学干预向综合性干预转变.

4 对CC的CDM构思

如果针对CC采用CDM模式中金字塔方案进行健康管理, 可试用以下方案: (1)评估风险因素: 在实施CC健康管理时, 知道要教育的对象是谁, 为什么是他们, 他们最大的风险因素有哪些; (2)确定和细分CC目标人群: CC患者患病时间长短不同, 要进一步对CC患者进行细分, 可以列出有3年、5年、10年等CC病史的人群, 针对性就更强, 在进行CC慢病教育时重点也会有所不同, 慢病教育对他们的影响就越大; (3)确定CC可转变的行为及态度: 哪些行为与饮食习惯对CC是有益的, 哪些是有害的, 通过教育来帮助患者纠正不良习惯, 建立健康的CC患者生活模式; (4)制定初步计划: CC人群改变行为并不是那么容易, 要考虑到有哪些是患者能改变的, 采取什么方法来去改变CC的行为, 他们能转变, 是出于什么考虑? 这些都是在制定初步计划时考虑的; (5)制订有效的核心信息: 将需要CC改变的行为浓缩为简单易记的核心信息, 对于我们传播CC慢病健康理念会有帮助; (6)选择有效的传播渠道: 在社区进行慢病讲座, 通过一些保健操来宣传, 或者是发一页健康单页来告知, 渠道的选择会产生不一样的传播效果. 在移动医疗时代, 开发CC健康管理APP更是佳径; (7)进行预试验: 假设以增加运动量为目标来进行CC慢病教育, 那么要达到这种目的, 可以在小范围内先尝试, 但CC慢病教育的目的并不仅限于此, 更多在于对CC管理理念的指导并实施; (8)行为干预: 通过与CC患者的进一步沟通, 提供家庭服务以及建立档案, 主动干预CC患者的生活方式, 帮助其建立正确的疾病认知与行为模式, 实施个体健康监测, 实现提高CC患者生活质量的目的.

5 结论

纵观国内外CDM模式的实践和探索, 其管理对象大部分为高血压病、糖尿病、肿瘤等常见病、多发病. CC的CDM探索鲜有. 目前CC的治疗方法并不规范, 丁曙晴等[55]曾探索建立CC的诊治平台, 通过临床路径对CC诊治进行质量控制和标准化管理, 但并没有在全国大范围的实施. 因此, 我们有必要探索CC的统一规范化的新型CDM模式, 如建立CC患者的网络健康档案, 根据其症状、分型及严重程度分级诊治, 多学科团队评估, 建立随访制度等. 鉴于CC管理的长期性, 实现医患的面对面交流或电话追踪费时费力, 效果甚微, 基于互联网及移动智能手机的“移动医疗”方式为CDM带来了新的可能. 通过移动互联网技术、可穿戴设备、医疗大数据平台等新载体可随时记录、分析患者的健康数据, 帮助预防慢性疾病的发生; 通过实时互联及移动高清视频, CC患者可获得远程的医生健康指导, 使医疗服务更加便捷, 防治CC任重而道远.

6 参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉). 中华消化杂志 2013; 33: 291-297

2 Mearin F. [Impact of chronic constipation on quality of life: Much more important than it seems]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 467-472 [PMID: 23769426 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.009.]

3 Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 514-550 [PMID: 21356503 DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0]

4 谢菡, 葛卫红. 浅谈慢病管理. 2014年全国医院药学(药物安全性与评价)学术会议论文汇编 2014-7-18

5 Hutson JM, McNamara J, Gibb S, Shin YM. Slow transit constipation in children. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 426-430 [PMID: 11885703 DOI: 10.1046/j.1440-1754.2001.00692.x]

6 Chan AO, Hui WM, Lam KF, Leung G, Yuen MF, Lam SK, Wong BC. Familial aggregation in constipated subjects in a tertiary referral center. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 149-152 [PMID: 17037990 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00886.x]

7 Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. Childhood constipation; an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 73-88 [PMID: 21382580 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.005]

8 赵劲, 谭至柔. 成年人慢性便秘流行病学的研究现状. 世界华人消化杂志 2014; 22: 939-944

9 Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 5 [PMID: 18269746 DOI: 10.1186/1471-230X-8-5]

10 Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2011; 25 Suppl B: 11B-15B [PMID: 22114752]

11 蔡云清, 王惠娟, 宋为民, 张旭, 王业皇, 张金浩. 影响老年人便秘的多因素分析. 南京医科大学学报(自然科学版) 2005; 25: 430-432
12 Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1107-1111 [PMID: 12809835 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x]
13 Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18 [PMID: 21382575 DOI: 10.1016/j.bpg.2010.12.010]
14 Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759 [PMID: 15089911 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x]
15 叶飞, 王巧民. 慢性便秘的流行病学研究进展. 中国临床保健杂志 2010; 13: 665-667
16 Roberts MC, Millikan RC, Galanko JA, Martin C, Sandler RS. Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 857-864 [PMID: 12738468 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07386.x]
17 Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-3137 [PMID: 11721760 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05259.x]
18 王瑾, 佘君, 张彦亭, 高麦仓, 贾淼, 张军. 慢性便秘患者临床特征的研究. 胃肠病学与肝病学杂志 2013; 22: 818-822
19 Yik YI, Farmer PJ, King SK, Chow CW, Hutson JM, Southwell BR. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 699-704 [PMID: 21287181 DOI: 10.1007/s00383-011-2852-1]
20 孙园园、许翠萍、张娜、申宇宏. 不同年龄段慢性便秘患者病因特点分析. 胃肠病学 2014; 19: P360-P362
21 Chiarelli P, Brown W, McElduff P. Constipation in Australian women: prevalence and associated factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 71-78 [PMID: 10805262]
22 熊理守, 陈曼湖, 陈惠新, 许岸高, 王伟岸, 胡品津. 广东省社区人群慢性便秘的流行病学研究. 中华消化杂志 2004; 24: 488-491
23 刘国旗, 陈长香, 王增强. 唐山市区老年人便秘现状及其影响因素调查. 现代预防医学 2007; 34: 1749-1750
24 于普林, 李增金, 郑宏. 老年人便秘流行病学特点的初步分析. 中华老年医学杂志 2001; 20: 132-134
25 鉏莉, 周鸿, 吕宾. 浙江省高校大学生功能性肠病流行病学和心理因素调查. 中华内科杂志 2012; 51: 429-432
26 王勇, 李士雪. 2009年山东大学医学院学生便秘情况及其影响因素分析. 预防医学论坛 2010; 16: 817-820
27 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553]
28 徐国萍, 朱毅. 慢性便秘治疗的研究进展. 胃肠病学 2015; 20: 380-382
29 Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013; 144: 211-217 [PMID: 23261064 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.029]
30 Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, Guarner F, Katelaris P, Smout A, Umar M, Whorwell P, Johanson J, Saenz R, Besançon L, Ndjeuda E, Horn J, Hungin P, Jones R, Krabshuis J, LeMair A. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 567-578 [PMID: 25000344 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914]
31 Eswaran S, Muir J, Chey WD. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 718-727 [PMID: 23545709 DOI: 10.1038/ajg.2013.63]
32 Martinez Gagliardo K, Clebis NK, Stabille SR, De Britto Mari R, De Sousa JM, De Souza RR. Exercise reduces inhibitory neuroactivity and protects myenteric neurons from age-related neurodegeneration. *Auton Neurosci* 2008; 141: 31-37 [PMID: 18554992 DOI: 10.1016/j.autneu.2008.04.009]
33 叶必星, 李苗苗, 李学良, 林琳. 慢性便秘的非药物治疗. 中华消化杂志 2012; 32: 294-297
34 Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 876-886 [PMID: 23480216 DOI: 10.1111/apt.12278]
35 刘诗. 慢性便秘药物治疗的合理选择. 中华内科杂志 2015; 54: 589-590
36 Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, Galmiche JP, Fried M. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 697-710 [PMID: 21605282 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01709.x]
37 Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 838-849 [PMID: 16169298 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008]
38 Squires PE, Rumsey RD, Edwards CA, Read NW. Effect of short-chain fatty acids on contractile activity and fluid flow in rat colon in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: G813-G817 [PMID: 1590391]
39 刘海宁, 陈玉琢, 吴昊, 刘韬韬. 肠道菌群与功能性便秘的研究进展. 复旦学报 2015; 42: 564-568
40 Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1090-1097 [PMID: 20012484 DOI: 10.1007/s10620-009-1068-x]
41 杨继闽, 邱胜民. 生物反馈治疗功能性便秘的临床疗效观察. 中国现代医生 2011; 49: 138-141
42 Wald A. Constipation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2016; 315: 185-191 [PMID: 26757467 DOI: 10.1001/jama.2015.16994]
43 Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, Bubeck J, Limoni C, Petrini O. The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey. *Aliment*

名词解释

慢病管理(CDM): 是指组织慢病专业医生、药师及护理人员, 为慢病患者提供全面、连续、主动的管理, 以达到促进健康、延缓慢病进程、减少并发症、降低伤残率、延长寿命、提高生活质量并降低医药费用的一种科学管理模式.

同行评价

本文全面详细地阐述了CC的研究进展和CDM的实施现状, 选题新颖并结合临床实际需求, 对CC的CDM具有较好的指导意义.

Pharmacol Ther 2007; 26: 227-236 [PMID: 17593068]

44 中华人民共和国卫生部. 2010中国卫生统计年鉴. Available from: http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/ptjnj/year2010/index2010.html, 2011/2011-04-19

45 Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998; 1: 2-4 [PMID: 10345255]

46 Barr VJ, Robinson S, Marin-Link B, Underhill L, Dotts A, Ravensdale D, Salivaras S. The expanded Chronic Care Model: an integration of concepts and strategies from population health promotion and the Chronic Care Model. *Hosp Q* 2003; 7: 73-82 [PMID: 14674182 DOI: 10.12927/hcq.2003.16763]

47 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model, Part 2. *JAMA* 2002; 288: 1909-1914 [PMID: 12377092 DOI: 10.1001/jama.288.15.1909]

48 Steurer-Stey C, Frei A, Schmid-Mohler G, Malcolm-Kohler S, Zoller M, Rosemann T. Assessment of Chronic Illness Care with the German version of the ACIC in different primary care settings in Switzerland. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 122 [PMID: 20979632 DOI: 10.1186/1477-7525-8-122]

49 Taggart J, Chan B, Jayasinghe UW, Christl B, Proudfoot J, Crookes P, Beilby J, Black D, Harris MF. Patients Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) in two Australian studies: structure and utility. *J Eval Clin Pract* 2011; 17: 215-221 [PMID: 20846281 DOI: 10.1111/j.1365-2753.2010.01423.x]

50 Cramm JM, Nieboer AP. The chronic care model: congruency and predictors among patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *BMC Health Serv Res* 2012; 12: 242 [PMID: 22871023 DOI: 10.1186/1472-6963-12-242]

51 月星, 宗文红, 王伟, 严非. 基于慢病管理模式的新型慢病管理模式应用的SWOT分析. 中国全科医学 2013; 16: 4078-4080

52 高圆圆, 谢波, 孙子林, 荚敏, 叶秀利, 胡越兰, 涂壹长, 张福侠, 胥新平, 杨旋, 沈肖. 医院-社区-患者-志愿者一体化慢病管理新模式的构建研究. 中国全科医学 2013; 16: 2624-2626

53 黄建始. 中国健康管理相关机构现状调查, 2013: 3

54 杨海涛, 吕志国, 张影, 王萍萍. 国内慢病管理的研究现状. 中国社区医师 2014; 30: 147-148

55 丁曙晴, 丁义江, 舒琳, 金洵, 蒋亚文, 霍维宇, 丁康, 谭妍妍. 慢性便秘诊治平台的建立及管理. 辽宁中医药大学学报 2008; 10: 36-37

编辑: 于明茜 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或$T_{\frac{1}{2}}$, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var. glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4169

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4169-4176
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李 刚, 李金科, 李 芳, 谭华炳

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科 肝病研究所 湖北省十堰市 442000

雷飞飞, 主治医师, 从事肝病(感染)临床教学的科研工作.

基金项目: 湖北省卫生厅科研项目计划, No. JX4B58.

作者贡献分布: 课题设计、科研实施组织、论文定稿及审校工作主要由谭华炳完成; 雷飞飞、李云静、李儒贵、李刚、李金科及李芳在谭华炳的指导下, 开展动物实验、进行标本检测、分析实验数据、查阅参考文献、开展论文撰写.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科; 肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2016-07-11
修回日期: 2016-08-12
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-10-28

Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats

Fei-Fei Lei, Yun-Jing Li, Ru-Gui Li, Gang Li, Jin-Ke Li, Fang Li, Hua-Bing Tan

Fei-Fei Lei, Yun-Jing Li, Ru-Gui Li, Gang Li, Jin-Ke Li, Fang Li, Hua-Bing Tan, Department of Infections disease, Lab. of Liver disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medical, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Supported by: Scientific Research Plan of Health Department of Hubei Province, No. JX4B58.

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infections disease, Lab. of Liver disease, Renmin Hospital, Hubei University of Medical, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2016-07-11
Revised: 2016-08-12
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To explore the mechanism underlying protective effect of gypenosides (GPS) against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease (T2DM-NAFLD) in rats.

METHODS

Sixty rats were randomly divided into five groups: blank control group, T2DM-NAFLD model group, low dose GPS group, medium dose GPS group, and high dose GPS group. The efficacy was confirmed by histopathology, and the expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and nuclear factor-κB (NF-κB) in the liver was analyzed by immunohistochemistry. In addition, the expression of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ) and cytochrome P4501A1 (CYP4501A1) mRNAs was detected by RT-PCR.

RESULTS

Immunohistochemical study showed that the expression of TNF-α and NF-κB was significantly reduced by GPS, in a dose-dependent manner. The expression of PPARγ and CYP4501A1 mRNAs measured by RT-PCR was also significantly down-regulated by GPS. Moreover, GPS decreased the infiltration of liver fats and reversed the histopathological changes in a dose-dependent manner.

背景资料

由于高营养、高脂饮食、运动量下降, 2型糖尿病并非酒精性脂肪肝(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)发病率上升, 其导致的终末期肝病、心脑血管病已经成为影响人类健康的重要原因之一. 但到目前为止, 没有治疗非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的专用药物, 寻找和发现用于治疗NAFLD的药物显得十分迫切.

同行评议者

刘长征, 副教授, 中国医学科学院基础医学研究所; 刘金钢, 教授, 中国医科大学附属第四医院党政办公室

研发前沿

本文显示绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)作为NAFLD治疗药物机制明确, 可作为治疗NAFLD的候选药物. 及时开展毒理和药理研究、临床试验, 确定该药能否可应用于临床, 造福于NAFLD患者是亟待解决的问题.

CONCLUSION

GPS protects against T2DM-NAFLD by down-regulating the expression of TNF-α, NF-κB, PPARγ and CYP4501A1.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gypenosides; T2DM-NAFLD; NF-κB; TNF-α; PPARγ; Cytochrome P4501A1

Lei FF, Li YJ, Li RG, Li G, Li JK, Li F, Tan HB. Mechanism underlying protective effect of gypenosides against type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4169-4176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4169.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4169

摘要

目的

研究绞股蓝皂苷对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)大鼠的作用机制.

方法

将60只SD大鼠随机分成5个实验组: 空白对照组(Ⅰ组), T2DM-NAFLD模型组(Ⅱ组), T2DM-NAFLD模型绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)小剂量治疗组(Ⅲ组), T2DM-NAFLD模型GPS中剂量治疗组(Ⅳ组), T2DM-NAFLD模型GPS大剂量治疗组(Ⅴ组). 肝组织病理学检查了解GPS治疗的效果, 免疫组织化学分析肝组织中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)表达情况, PCR对过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)和细胞色素P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP4501A1)的mRNA表达进行定量分析.

结果

GPS治疗组能显著降低血糖, 具有剂量依赖性. 免疫组织化学分析发现, GPS治疗显著降低大鼠肝组织中细胞因子TNF-α和NF-κB的表达, 并有剂量依赖关系. 肝组织PCR检测发现, GPS治疗能下调肝组织PPARγ和CYP4501A1的mRNA表达. GPS治疗能减轻治疗组大鼠肝脏脂肪浸润程度, 通过剂量依赖关系方式逆转脂肪肝程度.

结论

GPS通过下调细胞因子TNF-α、NF-κB以及PPARγ和CYP4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝组织产生保护作用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 绞股蓝皂苷; 2型糖尿病并非酒精性脂肪肝; 核因子-κB; 肿瘤坏死因子-α; 过氧化物酶体增殖物激活受体γ; 细胞色素P4501A1

核心提要: 本文通过动物实验的方法, 探索绞股蓝皂苷治疗2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)的机制, 研究发现绞股蓝皂苷通过下调肝组织细胞因子肿瘤坏死因子-α, 核因子-κB表达情况, PCR对过氧化物酶体增殖物激活受体γ和细胞色素P4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝细胞产生保护作用.

雷飞飞, 李云静, 李儒贵, 李刚, 李金科, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷干预2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的机制. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4169-4176 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4169.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4169

0 引言

长期高营养、高脂饮食诱发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). 目前, 人群中NAFLD患者比例约为20%-40%, 其中约30%的NAFLD患者病情进展成为非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者[1]. NAFLD是最常见的慢性肝脏疾病, 与血脂异常、高血压、IR、肥胖等代谢性综合征关系密切[2-4]. 一般来说, IR及其后续的严重后果与NAFLD的发生与发展关系密切, 被认为是导致NAFLD的独立风险因子[5-7]. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease, T2DM-NAFLD)是一组代谢性疾病综合征, 相关的临床症状还包括IR、高血压和内脏肥胖[8]. T2DM和NAFLD是导致全球肥胖人群最主要的健康问题[9]. IR在T2DM-

NAFLD的发病机制上扮演着主要角色, 被认为是导致NASH开始出现和病情进展的关键原因[10]. 目前有一些改善糖尿病患者IR的药物, 但没有批准用于NAFLD或NASH患者的专用药物[11]. 研究和发现用于治疗NAFLD或NASH的药物显得十分必要, 国内外肝病学界均将寻找治疗NAFLD或NASH的期望寄托在中药及其提取物上, 其中绞股蓝及提取物绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)是被寄予较大希望的中药. 绞股蓝是葫芦科多年生攀援草本植物, 其主要活性成分是GPS. 既往研究[12]表明GPS可以增加免疫力, 改善高脂血症和保护心血管系统. 近年来的药理学研究也证实GPS的药理学效应包括调节血脂代谢[13,14], 抗高脂血症[13,15], 抗肿瘤[16-18], 抗炎[19], 抗氧化[20,21], 抗糖尿病[22], 护肝[23]等作用. 为临床推广应用, 需对GPS的作用机制深入研究. 本研究通过检测肝组织肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、细胞色素P4501A1(cytochrome 4501A1, CYP4501A1) mRNA、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARγ)的表达, 探讨GPS治疗T2DM-NAFLD的机制.

1 材料和方法

1.1 材料 (1)实验动物: 60只SPF级♂SD大鼠, 体质量180-200 g, 湖北医药学院动物实验中心提供[合格证号: No.scxk(湘)2009-0004]. 实验场地湖北省十堰市实验动物中心(设施合格证号: 0015644). 大鼠每6只/笼, 12 h光暗循环, 实验前1 wk适应性饲养. 动物处于环境受控状态, 维持24 ℃, 湿度45%, 提供充足的食物和水供, 动物实验方法和目的符合人类的道德伦理标准和国际惯例, 湖北医药学院实验动物伦理委员会审查合规. 取动物实验样本前12 h禁食; (2)主要实验试剂: 血糖(blood sugar, BS)检测试剂为设备原厂试剂; GPS(含量>98%)购自西安天丰生物科技有限公司; 链脲霉素(streptozotocin, STZ)购自美国Sigma公司; 蛋白分析试剂盒购自北京中山生物技术研究院; 鼠抗TNF-α、鼠抗NF-κB、HRP标记的羊抗鼠IgG购自美国Proteintech公司; RNAiso Plus(Total RNA extraction reagent)RNA提取试剂盒购自日本Takara公司; StarScript Ⅱ First-strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒和StarScript Ⅱ SYBR Two-Step qRT-PCR Synthesis Kit实时荧光定量核酸扩增试剂盒购自美国Invitrogen公司; 高脂高糖饮食(high fat and sugar diet, HFSD)由湖北医药学院动物实验中心制备(83.25%基础饲料+10%猪油+5%糖+1.5%胆固醇+0.2%去氢胆酸钠+0.05%丙基硫氧嘧啶); (3)主要实验仪器: ZOlympus AU 2700全自动生化分析仪为日本Olympus公司产品; C1000 Touch™ 96孔快速PCR仪和CFX 385™ Real Time PCR扩增仪为美国Bio-Rad公司产品; Accu-Chek快速血糖仪为瑞士Roche公司产品; DL-45R-L冷冻低温离心机为上海中科生物医学高科技开发有限公司产品; 光学显微镜Olympus BX-50 Microscope为日本Olympus公司产品; 显微镜照相系统Leica Microsystems为德国Leica公司产品.

1.2 方法

1.2.1 实验设计: 适应性饲养1 wk后, 将60只SPF SD大鼠随机分为2组: 正常组(Ⅰ组, n = 8), 正常饲料喂养; 模型组(n = 52), HFSD喂养. HFSD喂养4 wk后, SD大鼠隔夜空腹腹腔注射STZ 40 mg/kg, 48 h后尾静脉取血, 血糖>11.1 mmol/L, 纳入实验组, 造模成功率为100%, 继续HFSD喂养4 wk. 第9周第1天开始, 将T2DM-NAFLD模型大鼠分为模型组(Ⅱ组)和3个GPS治疗组(Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组). Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组分别给予200、400、800 mg/(kg•d)灌胃干预, 同时继续HFSD喂养, 实验周期14 wk. 实验结束后, 通过眼窝静脉取血. 右肝叶取出后立即用甲醛固定进行组织病理学检查和免疫组织化学分析. 余下的肝脏组织和血液样本储存于-80 ℃冰箱用于后续的生物化学分析.

1.2.2 血清生化检测: 按设备操作常规检测BS.

1.2.3 肝脏病理学检测: 肝组织常规固定、石蜡包埋、切片. HE染色, Olympus BX-50光学显微镜检测, 分析脂肪肝变性程度评分并用Leica Microsystems显微镜照相系统选取典型图片保存.

1.2.4 免疫组织化学检测: 将1.2.3制备的切片脱蜡后用3%H_2O_2浸泡10 min猝灭细胞内的过氧物酶活性. 处理后的切片分别用鼠抗TNF-α和鼠抗NF-κB单克隆抗体4 ℃孵育过夜, 然后用羊血清封闭20 min, 接着用二抗(HRP标记的羊抗鼠抗体)37 ℃孵育30 min, 最后与DAB-H_2O_2

■相关报道

既往药理研究发现GPS具有调节血脂代谢、抗高脂血症、抗炎、抗氧化、抗糖尿病、护肝等与NAFLD治疗相关作用. 本研究从分子水平进一步明确了GPS治疗NAFLD的机制, 为进一步开展临床毒理和药理研究打下了基础.

创新盘点

本文应用国际上成熟的T2DM-NAFLD模型, 发现GPS通过下调肝组织细胞因子TNF-α、核因子-κB, 以及过氧化物酶体增殖物激活受体γ和细胞色素P4501A1 mRNA的表达对T2DM-NAFLD大鼠肝细胞产生保护作用, 为开展临床研究打下了基础.

室温孵育放置10 min, Olympus BX-50光学显微镜放大400倍观察并用Leica Microsystems显微镜照相系统留存图片.

1.2.5 PCR检测: Ⅰ组-Ⅴ组肝脏样本总RNA的提取按照RNAiso Plus reagent试剂盒说明书进行操作, 使用StarScriptⅡFirst-strand cDNA Synthesis Kit逆转录试剂盒进行反转录操作, RNA通过C1000 PCR仪反转录得到cDNA. 在CFX 385™ Real Time PCR扩增仪上使用StarScriptⅡSYBR Two-Step qRT-PCR Synthesis Kit定量核酸扩增试剂盒检测mRNA的表达水平. PPARγ引物: 上游引物: 5'-GGAGCCTAAGTTTGAGTTTGCTGTG-3'; 下游引物: 5'-TGCAGCAGGTTGTCTTGGATG-3'(GenBank: NM_0131-24.3). 细胞色素P4501A1(cytochrome P4501A1, CYP4501A1)引物: 上游引物: 5'-CTGGTTCTGGATACCCAGCTG-3'; 下游引物: 5'-CCTAGGGTTGGTTACCAGG-3'(GenBank: HO_0047-97.1). *GAPDH*基因作为内参, 分别扩增并分析样本中各基因的表达情况. Ⅰ组和Ⅱ组、Ⅲ组、Ⅳ组、Ⅴ组之间的倍数变化用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法[24]计算.

统计学处理 所有数据采用SPSS23.0统计学软件处理, 数据以mean±SD的方式表示, 用one-way ANOVA法进行数据分析, 治疗前后组内及组间比较用Dunnett's *t*-test检验. $P<0.05$为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 GPS治疗对BS影响 GPS治疗组BS水平显著低于Ⅱ组, 呈剂量依赖性. 数据将在其他论文发表, 本文不再赘述.

2.2 组织病理学检查 肉眼观Ⅰ组肝脏呈深红色, 表面光滑湿润, 富有弹性(图1AⅠ). Ⅱ组肝脏体积增大, 表面可见黄色坏死病灶(图1AⅡ). 干预组肝脏损伤明显减轻, 并呈剂量依赖性(图1AⅢ-Ⅴ). 显微镜观, Ⅰ组见正常、清晰和规则的肝小叶组织结构, 及围绕中央静脉的肝细胞单层结构, 细胞质中含有丰富的嗜碱颗粒(图1BⅠ), Ⅱ组肝细胞中严重且广泛存在的脂质空泡, 肝小叶内灶状坏死并出现淋巴细胞浸润(图1BⅡ). 干预组肝脏损伤明显减轻, 呈剂量依赖性(图1BⅢ-Ⅴ).

2.3 免疫组织化学分析

2.3.1 肝组织TNF-α表达检测: 免疫组织化学分析正常组显示最低的TNF-α表达水平(图2AⅠ), 其他各个实验组都显示显著增高的TNF-α表达水平(图2AⅡ-Ⅴ), Ⅱ组TNF-α表达水平最高(图2AⅡ). 尽管GPS治疗组(200、400和800 mg/kg)TNF-α表达水平明显低于Ⅱ组, 但仍然高于Ⅰ组(图2AⅢ-Ⅴ). 对SD大鼠肝脏中的TNF-α表达细胞进行定量分析, 结果以mean±SD表示, Ⅱ组与Ⅰ组比较, 有显著差异; 治疗组与Ⅱ组比较, 有显著差异, 且呈剂量依赖性(图3).

2.3.2 肝组织NF-κB检测: Ⅰ组肝组织显示最低的NF-κB表达水平(图2BⅠ), Ⅱ组NF-κB表达水平最高($P<0.01$, 图2BⅡ). GPS治疗组(200、400和800 mg/kg)NF-κB表达水平明显低于Ⅱ组(图2BⅢ-Ⅴ). 对SD大鼠肝脏中的NF-κB表达细胞进行定量分析, 结果以mean±SD表示, Ⅱ组与Ⅰ组比较, 有显著差异; 治疗组与Ⅱ组比较, 有显著差异, 且呈剂量依赖性(图4).

2.4 肝组织PPARγ mRNA和CYP4501A1 mRNA表达变化 为研究GPS治疗对T2DM-NAFLD模型大鼠的作用机制, 对大鼠GPS治疗前后肝组织PPARγ mRNA和CYP4501A1 mRNA表达变化进行检测. 与Ⅱ组比较, GPS治疗组PPARγ mRNA的表达明显减少, 尤其是Ⅴ组($P<0.01$, 图5). 与Ⅰ组比较, Ⅱ组CYP4501A1 mRNA的表达明显上调($P<0.01$, 图6). 与Ⅱ组比较, GPS治疗组CYP4501A1 mRNA的表达明显下调, 尤其是Ⅴ组($P<0.05$, 图6).

3 讨论

通过HFSD联合胰岛素注射的方法建立SD大鼠T2DM-NAFLD模型是国内外常规的方法, 本研究应用这种得到国内外学术界认同的方法建立T2DM-NAFLD模型. 在此基础上观察不同剂量GPS对T2DM-NAFLD大鼠脂肪肝程度的影响, 并通过检测肝组织有关因子探讨其干预T2DM-NAFLD的机制.

合理膳食, 适量锻炼和必要的药物干预(二甲双胍, 他汀类和贝特类)是治疗NAFLD的主要方法. 但是, 这些方法并没有达到治疗NAFLD的理想效果, 其均有不良反应或有禁忌证, 且无公认的最有效药物疗法[25]. 因此, 寻找治疗NAFLD或NASH有效方法且不良反应轻微的新药物疗法显得尤为迫切. 皂苷被认为是一些民间医药或天然植物药的主要成分, 是

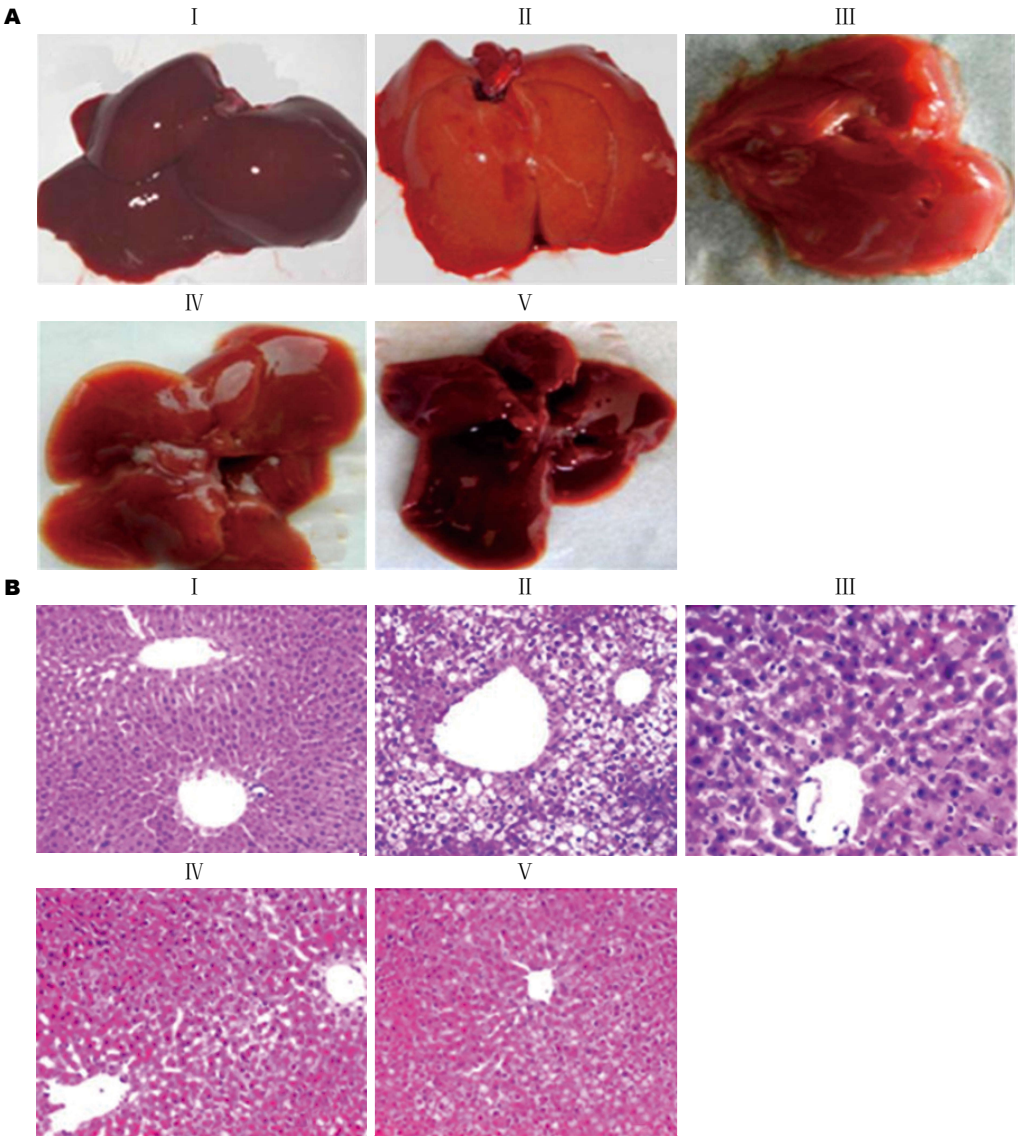


图 1　组织病理学观察. A: 肝脏肉眼观(Ⅰ组肝脏呈深红色, 光滑湿润, 富有弹性; Ⅱ组体积增大, 表面可见黄色坏死病灶; Ⅲ组–Ⅴ组肝脏损伤减轻, 呈现剂量依赖性); B: 肝脏显微镜观(HE染色×200, Ⅰ组肝组织结构正常, 细胞质中含有丰富的嗜碱颗粒; Ⅱ组肝细胞严重且广泛存在的脂质空泡, 肝小叶内灶状坏死并出现淋巴细胞浸润; Ⅲ组–Ⅴ组干预组肝细胞脂质空泡减轻, 呈现剂量依赖性).

应用要点

GPS是临床常用药物, 本研究在分子水平探索了GPS治疗NAFLD的机制, 为临床应用该药治疗NAFLD打下了基础, 具有广泛的临床应用前景. 研究发现TNF-α与脂肪肝程度相关, 对临床观察NAFLD治疗效果具有重要意义.

天然存在的三萜烯糖苷或类固醇, 具有多种药理学作用或生物学效应. 尤其要指出的是皂苷具有调节动物免疫系统的作用, 具有成为有效疫苗佐剂的潜能[26]. 既往研究证明GPS具有降低T2DM-NAFLD大鼠模型血糖、血脂作用, 并有抑制脂肪肝程度的作用[27-29], 本研究在既往研究的基础上探讨GPS干预T2DM-NAFLD的机制.

TNF-α是一种促炎细胞因子, 在HFSD法诱导T2DM-NAFLD大鼠模型的建立中起主要作用. 肝脏中单核巨噬细胞系统的主要成员枯否细胞是产生TNF-α的主要细胞, 激活枯否细胞能增加TNF-α的表达, 与NAFLD的产生发展密切相关. 既往研究[30]发现T2DM-NAFLD大鼠模型中抑制TNF-α能降低肝中的脂肪存储. 本研究中用TNF-α的免疫组织化学分析评估肝脏的损伤程度, 与对照组相比, 模型组TNF-α表达水平上升, 而GPS治疗组能下调TNF-α的表达. 说明GPS通过抑制TNF-α的表达达到降低T2DM-NAFLD大鼠脂肪肝程度的目的.

NF-κB是一种可被致炎因子和反应性氧介导物激活的转录因子, 调控多种基因产物参与肝脏炎症、肝纤维化及干细胞的再生和凋亡等进程[31], 同时氧自由基又反过来诱导NF-κB的活化, NAFLD大鼠模型NF-κB表达增加,

名词解释

2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(T2DM-NAFLD): 一组代谢性疾病综合征, 相关的临床症状还包括胰岛素抵抗、高血压和内脏肥胖, 是在T2DM基础上发生的NAFLD.

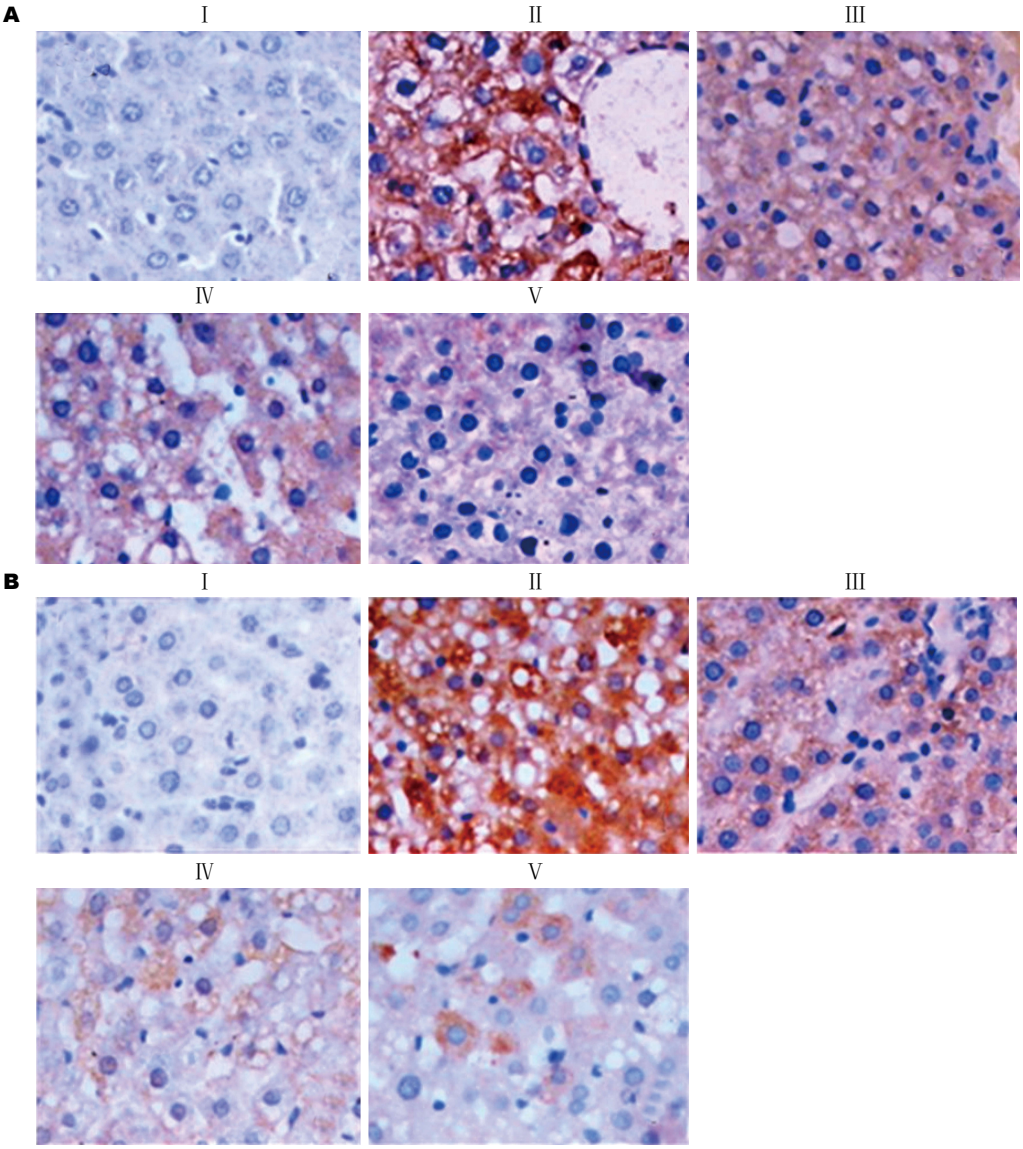


图 2 免疫组织化学检测(×40). A: 肝组织TNF-α免疫组织化学表达检测(Ⅰ组最低, Ⅱ组最高, Ⅲ组-Ⅴ组低于Ⅱ组, 但高于Ⅰ组); B: 肝组织NF-κB免疫组织化学表达检测(Ⅰ组最低, Ⅱ组最高, Ⅲ组-Ⅴ组低于Ⅱ组, 但高于Ⅰ组). TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; NF-κB: 核因子-κB.

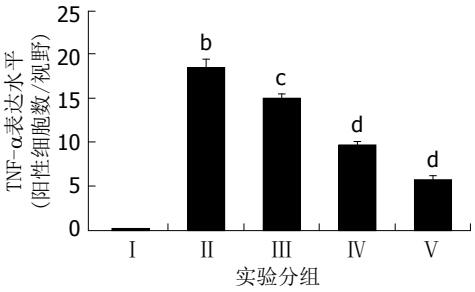


图 3 TNF-α阳性细胞定量分析结果(mean ± SD, n = 12). $^{b}P<0.01$ *vs* Ⅰ组; $^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$ *vs* Ⅱ组. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

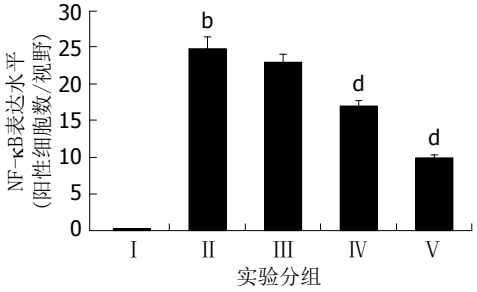


图 4 NF-κB阳性细胞定量分析结果(mean ± SD, n = 12). $^{b}P<0.01$ *vs* Ⅰ组; $^{d}P<0.01$ *vs* Ⅱ组. NF-κB: 核因子-κB.

通过药物干预可以使TNF-α、NF-κB表达水平下降[32]. 本研究与上述结果相似, 且其下降程度呈剂量依赖性.

PPARγ是核激素受体超家族成员, 位于染色体的3p25, 编码核转录因子影响上百种基因的标志物. 之前的研究[33]发现, NASH患者肝脏

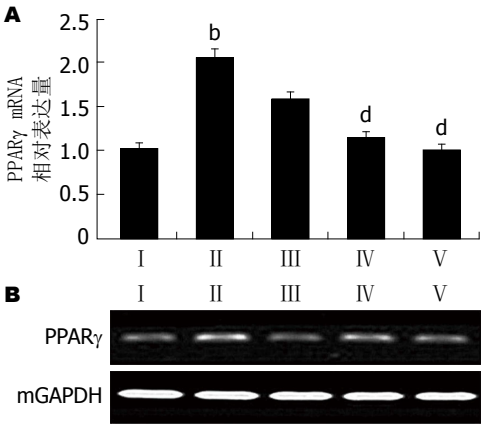


图 5 PCR检测PPARγ mRNA的变化(mean ± SD, n = 12). A: PPARγ mRNA相对表达量; B: PPARγ mRNA的表达条带图. ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{d}P<0.01 *vs* Ⅱ组. PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ.

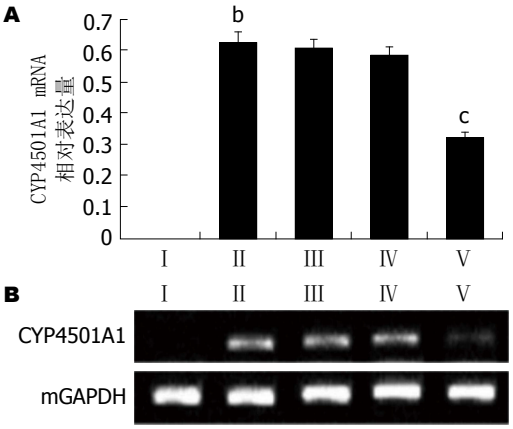


图 6 GPS治疗HFSD诱导的T2DM-NAFLD模型大鼠后CYP4501A1 mRNA的变化(mean ± SD, n = 12). A: CYP4501A1 mRNA相对表达量; B: CYP4501A1 mRNA的表达条带图. ^{b}P<0.01 *vs* Ⅰ组; ^{c}P<0.05 *vs* Ⅱ组. GPS: 绞股蓝皂苷; HFSD: 高脂高糖饮食; T2DM-NAFLD: 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病.

同行评价

本文通过动物实验的方法, 探讨了GPS治疗T2DM-NAFLD的机制, 对指导临床应用GPS应用具有指导意义, 对应用TNF-α观察药物疗效也有一定的指导意义.

中PPARγ的水平都出现了升高. PPARγ能增加脂蛋白脂肪酶的表达, 后者分配脂肪到达肝脂肪细胞, 限制脂肪酸流动到肝脏. 在本研究中, 与模型组对比, GPS治疗组PPARγ的表达下调, 证实GPS的护肝机制可能与改善PPARγ的表达密切相关.

CYP4501A1是一种导致活性氧产生的最有效微粒体细胞色素同工酶, 肝脏中的CYP4501A1表达是判断氧化应激程度的主要指标[34]. 本研究发现, 模型组CYP4501A1的表达水平相比于对照组明显升高; 与模型组相比, 小剂量、中剂量的GPS干预虽然可以降低CYP4501A1的表达, 但差异无统计学意义; 大剂量GPS治疗组中CYP4501A1的表达量明显下降, 差异具有统计学意义. 说明抑制CYP4501A1的表达存在剂量依赖性, 抑制机体过氧化需要大剂量的GPS才能实现.

总之, TNF-α、NF-κB、PPARγ、CYP4501A1的表达水平与T2DM-NAFLD的发生发展关系密切, 且TNF-α、NF-κB、PPARγ、CYP4501A1之间相互影响. GPS通过影响这些因子在肝脏的表达, 从而达到干预T2DM-NAFLD脂肪肝程度的作用, 其有望成为治疗该病的专用药物, 值得进一步开展临床试验, 观察临床疗效及不良反应.

4 参考文献

1 Sanyal AJ. NASH: A global health problem. *Hepatol Res* 2011; 41: 670-674 [PMID: 21711426 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00824.x]

2 Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 370-379 [PMID: 18956293 DOI: 10.1055/s-0028-1091981]

3 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775]

4 Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006; 130: 1848-1852 [PMID: 16697746 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.041]

5 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455 [PMID: 10569299 DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00271-5]

6 Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427 [PMID: 15990591 DOI: 10.1097/01.mol.0000174153.53683.f2]

7 Park SH, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 694-698 [PMID: 15151626 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03362.x]

8 Farrell GC. The liver and the waistline: Fifty years of growth. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24 Suppl 3: S105-S118 [PMID: 19799688 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06080.x]

9 Feneberg A, Malfertheiner P. Epidemic trends of obesity with impact on metabolism and digestive diseases. *Dig Dis* 2012; 30: 143-147 [PMID: 22722428 DOI: 10.1159/000336660]

10 Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 672-690 [PMID: 20492324 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06253.x]

11 Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in

non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 692-702 [PMID: 21449949 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01403.x]
12 Bai MS, Gao JM, Fan C, et al. Bioactive dammarane-type triterpenoids derived from the acid hydrolysate of Gynostemma pentaphyllum saponins. *Food Chem* 2010; 119: 306-310 [DOI: 10.1016/j.foodchem.2009.06.033]
13 Megalli S, Aktan F, Davies NM, Roufogalis BD. Phytopreventative anti-hyperlipidemic effects of gynostemma pentaphyllum in rats. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8: 507-515 [PMID: 16401396]
14 Shen N, Xu WP, Li M, Ouyang X, Ma J, Luo HZ, Li WD. Effect of five leaf gynostemma herb saponin on lipid metabolism in hyperlipidemia rats. *Zhongxiyi Jiehe Xinnaoxueguanbing Zazhi* 2011; 9: 1081-1083
15 la Cour B, Mølgaard P, Yi Z. Traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidaemia. *J Ethnopharmacol* 1995; 46: 125-129 [PMID: 7650951 DOI: 10.1016/0378-8741(95)01234-5]
16 Wang QF, Chen JC, Hsieh SJ, Cheng CC, Hsu SL. Regulation of Bcl-2 family molecules and activation of caspase cascade involved in gypenosides-induced apoptosis in human hepatoma cells. *Cancer Lett* 2002; 183: 169-178 [PMID: 12065092 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00828-X]
17 Chen JC, Lu KW, Tsai ML, Hsu SC, Kuo CL, Yang JS, Hsia TC, Yu CS, Chou ST, Kao MC, Chung JG, Wood WG. Gypenosides induced G0/G1 arrest via CHk2 and apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathways in human tongue cancer SCC-4 cells. *Oral Oncol* 2009; 45: 273-283 [PMID: 18674953 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.012]
18 Lin JJ, Hsu HY, Yang JS, Lu KW, Wu RS, Wu KC, Lai TY, Chen PY, Ma CY, Wood WG, Chung JG. Molecular evidence of anti-leukemia activity of gypenosides on human myeloid leukemia HL-60 cells in vitro and in vivo using a HL-60 cells murine xenograft model. *Phytomedicine* 2011; 18: 1075-1085 [PMID: 21596541 DOI: 10.1016/j.phymed.2011.03.009]
19 Quan Y, Qian MZ. [Effect and mechanism of gypenoside on the inflammatory molecular expression in high-fat induced atherosclerosis rats]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2010; 30: 403-406 [PMID: 20669679]
20 Li L, Jiao L, Lau BH. Protective effect of gypenosides against oxidative stress in phagocytes, vascular endothelial cells and liver microsomes. *Cancer Biother* 1993; 8: 263-272 [PMID: 7804367 DOI: 10.1089/cbr.1993.8.263]
21 Aktan F, Henness S, Roufogalis BD, Ammit AJ. Gypenosides derived from Gynostemma pentaphyllum suppress NO synthesis in murine macrophages by inhibiting iNOS enzymatic activity and attenuating NF-kappaB-mediated iNOS protein expression. *Nitric Oxide* 2003; 8: 235-242 [PMID: 12895433 DOI: 10.1016/S1089-8603(03)00032-6]
22 Yeo J, Kang YJ, Jeon SM, Jung UJ, Lee MK, Song H, Choi MS. Potential hypoglycemic effect of an ethanol extract of Gynostemma pentaphyllum in C57BL/KsJ-db/db mice. *J Med Food* 2008; 11: 709-716 [PMID: 19053864 DOI: 10.1089/jmf.2007.0148]
23 Chen JC, Tsai CC, Chen LD, Chen HH, Wang WC. Therapeutic effect of gypenoside on chronic liver injury and fibrosis induced by CCl4 in rats. *Am J Chin Med* 2000; 28: 175-185 [PMID: 10999436 DOI: 10.1142/S0192415X00000222]
24 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25: 402-408 [PMID: 11846609 DOI: 10.1006/meth.2001.1262]
25 Raszeja-Wyszomirska J, Lawniczak M, Marlicz W, Miezyńska-Kurtycz J, Milkiewicz P. [Non-alcoholic fatty liver disease--new view]. *Pol Merkur Lekarski* 2008; 24: 568-571 [PMID: 18702346]
26 Kukhetpitakwong R, Hahnvajanawong C, Homchampa P, Leelavatcharamas V, Satra J, Khunkitti W. Immunological adjuvant activities of saponin extracts from the pods of Acacia concinna. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1729-1735 [PMID: 16979128 DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.004]
27 贺琴, 雷飞飞, 李儒贵, 谭华炳. 绞股蓝皂苷降低2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠血糖、血脂的机理研究. 湖北医药学院学报 2013; 32: 39-43, 封3
28 闵怀臻, 贺琴, 李金科, 任永生, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并NAFLD大鼠肝组织TNF-αmRNA表达和血硫化氢的影响. 湖北医药学院学报 2013; 32: 317-324
29 贺琴, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质过氧化的影响. 医药导报 2014; 33: 1549-1553
30 Gao HY, Huang J, Wang HY, Du XW, Cheng SM, Han Y, Wang LF, Li GY, Wang JH. Protective effect of Zhuyeqing liquor, a Chinese traditional health liquor, on acute alcohol-induced liver injury in mice. *J Inflamm* (Lond) 2013; 10: 30 [PMID: 24090365 DOI: 10.1186/1476-9255-10-30]
31 Malaguarnera M, Di Rosa M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Molecular mechanisms involved in NAFLD progression. *J Mol Med* (Berl) 2009; 87: 679-695 [PMID: 19352614 DOI: 10.1007/s00109-009-0464-1]
32 彭继升, 杨晋翔, 安静, 魏玥, 邱岳. 降浊化瘀合剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝大鼠NF-κB通路的作用. 上海中医药杂志 2013; 47: 74-77
33 Wang J, Guo X, Wu P, Song J, Ye C, Yu S, Zhang J, Dong W. Association between the Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene and the non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gene* 2013; 528: 328-334 [PMID: 23891820 DOI: 10.1016/j.gene.2013.07.14]
34 Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 27: 128-133 [PMID: 9425928 DOI: 10.1002/hep.510270121]

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4177

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4177-4184
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移

张志杨, 朱海杭, 贾 平, 陈春燕, 郁 飞

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

朱海杭, 苏北人民医院胃肠中心 江苏省扬州市 225001

张志杨, 在读硕士, 主要从事消化内科方向的研究.

作者贡献分布: 此课题由张志杨与朱海杭设计; 研究过程由张志杨与贾平共同完成; 数据分析由张志杨完成; 文献查阅由陈春燕与郁飞共同完成; 本文写作由张志杨与朱海杭共同完成.

通讯作者: 朱海杭, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 苏北人民医院胃肠中心.
zhuhaihang@medmail.com.cn
电话: 0514-87373295

收稿日期: 2016-08-01
修回日期: 2016-08-16
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells

Zhi-Yang Zhang, Hai-Hang Zhu, Ping Jia, Chun-Yan Chen, Fei Yu

Zhi-Yang Zhang, Hai-Hang Zhu, Ping Jia, Chun-Yan Chen, Fei Yu, Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hai-Hang Zhu, Gastrointestinal Center, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hai-Hang Zhu, Professor, Chief Physician, Gastrointestinal Center, Subei People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. zhuhaihang@medmail.com.cn

Received: 2016-08-01
Revised: 2016-08-16
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the effects of pholidotaphenanthrene A (PPTA) on the proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells and the underlying mechanism.

METHODS

Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, flow cytometry and wound healing assay were used to evaluate the effects of PPTA on the viability, cell cycle progression and migration of HCCLM3 cells, respectively. Immunofluorescence staining and Western blot assays were performed to explore the effects of PPTA on F-actin distribution, the formation of lamellipodia and filopodia, and the expression of related signaling molecules.

RESULTS

PPTA decreased the viability of HCCLM3 cells, with IC_{50} < 50 μmol/L. PPTA at a dose of 40 μmol/L obviously delayed the cell cycle progression of HCCLM3 cells. Results of wound healing assay showed that PPTA can inhibit the relative healing rate of HCCLM3 cells in a dose-dependent manner. Immunofluorescence staining showed that HCCLM3 cells after incubation with different concentrations of PPTA displayed more close arrangement, decreased lamellipodia formation and increased filopodia formation, especially in cells treated with PPTA at a dose of 40 μmol/L. Western blot analysis showed that PPTA at 20 and

背景资料
近年来肝癌发病率逐年增高, 在中国, 肝癌已经成为发病率最高的癌症之一, 严重威胁着人类的健康. 寻找安全高效的抗肝癌转移药物迫在眉睫. 对新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制的研究具有重要的科研意义与研究价值.

同行评议者
刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

研发前沿
细胞增殖、周期和迁移等过程均受一系列信号分子表达及其活性调控的影响, 如蛋白激酶B(protein kinase B, AKT). 活化的AKT可通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白Caspase 9、Bad、GSK-3、核因子-κB、FKHR、p21Cip1和p27 Kip1等, 从而参与调节细胞增殖、分化、凋亡以及迁移等过程.

40 μmol/L can up-regulate protein kinase B(AKT) and down-regulate pAKT expression.

CONCLUSION
PPTA can inhibit the proliferation, cycle progression, and migration HCCLM3 cells possibly *via* mechanisms related to altering the levels of pAKT and pERK.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pholidotaphenanthrene A; Hepatocellular carcinoma cells; HCCLM3 cells; Proliferation; Cell cycle; Migration

Zhang ZY, Zhu HH, Jia P, Chen CY, Yu F. Effects of pholidotaphenanthrene A on proliferation, apoptosis, migration, and cell cycle progression of hepatocellular carcinoma HCCLM3 cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4177-4184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4177

摘要

目的
初步研究PPTA对肝癌细胞HCCLM3增殖、周期和迁移的作用及机制.

方法
分别采用四甲基偶氮唑蓝法(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)、流式细胞术、细胞划痕实验, 观察PPTA对肝癌细胞HCCLM3增殖、周期和迁移的影响; 采用细胞免疫荧光实验法观察PPTA对HCCLM3细胞肌动蛋白纤维的分布、丝状和片状伪足形成等的影响; 采用Western blot法检测肝癌细胞HCCLM3中蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的表达.

结果
PPTA对HCCLM3细胞有抑制作用, 抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}在50 μmol/L以下. 当PPTA浓度为40 μmol/L时, 对HCCLM3细胞周期有抑制作用. PPTA对HCCLM3细胞划痕的相对愈合速度有抑制作用, 随着浓度的升高抑制作用显著增强. 细胞免疫荧光显示, HCCLM3细胞中丝状伪足增多, 片状伪足减少, 细胞排列更为紧密, 当PPTA浓度为40 μmol/L, 作用显著; Western blot显示, 当PPTA浓度为20、40 μmol/L时, 上调HCCLM3细胞的AKT表达, 下调pAKT表达.

结论
PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期、迁移, 其作用机制可能是调控AKT和ERK相关的信号通路.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: PPTA; **肝癌**; HCCLM3**细胞**; **增殖**; **周期**; **迁移**

核心提要: 本实验通过四甲基偶氮唑蓝法、流式细胞术、细胞划痕实验、细胞免疫荧光法以及Western blot法等研究发现PPTA明显抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移, 并探讨了其抑制机制可能是调控蛋白激酶B和细胞外信号调节激酶相关的信号通路.

张志杨, 朱海杭, 贾平, 陈春燕, 郁飞. PPTA抑制肝癌细胞HCCLM3的增殖、周期和迁移. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4177-4184 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4177.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4177

0 引言

PPTA, 化学名1,5-二羟基-2,7-二甲氧基-9,10-二氢菲, 是刘量等[1]通过硅胶柱色谱、ODS柱色谱等方法从中药细叶石仙桃中分离纯化得到的一种具有新颖结构的菲类化合物. 国内外文献报道[2-6]菲类化合物具有良好的抗癌活性及肿瘤毒性作用. PPTA作为一种新型菲类化合物, 其抗肿瘤活性有待进一步研究. 本实验以人肝癌细胞株HCCLM3为研究对象, 研究不同浓度的新型菲类化合物PPTA对人肝癌细胞株HCCLM3增殖、周期及细胞迁移的影响, 初步探讨其可能的作用机制, 以期为该新型菲类化合物抗肿瘤活性开发提供实验依据和理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞株HCCLM3购自江苏凯基生物技术股份有限公司; 胎牛血清(上海洛神生物工程有限公司); DMEM培养基(美国Gibco公司); 四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)(Sigma公司); DAPI(美国Sigma公司); 胰蛋白酶(上海碧云天生物公司); SDS-PAGE凝胶配置试剂盒、免疫荧光固定液(上海碧云天生物公司); 超敏ECL化学发光试

剂盒、BCA蛋白定量试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司); 小鼠抗GAPDH单克隆抗体、兔抗人pERK单克隆抗体、兔抗人细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)单克隆抗体、兔抗人pAKT单克隆抗体、兔抗人蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)单克隆抗体、辣根过氧化物酶(horse radish peroxidase, HRP)标记的兔抗鼠IgG、HRP标记的羊抗兔IgG(美国CST公司); PPTA由本实验室从中药细叶石仙桃中分离纯化得到.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人肝癌细胞株HCCLM3培养于含10%胎牛血清、1%双抗的高糖DMEM培养基中, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中培养.

1.2.2 MTT法测定细胞增殖率: 取处于对数生长期的HCCLM3细胞, 调整细胞悬液浓度, 按每孔6000个细胞接种于96孔板, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养12 h; 向96孔板中加入不同浓度的PPTA, 按照其终浓度为0、10、20、30、40、50 μmol/L分为6组, 同时设空白组(仅有培养液), 每组6复孔, 在37 ℃培养箱中培养48 h后; 取出96孔板, 每孔中加入10 μL的MTT(5 mg/mL), 置于37 ℃培养箱中继续培养4 h后终止培养, 倒掉上清, 向每孔中加入150 μL二甲基亚砜, 孵育10 min后在酶标仪上490 nm波长处检测各孔的OD值. 以相对OD值(相对OD值 = 实验组平均OD值/阴性对照组平均OD值)为纵坐标, 以药物浓度为横坐标, 绘制细胞活力图[7].

1.2.3 流式细胞术检测细胞周期实验: 细胞接种于6孔板中, 待细胞汇合至70%, 无血清饥饿2 h, 加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基2 mL, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱培养48 h; 胰蛋白酶消化细胞, 制备单细胞悬液, 1500 r/min离心7 min收集细胞, 弃上清, 用预冷PBS洗涤细胞两次, 快速加入预冷70%乙醇1 mL与细胞充分混匀, 于-20 ℃固定过夜; 细胞染色前, 1500 r/min离心7 min收集细胞, 以1 mL的PBS洗涤细胞一次, 用200目滤网过滤后加入500 μL含50 μg/mL溴化乙锭、100 μg/mL RNase A和0.2% Triton X-100的PBS染色液, 4 ℃避光孵育30 min; 上流式细胞仪检测细胞周期并分析实验结果[8].

1.2.4 细胞划痕实验: 取处于对数生长期的HCCLM3细胞, 接种于6孔板, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养, 待细胞生长至70%-90%时, 在每孔的中央处按纵轴方向划出“伤痕”线, 用PBS洗涤细胞2-3次, 仔细清除刮起的、漂浮的细胞, 用记号笔在培养板每孔的底部划线做记号, 把“伤痕”线分成几个相等部分, 用于进一步在光学显微镜下计数、观察; 分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基, 培养0、24、48 h后倒置相差显微镜下(×200)拍照[9,10].

1.2.5 免疫荧光实验: 在超净台中将无菌盖玻片置于6孔板中并接种一定数量的细胞, 分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度培养箱中培养; 待细胞生长至70%左右, 取出盖玻片, PBS漂洗2次, 用固定液(40 g/L多聚甲醛)固定30 min, PBST(即PBS溶液加上Tween-20)充分漂洗3次, 5 min/次; 加入Triton X-100(0.2%)透化10 min, 再用PBST充分漂洗3次, 每次5 min; 用3%牛血清白蛋白在室温下封闭1 h后, PBST漂洗3次, 5 min/次; 用稀释的罗丹明标记的鬼笔环肽室温避光处理1 h, PBST充分漂洗3次, 5 min/次; 再用5 μg/mL DAPI避光处理10 min, PBST充分漂洗3次后加抗荧光淬灭剂封片; 于荧光显微镜下观察, 随机拍照[11].

1.2.6 Western blot实验: 蛋白样品的提取. 将处于对数生长期的细胞接种于6孔板中, 待细胞贴壁后分别加入含0、10、20、30、40 μmol/L PPTA的完全培养基2 mL, 置于37 ℃、50 mL/L CO_2饱和湿度的培养箱中培养48 h; 取出6孔板倒掉培养液, 用PBS漂洗2次后置于冰上, 每孔中加500 μL的PBS, 用干净的细胞刮子迅速将孔中的细胞刮至一侧, 并用移液器将含细胞碎片的PBS移至1.5 mL离心管中并作标记; 1500 r/min离心7 min收集细胞, 每管加入80 μL预先配好的RIPA裂解液(RIPA∶PMSF = 100∶1), 在冰上裂解30 min(为使细胞充分裂解, 每隔2 min漩涡混匀1次); 4 ℃、13000 r/min离心15 min, 吸取上清液, 每个样品取8 μL用来进行蛋白定量, 其余样品收集到离心管里按4∶1比例加入5×SDS上样缓冲液, 混匀后在沸水中煮5-10 min, 样品冷却后可保存在-20 ℃冰箱中[12,13].

BCA法蛋白定量. 按A液∶B液为50∶1的比例配制适量BCA工作液, 充分混匀备用; 将蛋白标准溶液(1 mg/mL)分别按0、1、2、4、

相关报道

已有文献报道菲类化合物具有较好的抗肿瘤、抗菌、解痉、抗炎、抗血小板聚集、抗过敏活性等活性, 但对于新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制尚未有报道, 故对其展开研究具有一定的科研意义.

创新盘点
PPTA是从中药细叶石仙桃中分离得到的一种新型菲类化合物, 对于其抗癌作用的研究尚未报道, 故本实验初步探讨了其对肝癌细胞的增殖、周期和迁移作用的影响, 具有一定的创新性和研究价值.

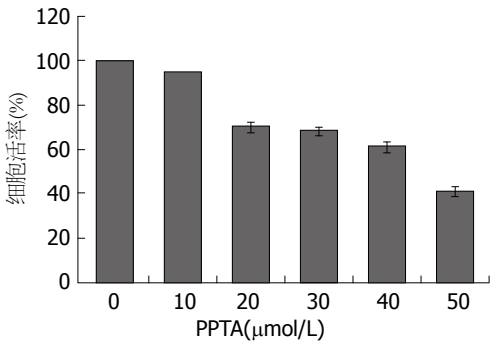


图 1 MTT实验检测PPTA对HCCLM3细胞增殖的影响. MTT: 四甲基偶氮唑蓝法.

8、12、16、20 μL加到96孔板中相对应孔中, 加PBS补足使对应的孔中溶液总体积为20 μL; 分别加入2 μL蛋白样品到相应孔中, 每孔中加入18 μL PBS, 每组样品设3个复孔; 分别向对应的孔中加入200 μL BCA工作液, 在37 ℃摇床上以100 r/min孵育30 min; 在酶标仪上563 nm波长处检测各孔的OD值; 以OD值为纵坐标, 标准溶液浓度为横坐标绘制标准曲线图, 计算蛋白样品的浓度.

SDS-PAGE电泳. 取洁净玻璃板, 用超纯水洗净后放在架子中晾干备用. 将干净玻璃板对齐后放在专用夹子中卡紧(不对齐会发生漏胶, 可加水检漏5 min); 检漏期间可按配方配制电泳缓冲液与转膜缓冲液; 电泳缓冲液: 分别用电子天平称取3.02 g Tris Base, 14.4 g Glysine, 1 g SDS, 加入700 mL超纯水搅匀, 并用超纯水定容至1000 mL; 转膜缓冲液: 分别用电子天平称取分别取3.02 g Tris Base, 14.4 g Glysine, 加入超纯水500 mL搅匀, 再用量筒取甲醇150 mL, 并用超纯水定容到1000 mL, 置于室温保存; 按试剂盒说明书配制10%的分离胶, 加入10%APS和TEMED后用移液器快速混匀, 灌胶时用移液器沿玻璃板边缘均匀快速加入, 待胶面升至夹子的绿带中间线高度, 在分离胶上加入无水乙醇以去除泡沫并压平液面; 待分离胶完全凝固后, 按配方配置浓缩胶, 将玻璃板剩余空间灌满浓缩胶后将点样梳子插好, 待浓缩胶凝固后将梳子轻轻向上拔出; 将制作好的凝胶板放入电泳槽中, 小玻璃板朝内, 大玻璃板朝外, 在电泳槽中加入配置好的电泳缓冲液; 根据蛋白定量结果分别在每个加样孔加入相应体积蛋白样品; 连接电泳装置, 初始电泳条件设置为50 V, 随后更改为35 mA. 溴酚蓝跑到分离胶底部即可停止电泳.

转膜-用塑料板轻轻撬开玻璃板后切除浓缩胶, 将裁剪好的分离胶在转膜缓冲液中平衡约15 min备用; 根据分离胶的大小来裁剪PVDF膜, 将其放入甲醇中活化1 min; 将转膜夹中的阴极面(黑色面)向下在加有转膜缓冲液的搪瓷盘中制作“三明治”装置(依次放入海绵垫、滤纸、凝胶、PVDF膜、滤纸、海绵垫), 去除气泡后将夹子合上卡紧, 注意整个转膜过程均需在液面下进行; 夹子放入转膜槽中, 夹子的黑色面对应的是槽的黑色面, 整个转膜装置需在冰浴中以310 mA转移90 min.

免疫印迹. 转膜结束后迅速将膜放入5%脱脂奶粉(2.5 g脱脂奶粉, 50 mL TBST)中室温封闭1 h; 然后将膜放入稀释好的一抗(可用封闭液稀释)中4 ℃孵育过夜; 用TBST在摇床上以100-200 r/min洗涤3次, 每次10 min; 分别用一定浓度HRP标记的二抗室温孵育1.5 h; 用TBST洗涤3次, 每次10 min.

显影拍照. 将ECL发光液中的A液和B液按1∶1的比例配制, 避光保存; 在化学发光凝胶成像系统中进行发光反应; 实验结果以GAPDH作为内参, 利用软件Image J对蛋白条带进行灰度分析.

统计学处理 所得数据运用SPASS16.0软件进行分析, 实验数据均用mean±SD表示, 组间、组内比较用方差分析并采用t检验, $P<0.05$为有统计学意义.

2 结果

2.1 PPTA对HCCLM3细胞增殖的影响 MTT法分别检测PPTA对HCCLM3细胞的增殖率, 由图1可知, PPTA对肝癌HCCLM3细胞作用48 h后, 与空白组(0 μmol/L)相比较, 10 μmol/L PPTA组对HCCLM3细胞活力无显著影响; 而随着PPTA浓度的逐渐增加, 细胞存活率则逐渐降低; 20、30、40 μmol/L的细胞存活率均在60%以上; PPTA抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}大约在50 μmol/L左右.

2.2 PPTA对HCCLM3细胞周期的影响 通过流式细胞术对不同浓度PPTA(0、10、20和40 μmol/L组)作用后的HCCLM3由图2可知, 与对照组比较, 10、20和40 μmol/L浓度的细胞周期中的S期细胞数均有所降低, 尤其以40 μmol/L浓度组S期的阻滞作用最明显. 结果提示PPTA可能通过阻滞细胞周期中的S期进程而抑制HCCLM3细胞的增殖或活力.

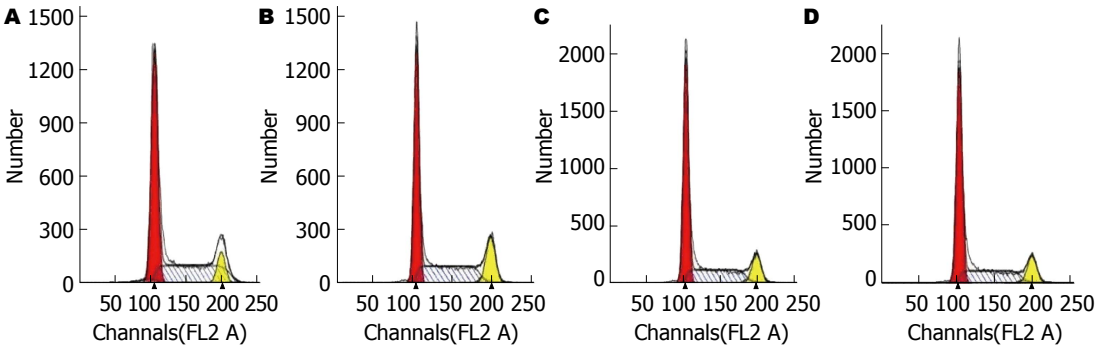


图 2　流式细胞术检测PPTA对HCCLM3细胞周期的影响. A: 0 μmol/L PPTA; B: 10 μmol/L PPTA; C: 20 μmol/L PPTA; D: 40 μmol/L PPTA.

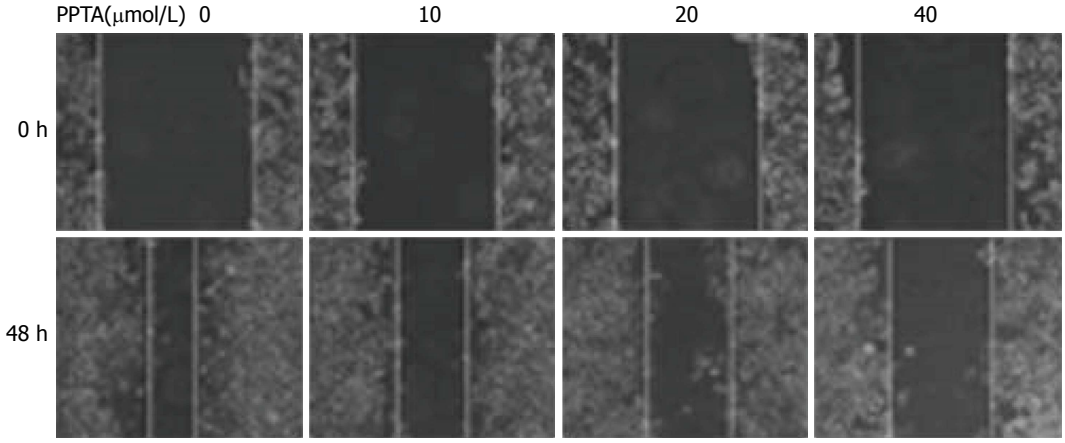


图 3　划痕实验检测PPTA对HCCLM3细胞划痕愈合的影响.

应用要点

PPTA是从植物中分离纯化的到的一种天然菲类化合物, 本实验初步研究了其对人肝癌细胞株HCCLM3的增殖、周期和迁移的影响, 并初步探讨了可能作用机制, 为其在抗肿瘤活性的开发和应用提供了实验依据和理论基础.

2.3 PPTA对HCCLM3细胞迁移的影响　由图3可以看出, 以细胞在划痕不同时间的宽度变化来比较浓度对于细胞伤痕愈合的影响, 与空白对照组(0 μmol/L)细胞相比, PPTA可以抑制肝癌HCCLM3细胞划痕的相对愈合速度, 且随浓度升高抑制效果明显增强, 40 μmol/L组的抑制作用最显著.

2.4 PPTA对HCCLM3细胞肌动蛋白细胞骨架重排的影响　如图4所示, 与空白对照组(0 μmol/L)相比较, 随着PPTA浓度的增加, 肝癌HCCLM3细胞排列更为紧密, 细胞中张力纤维数目和细胞中片状伪足均减少, 而丝状伪足相对增多, 而这种现象在40 μmol/L组最为明显. PPTA对HCCLM3细胞迁移影响可能是通过调控细胞中肌动蛋白细胞骨架纤维的重排来实现的.

2.5 Western blot对HCCLM3细胞AKT、ERK蛋白表达的影响　如图5和6显示, 与空白对照组(0 μmol/L)相比较, 随着药物浓度的上升, AKT的表达上调, 对应的pAKT的表达显著下调; 随着药物浓度的增加, pAKT/AKT比值显著下降, 尤其在PPTA浓度为20和40 μmol/L时下调最明显. 同样在PPTA在浓度为20和40 μmol/L时, pERK的表达也显著下调, pERK/ERK的值也显著下降; 结果提示, PPTA可以可能通过抑制AKT和ERK的磷酸化来抑制细胞周期的进程和细胞迁移的能力.

3 讨论

近年来肝癌发病率逐年增高, 在中国, 肝癌已经成为发病率最高的癌症之一, 严重威胁着人类的健康[14-16]. 中外文献多次报道菲类化合物具有很好的抗肿瘤作用, 对新型菲类化合物PPTA的抗肝癌作用及机制展开研究具有一定的科研意义. 肝癌细胞的无限增殖和扩散转移是导致肝癌患者高发死亡率的重要原因[17,18]. 肿瘤细胞的增殖和迁移过程均受到一系列信号分子表达及其活性调控的影响, 如AKT可通过影响细胞周期的进程来参与细胞生存途径[19], 而MAPKs信号通路中ERK的表达可通过调控肌动蛋白细胞骨架重排、张力

名词解释

细胞迁移: 也称为细胞爬行、细胞移动或细胞运动, 是指细胞在接收到迁移信号或感受到某些物质的梯度后而产生的移动. 细胞迁移为细胞头部伪足的延伸、新的黏附建立、细胞体尾部收缩在时空上的交替过程.

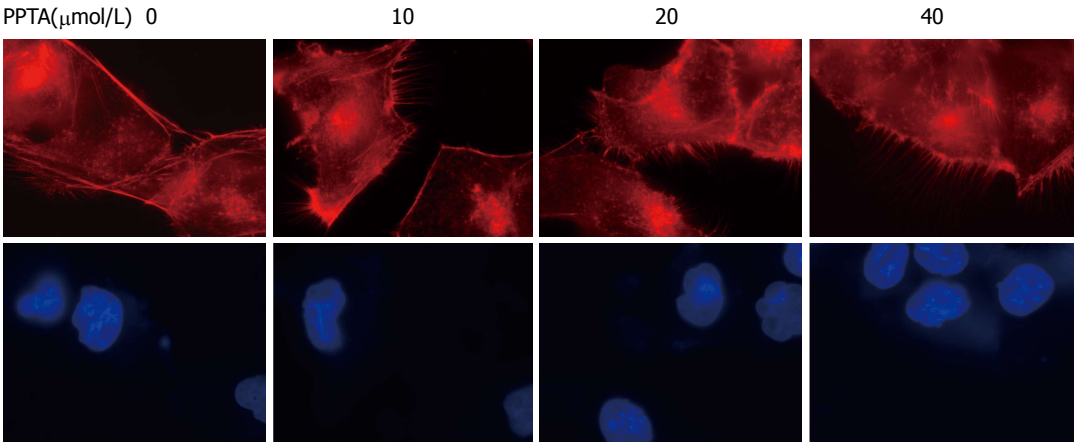


图 4　免疫荧光染色实验检测PPTA对HCCLM3细胞骨架的影响.

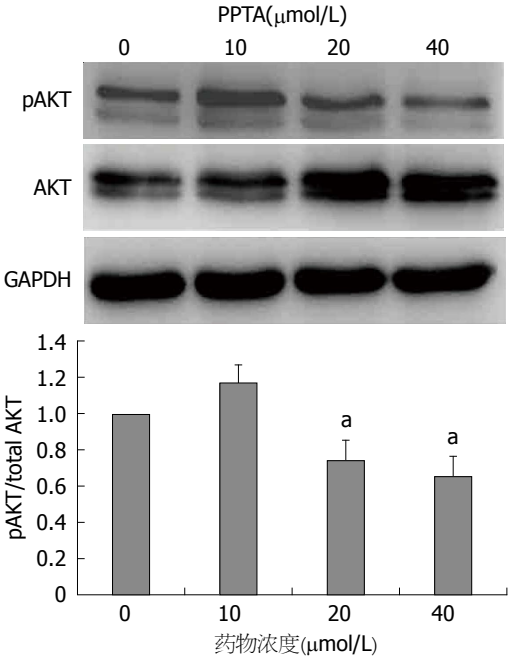


图 5　Western blot检测各组细胞中AKT、pAKT蛋白的表达. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组; AKT: 蛋白激酶B.

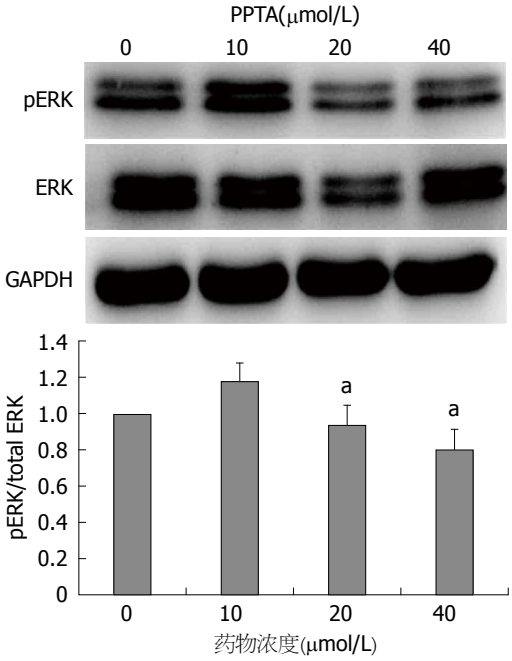


图 6　Western blot检测各组细胞中ERK、pERK蛋白的表达. $^aP<0.05$ *vs* 空白对照组; ERK: 细胞外信号调节激酶.

纤维及伪足形成来影响细胞的迁移过程等[20]. AKT作为细胞中的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 他所组成的信号通路与人类肿瘤细胞的增殖密切相关[21-24]. 活化的AKT可通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白Caspase 9、Bad、GSK-3、核因子-κB、FKHR、p21Cip1和p27 Kip1等, 进而参与调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等过程[25,26]. 此外, ERK1/2, 又称p44/p42丝裂原活化蛋白激酶, 在恶性肿瘤细胞中, 由于各种机制可导致ERK的过度活化, 进而促进细胞增殖、抑制凋亡、促进细胞侵袭, 影响细胞分化[27-30].

本实验对高转移潜能的人肝癌细胞株HCCLM3进行体外研究, 与空白对照组(0 μmol/L)相比, 随着PPTA浓度的增加, 细胞活力则逐渐下降, 呈现显著的剂量依赖性, PPTA抑制HCCLM3细胞增殖的IC_{50}大约在50 μmol/L左右, 因此后续实验中, 我们调整PPTA的最大药物浓度至40 μmol/L, 更具有统计学意义. 当PPTA浓度为40 μmol/L时, 明显使细胞阻滞在G_1/S期, S期细胞数量显著减少, PPTA可能通过阻滞细胞周期中的S期进程而抑制细胞增殖. PPPTA还能显著抑制肝癌细胞HCCLM3“伤口愈合”的速度, 达到抑制HCCLM3细胞迁移的作用. 从免疫荧光实验看出, 随着PPTA浓度的增加, 肝癌HCCLM3细胞与细胞之间排

列更为紧密, 细胞中张力纤维数目和细胞中片状伪足均减少, 而丝状伪足相对增多. 这提示PPTA对HCCLM3细胞迁移作用可能是通过调控细胞中肌动蛋白细胞骨架纤维的重排来实现的. 我们进一步采用Western blot实验, 发现PPTA可以上调AKT, 下调pAKT, 而且随着药物浓度的增加, pAKT/AKT比值显著下降, 同时PPTA可以显著下调pERK/ERK的比值. 这揭示PPTA可能通过抑制AKT和ERK的磷酸化来抑制HCCLM3细胞的增殖和迁移, 这也可能是PPTAK抗肝癌的关键作用机制之一, 有待进一步展开深入的分子机制研究.

4 参考文献

1 刘量, 王委, 殷启蒙, 严鑫, 黄怡新, 樊逸云, 范云, 邵梦楠, 倪晨晖, 刘涛. 细叶石仙桃乙酸乙酯部位化学成分的分离与鉴定. 扬州大学学报(自然科学版) 2015; 4: 53-56

2 王光辉, 郭晓宇, 王乃利, 张金超, 杨梦甦, 姚新生. 4种9,10-二氢菲类化合物的体外抗肿瘤活性及机制. 中国药学杂志 2007; 42: 181

3 Pettit GR, Singh SB, Niven ML, Schmidt JM. Cell growth inhibitory dihydrophenanthrene and phenanthrene constituents of the african tree Combretum caffrum. *Can J Chem* 2011; 66: 406-413

4 Lee YH, Park JD, Baek NI, Kim SI, Ahn BZ. In vitro and in vivo antitumoral phenanthrenes from the aerial parts of Dendrobium nobile. *Planta Med* 1995; 61: 178-180 [PMID: 7753927 DOI: 10.1055/s-2006-958043]

5 Zhang GN, Zhong LY, Bligh SW, Guo YL, Zhang CF, Zhang M, Wang ZT, Xu LS. Bi-bicyclic and bi-tricyclic compounds from Dendrobium thyrsiflorum. *Phytochemistry* 2005; 66: 1113-1120 [PMID: 15913675 DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.04.001]

6 Park EH, Kang SS, Lee YS, Kim SJ, Jin EJ, Tak EN, Sonn JK. Integrity of the cortical actin ring is required for activation of the PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways in redifferentiation of chondrocytes on chitosan. *Cell Biol Int* 2008; 32: 1272-1278 [PMID: 18703153 DOI: 10.1016/j.cellbi.2008.07.013]

7 王文涛, 原皓, 杨丙信. 大蒜素抑制肝癌MHCC97H细胞的迁移、侵袭. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1166-1174

8 盖吉钦, 秦建民, 范跃祖. 蟾毒灵对人肝癌细胞增殖与侵袭的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1921-1927

9 李红梅, 聂丽娟, 霍强, 赵素容, 马涛, 吴成柱, 刘浩. Hsp90抑制剂槲如酸对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、侵袭、迁移的影响. 南方医科大学学报 2015; 35: 355-359

10 吕林, 刘海光, 张筱骅. 过表达CD44v6基因对人大肠癌SW480细胞侵袭迁移能力的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24: 1175-1183

11 郭志敏, 李薇, 赵晓航. PURα通过上皮间叶转化促进食管癌细胞KYSE 510的侵袭和转移. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5579-5586

12 王惠枫, 褚志凤, 高远, 黄美红. 甘草甜素对胃癌细胞BGC-823增殖作用的影响. 世界华人消化杂志 2015; 23: 2868-2873

13 王卫华, 王昌正, 蒋一, 吴本俨. miR-92b对人胃癌细胞SGC7901迁移、粘附和侵袭的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1748-1752

14 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 邹小农, 张思维, 赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2015; 24: 1-10

15 Hu B, Sun M, Liu J, Hong G, Lin Q. The preventative effect of Akt knockout on liver cancer through modulating NF-κB-regulated inflammation and Bad-related apoptosis signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 1467-1476 [PMID: 26892230 DOI: 10.3892/ijo.2016.3383]

16 Isohanni M. The organization of the ward treating psychotic patients. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1990; 44: 261-267 [DOI: 10.3109/08039489009096559]

17 Xu X, Jiang C, Wang S, Tai Y, Wang T, Kang L, Fan Z, Li S, Li L, Fu J, Liu J, Ji Q, Wang X, Wei L, Ye Q. HPIP is upregulated in liver cancer and promotes hepatoma cell proliferation via activation of G2/M transition. *IUBMB Life* 2013; 65: 873-882 [PMID: 24038948 DOI: 10.1002/iub.1202]

18 Cao L, Zhou Y, Zhai B, Liao J, Xu W, Zhang R, Li J, Zhang Y, Chen L, Qian H, Wu M, Yin Z. Sphere-forming cell subpopulations with cancer stem cell properties in human hepatoma cell lines. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 71 [PMID: 21669008 DOI: 10.1186/1471-230X-11-71]

19 Hatano E, Brenner DA. Akt protects mouse hepatocytes from TNF-alpha- and Fas-mediated apoptosis through NK-kappa B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1357-G1368 [PMID: 11705740]

20 Wang X, Wang C, Wang J, Zhao S, Zhang K, Wang J, Zhang W, Wu C, Yang J. Pseudoginsenoside-F11 (PF11) exerts anti-neuroinflammatory effects on LPS-activated microglial cells by inhibiting TLR4-mediated TAK1/IKK/NF-κB, MAPKs and Akt signaling pathways. *Neuropharmacology* 2014; 79: 642-656 [PMID: 24467851 DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.022]

21 Kim CS, Vasko VV, Kato Y, Kruhlak M, Saji M, Cheng SY, Ringel MD. AKT activation promotes metastasis in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2005; 146: 4456-4463 [PMID: 16002527 DOI: 10.1210/en.2005-0172]

22 Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 193-204 [PMID: 15023437 DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007]

23 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]

24 Mohammad DK, Nore BF, Hussain A, Gustafsson MO, Mohamed AJ, Smith CI. Dual phosphorylation of Btk by Akt/protein kinase b provides docking for 14-3-3ζ, regulates shuttling, and attenuates both tonic and induced signaling in B cells. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 3214-3226 [PMID: 23754751 DOI: 10.1128/MCB.00247-13]

25 Lee SH, Kim HS, Park WS, Kim SY, Lee KY, Kim SH, Lee JY, Yoo NJ. Non-small cell lung cancers frequently express phosphorylated Akt; an immunohistochemical study. *APMIS* 2002; 110: 587-592 [PMID: 12390418]

26 Balsara BR, Pei J, Mitsuuchi Y, Page R, Klein-

同行评价

本文主要研究了菲类化合物PPTA对于肝癌细胞系LM3的增殖、周期和迁移的生物学作用, 以及初步探索了其发挥生物学作用的可能分子机制, 有一定的创新性及研究价值, 且实验设计合理, 方法得当, 思路清晰, 为进一步机制研究打下基础.

Szanto A, Wang H, Unger M, Testa JR. Frequent activation of AKT in non-small cell lung carcinomas and preneoplastic bronchial lesions. *Carcinogenesis* 2004; 25: 2053-2059 [PMID: 15240509 DOI: 10.1093/carcin/bgh226]

27 Li L, Qi L, Liang Z, Song W, Liu Y, Wang Y, Sun B, Zhang B, Cao W. Transforming growth factor-β1 induces EMT by the transactivation of epidermal growth factor signaling through HA/CD44 in lung and breast cancer cells. *Int J Mol Med* 2015; 36: 113-122 [PMID: 26005723 DOI: 10.3892/ijmm.2015.2222]

28 Tsiamtsiouris J, Cairns HS. Effects of sentence-structure complexity on speech initiation time and disfluency. *J Fluency Disord* 2013; 38: 30-44 [PMID: 23540911 DOI: 10.1016/j.jfludis.2012.12.002]

29 Liao A, Wang W, Sun D, Jiang Y, Tian S, Li J, Yang X, Shi R. Bone morphogenetic protein 2 mediates epithelial-mesenchymal transition via AKT and ERK signaling pathways in gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 2773-2778 [PMID: 25448881 DOI: 10.1007/s13277-014-2901-1]

30 Gibbs PE, Tudor C, Maines MD. Biliverdin reductase: more than a namesake - the reductase, its Peptide fragments, and biliverdin regulate activity of the three classes of protein kinase C. *Front Pharmacol* 2012; 3: 31 [PMID: 22419908 DOI: 10.3389/fphar.2012.00031]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

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

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

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

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

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4185

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4185-4192
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

基础研究 BASIC RESEARCH

重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为

钱 燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应

钱燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应, 安徽医科大学基础医学院病理生理学教研室 安徽省合肥市 230032

钱燕, 安庆医药高等专科学校生理病理教研室 安徽省安庆市 246052

钱燕, 讲师, 主要从事肿瘤分子生物学的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81272258, 81572749.

作者贡献分布: 本课题设计由汪思应与钱燕共同完成; 钱燕、陈丹蕾、王仕清及于丹丹完成研究过程; 汪思应提供试剂; 数据分析由钱燕与任海风完成; 钱燕完成论文写作; 汪思应审阅.

通讯作者: 汪思应, 教授, 230032, 安徽省合肥市梅山路81号, 安徽医科大学基础医学院病理生理学教研室.
sywang@ahmu.edu.cn
电话: 0551-65137833

收稿日期: 2015-08-06
修回日期: 2016-08-29
接受日期: 2016-09-07
在线出版日期: 2016-10-28

Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition

Yan Qian, Dan-Lei Chen, Hai-Feng Ren, Shi-Qing Wang, Dan-Dan Yu, Si-Ying Wang

Yan Qian, Dan-Lei Chen, Hai-Feng Ren, Shi-Qing Wang, Dan-Dan Yu, Si-Ying Wang, Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Yan Qian, Department of Pathophysiology, Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81272258 and 81572749.

Correspondence to: Si-Ying Wang, Professor, Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, 81 Meishan Road, Hefei 230032, Anhui Province, China. sywang@ahmu.edu.cn

Received: 2015-08-06
Revised: 2016-08-29
Accepted: 2016-09-07
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the influence of cadmium on the malignant biological behavior of HCT-116 cells and the mechanism involved.

METHODS

After HCT-116 cells were treated with cadmium, the changes in cell malignant biological behavior were assessed by MTT assay, colony forming assay, cell adhesion assay, and transwell migration and invasion assays. Western blot was used to detect the expression of E-cadherin, Vimentin, Zinc finger E-box binding homeobox1, MMP-3, MMP-9 and other proteins in cadmium treated cells.

RESULTS

Chronic exposure to cadmium enhanced the malignant biological behavior of HCT-116 cells, and the transformed cells formed mesenchymal-like intercellular junctions. The protein expression of vimentin, MMP3, and MMP9 was increased, while the expression of E-cadherin

背景资料
结肠癌是全球最常见的恶性消化系肿瘤之一, 其发病率仅次于胃癌. 环境污染不仅导致结肠癌等肿瘤的发病率明显上升, 且其死亡率也呈现上升趋势, 但机制不清.

同行评议者
贾云鹤, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

研发前沿

重金属污染物与肿瘤发生发展关系的研究是国内外研究的热点之一, 但关于重金属污染物镉(cadmium, Cd)通过上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)机制影响结肠癌细胞恶性生物学行为的研究在国内外鲜有报道. 本文通过环境污染浓度的Cd慢性暴露, 观察其对结肠癌细胞恶性生物学行为的影响并探讨其机制, 对肿瘤防治具有重要意义.

was decreased in a time-dependent manner. Overall, morphological and molecular changes suggested that HCT-116 cells underwent an epithelial-mesenchymal transition (EMT) process after chronic cadmium exposure.

CONCLUSION

Cadmium enhances the malignant biologic behavior of HCT-116 cells possibly by inducing EMT.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cadmium; Colorectal cancer; EMT; E-cadherin; Vimentin

Qian Y, Chen DL, Ren HF, Wang SQ, Yu DD, Wang SY. Heavy metal pollutant cadmium enhances malignant biological behavior of human colorectal carcinoma HCT-116 cells *via* inducing epithelial-mesenchymal transition. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4185-4192 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4185

摘要

目的

探讨重金属污染物镉(cadmium, Cd)对人结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为的影响及其相关机制.

方法

选用低浓度Cd诱导的人类结肠癌稳定细胞株HCT-116和未诱导的细胞株HCT-116为研究对象. 通过MTT实验、平板克隆形成实验、黏附实验、Transwell细胞迁移和侵袭实验等, 观察HCT-116细胞的恶性生物学行为的变化; 蛋白免疫印迹法检测E-cadherin、Vimentin、E-盒结合锌指蛋白1、MMP-3、MMP-9等上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白的表达水平.

结果

与对照组相比, Cd诱导组细胞的恶性生物学行为增强(P<0.05), 且转化后的细胞间呈间充质样链接; 相较于对照组, Cd诱导24 h后, 间质样标志物Vimentin蛋白的相对表达量明显增加(2.20±0.11 *vs* 1.03±0.08, P<0.01)、MMP-3(5.76±0.20 *vs* 1.00±0.09, P<0.01)、MMP-9(3.46±0.05 *vs* 0.99±0.04, P<0.01)的蛋白相对表达量也上升, 而上皮样标志物E-cadherin蛋白的相对表达显著下降(0.30±0.03 *vs* 1.01±0.05, P<0.01), 且他们均呈现时间依赖性.

结论

形态学和分子生物学都提示HCT-116细胞在慢性低剂量Cd暴露后会引起EMT机制.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 镉; 结直肠癌; 上皮-间质转化; 钙黏附蛋白E; 波形蛋白

核心提要: 环境污染水平的镉(cadmium, Cd)慢性暴露可促进结肠癌细胞的恶性生物学行为, 其分子机制可能与重金属污染物Cd诱导结肠癌细胞发生上皮-间质转化有关.

钱燕, 陈丹蕾, 任海风, 王仕清, 于丹丹, 汪思应. 重金属污染物镉通过EMT机制加强结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4185-4192 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4185.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4185

0 引言

结肠癌是全球最常见的恶性消化系肿瘤之一, 其发病率仅次于胃癌[1], 在我国的发生率和死亡率也逐年上升. 肿瘤发展是一个动态过程, 包含肿瘤细胞的分化、增殖和转移, 三者相互影响, 并和周围基质环境相作用[2]. 除遗传因素外, 环境因素是调控肿瘤的另一要素[3-5], 而重金属污染在环境污染中所占比例较大, 尤其是砷(arsenic, As)和镉(cadmium, Cd)[6-8]. Cd是一种广泛分布于土壤、空气和水中的重金属污染物[9], 早在1993年Cd及其化合物即被国际癌症研究机构列为人类的Ⅰ类致癌物. Cd暴露的主要来源是食物、香烟烟雾和工业污染. 其生物半衰期很长, 可在机体累积毒性并致癌[10,11].

上皮-间质转化(epithelial- mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞经特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. 其在胚胎发育、炎症、纤维化疾病中发挥重要作用[12], 同时也是肿瘤恶性进展的重要推手[13,14]. 众多研究[15-18]表明Cd涉及多种肿瘤(肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌等)的发生发展, 但对于Cd诱发结肠癌恶变的分子机制知之甚少. 本文旨在探究通过低浓度Cd对人结肠癌细胞株HCT-116进行慢性诱导, 建立诱导后的稳定细胞株, 以观察结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为的变化, 探究其机制是否与EMT相关.

1 材料和方法

1.1 材料 人结肠癌细胞株HCT-116获自中科院上海细胞生物学研究所; Dulbecco改良Eagle即DMEM高糖(标准)培养基、胎牛血清、胰酶(购自Gibco公司); 100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素(购自Hyclone公司); MTT细胞增殖及细胞毒性试剂盒(购自KeyGEN BioTECH公司); 蛋白酶抑制剂(购自Roche公司); 过硫酸铵AP、丙烯酰胺、甲叉双丙烯酰胺、三羟甲基氨基甲烷Tris、十二烷基磺酸钠SDS(购自上海生工生物公司); 一抗: β-actin单抗、抗E-cadherin、抗Vimentin、抗ZEB-1(购自Proteintech公司); 抗β-catenin、抗MMP-3(购自Abcam公司); 二抗: HRP偶联的山羊抗鼠、HRP偶联的山羊抗兔(购自Proteintech公司); PVDF膜(购自Millipore公司); 蛋白印迹法高灵敏度化学发光检测试剂盒(购自北京康为世纪生物科技有限公司); Transwell小室(购自BD公司); 琼脂糖粉剂(购自Biowest公司)等, 本文中所用化学品均为分析纯.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组: 将HCT-116细胞接种于60 mm×15 mm小培养皿, 用DMEM-高糖型(含10%胎牛血清+1%青霉素-链霉素), 放于一定湿度下, 37 ℃、50 mL/L CO_2的恒温培养箱中培养. 细胞为上皮样贴壁生长, 每2-3 d传代一次, 取生长对数期细胞, 随机分组(对照组、诱导组), 每皿按1×10^5个细胞接种, 待细胞贴壁后, 分别使用含0、15 nmol/L $CdCl_2$的DMEM培养基对对照组和诱导组进行处理、传代、重复, 持续至40代. 将对照组、经Cd诱导20、40代的细胞扩大培养进行观察研究

1.2.2 细胞增殖检测-MTT实验: 取对数期生长细胞(对照组、诱导20代组、诱导40代组), 常规消化计数, 用完全培养液重悬细胞, 调整浓度为1×10^4/mL, 然后按200 μL/孔取细胞悬液接种于96孔板, 培养0、24、48 h后, 每孔加0.02 mL的5 mg/mL MTT溶液, 37 ℃孵育. 4 h后, 吸弃上清, 再按0.15 mL/孔的量加二甲基亚砜, 孵育10 min. 使用酶标仪, 选择490 nm波长, 检测吸光度. 实验至少重复3次, 对结果统计后分析.

1.2.3 细胞群体依赖性、克隆形成能力检测-平板克隆形成实验: 取对数期生长细胞(对照组、诱导20代组、诱导40代组), 消化、重悬细胞后, 按500个/孔接种于6孔板, 置37 ℃, 50 mL/L CO_2培养箱培养2 wk, 至出现肉眼可见的克隆, 培养终止. 弃上清, 冷PBS清洗后无水甲醇固定15 min, 0.1%结晶紫染色2 h, 脱色干燥后, 拍照、计数克隆形成数. 实验至少重复3次.

1.2.4 检测肿瘤细胞黏附能力-黏附实验: 实验细胞分别按2×10^5个/孔接种于包被Matrigel(人工基底膜胶)的96孔板, 0.5、1、2 h后用PBS轻轻冲洗2次, 并用70%乙醇室温下固定15 min. 使用细胞计数试剂盒CCK-8(使用遵说明书), 利用WST-8水解贴壁细胞进行评估(黏附率 = Cd慢性诱导组平均OD值/对照组细胞平均OD值×100%). 实验至少重复3次.

1.2.5 检测细胞迁移能力-迁移实验: 分组实验细胞, 消化后用无血清培养基重悬细胞, 并将细胞浓度调整至2×10^5/mL, 将带有8 μm孔径微孔膜的Transwell小室小心放入24孔板的小孔中(放置小室时要保证小室的底层薄膜与培养液之间没有气泡), 细胞悬液按200 μL/孔接种于小室的上室, 下室提前加入含10%FBS的DMEM培养液500 μL. 常规培养12 h后, 收24孔板, 吸弃上清, PBS冲洗, 然后用40 g/L多聚甲醛固定, 再用0.1%结晶紫染色30 min, 清洗脱色后棉签轻拭上室未迁移细胞, 待晾干于倒置显微镜下随机观察每孔5个视野的细胞, 并照相、统计分析. 实验重复3次.

1.2.6 检测细胞周期-流式细胞仪检测: 收集细胞沉淀, 用预冷的PBS溶液重悬, 用70%乙醇(预冷)固定过夜. PBS洗涤后, 细胞用0.1 mL RNase透化处理, 37 ℃避光, 温浴30 min. 然后每管细胞样品中用0.5 mL的碘化丙啶染色30 min. 用流式细胞仪在激发波长488 nm、发射波长525 nm分析细胞周期. 实验至少重复3次.

1.2.7 蛋白印迹法检测EMT相关蛋白的表达: 取对数生长期HCT-116细胞, 分别用2.5 μmol/L $CdCl_2$急性诱导0、12、24 h后, 收集细胞沉淀用RIPA裂解液(含蛋白酶抑制剂)裂解细胞提取总蛋白. 用BCA法测定蛋白质浓度, 以40 μg/孔加样, 根据目的蛋白大小配制SDS-PAGE凝胶(8%分离胶、5%浓缩胶), 进行电泳(浓缩胶80 V、分离胶120 V)分离目的蛋白. 完成后通过电转(200 mA, 2 h)将蛋白转移到PVDF膜上, 然后室温下, 用TBST溶液(含5%脱脂奶粉)封闭2 h后, 对应加入稀释过的一抗中(按说明书稀释1000-2000倍), 4 ℃摇床孵育(过夜), 次日用TBST洗膜, 4次×10 min/次, 常温下用二抗(含

相关报道

研究表明重金属污染物As、Cd可能参与多种恶性肿瘤(如肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌等)的发生发展, 本课题组前期也曾报道重金属污染物As慢性暴露可以促进肠癌细胞HT-29的恶性进展.

创新盘点
本文首先发现环境污染物中重金属Cd慢性暴露可以促进肠癌细胞的恶性进展, 进一步发现其机制与诱导结肠癌细胞发生EMT有关. 具有一定的创新性.

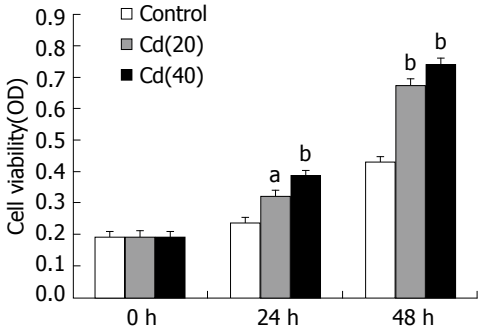


图 1 镉处理不同时间对HCT-116细胞增殖的影响. $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

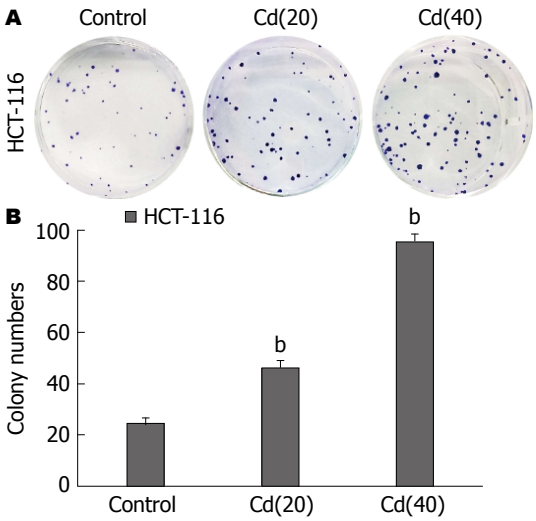


图 2 镉处理不同时间对HCT-116细胞克隆形成能力的影响. A: 平板克隆实验结果; B: 平板克隆实验结果分析. $^{b}P<0.01$ *vs* 对照组.

5%脱脂奶粉的TBST溶液稀释过2000倍的辣根过氧化物酶)孵育1 h, 再洗膜10 min×3次. 利用增强的化学发光试剂盒进行ECL检测目的蛋白, 对凝胶成像仪成像的条带利用Quantity One软件测灰度做定量分析(目的蛋白相对量=目的蛋白的条带光密度/β-actin条带的光密度). 实验至少重复3次.

统计学处理 使用SPSS19.0软件进行分析, 数据以mean±SD表示, 用单因素方差(ANOVA)分析、*t*检验, 对不同诱导时间的Cd处理组和对照组进行组间比较. $P<0.05$为差异显著, 具有统计学意义.

2 结果

2.1 Cd对HCT-116细胞生长的影响 MTT实验结果显示, 实验细胞经培养0、12、24 h后, Cd慢性诱导组细胞的增殖能力增强($P<0.05$, $P<0.01$)(图1); 平板克隆形成实验发现2 wk后, Cd诱导组(40代)的克隆形成数为95.67个±4.93个, Cd诱导组(20代)的细胞克隆数为46.33个±4.73个, 而对照组克隆形成数为24.67个±3.51个, 且Cd诱导组集落的大小也明显大与对照组, 提示Cd诱导转化的HCT-116细胞的克隆形成能力增强, 且变化呈现时间依赖性(图2), 各实验组相较对照组有显著差异($P<0.01$); 细胞周期分析结果(图3)显示Cd诱导组细胞DNA合成期(S期)在细胞周期中的比例明显升高, 与细胞的Cd暴露时间成正变关系, 结果有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.2 Cd对HCT-116细胞黏附能力的影响 随着结肠癌细胞在Cd中暴露时间的增加, 诱导组细胞间的连接松散, 细胞黏附能力下降(图4), 变化有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.3 Cd对HCT-116细胞迁移能力的影响 倒置显微镜下观察、计数穿过Transwell小室底膜的迁移细胞数目. 与对照组相比, 随着Cd暴露时间的增加, 诱导组细胞的迁移数量增多, 迁移能力明显增强(图5), 有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$).

2.4 经2.5 μmol/L Cd急性诱导后HCT-116细胞EMT相关蛋白的表达变化 以β-actin做内参, 对Cd诱导组和对照组细胞进行E-cadherin、Vimentin、E-盒结合锌指蛋白1(Zinc finger E-box binding homeobox1, ZEB1)、MMP-3、MMP-9和β-catenin蛋白表达的检测. 相较对照组, Cd诱导组见间质样标志物蛋白Vimentin、MMP-3、MMP-9的表达上升, 同时, 上皮标志物E-cadherin蛋白的表达下降, 提示EMT的发生, 蛋白表达的灰度分析($P<0.05$, $P<0.01$), 有统计学差异(图6).

3 讨论

目前, 在中国, 结直肠癌已严重威胁我国人民的健康[18]. 研究[6-8,19,20]表明, 结直肠癌是遗传因素和环境因素共同作用的结果, 而重金属污染在环境污染中发挥关键作用, 尤其是重金属污染物As、Cd. Cd是一种已知的环境致癌物质, 主要来自相关工业(如电池生产、颜料制造等)的熔炼释放、化石燃料燃烧、金属精炼和吸烟等, 被Cd污染的空气及大米也会被人摄取[21,22], 因此, 人体暴露于Cd的风险长期存在. 令人担忧的是, 一些研究证实Cd与多种肿瘤的发生密切相关, 包括结直肠癌[15-18,23-25]. 但是, 关于Cd对结直肠癌细胞恶性进展的影响及其相关机制的研究在国内外鲜有报道. 而肿瘤的恶性转

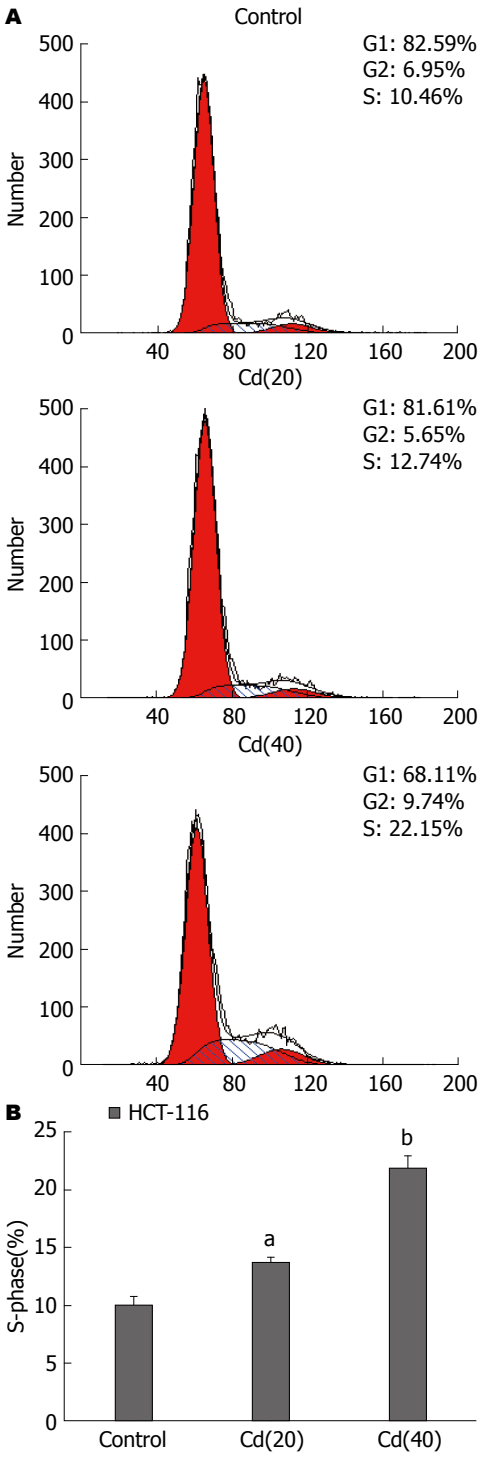


图 3　镉处理不同时间对HCT-116细胞周期的影响. 慢性低剂量的镉诱导加速细胞进入S期, 尤其是在Cd(40). A: 流式细胞仪检测细胞周期; B: 细胞周期中S期所占比例分析. $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 对照组.

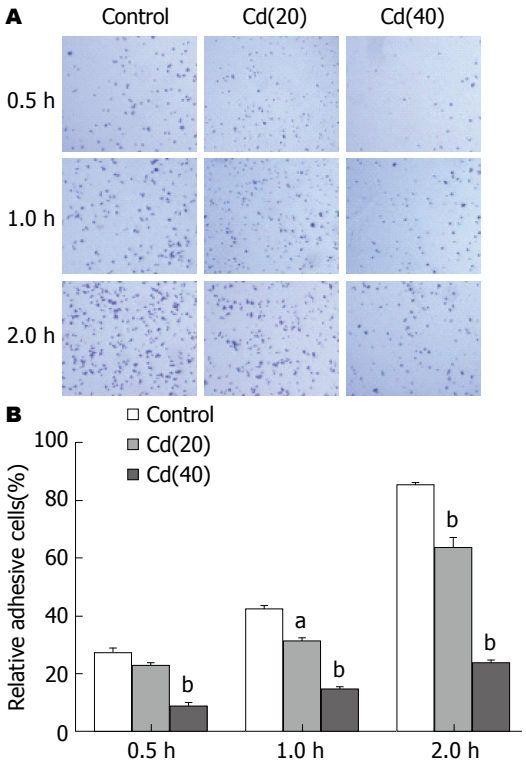


图 4　镉处理不同时间对HCT-116细胞黏附能力的影响. A: 黏附实验结果(10×目镜、4×物镜下); B: 黏附实验结果统计分析. $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 对照组.

应用要点

本文揭示结肠癌发展的相关机制, 试图寻找一些分子机制中相关标志物(如E-cadherin、vimentin、E-盒结合锌指蛋白1等)的变化, 去评估Cd暴露人群的肿瘤恶性生物学进展的风险. 这对于肿瘤的防治也具有重要意义.

化及90%以上癌症相关的死亡原因是癌细胞侵袭到周围组织, 向全身传播, 并转移至远处器官形成继发性肿瘤[26-28]. 所以, 了解肿瘤恶性进展及其分子机制非常必要, 其中EMT发挥重要作用, 是目前人们对肿瘤恶性发展机制研究的热点之一.

本课题组前期曾报道重金属污染物As慢性暴露可以通过EMT机制促进结肠癌细胞株HT-29的恶性进展[29]. 而本次研究试图通过低浓度Cd暴露, 建立诱导后的稳定结肠癌细胞株HCT-116, 以探究环境污染浓度的Cd慢性暴露是否会加强结肠癌细胞的恶性生物学行为. 以下数据支持了我们的想法. 我们对实验组HCT-116细胞进行了慢性低剂量的Cd暴露, 从而建立Cd诱导后稳定转化的HCT-116细胞, 对其和对照组(未诱导)的细胞进行行为学实验比较. MTT实验、平板克隆形成实验等结果均表明, 经Cd慢性诱导后, HCT-116细胞的增殖能力、克隆形成能力比对照组显著增强; Transwell迁移和侵袭实验证明, Cd诱导组的细胞迁移能力和侵袭力也随着Cd慢性暴露的时间明显增强, 但诱导组细胞的黏附能力却明显下降. 这些肿瘤细胞行为学的变化提示在环境污染浓度的Cd慢性暴露后, 结肠癌细胞株HCT-116的恶性生物学行为加强, 且发生了EMT. 接下来, 我们从蛋白水平对EMT进行了验证: 用2.5 μmol/L $CdCl_2$分别急性诱导了

名词解释

上皮-间质转化(EMT): 是上皮细胞经特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程. 其主要特征有细胞黏附分子(如E-cadherin)的表达减少、细胞骨架波形蛋白(vimentin)的表达增加, 且形态上具有间充质细胞的特征等. 其在胚胎发育、炎症、纤维化疾病中发挥重要作用, 同时也是肿瘤恶性进展的重要推动力.

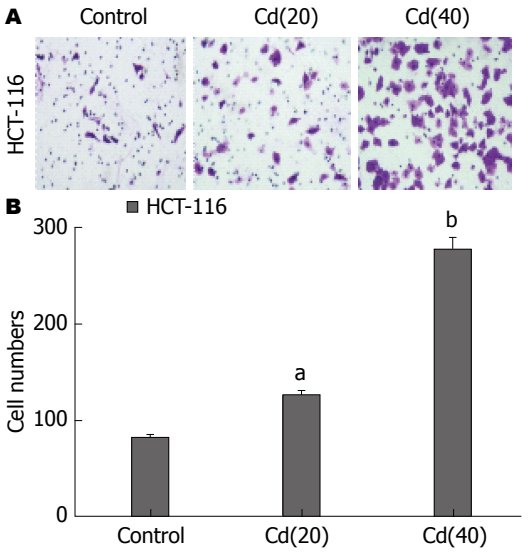


图 5 镉处理不同时间对HCT-116细胞迁移能力的影响. A: Transwell 迁移实验结果(10×目镜、20×物镜下); B: Transwell迁移实验结果分析. $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 对照组.

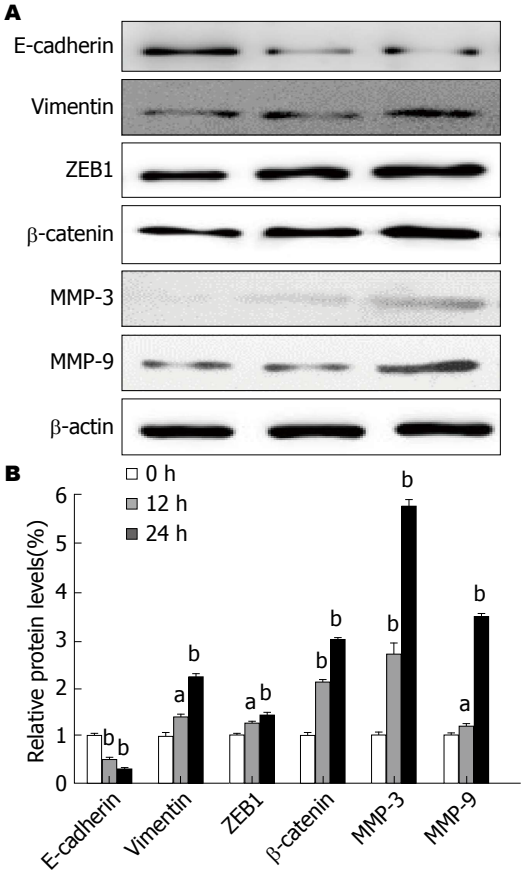


图 6 HCT-116细胞经镉急性处理后EMT相关蛋白的表达水平. A: 蛋白条带; B: 蛋白相对表达量. $^aP<0.05$, $^bP<0.01$ *vs* 镉诱导0 h对照组.

HCT-116细胞0、12、24 h, 用蛋白印迹法方法检测Cd急性处理后, HCT-116细胞中与EMT相关的E-cadherin和Vimentin蛋白的表达. 结果发现上皮标志物E-cadherin蛋白的表达下降, 与之相反, 间质型标志物Vimentin蛋白等的表达增加. 这些变化提示EMT发生.

关于EMT的发生机制, 各国科学家做了大量研究. Kim等[30]研究发现, 低强度辐射处理后的乳腺癌细胞的恶性生物学行为增强, 并发生了EMT, 其机制可能与其经IL-6/JAK/STAT3信号轴激活Notch信号通路有关. Gu等[31]研究表明结直肠癌中的*TUSC3*基因通过调节MAPK、PI3K/AKT及Wnt/β-catenin信号通路改变癌细胞的增殖、侵袭及转移能力, 从而促进肿瘤的发展和EMT的发生. 陈晓敏等[32]指出NF-κB等信号通路, 也可通过调控转录因子(Twist1、Twist2、ZEB1及ZEB2等), 诱导EMT进程. Robichaud等[33]研究新发现, 能特异性识别mRNA的帽结合蛋白—真核起始因子eIF4E在肿瘤的发生发展中起重要作用. 磷酸化后的eIF4E可以促进肿瘤的发展, 且转化TGF-β诱导eIF4E的磷酸化, 从而促进了Snail、MMP-3的表达升高, 以致EMT的发生. 此外, 最新的一些研究提出miRNA、lnc RNA等大量非编码RNA也可调控EMT[34-36]. 另有研究提出新发现: miR-150是Wnt/β-catenin通路的效应分子, 可能通过靶向抑制CREB信号通路增强结直肠癌细胞的EMT[37]. 可见, EMT的发生是多因素、多环节复杂作用的结果.

我们感兴趣的是, Sánchez-Tilló等[38]研究发现ZEB1是结直肠癌细胞发生EMT的关键因素, 通过经典的Wnt/β-catenin信号通路提高肿瘤细胞的侵袭性和转移能力. 此外, 肿瘤的侵袭还需要肿瘤周围基质蛋白的重塑, 其中基质金属蛋白酶MMP家族(如MMP-3、MMP-9等)可降解、重塑细胞外基质, 为EMT的发生提供了微环境. 为进一步验证EMT的产生机制, 我们也检测了这些标志物蛋白(核蛋白β-catenin、ZEB-1、MMP-3、MMP-9)的表达, 令我们惊喜的是随着Cd的诱导时间的推移(0、12、24 h), 这些标志物蛋白的表达都有增加, 且有统计学意义.

本文的形态学和分子生物学实验结果提示: HCT-116细胞在慢性低剂量Cd暴露后, 可使肿瘤细胞的恶性生物学行为加强, 其机制可能与Cd诱导肿瘤细胞后引起ZEB1表达上调, 并通过经典的Wnt/β-catenin信号通路, 促发EMT有关. 由于我们的实验是肿瘤细胞体外诱

导的结果, 在接下来的实验中我们将利用裸鼠成瘤实验进行进一步的验证. Cd诱导肿瘤细胞发生EMT的分子机制值得我们继续深入研究.

本文试图寻找一些EMT相关的分子标志物(如E-cadherin、vimentin、ZEB1等), 去评估Cd暴露人群的肿瘤恶性进展的风险. 这些观点可能为结肠癌的临床防治提供新思路[39,40].

4 参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

2 Alemany-Ribes M, Semino CE. Bioengineering 3D environments for cancer models. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 79-80: 40-49 [PMID: 24996134 DOI: 10.1016/j.addr.2014.06.004]

3 Herceg Z, Vaissière T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome. *Epigenetics* 2011; 6: 804-819 [PMID: 21758002 DOI: 10.4161/epi.6.7.16262]

4 Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Wild CP. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1827-1839 [PMID: 22158127 DOI: 10.1093/jnci/djr483]

5 Zhitkovich A. Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1617-1629 [PMID: 21766833 DOI: 10.1021/tx200251t]

6 Somji S, Garrett SH, Toni C, Zhou XD, Zheng Y, Ajjimaporn A, Sens MA, Sens DA. Differences in the epigenetic regulation of MT-3 gene expression between parental and Cd+2 or As+3 transformed human urothelial cells. *Cancer Cell Int* 2011; 11: 2 [PMID: 21303554 DOI: 10.1186/1475-2867-11-2]

7 Sandquist EJ, Somji S, Dunlevy JR, Garrett SH, Zhou XD, Slusser-Nore A, Sens DA. Loss of N-Cadherin Expression in Tumor Transplants Produced From As+3- and Cd+2-Transformed Human Urothelial (UROtsa) Cell Lines. *PLoS One* 2016; 11: e0156310 [PMID: 27224422 DOI: 10.1371/journal.pone.0156310]

8 Kossowska B, Dudka I, Bugla-Płoskońska G, Szymańska-Chabowska A, Doroszkiewicz W, Gancarz R, Andrzejak R, Antonowicz-Juchniewicz J. Proteomic analysis of serum of workers occupationally exposed to arsenic, cadmium, and lead for biomarker research: a preliminary study. *Sci Total Environ* 2010; 408: 5317-5324 [PMID: 20805001 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.080]

9 Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, Rudisill C. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012 Sep. [PMID: 24049863]

10 Ye X, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 675-686 [PMID: 26437589 DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.012]

11 Kang Y, Massagué J. Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 2004; 118: 277-279 [PMID: 15294153 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.011]

12 Sun L, Fang J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition. *Cell Mol Life Sci* 2016 Jul 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27392607 DOI: 10.1007/s00018-016-2303-1]

13 De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 97-110 [PMID: 23344542 DOI: 10.1038/nrc3447]

14 Saika K, Sobue T. Cancer statistics in the world. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 2475-2480 [PMID: 24335357]

15 Chen C, Xun P, Nishijo M, He K. Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26: 437-444 [PMID: 26956937 DOI: 10.1038/jes.2016.6]

16 Eriksen KT, Halkjær J, Meliker JR, McElroy JA, Sørensen M, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. Dietary cadmium intake and risk of prostate cancer: a Danish prospective cohort study. *BMC Cancer* 2015; 15: 177 [PMID: 25884961 DOI: 10.1186/s12885-105-1153-9]

17 Feki-Tounsi M, Hamza-Chaffai A. Cadmium as a possible cause of bladder cancer: a review of accumulated evidence. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014; 21: 10561-10573 [PMID: 24894749 DOI: 10.1007/S11356-014-2970-0]

18 Pinzani M. Epithelial-mesenchymal transition in chronic liver disease: fibrogenesis or escape from death? *J Hepatol* 2011; 55: 459-465 [PMID: 21320559 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.001]

19 He C, Chen M, Liu J, Yuan Y. Host genetic factors respond to pathogenic step-specific virulence factors of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2014; 759: 14-26 [PMID: 24076409 DOI: 10.1016/j.mrrev.2013.09.002]

20 Huang HH, Huang JY, Lung CC, Wu CL, Ho CC, Sun YH, Ko PC, Su SY, Chen SC, Liaw YP. Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contamination in Taiwan: an ecological study. *BMC Public Health* 2013; 13: 330 [PMID: 23575356 DOI: 10.1186/1471-2458-13-330]

21 吴婧, 董欣敏, 郑燕芳, 张积仁. 镉致癌的分子机制研究进展. 生态毒理学报 2015; 10: 54-61

22 Hu Y, Cheng H, Tao S. The Challenges and Solutions for Cadmium-contaminated Rice in China: A Critical Review. *Environ Int* 2016; 92-93: 515-532 [PMID: 27179698 DOI: 10.1016/j.envint.2016.04.042]

23 Hossain MB, Vahter M, Concha G, Broberg K. Low-level environmental cadmium exposure is associated with DNA hypomethylation in Argentinean women. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 879-884 [PMID: 22382075 DOI: 10.1289/ehp.1104600]

24 Freitas M, Fernandes E. Zinc, cadmium and nickel increase the activation of NF-κB and the release of cytokines from THP-1 monocytic cells. *Metallomics* 2011; 3: 1238-1243 [PMID: 21842098 DOI: 10.1039/c1mt00050k]

同行评价

本文从细胞、蛋白水平对Cd与结肠癌细胞的恶性生物学行为进行了相关性研究, 并针对其可能机制进行探讨, 有利于揭示结肠癌发生发展的机制, 这对于肿瘤的防治具有重要意义. 研究有一定的深度和新颖性.

25 Humphries B, Wang Z, Yang C. The role of microRNAs in metal carcinogen-induced cell malignant transformation and tumorigenesis. *Food Chem Toxicol* 2016 Feb 20. *[Epub ahead of print]* [PMID: 26903202 DOI: 10.1016/j.fct.2016.02.012]

26 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127: 679-695 [PMID: 17110329 DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001]

27 Chockley PJ, Keshamouni VG. Immunological Consequences of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *J Immunol* 2016; 197: 691-698 [PMID: 27431984 DOI: 10.4049/jimmunol.1600458]

28 Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, Monteith GR. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35: 479-488 [PMID: 25042456 DOI: 10.1016/j.tips.2014.06.006]

29 Sun JL, Chen DL, Hu ZQ, Xu YZ, Fang HS, Wang XY, Kan L, Wang SY. Arsenite promotes intestinal tumor cell proliferation and invasion by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 1312-1319 [PMID: 25010681 DOI: 10.4161/cbt.29685]

30 Kim RK, Kaushik N, Suh Y, Yoo KC, Cui YH, Kim MJ, Lee HJ, Kim IG, Lee SJ. Radiation driven epithelial-mesenchymal transition is mediated by Notch signaling in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Jul 23. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27462787 DOI: 10.18632/oncotarget.10802]

31 Gu Y, Wang Q, Guo K, Qin W, Liao W, Wang S, Ding Y, Lin J. TUSC3 promotes colorectal cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through WNT/β-catenin and MAPK signalling. *J Pathol* 2016; 239: 60-71 [PMID: 27071482 DOI: 10.1002/path.4697]

32 陈晓敏, 郭俊明, 乐东海, 夏天, 李克强. 上皮-间质转化: 肿瘤转移的重要调控机制. 中国细胞生物学学报 2013; 35: 1367-1375

33 Robichaud N, del Rincon SV, Huor B, Alain T, Petruccelli LA, Hearnden J, Goncalves C, Grotegut S, Spruck CH, Furic L, Larsson O, Muller WJ, Miller WH, Sonenberg N. Phosphorylation of eIF4E promotes EMT and metastasis via translational control of SNAIL and MMP-3. *Oncogene* 2015; 34: 2032-2042 [PMID: 24909168 DOI: 10.1038/onc.2014.146]

34 Raza U, Saatci Ö, Uhlmann S, Ansari SA, Eyüpoğlu E, Yurdusev E, Mutlu M, Ersan PG, Altundağ MK, Zhang JD, Doğan HT, Güler G, Şahin Ö. The miR-644a/CTBP1/p53 axis suppresses drug resistance by simultaneous inhibition of cell survival and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *Oncotarget* 2016 Jul 8. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27409664 DOI: 10.18632/oncotarget.10489]

35 Kwak SY, Yoo JO, An HJ, Bae IH, Park MJ, Kim J, Han YH. miR-5003-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through Snail stabilization and direct targeting of E-cadherin. *J Mol Cell Biol* 2016 Jun 9. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27282406 DOI: 10.1093/jmcb/mjw026]

36 Li W, Kang Y. A new Lnc in metastasis: long noncoding RNA mediates the prometastatic functions of TGF-β. *Cancer Cell* 2014; 25: 557-559 [PMID: 24823634 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.04.014]

37 Guo YH, Wang LQ, Li B, Xu H, Yang JH, Zheng LS, Yu P, Zhou AD, Zhang Y, Xie SJ, Liang ZR, Zhang CM, Zhou H, Qu LH. Wnt/β-catenin pathway transactivates microRNA-150 that promotes EMT of colorectal cancer cells by suppressing CREB signaling. *Oncotarget* 2016 Jun 7. *[Epub ahead of print]* [PMID: 27285761 DOI: 10.18632/oncotarget.9893]

38 Sánchez-Tilló E, de Barrios O, Siles L, Amendola PG, Darling DS, Cuatrecasas M, Castells A, Postigo A. ZEB1 Promotes invasiveness of colorectal carcinoma cells through the opposing regulation of uPA and PAI-1. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1071-1082 [PMID: 23340304 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2675]

39 Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev* 2013; 27: 2192-2206 [PMID: 24142872 DOI: 10.1101/gad.225334.113]

40 Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; 27: 347-376 [PMID: 21740232 DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154036]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4193

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4193-4199
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

文献综述 REVIEW

肝再生研究的相关进展和现状

马 铎, 喻智勇

马铎, 喻智勇, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科 云南省昆明市 650021

马铎, 在读硕士, 主要从事肝胆疾病方面的研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81060041; 云南省科技厅-昆明医科大学联合基金资助项目, No. 2014FB073.

作者贡献分布: 本综述由马铎进行文献查阅与论文书写; 喻智勇对主要内容进行修改与审校.

通讯作者: 喻智勇, 副教授, 副主任医师, 650021, 云南省昆明市青年路176号, 昆明医科大学第四附属医院普通外科二科. rsyby@139.com

收稿日期: 2016-08-09
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-28

Current status of research on liver regeneration

Duo Ma, Zhi-Yong Yu

Duo Ma, Zhi-Yong Yu, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060041; Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint Fund, No. 2014FB073.

Correspondence to: Zhi-Yong Yu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Second Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 176 Qingnian Road, Kunming 650021, Yunnan Province, China. rsyby@139.com

Received: 2016-08-09
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

The liver has a strong regenerative potential, and liver regeneration shows different ways according to the degree of liver injury. The current research on liver regeneration has achieved some promising results, and the cellular and molecular mechanism of liver regeneration has been deeply studied. Recently, the role of biomechanical factors in liver regeneration is gradually attracting attention. In addition to the proliferation of liver cells, liver regeneration also involves the proliferation and differentiation of hepatic stem cells. However, the exact mechanism of liver regeneration is not fully clear. This review will summarize the relevant studies on liver regeneration to discuss the current research status of liver regeneration, with regard to the liver regeneration model, cellular and molecular mechanism of liver regeneration, the effects of mechanical factors on regeneration, and the role of stem cells in liver regeneration. A better understanding of liver regeneration will provide a new avenue for the clinical diagnosis and treatment of liver related diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver regeneration; Partial hepatectomy; Cellular and molecular biology; Stem cells; Biomechanical phenomenon

Ma D, Yu ZY. Current status of research on liver regeneration. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4193-4199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm DOI: http://dx.doi.

■背景资料
肝脏是人体重要的器官, 当肝脏受到损伤时, 表现出强大的再生能力. 根据损伤的程度和原因不同, 呈现不同的再生方式. 对肝再生机制的研究一直都是比较热门的话题, 但是确切的机制尚未完全清楚.

■同行评议者
杨长青, 教授, 主任医师, 博士生导师, 同济大学附属同济医院大内科; 张达矜, 副研究员, 海军总医院基础医学中心

研发前沿
肝再生机制研究中, 分子调控机制的研究已经相对深入; 最近血流动力学因素对肝再生的影响逐渐受到重视, 非肝源性肝细胞也被用于临床研究和治疗. 但是, 肝再生过程由多种细胞和生化因素共同作用, 目前对肝再生机制的认识仍未完全清楚, 还需要进一步研究.

org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193

摘要
肝脏具有强大的再生潜能, 根据肝脏损伤的程度不同, 肝脏表现出不同的再生方式. 目前对肝再生的研究取得了一定的成果, 对于肝再生的细胞分子生物学机制的研究已经比较深入. 最近生物力学因素在肝再生中的作用逐渐受到人们的重视. 肝再生过程除了肝细胞本身的增殖外, 还涉及到肝脏干细胞的增殖和分化. 但是确切的肝再生机制还未完全清楚. 这篇综述将从肝再生的模式、肝再生的细胞分子生物学机制、力学因素对再生的影响以及干细胞在肝再生中的作用这4个方面对肝再生的相关研究进行总结回顾, 了解肝再生的相关研究进展, 对肝再生认识的不断深入, 也为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝再生; 部分肝切除术; 细胞分子生物学; 干细胞; 生物力学

核心提要: 本文从肝再生的分子调控、肝干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等方面介绍肝再生的研究现状. 对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生机制, 为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据, 具有重要的意义.

马铎, 喻智勇. 肝再生研究的相关进展和现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4193-4199 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4193.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4193

0 引言
肝脏是人体内重要的实质器官, 担负着复杂的生理功能, 如分泌胆汁、代谢功能、凝血功能、解毒作用、吞噬和免疫作用等[1]. 当受到病毒、药物、外伤等损害时, 肝脏表现出强大的再生能力. 肝再生一直都是比较热门的研究课题, 到目前为止对于肝再生的研究已经取得了一些成果, 但是肝再生的确切机制仍未完全清楚. 本文通过对肝再生机制不同方面的研究成果进行总结回顾, 了解肝再生的最新研究进展. 这对于我们认识和诊断相关肝脏疾病有非常重要的意义, 也为临床工作的开展提供新的思路.

1 肝再生模式
根据损伤程度的不同, 肝脏有不同的再生机制. 有两种肝再生模式目前已经明确[2-4]: 一种是通过肝细胞自身增殖、代偿性增生维持肝脏自身平衡; 另一种是通过肝脏干细胞增殖、分化为成熟肝细胞和胆管上皮细胞来修复损伤肝脏.

1.1 通过肝细胞增殖的肝再生 正常情况下, 成熟肝细胞的平均寿命为200-300 d[4,5], 肝细胞更新和肝再生表现不明显. 当肝脏受损伤时, 肝脏表现出明显的再生能力. 通过肝细胞自身代偿性增生的典型模型是部分肝切除术(partial hepatectomy, PHx)模型. 在1931年, Higgins首先建立了经典的大鼠2/3肝切除模型[2,6], 描述了包括左叶和右叶在内的70%肝切除的大鼠在大约3 d时间内恢复到原有的肝重. 在这个肝再生模型中, 剩余肝脏和其他的肝细胞没有损伤, 通常认为再生过程是由剩余细胞通过简单增殖完成, 不同细胞表现出不同的增殖动力学[2]. PHx后, 肝细胞首先进入细胞周期, 并且在大鼠中肝细胞DNA增殖高峰大约在20-24 h, 其他类型细胞增殖稍延迟, 例如肝内胆管的再生是通过剩余胆管上皮细胞产生, 他们的DNA合成高峰大约在40-48 h[2,7]. Matsuo等[8]也证实, 在PHx后的小鼠中, 即使手术切除是在不同的时间进行, 由G_2期转变为有丝分裂的过程发生在1 d内相同的时间, 然而无论白天、晚上进行, DNA的合成在手术干预后约36 h达到峰值[6].

增殖和肥大的肝细胞有助于肝再生. 在70%肝切除术后, 肝细胞最初的反应是细胞体积增大, 随后进入细胞周期. 只有大约一半的细胞完成分裂来增加细胞数量; 而在30%肝切除术后, 肝细胞体积增加, 但不进入细胞周期, 增生的肝细胞足以恢复肝体积[9]. 因此, 肝细胞增生是PHx后主要的代偿方式, 并且依据缺失肝体积的大小决定是否进入细胞周期[2]. 肝细胞体积增加是短暂的, 峰值大约在术后24 h, 之后逐渐下降, 肝细胞增生未能在大鼠肝切除术后5 d[10]或28 d[11]观察到. 尽管肝切除术后3 d肝脏质量恢复, 但是此时的肝脏组织结构与正常肝脏有很大区别, 表现为约12-15个无窦状隙且胞外基质很少的肝细胞群, 然后星状细胞开

始迁移进入细胞群, 新的窦状脉管系统开始形成, 直到手术后7-10 d, 肝脏的正常组织结构才能重新建立[4].

1.2 通过干细胞增殖、分化的肝再生 当肝脏受损比较严重或慢性肝损伤时, 肝细胞增殖受抑制, 肝再生通过干细胞激活、增殖、分化来完成. 在病理条件下, 比如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病以及非酒精性脂肪肝, 具有多向分化潜能的不成熟的上皮细胞出现并扩增, 这种现象从组织学改变的观点被称为胆管反应[5,12]. 这些细胞扩增的程度和胆管反应的水平与肝脏疾病的严重程度相一致[13].

卵圆细胞在1956年首先被Farber[14]在大鼠2-乙酰氨基芴(2-acetylaminofluo- rene, 2-AAF)/PHx致癌模型中所描述, 是最先被观察到的肝脏干细胞, 该模型中肝细胞增殖被2-AAF抑制. 卵圆细胞以他们的细胞核形态命名, 是小的干细胞, 细胞核与细胞基质的比例高, 有研究[15,16]已经证明卵圆细胞具有双向分化的潜能, 可分化为肝细胞和胆管上皮细胞. 然而由于大鼠卵圆细胞缺少特异性的标志物妨碍这种理论的进一步证实. 但是这个模型不适合在小鼠中诱导卵圆细胞. 小鼠中最常使用诱导卵圆细胞模型是3,5-二乙酰-1,4-二乙氧基-三甲基吡啶(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihidor-collidine, DDC)诱导损伤模型[17]或胆碱酯酶缺乏、乙硫氨基酪酸充足(choline-deficient, ethionine-supplemented, CDE)诱导损伤模型[18]. 小鼠模型病理学变化与2-AAF/PHx大鼠模型不同. DDC模型损伤机制主要作用于胆管间隙, 可作为硬化性胆管炎和胆汁性纤维化的模型[19]. 而CDE模型诱导脂肪肝, 有时也作为非酒精性脂肪肝的诱导模型. 在大鼠和小鼠诱导肝干细胞模型中, 两者使用“卵圆细胞”一词的含义不完全相同. 因此有文献建议用“肝祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)”一词来描述肝脏中观察到的不同损伤诱导模型产生的干/祖细胞系[20].

2 肝再生的细胞分子机制

2.1 肝再生起始阶段 肝再生由先天的免疫系统和生长因子释放启动, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核因子-κB及白介素-6(interleukin-6, IL-6)是重要的调控者[21,22]. 在大鼠PHx后动物模型中增加抗TNF抗体可抑制IL-6的产生和DNA的复制[23]. 许多有缺陷的小鼠研究[24]表明IL-6对正常肝脏再生是必需的, 但是IL-6不是肝脏再生起始阶段唯一的细胞因子, 因为IL-6缺失只是延迟肝再生的过程. IL-6在肝再生过程中起多种作用, 包括急性反应阶段的作用, 保护肝脏以及诱导有丝分裂发生[25]. 自身免疫系统在细胞因子级联效应起始阶段起作用, 脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、补体(C3a、C5a)都是组成自身免疫系统的成分, 与Kupffer细胞上相应的受体结合诱发肝再生[6]. LPS在启动IL-6激活中起作用, C3a、C5a通过增加IL-6和TNF的释放, 抑制上皮来源增殖细胞的凋亡调节肝再生[21].

2.2 肝再生过程 上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体配体家族和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是肝再生过程中重要的生长因子[21,26]. HGF由肝细胞产生, 通过旁分泌和内分泌的方式作用于肝细胞, 是肝再生过程必需的. 辅助细胞有丝分裂原包括TNF、IL-6、去甲肾上腺素、补体和配体、血管内皮生长因子、胰岛素、胆汁酸、5-羟色胺、补体、瘦素、雌激素、纤维原细胞生长因子1和2等[27]. 这些有丝分裂原缺失的动物模型中肝再生过程将延迟, 但未完全终止. 生长因子和细胞因子调节通路存在相互交联. IL-6、HGF、EGF受体配体被证实促进蛋白激酶1和2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)的表达, ERK1/2激活导致体内、体外DNA复制和增殖[6,28].

新陈代谢过程对肝再生也有一定的影响, 氨基酸调控肝细胞增殖通过调节细胞周期素D1表达[29]. 在大鼠研究中表明给予氨基酸可引起肝细胞复制, 而限制蛋白质可阻碍再生过程[6]. mRNAs代表一类相关新的基因表达调控[30,31], Song等[32]的研究表明在肝细胞再生过程中mRNAs在调节肝细胞增殖中起重要作用.

2.3 肝再生终止阶段 肝再生终止的机制目前尚不清楚. 有文献提到终止过程涉及转化因子-β、细胞因子和生长刺激通路反馈抑制[21,33]. 肝再生终止理论目前主要是肝部分切除术后细胞外基质的恢复, 当细胞外基质恢复后, 他限制HGF, 阻止其激活并使肝实质细胞恢复静止状态[33].

任何肝再生过程都与炎症反应和免疫系统激活息息相关, 微环境中细胞与细胞相互作用可能对肝再生起重要作用[4,34], 这些作用都

相关报道

目前对于肝再生的研究文献较多, 多数文献对肝再生过程不同阶段涉及的细胞因子进行了详细的论述. 最近血流力学因素在部分肝切除术后肝再生中的作用逐渐受到人们的重视, 并进行了实验和临床的相关研究; 对肝脏干细胞认识及其来源也出现了新的观点和争议. 这些都值得大家进一步深入研究.

创新盘点

本文主要对肝再生的不同模式进行了详细描述, 同时还包括再生过程中涉及到的细胞分子调控、血流力学因素对肝再生影响以及对肝干细胞认识的最新进展等相关内容, 为临床上肝脏相关疾病的诊治提供新的思路.

有待于在将来的研究中进一步阐明.

3 干细胞对肝再生的影响

肝脏干细胞应该具有2个基本特性, 即具有自我更新的能力以及分化为肝细胞或者胆管上皮细胞的能力; LPCs为相对分化的肝前体细胞[4]. 在胚胎发育阶段, 肝母细胞出现在前肠内胚层并产生肝细胞和胆管上皮细胞, 由于他们具有双向分化的潜能, 肝母细胞被认为是胚胎干细胞[35]. 目前来说肝脏干细胞的来源和部位尚未完全清楚, 有多种肝脏干细胞已经被认识. 肝细胞和胆管上皮细胞在肝组织中不对称的排列形成拓扑链接, 这种结构被称为Hering管. 根据对大鼠卵圆细胞组织学分析, 现普遍认为Hering管是LPCs起源[5,36].

成人血细胞极少具有增殖能力, 与造血系统不同的是肝细胞自身具有强大的再生能力. 有研究[37]发现大的、双核肝细胞约占70%肝细胞介导大部分肝再生; 融合来源的肝细胞(至少是四倍体)移植后可以连续细胞分裂30次不丧失功能. 一些研究[38]表明肝细胞具有双向分化的潜能, 在体内和体外移植实验表明肝细胞能够分化为胆管上皮细胞. 所有的肝再生反应, 包括卵圆细胞反应都依赖于肝细胞, 这些结果似乎否认成人肝脏中干细胞的存在[16,39].

然而也有数据[16]表明非肝源性的细胞在肝再生中起作用, 并具有肝细胞样细胞分化能力, 例如胚胎干细胞、卵圆细胞、胰腺LPCs、间充质干细胞和骨髓来源的造血干细胞等. 在胚胎发育过程中, 胚芽含有肝母细胞, 这些细胞表达AFP、肝细胞(白蛋白)和胆管细胞(CK19)的标志物, 能够代表胚胎肝脏干细胞, 具有分化为肝细胞和胆管细胞的能力[40,41].

细胞培养实验已经证实卵圆细胞可分化为成熟的肝细胞和胆管上皮细胞. 从大鼠肝脏增殖诱导的卵圆细胞移植后可分化为成熟的肝细胞[16]. 在胚胎形成中, 前体细胞主要是从共同的前场内胚层发育而来, 包括胆管、腺泡细胞和内分泌细胞α、β和δ细胞[16,20]. 肝细胞和胆管上皮细胞也被认为起源于前肠内胚层相同的区域[42]. 在胚胎发育中, 肝脏和胰腺的这种紧密联系增加了这种可能性, 即共同的胰腺LPCs可能存在于成人肝脏和胰腺中, 但是还需要进一步的研究证实这种理论的准确性[16]. 最近研究证实间充质干细胞可促进肝脏损伤时的修复. 通过移植从人类脐带、脂肪组织、骨髓分离出的间充质干细胞可以提高急性肝损伤时啮齿类动物的肝功能[43-45]. 注射间充质干细胞分化而来的肝细胞样细胞也可以提高急性损伤时的肝功能[43,46]. 间充质干细胞对肝再生的作用可以用以下两种主要机制来解释[16,45,46]: (1)间充质肝细胞可以产生一些细胞起正常肝细胞的作用; (2)间充质干细胞可分泌一些可溶性的因子间接促进急性损伤时的肝脏修复. 成人骨髓提供一个微环境维持干细胞或祖细胞向不同方向分化的潜能, 包括造血干细胞和间充质干细胞. 在啮齿动物中, 移植骨髓到基因不同的大鼠中能够产生骨髓来源的卵圆细胞亚群[47]. 在人类相关研究中也发现性别不同的骨髓移植可以出现捐赠者来源的肝脏上皮细胞[48,49]. 但是在正常情况下, 骨髓来源的肝细胞对肝脏的作用极小[50].

4 血流动力学对肝再生的影响

随着研究的不断深入, 肝血流力学变化对肝再生的影响逐渐受到人们的重视. 小肝综合征导致肝移植后肝脏无法再生, 其临床特点是延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 这些表现在部分肝切除移植后3-5 d出现, 因为小部分肝移植物无功能, 不能满足新陈代谢的需要[51,52]. 其主要原因为肝实质细胞体积不足、门静脉过度灌注、肝动脉灌注不足和静脉病理学改变的综合因素[53]. 最近外科手术包括脾动脉结扎、脾切除、门腔分流术和门静脉栓塞术已经被应用于临床和实验研究中, 用来描述过度门静脉血流变化对肝再生的影响[54-56].

“肝细胞流动学说”[5,57]认为肝细胞首先在门静脉周围产生, 并且沿着肝索向周围区域不断补充肝细胞, 这种现象可能与门静脉压力有关. 有研究已经证实门静脉压力变化与肝再生的程度有一定的关系[55,56,58], 并且在一定压力范围内, 随着肝血流力学增加, 肝再生程度增加[59,60]. 但是其具体的作用机制尚不清楚, 还需要进一步的研究.

5 结论

肝脏是人体重要的器官, 在正常生命维持中起重要作用. 当肝脏受损时, 肝脏表现出强大的再生能力, 根据损伤类型和程度的不同, 肝脏

表现出不同的再生模式. 肝再生过程受多种因素的影响和调控. 对于晚期肝病患者肝移植是唯一有效的治疗手段, 然而由于供体肝脏的缺乏, 大部分晚期肝病患者等不到合适的供体. 近年来, 体外诱导肝干细胞移植已经被认为是替代全肝移植来治疗一些肝病的重要策略. 随着对肝再生机制认识的加深, 将为我们在肝脏相关疾病的诊治方面提供新的思路. 但是目前来说肝再生的机制尚未完全清楚, 还需要进一步深入研究.

6 参考文献

1 陈孝平, 汪建平. 外科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 425-427

2 Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology* 2014; 59: 1617-1626 [PMID: 24115180 DOI: 10.1002/hep.26753]

3 Itoh T. Stem/progenitor cells in liver regeneration. *Hepatology* 2016; 64: 663-668 [PMID: 27227904 DOI: 10.1002/hep.28661]

4 田志刚. 肝脏疾病的前沿研究. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 90-126

5 冯仁鑫, 邓星, 张新, 谢渭芬. 肝再生研究进展. 胃肠病学 2015; 20: 169-173

6 Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Transl Res* 2014; 163: 352-362 [PMID: 24495569 DOI: 10.1016/j.trsl.2014.01.005]

7 Polimeno L, Azzarone A, Zeng QH, Panella C, Subbotin V, Carr B, Bouzahzah B, Francavilla A, Starzl TE. Cell proliferation and oncogene expression after bile duct ligation in the rat: evidence of a specific growth effect on bile duct cells. *Hepatology* 1995; 21: 1070-1078 [PMID: 7705781]

8 Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 2003; 302: 255-259 [PMID: 12934012 DOI: 10.1126/science.1086271]

9 Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol* 2012; 22: 1166-1175 [PMID: 22658593 DOI: 10.1016/j.cub.2012.05.016]

10 Nagy P, Teramoto T, Factor VM, Sanchez A, Schnur J, Paku S, Thorgeirsson SS. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 339-345 [PMID: 11172335 DOI: 10.1053/jhep.2001.21326]

11 Papp V, Dezsö K, Lászlo V, Nagy P, Paku S. Architectural changes during regenerative and ontogenic liver growth in the rat. *Liver Transpl* 2009; 15: 177-183 [PMID: 19177433 DOI: 10.1002/lt.21665]

12 Turányi E, Dezsö K, Csomor J, Schaff Z, Paku S, Nagy P. Immunohistochemical classification of ductular reactions in human liver. *Histopathology* 2010; 57: 607-614 [PMID: 20875072 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03668.x]

13 Lowes KN, Brennan BA, Yeoh GC, Olynyk JK. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity. *Am J Pathol* 1999; 154: 537-541 [PMID: 10027411 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65299-6]

14 Farber E. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylamino-fluorene, and 3′-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res* 1956; 16: 142-148 [PMID: 13293655]

15 李宗帅, 王磊, 张海蓉. 肝卵圆细胞在肝脏疾病中的研究现状. 世界华人消化杂志 2015; 23: 3867-3873

16 Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology* 2009; 137: 466-481 [PMID: 19470389 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.044]

17 Preisegger KH, Factor VM, Fuchsbichler A, Stumptner C, Denk H, Thorgeirsson SS. Atypical ductular proliferation and its inhibition by transforming growth factor beta1 in the 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine mouse model for chronic alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1999; 79: 103-109 [PMID: 10068199]

18 Akhurst B, Croager EJ, Farley-Roche CA, Ong JK, Dumble ML, Knight B, Yeoh GC. A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver. *Hepatology* 2001; 34: 519-522 [PMID: 11526537 DOI: 10.1053/jhep.2001.]

19 Fickert P, Stöger U, Fuchsbichler A, Moustafa T, Marschall HU, Weiglein AH, Tsybrovskyy O, Jaeschke H, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. A new xenobiotic-induced mouse model of sclerosing cholangitis and biliary fibrosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 525-536 [PMID: 17600122 DOI: 10.2353/ajpath.2007.061133]

20 Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2014; 14: 561-574 [PMID: 24792114 DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.010]

21 解景东, 杨宝山. 肝再生机制研究现况. 肝脏 2014; 19: 979-982

22 吴雄伟, 郑永霞, 蔺红梅, 陈宇婷, 黄兴望, 黄珍婷, 徐琴, 林敏, 肖燕萍. 肝再生机制的研究进展. 四川生理科学杂志 2016; 38: 100-103

23 Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby GJ, Diehl AM. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992; 263: G579-G585 [PMID: 1415718]

24 Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996; 274: 1379-1383 [PMID: 8910279]

25 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 836-847 [PMID: 15459664 DOI: 10.1038/nrm1489]

26 Arai M, Yokosuka O, Chiba T, Imazeki F, Kato M, Hashida J, Ueda Y, Sugano S, Hashimoto K, Saisho H, Takiguchi M, Seki N. Gene expression profiling reveals the mechanism and pathophysiology of mouse liver regeneration. *J Biol Chem* 2003; 278: 29813-29818 [PMID: 12782638 DOI: 10.1074/jbc.M21264]

27 Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol* 2010; 176: 2-13 [PMID:

应用要点

对肝再生机制的探索有助于阐明肝脏疾病的发生发展机制, 例如肝癌、肝切除术后肝再生、重度肝损伤患者的肝脏修复等, 这为肝脏疾病的内外科治疗提供理论依据.

名词解释

胆管反应: 肝细胞增殖能力明显受限和/或肝细胞需求明显增加时, 具有多向分化潜能的不成熟上皮细胞出现并扩增, 可向肝细胞分化, 这种现象被成为胆管反应;

肝细胞流动假说: 在正常肝脏更新过程中, 新产生的肝细胞在门静脉周围产生, 并沿着肝索逐渐向中央静脉区迁移并不断成熟来补充肝细胞;

小肝综合征: 指活体肝移植后或扩大肝叶切除后出现的临床综合征, 表现为术后肝脏功能障碍、延迟性胆汁淤积、难治性腹水、凝血功能障碍和肝性脑病, 或是在活体肝移植前提下, 活体供肝的肝脏体积没有到达肝脏需求的比例要求, 从而导致活体肝移植后出现的临床综合征.

20019184 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090675]

28 Chen XG, Xu CS, Liu YM. Involvement of ERK1/2 signaling in proliferation of eight liver cell types during hepatic regeneration in rats. *Genet Mol Res* 2013; 12: 665-677 [PMID: 23546948 DOI: 10.4238/2013.March.11.14]

29 Nelsen CJ, Rickheim DG, Timchenko NA, Stanley MW, Albrecht JH. Transient expression of cyclin D1 is sufficient to promote hepatocyte replication and liver growth in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 8564-8568 [PMID: 11731443]

30 Geng X, Chang C, Zang X, Sun J, Li P, Guo J, Xu C. Integrative proteomic and microRNA analysis of the priming phase during rat liver regeneration. *Gene* 2016; 575: 224-232 [PMID: 26341052 DOI: 10.1016/j.gene.2015.08.066]

31 Chen X, Zhao Y, Wang F, Bei Y, Xiao J, Yang C. MicroRNAs in Liver Regeneration. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37: 615-628 [PMID: 26344368 DOI: 10.1159/000430381]

32 Song G, Sharma AD, Roll GR, Ng R, Lee AY, Blelloch RH, Frandsen NM, Willenbring H. MicroRNAs control hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology* 2010; 51: 1735-1743 [PMID: 20432256 DOI: 10.1002/hep.23547]

33 陆克, 薛斌. 肝再生终止阶段的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 837-845

34 Sadri AR, Jeschke MG, Amini-Nik S. Advances in Liver Regeneration: Revisiting Hepatic Stem/Progenitor Cells and Their Origin. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 7920897 [PMID: 26798363 DOI: 10.1155/2016/7920897]

35 邢谦哲, 杜智. 胚胎干细胞/诱导多能干细胞向肝细胞诱导分化的研究进展. 医学综述 2016; 22: 1682-1686

36 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001; 158: 1313-1323 [PMID: 11290549 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64082-5]

37 Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422: 897-901 [PMID: 12665832 DOI: 10.1038/nature01531]

38 Limaye PB, Bowen WC, Orr AV, Luo J, Tseng GC, Michalopoulos GK. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium. *Hepatology* 2008; 47: 1702-1713 [PMID: 18398918 DOI: 10.1002/hep.22221]

39 Grompe M. Liver stem cells, where art thou? *Cell Stem Cell* 2014; 15: 257-258 [PMID: 25192457 DOI: 10.1016/j.stem.2014.08.004]

40 周阳, 陈嘉勇. 肝干细胞的研究进展. 世界华人消化志 2015; 23: 64-70

41 Oertel M, Menthena A, Chen YQ, Teisner B, Jensen CH, Shafritz DA. Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver. *Gastroenterology* 2008; 134: 823-832 [PMID: 18262526 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.007]

42 Kamiya A, Inagaki Y. Stem and progenitor cell systems in liver development and regeneration. *Hepatol Res* 2015; 45: 29-37 [PMID: 24773763 DOI: 10.1111/hepr.12349]

43 Fikry H, Gawad SA, Baher W. Therapeutic Potential of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Experimental Liver Injury Induced by Schistosoma mansoni: A Histological Study. *Int J Stem Cells* 2016; 9: 96-106 [PMID: 27426091 DOI: 10.15283/ijsc.2016.9.1.96]

44 Saidi R, Rajeshkumar R, Shariftabrizi A, Zimmerman A, Walter O. Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Liver Regeneration. *J Invest Surg* 2015; 28: 303-308 [PMID: 26204360 DOI: 10.3109/08941939.2015.1006379]

45 张志恒, 李俊生, 施晓雷. 间充质干细胞治疗急性肝功能衰竭的机制及进展. 中国肝脏病杂志(电子版) 2016; 8: 9-13

46 张亚东, 史光军. 脂肪间充质干细胞对肝衰竭治疗作用机制的研究进展. 山东医药 2016; 56: 102-104

47 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999; 284: 1168-1170 [PMID: 10325227]

48 Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000; 406: 257 [PMID: 10917519 DOI: 10.1038/35018642]

49 Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, Krause DS. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32: 11-16 [PMID: 10869283 DOI: 10.1053/jhep.2000.9124]

50 Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, Weissman IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 2002; 297: 2256-2259 [PMID: 12215650 DOI: 10.1126/science.1074807]

51 Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 150-155 [PMID: 15758596]

52 Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, Ledochowski S, Vial JP, Duperret S, Vogt C, Demian H, Golse N, Mezoughi S, Ducerf C, Mabrut JY. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation: is it reliable? *HPB* (Oxford) 2015; 17: 881-888 [PMID: 26227804 DOI: 10.1111/hpb.12434]

53 Gruttadauria S, Pagano D, Luca A, Gridelli B. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5011-5015 [PMID: 20976835]

54 Yagi S, Uemoto S. Small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 570-576 [PMID: 23232627]

55 Hohmann N, Weiwei W, Dahmen U, Dirsch O, Deutsch A, Voss-Böhme A. How does a single cell know when the liver has reached its correct size? *PLoS One* 2014; 9: e93207 [PMID: 24690888 DOI: 10.1371/journal.pone.0093207]

56 Tranchart H, Koffi GM, Gaillard M, Lainas P, Poüs C, Gonin P, Nguyen TH, Dubart-Kupperschmitt A, Dagher I. Liver regeneration

following repeated reversible portal vein embolization in an experimental model. *Br J Surg* 2016; 103: 1209-1219 [PMID: 27256140 DOI: 10.1002/bjs.10153]
57 Fellous TG, Islam S, Tadrous PJ, Elia G, Kocher HM, Bhattacharya S, Mears L, Turnbull DM, Taylor RW, Greaves LC, Chinnery PF, Taylor G, McDonald SA, Wright NA, Alison MR. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver. *Hepatology* 2009; 49: 1655-1663 [PMID: 19309719 DOI: 10.1002/hep.22791]
58 李翠翠, 叶啟发. 血流动力学改变与肝脏重塑. 武汉大学学报(医学版) 2016; 37: 651-654, 658
59 马心逸, 喻智勇, 马铎, 刘巧云, 邓奚, 高则海, 支春平, 蔡强. 大鼠部分肝切除术后门静脉压力变化可激活黏着斑激酶促进肝再生. 中华肝胆外科杂志 2015; 21: 840-843
60 杨蕗璐, 马琳, 王红, 陈克霏, 卢强, 凌文武, 罗燕. 大鼠70%肝切除后门静脉血流动力学变化及其与肝再生关系初探. 四川大学学报(医学版) 2016; 47: 326-330

同行评价

本文从肝再生中的分子调控、肝脏干细胞与非肝源性细胞的作用、血流动力学的影响等角度较全面地介绍了肝再生研究现状, 有一定的可读性.

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4200

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4200-4204
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

研究快报 RAPID COMMUNICATION

枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长

王喜莹, 陈香宇

背景资料
最近几年, 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的发病率逐渐上升, 一部分患者合并小肠细菌过度生长, 通过治疗小肠细菌过度生长可以有效地改善肠易激患者的临床症状, 提高生活质量.

王喜莹, 陈香宇, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

王喜莹, 在读硕士, 主要从事消化内科相关疾病的临床研究.

作者贡献分布: 本课题由王喜莹与陈香宇设计; 研究过程、统计分析及论文写作由王喜莹完成; 陈香宇审阅.

通讯作者: 陈香宇, 副教授, 副主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院消化内科.
chxybo@hotmail.com
电话: 0371-66862082

收稿日期: 2016-07-22
修回日期: 2016-08-15
接受日期: 2016-08-29
在线出版日期: 2016-10-28

Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen

Xi-Ying Wang, Xiang-Yu Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiang-Yu Chen, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. chxybo@hotmail.com

Received: 2016-07-22
Revised: 2016-08-15
Accepted: 2016-08-29
Published online: 2016-10-28

同行评议者
王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

Abstract

AIM

To evaluate the efficacy of live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with diarrhea-type irritable bowel syndrome (IBS).

METHODS

From April 2015 to April 2016, 84 IBS patients with SIBO treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University were included. The patients were randomly divided into either a treatment group (n = 41) or a control group (n = 43). The treatment group received live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules combined with rifaximin for 14 d, while the control group received rifaximin alone. After treatment, the curative effect was compared between the two groups.

RESULTS

The rate of conversion from positive to negative SIBO was significantly higher in the treatment group than in the control group (85.37% *vs* 60.47%, $P < 0.05$). There was also a statistically significant difference in the treatment efficiency between the treatment group and control group (92.69% *vs* 62.76%, $P < 0.01$).

CONCLUSION

The efficacy of rifaximin combined with live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* granules is significant in IBS patients with SIBO.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Irritable bowel syndrome; Small intestinal bacterial overgrowth; Rifaximin; Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules

Wang XY, Chen XY. Live combined Bacillus subtilis and Enterococcus faecium granules combined with rifaximin for treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4200-4204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4200

摘要

目的

探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)的腹泻型肠易激综合征患者的效果.

方法

选择2015-04/2016-04在郑州大学第一附属医院消化内科就诊的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 随机分为治疗组41例, 对照组43例, 治疗组给予利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗, 对照组给予利福昔明治疗, 疗程为14 d, 治疗结束后比较两组疗效.

结果

治疗组与对照组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较(85.37% *vs* 60.47%), 差异有统计学意义(P<0.05); 两组临床症状治疗有效率比较(92.69% *vs* 62.76%), 差异有统计学意义(P<0.01).

结论

枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴SIBO的腹泻型肠易激患者的效果明显.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 腹泻型肠易激综合征; 小肠细菌过生长; 利福昔明; 枯草杆菌二联活菌颗粒

核心提要: 枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过生长的腹泻型肠易激患者的效果明显.

王喜莹, 陈香宇. 枯草杆菌二联活菌联合利福昔明治疗小肠细菌过生长. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4200-4204 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4200.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4200

0 引言

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变[1]. 大量研究资料显示, IBS患者存在肠道微生态失衡. 在正常情况下, 由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大, 肠道蠕动快, 胃、十二指肠、空肠细菌的种类及数量极少, 细菌浓度<10^3/mL, 主要为革兰氏阳性需氧菌, 如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌, 而回肠末端由于肠液流量少, 蠕动减慢, 细菌数逐渐增加到10^5/mL-10^8/mL, 主要为乳酸杆菌、大肠杆菌、类杆菌和梭状芽孢杆菌等为主[2]. 小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是指近端空肠液中的细菌浓度>10^5 CFU/mL[3], 既往研究[4]发现IBS患者存在明显的小肠细菌过度生长. 国外的Meta分析发现氢呼气试验检测提示IBS患者小肠细菌过度生长的发生率高且IBS患者氢呼气试验异常发生率是正常人的4.46倍[5]. 而大量研究[6]表明, 利福昔明可以改善非便秘型IBS患者总体症状, 疗效显著优于安慰剂和新霉素等其他肠道不吸收的抗生素, 安全性与安慰剂组无差异. 这可能与利福昔明参与调节肠道细菌有关. 但也有研究指出, 其临床治疗有效率仅达到34%, 部分患者需要进行2次甚至多次治疗, 并且反复性应用利福昔明可能导致难辨梭菌结肠炎、相关性腹泻、溶血性尿毒症综合征以及过敏反应等不良反应[7], 在《中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海)》中强调了肠道菌群失调与益生菌的应用在IBS中的作用, 本次研究主要对郑州大学第一附属医院84例伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者进行研究, 结果如下.

1 材料和方法

1.1 材料 乳果糖氢气呼气试验: 美国Quintron公司生产的氢呼气检测仪; 利福昔明(昔服申, 意大利ALFA WASSERMANNS.p.A. 国药准字H20120381)0.2 g; 枯草杆菌二联活菌颗粒(美常安, 北京韩美药品有限公司, 国药准字

研发前沿

益生菌联合抗生素应用于治疗小肠细菌过生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)越来越引起临床医师的关注, 但对于病情反复的患者是否应该调整方案, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究.

相关报道

Moraru等发现应用抗生素可以改善肠易激患者的临床症状.

创新盘点
本文发现枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激患者的临床效果用于单药应用的患者.

表 1 两组患者一般情况 n(%)

	对照组	治疗组	P值
年龄(岁)	40.72 ± 9.915	37.80 ± 9.469	
性别			0.467
男	18(41.86)	14(34.15)	
女	25(58.14)	27(65.85)	

YBS00342003)250 mg.

1.2 方法 选取郑州大学第一附属医院消化内科2015-04/2016-04收治的84例伴SIBO的腹泻型肠易激综合征患者作为研究对象, 其中男32例, 女52例, 年龄18-59岁, 平均年龄为39.30岁±9.837岁, 性别间差异无统计学意义(P>0.05). 纳入标准: (1)符合RomeIII标准的初治型腹泻型IBS患者; (2)SIBO阳性; (3)无器质性疾病, 实验室检查和其他检查无异常发现, 如炎症因子、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、肿瘤标志物、腹部彩超及消化内镜等. 排除标准: (1)伴有消化系统的器质性疾病, 和/或合并甲状腺疾病、肝病、糖尿病、假性肠梗阻等影响胃肠道动力的疾病; (2)腹部外科手术史或外伤史; (3)近4 wk内使用过精神疾病相关药物、抗生素、促胃动力药物、清洁灌肠、消化系统造影等检查; (4)对利福霉素类药物过敏; (5)妊娠或哺乳期妇女; (6)依从性差, 不能配合治疗者. 随机将受试者分为治疗组41例, 平均年龄为37.80岁±9.469岁, 对照组43例, 平均年龄为40.72岁±9.915岁进行研究, 两组年龄无统计学差异. 本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有入选者均签署知情同意书(表1).

对照组单独应用利福昔, 0.2 g/次, 4次/d. 治疗组应用利福昔明联合枯草杆菌二联活菌颗粒, 其中利福昔明疗法同对照组, 枯草杆菌二联活菌颗粒: 2粒/次, 3次/d, 两药间隔3 h服用, 两组患者的疗程均为14 d. 治疗期间嘱咐患者以清淡饮食为主, 避免进食辛辣、刺激性、不耐受食物, 避免服用与本病有关的药物. 治疗过程中, 对每日对患者的不适症状进行详细记录, 如腹胀、腹部不适、腹泻、口臭、营养不良、消瘦等症状.

疗效评定标准: (1)显效: 疗程结束后患者的口臭、腹泻、腹部不适、腹胀、消瘦以及营养不良等症状全部消失, 排便次数为0-2次/d, 粪便转为软便且无黏液; (2)有效: 患者以上症状消失或者>50%明显好转; (3)无效: 治疗后患者以上各症状无变化甚至加重. 总有效率 = 显效率+有效率.

统计学处理 采用SPSS17.0统计学软件进行统计分析, 计数资料采用n(%)表示, 组间及治疗前后的比较使用χ^2检验, P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗后两组小肠细菌过度生长阳性者转阴率比较 治疗组41例, 转阴者35例, 未转阴者6例, 转阴率85.37%; 对照组43例, 转阴者26例, 未转阴者17例, 转阴率60.47%. 两组治疗后转阴率差异有统计学意义 (χ^2 = 6.545, P<0.05).

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组治疗疗效显著有34例, 明显4例, 无效3例, 总有效率为92.69%. 对照组治疗疗效显著为23例, 明显4例, 无效16例, 总有效率为62.76%, 差异有统计学意义(P<0.01)(表2).

3 讨论

IBS是一种临床常见的功能性胃肠病, 但其发病机制复杂, 目前认为多种因素参与其发病过程, 主要有遗传因素、精神心理异常、肠道感染、黏膜免疫和炎性反应、脑-肠轴功能紊乱、胃肠道动力异常、内脏高敏感、食物不耐受和肠道菌群紊乱等[8]. 在临床工作中, 常常发现IBS在腹痛、腹胀和大便习惯改变这些主要症状方面与SIBO的表现相似, 以往研究认为SIBO可能是IBS的发病机制一, 因此应用抗生素治疗可能有效改善IBS患者的症状[9,10].

在最近的指南中提出利福昔明可应用与IBS的治疗中, 利福昔明是一种在利福霉素的基础上设计而半合成的抗生素, 其口服后在胃肠道内几乎不被吸收, 所以在排出的粪便中保持着较高的药物浓度, 且保持着药物原型. 因此临床上利用利福昔明的这一特性来杀死细菌. 利福昔明在人体内通过活体外诱导CYP3A4同功酶进行代谢, 不易与其他药物相互作用, 因此具有较低的耐药性和轻微的不良反应[11]. 但既往研究显示在临床工作中单独应用利福昔明治疗SIBO的总体有效率仅为34%[7], 并且在治疗结束后仍有部分患者可能需要2次/多次治疗, 或者采用其他更加有效的

应用要点
在临床工作中, 通过联合用药可以改善此类患者的临床症状, 并且避免单独应用抗生素可能带来的不良反应.

表 2　两组患者临床疗效比较 n(%)

分组	疗效			
	显著	有效	无效	总有效
治疗组	34(82.93)	4(9.76)	3(7.31)	38(92.69)
对照组	23(53.49)	4(9.30)	16(37.30)	27(62.76)
P值				0.006

治疗方法. 从另一方面而言, 作为一种抗生素, 在临床上反复应用利福昔明可能会导致许多不良反应, 影响正常肠道黏膜的保护屏障及肠道微生态. 从经济上而言, 利福昔明价格昂贵, 长期使用可能会增加患者负担, 并且可能导致患者依从性差, 影响整体疗效.

近几年IBS患者的肠道微生态失衡机制被临床医师认可[12], 肠道微生态失衡包括微生物构成比例的改变或微生物代谢活性的改变, IBS患者的粪便常表现为粪便肠杆菌增加, 双歧杆菌和乳杆菌减少, 肠道菌群定植抗力受损, 因此在临床工作中应用益生菌调节肠道菌群, 改善患者症状[13]. 益生菌主要是指通过调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂[14]. 益生菌能通过宿主消化系统屏障而存活下来, 并能定植在宿主消化系统而发挥生理作用, 目前市场上常用的类型主要有双歧杆菌、乳酸菌类等, 但其具体不作用机制尚不十分清楚. 一般认为有生物化学性抑制或促进、营养竞争、免疫清除和黏附受体竞争等. 生物化学抑制作用表现在一种细菌可通过分泌细菌素抑制其他细菌的生长繁殖[15].

本研究主要是为了探讨枯草杆菌二联活菌颗粒联合利福昔明治疗与单用利福昔明治疗伴小肠细菌过度生长的腹泻型肠易激综合征患者的疗效, 结果显示两药联用, SIBO阳性者的转阴率85.37%, 而单独应用利福昔明治疗组的转阴率60.47%, $P<0.05$, 而相对于治疗的效率而言, 治疗组总有效率为92.69%, 对照则为62.76%, $P<0.01$, 可见, 两药联合应用可有效的提高疗效, 并且增加患者的依从性. 但在临床工作中, 我们常常会发现即使两药联合应用, 仍有一部分患者也会出现病情反复, 因此对于此类患者我们的治疗措施是否应该调整, 而且对于初治者益生菌的具体疗程、不同益生菌的疗效差异及利福昔明过敏者或耐药者的具体治疗方案尚待进一步研究.

4　参考文献

1 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国肠易激综合征专家共识意见(2015年, 上海). 中华消化杂志 2016; 36: 299-312

2 王伟岸, 胡品津. 益生菌和肠易激综合征. 世界华人消化杂志 2004; 12: 172-176

3 Chu H, Fox M, Zheng X, Deng Y, Long Y, Huang Z, Du L, Xu F, Dai N. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical Characteristics, Psychological Factors, and Peripheral Cytokines. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 3230859 [PMID: 27379166 DOI: 10.1155/2016/3230859]

4 Dupont HL. Review article: evidence for the role of gut microbiota in irritable bowel syndrome and its potential influence on therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1033-1042 [PMID: 24665829 DOI: 10.1111/apt.12728]

5 Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 23 [PMID: 20175924 DOI: 10.1186/1471-230X-10-23]

6 Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L, Lembo A, Chey WD, Yu J, Paterson C, Bortey E, Forbes WP. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161-1168 [PMID: 24697851 DOI: 10.1111/apt.12735]

7 贺星, 王晓辉, 闫志辉, 李超, 弓三东, 崔立红. 利福昔明与双歧杆菌三联活菌胶囊序贯疗法治疗小肠细菌过度生长的效果分析. 解放军医学院学报 2015; 36: 973-975

8 Zhong L, Hou X. Pathophysiologic findings of irritable bowel syndrome in china. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 19-33 [PMID: 22323985 DOI: 10.5056/jnm.2012.18.1.19]

9 Moraru IG, Moraru AG, Andrei M, Iordache T, Drug V, Diculescu M, Portincasa P, Dumitrascu DL. Small intestinal bacterial overgrowth is associated to symptoms in irritable bowel syndrome. Evidence from a multicentre study in Romania. *Rom J Intern Med* 2014; 52: 143-150 [PMID: 25509557]

10 Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, Fox M, Dai N. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients.

名词解释

肠易激综合征(IBS): 是一种临床上常见的功能性肠病, 主要以腹痛、腹胀或腹部不适为表现, 常于排便后改善, 伴有排便习惯的改变, 缺乏常规检查可解释的器质性病变;

小肠细菌过生长(SIBO): 是指近端空肠液中的细菌浓度>10^5 CFU/mL.

同行评价

腹泻型IBS与SIBO的关系近年来逐渐被重视, 本文通过对98例患者进行治疗研究, 表明利福昔明联合枯草杆菌二联活菌治疗具有较好效果, 有一定临床意义.

Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 794-802 [PMID: 24641100 DOI: 10.1111/nmo.12331]

11 Koobatian TJ, Birkhead GS, Schramm MM, Vogt RL. The use of hospital discharge data for public health surveillance of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30: 618-621 [PMID: 1789689 DOI: 10.1592/phco.27.10.1361]

12 Simrén M. IBS with intestinal microbial dysbiosis: a new and clinically relevant subgroup? *Gut* 2014; 63: 1685-1686 [PMID: 24569059 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306434]

13 Jalanka-Tuovinen J, Salojärvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, Zaitoun A, Palva A, Spiller RC, de Vos WM. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014; 63: 1737-1745 [PMID: 24310267 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994]

14 Montalto M, Arancio F, Izzi D, Cuoco L, Curigliano V, Manna R, Gasbarrini G. [Probiotics: history, definition, requirements and possible therapeutic applications]. *Ann Ital Med Int* 2002; 17: 157-165 [PMID: 12402663]

15 McCarville JL, Caminero A, Verdu EF. Novel perspectives on therapeutic modulation of the gut microbiota. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9: 580-593 [PMID: 27366225 DOI: 10.1177/1756283X16637819]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

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

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4205

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4205-4210
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点

牛 蕾, 葛春林

牛蕾, 葛春林, 中国医科大学附属第一医院胰胆外科 辽宁省沈阳市 110000

牛蕾, 在读硕士, 主要从事胰腺的相关疾病方向的研究.

基金项目: 辽宁省高等学校科学研究一般项目, No. L2014294.

作者贡献分布: 葛春林与牛蕾对此文所作贡献均等; 此课题由葛春林与牛蕾设计; 研究过程与数据分析由牛蕾操作完成; 本论文写作由牛蕾与葛春林共同完成.

通讯作者: 葛春林, 教授, 主任医师, 博士生导师, 110000, 辽宁省沈阳市和平区北二马路92号, 中国医科大学附属第一医院胰胆外科. gechunlin@139.com
电话: 024-83283336

收稿日期: 2016-08-01
修回日期: 2016-09-06
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features

Lei Niu, Chun-Lin Ge

Lei Niu, Chun-Lin Ge, Department of Pancreatic-Billary Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Supported by: Project of Experimental Inhibition of Progression of Pancreatic Cancer by Affecting Recruitment of Tumor-Associated Macrophages, No. L2014294.

Correspondence to: Chun-Lin Ge, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic-Billary Surgery, The First Hospital of China Medical University, Heping District, 92 Beier Road, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. gechunlin@139.com

Received: 2016-08-01
Revised: 2016-09-06
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To investigate the influence of serum levels of lipids on the occurrence, development and prognosis of acute recurrent pancreatitis (ARP) to discuss the reciprocal causal relationship between ARP and hyperlipidemia (HL) and their clinical features.

METHODS

Clinical data and follow-up information for 121 patients with ARP who were treated at the First Hospital of China Medical University from January 2013 to December 2015 were retrospectively analyzed. All these patients were divided into a hyperlipidemia group (HL group) and a non-hyperlipidemia group (non-HL group) according to the serum lipid levels within 24 h after admission. General data, severity, recrudescence, complications, operation rate, and mortality were compared between the two groups.

RESULTS

The average age was significantly lower in the HL group than in the non-HL group (38.5 ± 8.9 *vs* 49.8 ± 13.2, $P < 0.01$). The operation rate was significantly lower (11.3% *vs* 21.9%, $P < 0.05$) and the proportion of male patients was significantly higher (41/53 *vs* 40/68, $P < 0.05$) in the HL group. BMI (28.2 ± 6.0 *vs* 22.5 ± 5.2, $P < 0.01$), serum levels of glucose (9.65 ± 6.00 *vs* 6.88 ± 3.26, $P < 0.01$) and lipids (13.94 ±

背景资料

大量研究证实高脂血症(hyperlipidemia, HL)与急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)存在显著的相关性, 且合并HL的ARP患者病情的发展及预后更为复杂; 由于二者互为因果并形成恶性循环, 给临床中ARP的诊治工作带来一定困难, 本文从分别从病因及合并症的角度对合并高脂血症的ARP的发展及预后进行双向探讨, 并对其临床特点进行全面分析.

同行评议者

江丽萍, 副主任护师, 浙江省中医院护理部; 江建新, 教授, 主任医师, 湖北省肿瘤医院肝胆胰腺外科

研发前沿
本文研究领域中的研究热点、重点、亟待研究的问题包括“HL与ARP的相关性”，“HL对AP病情发作及预后的影响”，“AP与ARP病情发展及预后的区别”“HL作为病因或合并症分别对AP病情发展及预后影响的异同”.

8.91 *vs* 3.22 ± 1.47, $P < 0.01$) were significantly higher in the HL group than in the non-HL group, while serum amylase was significantly lower in the HL group (332.02 ± 246.71 *vs* 490.79 ± 417.11, $P < 0.05$). The HL group was more frequently complicated with diabetes (34.0% *vs* 13.2%, $P < 0.01$) and fatty liver (22.6% *vs* 7.4%, $P < 0.05$). For the causes of ARP, elevated serum lipid levels in the observation group were mainly caused by primary HL itself (62.3%, $P < 0.01$), and HL appeared as a concomitant symptom in other ARP patients induced by other factors. In the non-HL group, ARP was predominantly caused by gallstones (66.1%, $P < 0.01$). There was no statistical difference about alcoholic pathogenesis, severity or prognosis of disease between the two groups.

CONCLUSION
There is a reciprocal causal relationship between HL and ARP. High serum lipid levels in the observation group are mainly related to the primary HL itself. The ARP patients with concomitant HL tend to be younger, be male, have lower surgical intervention rate, and be easily complicated with diabetes or fatty liver.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Acute recurrent pancreatitis; Hyperlipidemia; Clinical characteristics

Niu L, Ge CL. Acute recurrent pancreatitis and hyperlipidemia: Reciprocal causal relationship and clinical features. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4205-4210 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4205

摘要

目的
比较不同血脂水平对急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)病情发生、发展及预后的影响，探讨伴高脂血症(hyperlipidemia, HL)与ARP的相互关系及临床特点.

方法
回顾性分析中国医科大学附属第一医院胰腺外科2013-01/2015-12收治的121例ARP患者的临床资料并密切随访，按入院24 h内化验的血脂水平分为abdg高脂血症组和非高脂血症组，并对两组病例进行一般情况、病情严重程度、复发情况、并发症、手术率、死亡率等指标的比较.

结果
HL组的平均年龄小于非HL组(38.5±8.9 *vs* 49.8±13.2, $P<0.01$)，且手术率相对较低(11.3% *vs* 21.9%, $P<0.05$)，男性患者比例更高(41/53 *vs* 40/68, $P<0.05$), BMI(28.2±6.0 *vs* 22.5±5.2, $P<0.01$)、血糖水平(9.65±6.00 *vs* 6.88±3.26, $P<0.01$)、血脂水平(13.94±8.91 *vs* 3.22±1.47, $P<0.01$)高于非HL组，而血淀粉酶(332.02±246.71 *vs* 490.79±417.11, $P<0.05$)相对较低；HL组更容易合并糖尿病(34.0% *vs* 13.2%, $P<0.01$)及脂肪肝(22.6% *vs* 7.4%, $P<0.05$). 病因方面，观察组血脂水平升高主要由原发性的HL本身所引起(62.3%, $P<0.01$)，而其他因素所诱发的ARP, HL则表现为其伴随症状；非HL组中，ARP以胆源性(66.1%, $P<0.01$)因素居多. 酒精性胰腺炎在两组的发病率没有统计学差异；两组的严重程度及预后亦没有统计学差异.

结论
HL与ARP互为因果，且ARP的高血脂水平主要与原发性的HL有关；合并有HL的ARP患者有年轻化、男性化、外科干预率低的特点，且容易合并糖尿病及脂肪肝等并发症.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 急性复发性胰腺炎; 高脂血症; 临床特点

核心提要: 急性胰腺炎的反复发作与高脂血症(hyperlipidemia, HL)密切相关，二者互为因果且形成恶性循环，急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis, ARP)血脂水平升高主要与原发性的HL有关，合并有HL的ARP患者有年轻化、男性化、外科干预率低且容易合并糖尿病及脂肪肝等并发症的特点.

牛蕾, 葛春林. 急性复发性胰腺炎与高脂血症的互为因果关系及临床特点. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4205-4210 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4205.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4205

相关报道
Deng等在《Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis》中提出，高脂血症引起的AP患者有年轻化趋势，且暴饮暴食、酒精滥用及高脂饮食的比例较高，更容易发展为急性重症胰腺炎.

0 引言

急性复发性胰腺炎(acute recurrent pancreatitis,

表 1　两组患者的一般临床资料情况比较 [mean ± SD, *n*(%)]

分组	年龄	性别(男/女)	住院天数	手术率	1年内复发	死亡率
HL组(n = 53)	38.49 ± 8.94	41/12	16.66 ± 14.00	6(11.3)	31(58.5)	3(5.66)
非HL组(n = 68)	49.76 ± 13.17[b]	40/28[a]	20.15 ± 17.72	19(27.9)[a]	29(42.6)	5(7.35)

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

创新盘点
本文分别从病因及合并症的角度对合并HL的ARP的发展、预后进行分析, 探讨二者的互为因果关系及临床特点.

ARP)系指急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)复发两次或两次以上, 转归后无胰腺内外分泌功能损害或组织学改变的胰腺急性炎症反应[1]. 作为一种多病因, 并伴有复杂临床表现及多并发症和高死亡率的疾病, 任何导致AP发作的病因都有可能导致其复发[2], 临床资料显示, 在我国胆石症及酗酒一直是AP反复发作的最常见病因. 而近年来, 随着人们饮食结构及生活方式的改变, 高脂血症(hyperlipidemia, HL)已成为继胆源性和酒精性因素引起ARP的第3大病因[3], HL既可以以独立因素或协同其他因素导致AP的发作及复发, 同时, AP本身在发病过程中亦可并发HL, 二者互为因果形成恶性循环[4], 本研究通过回顾性分析2013-01/2015-12中国医科大学附属第一医院胰腺外科收治的121例ARP的临床资料, 探讨伴有HL的ARP的临床特点及诊治情况.

1 材料和方法

1.1 材料　收集中国医科大学附属第一医院胰腺外科2013-01/2015-12收治的121例ARP患者的临床资料并进行密切随访; 按入院24 h以内化验的甘油三酯((triglyceride, TG)≥5.65 mmol/L或<5.65 mmol/L, 将所有病例设为观察组(TG>5.65)和对照组(TG<5.65)[5,6]. 其中观察组中男性41例, 女性12例, 年龄23-60岁, 平均38.5岁±8.9岁; 病程16.7 d±14.0 d, 其中HL作为原发的单独或主要因素引起的ARP共33例, HL表现为ARP伴随症状的病例中, 酒精性ARP 10例, 胆源性APR 6例, 其他病因引起的ARP 4例. 对照组中男40例, 女28例, 年龄23-82岁, 平均49.8±13.2岁; 病程20.2 d±17.7 d, 其中胆源性ARP 45例, 酒精性ARP 15例, 其他病因引起的ARP 8例.

1.2 方法

1.2.1 诊断标准: 入选标准: 符合2015年日本肝胆胰腺外科学会制定的《日本急性胰腺炎治疗指南(2015)》[6]对AP的诊断标准, 并按照该标准对纳入的病例进行严重程度分级, 结合患者病史并密切随访, 将符合该诊断标准且发病次数>1次的AP患者, 排除慢性胰腺炎则确诊为ARP.

1.2.2 病因学分类: (1)影像学检查发现有胆囊、胆管结石或胆管扩张, 或生化检查表现为梗阻性黄疸者为胆源性; (2)乙醇摄入量>80 g/d, 且连续5年以上者为酒精性; (3)血TG水平≥11.30 mmol/L, 或TG值介于5.65-11.30 mmol/L之间, 但血清呈乳糜状者, 在排除其他病因后则为高脂血症性; (4)妊娠、分娩、手术外伤、药物毒物、感染等因素引起的AP及特发性胰腺炎(IAP)等归为其他.

1.2.3 严重程度的评估: 按照(1)若预后因素评分≥3分或(2)CT评级≥2分, 则可评定为“重症”, 反之则评定为“轻症”[6].

统计学处理　采用SPSS19.0进行统计分析, 检验水准α = 0.05. 对计量资料采用mean±SD表示, 对两组患者的计量资料, 采用两样本均值比较的t检验进行分析; 计数资料采用n(%)表示, 对两组患者的计数资料, 采用χ^2检验探讨两组的构成情况.

2 结果

2.1 观察组与对照组患者一般临床资料比较　两组的年龄(P<0.001)、性别(P = 0.031<0.05)及BMI(P<0.01)有统计学差异, 由均值得到, 观察组的年龄小于对照组, 男患者比例明显高于女性患者, 但手术率相对较低. 两组的住院天数、1年复发的比例及死亡率没有统计学差异(表1).

2.2 观察组与对照组患者一般检测及生化指标的统计　两组的BMI、血糖和血脂及血AMS都有统计学差异(均P<0.05), 由均值可知, 观察组的BMI、血糖、血脂指标的均值均高于对照组, 而血AMS的均值相对较低. 两组的体温、白细胞计数、总胆红素、直接胆红素及血钙

应用要点
本文为临床工作中合并HL的ARP患者的明确诊治提供了指导, 对二者互为因果关系的探讨及揭示则有助于临床工作者对HL在ARP发展及预后中的影响的进一步认识.

表 2 两组患者的实验室指标比较 (mean ± SD)

分组	体温	BMI	WBC	血清AMS	血糖	血清TG	总胆红素	直接胆红素	血钙
HL组(n = 53)	37.79 ± 0.77	28.2 ± 6.0	9.70 ± 3.74	332.02 ± 246.71	9.65 ± 6.00	13.94 ± 8.91	18.74 ± 8.67	7.11 ± 4.18	2.09 ± 0.30
非HL组(n = 68)	37.59 ± 0.94	22.5 ± 5.2[b]	9.25 ± 3.71	490.79 ± 417.11[a]	6.88 ± 3.26[b]	3.22 ± 1.47[b]	18.84 ± 7.83	7.67 ± 5.30	2.16 ± 0.23

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; BMI: 体质量指数; WBC: 血白细胞; AMS: 淀粉酶; TG: 甘油三酯; ARP: 急性复发性胰腺炎.

表 3 两组患者的并发症比较 n(%)

分组	脂肪肝	糖尿病	高血压	胸腔积液	胰腺囊肿	肠梗阻
HL组(n = 53)	12(22.6)	18(34.0)	10(18.9)	8(15.1)	4(7.5)	1(1.9)
非HL组(n = 68)	5(7.4)[a]	9(13.2)[b]	11(16.2)	5(7.4)	8(11.8)	5(7.4)

[a]P<0.05, [b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

表 4 两组患者的病因比较 n(%)

分组	HL组(n = 53)	非HL组(n = 68)
高脂血症性	33(62.3)	0(0)[b]
酒精性	10(18.9)	15(22.1)
胆源性	6(11.3)	45(66.1)[b]
其他	4(7.5)	8(11.8)

[b]P<0.01 *vs* HL组. HL组: 合并高脂血症的ARP病例; 非HL组: 不合并HL的ARP病例; ARP: 急性复发性胰腺炎.

等指标没有统计学差异(表2).

2.3 两组患者的并发症及重症情况比较 两组糖尿病(P = 0.007<0.05)及脂肪肝(P = 0.020<0.05)的发病率有统计学差异, 观察组合并糖尿病及脂肪肝的患病率高于对照组. 而高血压、胸腔积液、胰腺囊肿及肠梗阻等并发症的发病率均没有统计学差异(表3).

2.4 两组患者的病因比较 除HL起独立或主要因素诱发的ARP本身有原发性的血脂水平升高外, 其他致病因素所致的ARP, HL表现为ARP的伴随症状, 观察组胆源性因素的比例明显低于对照组(P<0.001), 而酒精性因素及其他病因无统计学差异(表4).

3 讨论

AP作为消化系统常见急腹症, 其致病因素多, 病情复杂且易于复发, 常伴有严重的全身炎症反应及多器官功能障碍. 近年来, 随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变, HL所致AP的反复发作已成为众多学者关注的焦点; 同时, HL亦可作为其他病因所致AP的合并症并与之形成恶性循环, 给临床工作者对二者互为因果关系的判断造成一定困难[7], 在实际临床中, HL起独立或主要作用而引发的AP只占AP总数的1.3%-3.8%, 而临床中却有12%-38%的AP患者会并发HL[4], 国内的多项相关调查则提示HL占AP病因的12.5%并呈现呈逐年上升趋势[8,9], 本研究中, HL所诱发的ARP占样本总量的27.7%, 而所有病例中有43.8%合并有HL, 统计值均高于上述结果, 究其原因, 一方面与本研究的研究对象为ARP有关, 大量的胆源性AP患者于初次发病后行胆囊切除术或其他外科干预能有效地降低了胆源性AP的复发风险[10-12], 而大多数酒精性AP患者在初次发病后会控制酒精的摄入量从而避免AP的复发; 相比于以上两种病因的干预及预防手段, 高脂饮食、高体脂量或糖尿病等因素所引起的HL的干预及预防, 则难于快速及有效地实现, 从而增高了HL在ARP病因中所占的比例, 另一方面, 可能与本研究中的样本绝大多数源于东北地区有关, 高热量的饮食结构及较高的酗酒率, 更容易引起HL并导致AP复发.

本研究中, 合并血脂水平升高的ARP病例, 其血脂升高主要由原发性的高脂血症所引起(62.3%), HL作为病因继而引起了AP的复发, 其他因素所诱发的ARP, HL则表现为ARP的伴随症状, 其中, 60%的酒精性ARP的患者并发HL, 但两组之间在病因构成上无统计学差异, 而没有合并血脂水平升高的ARP病例, 以胆源性因素居多(66.1%). 观察组中男性比例要高于对照组, 可能与女性患者更注重低脂饮食且酗酒率低, 而男性患者更偏爱高脂饮食且酗酒率高继而引发高脂血症有关; 同时, 有研究指出, 胰腺炎的发生及复发与性激素水平有关, 男性患者比女性患者更容易患高脂血症性及酒精性AP[13]. 相比于对照组, 伴有HL的ARP患者的发病年龄呈年轻化趋势, 可能与该年龄段人群饮食不规律、偏爱高油脂食物、酗酒、及代谢异常有关. 观察组患者的手术率明显低于对照组, 可能与对照组中胆源性胰腺炎患者比例较大, 且胆源性AP多次复发经保守治疗后患者对胆囊切除术或胆总管探查术等外科干预的依从性升高有关. 虽然有众多研究表明, 伴有HL的AP患者临床症状重, 易复发, 预后差[14,15]; 但HL与AP临床严重程度的关系仍存有巨大争议, 且轻度的HL已被证实不会加重AP的病情[16], HL导致AP发生的机制, 可能与游离脂肪酸的毒性作用、诱导炎症介质的释放, 影响细胞的信号传导通路, 钙超载, 氧化应激及基因的多态性有关等原因有关[17], 且胰腺的炎症会影响胰岛的内分泌功能并引起糖尿病, 胰岛素分泌不足继而会引发糖、脂肪及蛋白质代谢紊乱从而引起HL, 继而引起AP的发作, 两者互相促进, 亦可形成恶性循环[18]. 本研究中观察组的糖尿病及脂肪肝比例明显高于对照组, 而重症患者比例及死亡率与对照组没有统计学差异, 与相关文献的报道有差别, 可能与患者的种族、地域、饮食习惯及医疗水平的不同有关, 有待进一步研究. 有报道称, 血清TG水平升高会干扰体外血淀粉酶检测结果[19], 且高脂血症产生的淀粉酶抑制因子会抑制淀粉酶活性[20], 本研究中, 观察组的血AMS的水平低于对照组, 仅稍高于正常值, 与报道结果一致.

总之, HL与ARP病情的发生、发展、预后及复发均密切相关, 其显著的重症化和复发性趋势应引起足够的重视并有待进一步研究, 合理膳食, 戒酒, 控制体质量、血糖及血脂的水平等措施是预防AP反复发作的关键.

4 参考文献

1 Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1959-1962 [PMID: 12190160 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05907.x]

2 Takeyama Y. Recurrent acute pancreatitis: is it possible to exclude chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2006; 41: 722-723 [PMID: 16933017 DOI: 10.1007/s00535-006-1866-2]

3 王玉柱, 秦涛, 张宏伟. 高脂血症性胰腺炎的治疗现状与进展. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2661-2664

4 王刚, 孙备, 姜洪池. 高脂血症急性胰腺炎的研究进展. 中国普通外科杂志 2005; 14: 857-859

5 Oh RC, Lanier JB. Management of hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1365-1371 [PMID: 17508532]

6 Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, Itoi T, Sata N, Gabata T, Igarashi H, Kataoka K, Hirota M, Kadoya M, Kitamura N, Kimura Y, Kiriyama S, Shirai K, Hattori T, Takeda K, Takeyama Y, Hirota M, Sekimoto M, Shikata S, Arata S, Hirata K. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432 [PMID: 25973947 DOI: 10.1002/jhbp.259]

7 Deng LH, Xue P, Xia Q, Yang XN, Wan MH. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4558-4561 [PMID: 18680239]

8 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. 中华胰腺病杂志 2006; 6: 321-325

9 Huang YX, Jia L, Jiang SM, Wang SB, Li MX, Yang BH. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: a retrospective multicenter study. *Pancreas* 2014; 43: 548-552 [PMID: 24717803 DOI: 10.1097/MPA.0000000000000069]

10 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年, 上海). 临床肝胆病杂志 2013; 29: 530-535

11 陈幼祥. 急性胆源性胰腺炎的诊断和治疗. 中国实用内科杂志 2014; 843-846

12 Bang KB, Kim HJ, Cho YK, Jeon WK. Does Endoscopic Sphincterotomy and/or Cholecystectomy Reduce Recurrence Rate of Acute Biliary Pancreatitis? *Korean J Gastroenterol* 2015; 65: 297-305 [PMID: 25998976 DOI: 10.4166/kjg.2015.65.5.297]

13 Xu H, Li Y, Yan J, Cai Y, Yang H, Liu J, Zhang Q, Ji M, Lu J, Zou J, Jin Z. [Severity analyese of acute pancreatitis based on etiology]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 3220-3223 [PMID: 25604221]

14 Chang YT, Chang MC, Su TC, Liang PC, Su YN, Kuo CH, Wei SC, Wong JM. Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008; 54: 131-138 [PMID: 17981921 DOI: 10.1373/clinchem.2007.093492]

同行评价

本文针对ARP与血脂之间的关系进行了有意义的探讨, 且研究目的明确, 研究思路清楚, 采用的方法得当, 相关临床数据真实, 具有一定的实用性和临床参考意义. 目前高脂血症在AP中作用, 以及ARP的病因分析相关文献并不少见. 本文特别将两者联系, 并做出自己的分析, 具有一定的创新性.

15 黄晓丽, 王国品, 王平, 于成功. 不同发病原因急性胰腺炎严重程度及并发症、死亡率的比较. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4172-4176
16 Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 195-203 [PMID: 24172179 DOI: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a]
17 刘东, 付文广, 李秋. 高脂血症性急性胰腺炎发病机制研究进展. 现代医药卫生 2015; 31: 3585-3588
18 艾琼嘉, 唐国都. 复发性急性胰腺炎的病因学研究新进展. 内科 2015; 10: 809-812
19 Khan FY, Matar I. Chylous ascites secondary to hyperlipidemic pancreatitis with normal serum amylase and lipase. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 480-482 [PMID: 17230625 DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.480]
20 Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62 [PMID: 12488710]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4211

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4211-4215
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

先天性十二指肠闭锁的影响因素

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁

倪志福, 屈振繁, 湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)小儿外科 湖北省十堰市 442000

汪晓玲, 湖北省十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)神经内科 湖北省十堰市 442000

倪志福, 主治医师, 主要从事小儿微创外科研究.

作者贡献分布: 倪志福与屈振繁对此文所作贡献两均等; 此课题由倪志福与屈振繁设计; 研究过程由倪志福与屈振繁操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由汪晓玲提供; 数据分析由倪志福完成; 本论文写作由倪志福与屈振繁完成.

通讯作者: 屈振繁, 主任医师, 442000, 湖北省十堰市人民南路32号, 十堰市太和医院小儿外科. zhifuni2008@163.com
电话: 0719-8801697

收稿日期: 2016-08-30
修回日期: 2016-09-20
接受日期: 2016-09-25
在线出版日期: 2016-10-28

Risk factors for congenital duodenal atresia

Zhi-Fu Ni, Xiao-Ling Wang, Zhen-Fan Qu

Zhi-Fu Ni, Zhen-Fan Qu, Department of Pediatric Surgery, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xiao-Ling Wang, Department of Neurology, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhen-Fan Qu, Chief Physician, Department of Pediatric Surgery, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Medical College), 32 Renmin Road, Shiyan 442000, Hubei Province, China. zhifuni2008@163.com

Received: 2016-08-30
Revised: 2016-09-20
Accepted: 2016-09-25
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To identify the risk factors for the development of congenital duodenal atresia in neonates.

METHODS

The clinical data for 40 cases of congenital duodenum atresia admitted to our hospital from January 1995 to December 2015 were analyzed retrospectively. Another 40 neonates who were hospitalized during the same period and had no duodenal atresia were enrolled as a control group. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the risk factors for the development of congenital duodenal atresia.

RESULTS

Univariate analysis revealed that sex of neonates, neonate emesis, neonate meconium, pregnancy age of mothers, amount of bile, oral administration of folic acid, infection during early pregnancy, and polyhydramnios showed significant differences between the case and control groups ($P < 0.05$). There were no statistical significance between the two groups in paternal factors. Multivariate Logistic regression analysis showed that neonate emesis, no neonate meconium, mother's bile insufficiency, infection during early pregnancy and polyhydramnios were risk factors for congenital duodenal atresia.

CONCLUSION

Pregnant women who have little bile and polyhydramnios should be monitored, and infections during early pregnancy should be avoided. Neonate emesis and no meconium

背景资料
随着人们生活的改变, 环境污染的加剧以及不良生活习惯增多等的影响, 近几年先天性十二指肠闭锁发病率逐渐呈现出一个上升的趋势.

同行评议者
陈源, 副教授, 河北医科大学第二医院儿科

研发前沿
目前, 国内外大多数研究主要集中在手术的临床治疗和手术前后的护理, 对于该病的发病因素报道甚少. 因此, 本文着重探讨该病的发病因素.

are also identified to be risk factor for congenital duodenal atresia.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Congenital duodenal atresia; Univariate analysis; Multivariate analysis

Ni ZF, Wang XL, Qu ZF. Risk factors for congenital duodenal atresia. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4211-4215 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4211.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4211

摘要

目的

探讨新生儿先天性十二指肠闭锁发生的影响因素.

方法

现对湖北省十堰市太和医院1995-01/2015-12收治的40例先天性十二指肠闭锁患儿的临床资料进行回顾性分析, 将这40例设为病例组, 选择与病例组同期住院, 无十二指肠闭锁的新生儿40例作为对照组. 采用单因素分析和多因素Logistic回归分析探讨先天性十二指肠闭锁发生的影响因素.

结果

单因素分析显示, 病例组和对照组两组在新生儿性别、新生儿呕吐、新生儿胎粪、母亲怀孕年龄、胆汁分泌量、孕早期是否口服叶酸、孕早期有无感染及羊水是否过多方面比较, 差异有统计学意义(P<0.05). 父亲方面的因素对疾病发生风险没有统计学差异. 多因素Logistic回归分析显示, 新生儿呕吐、新生儿无排便、母亲孕期胆汁不足、母亲孕早期感染、羊水过多的OR值均>1, 结果具有统计学意义, 属于先天性十二指肠闭锁的危险因素.

结论

加强对胆汁不足、羊水过多的孕妇的检查和护理, 避免孕早期的感染. 新生儿呕吐和无排便与先天性十二指肠闭锁有极高的风险, 对临床诊断具有参考价值.

© **The Author(s) 2016.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 先天性十二指肠闭锁; 单因素分析; 多因素分析

相关报道
吴典明等对26例先天性十二指肠闭锁患儿进行分析, 认为B超和X线可以作为早期诊断的方式, 选择合理的手术方式、良好的新生儿监护治疗、静脉营养的应用是提高治愈率的关键.

核心提要: 本文采用单因素和多因素分析相结合的统计方法, 分析21个先天性十二指肠闭锁发生的风险因素, 找到5个与发病相关的高危因素, 对疾病的预防和诊断起到积极的作用.

倪志福, 汪晓玲, 屈振繁. 先天性十二指肠闭锁的影响因素. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4211-4215 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4211.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4211

0 引言

先天性十二指肠闭锁由于在胚胎发育过程中十二指肠部发育障碍引起先天性十二指肠内梗阻, 常合并其他先天畸形[1]. 在10年前是一种较少见的消化道畸形, 发生率为1/5000到1/10000[2], 但是随着人们生活的改变, 环境污染的加剧以及不良生活习惯增多等的影响, 近几年发病率逐渐呈现出一个上升的趋势[3]. 目前, 国内外大多数研究主要集中在手术的临床治疗和手术前后的护理[4], 对于该病的发病因素报道甚少, 本文旨在研究一些孕前和孕中可能导致患病的因素进行调查和分析, 争取找到跟患病相关的高风险因素, 为预防先天性十二指肠闭锁提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 1995-01/2015-12湖北省十堰市太和医院收治的新生儿先天性十二指肠闭锁病例40例, 均符合先天性肛门闭锁诊断标准. 其中男30例, 女10例; 胎龄32-39 wk, 其中<37 wk有13例, 占32.5%, 37 wk以上有27例, 占67.5%. 日龄1-20 d; 1-3 d 11例, 4-10 d 21例, 10-20 d 8例. 体质量1.7-3.5 kg, 其中有8例<2 kg, 32例2-3.5 kg; 自然顺产25例, 剖宫产15例. 母亲孕早期感染16例; 母亲孕早期口服叶酸19例. 选择与病例组同期住院、无十二指肠闭锁及其他严重畸形的新生儿40例作为对照组, 其中男21例, 女19例.

1.2 方法

1.2.1 观察分析胎儿自身因素: 收集两组胎儿的临床资料, 包括新生儿性别、胎龄、出生体质量、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出等5个方面, 并进行单因素分析.

1.2.2 观察分析胎儿父母双亲因素: 收集两组胎儿的母亲相关资料, 包括怀孕年龄、职业、文

表 1　两组胎儿自身相关变量的单因素分析结果 (n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
新生儿性别			4.381	0.036
男	30	21		
女	10	19		
胎龄(wk)			0.549	0.459
<37	13	10		
≥37	27	30		
出生体质量(kg)			1.569	0.210
<2	8	4		
≥2	32	35		
出生后是否呕吐			58.354	<0.001
是	35	1		
否	5	39		
是否有胎粪排出			45.455	<0.001
是	7	37		
否	33	3		

化程度、异常生育史、胆汁分泌是否充足、有无吸烟及被动吸烟史、孕早期有无病毒感染、孕期睡眠时间、孕早期有无口服叶酸、受孕方式、分娩方式、羊水量等12个观察项目, 并进行单因素分析.

收集两组胎儿的父亲相关资料, 包括父亲年龄、职业、有无吸烟、饮酒习惯等4项, 并进行单因素分析.

1.2.3 多因素分析显著性变量: 单因素分析显著的变量纳入多因素Logistic逐步回归分析, 分析先天性十二指肠闭锁发生的危险因素.

统计学处理 采用SPSS13.0软件对数据进行分析. 两组间计数资料的比较采用χ^2检验, 将差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic逐步回归分析, 分析先天性十二指肠闭锁发生的危险因素. P<0.05为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 胎儿自身患病的单因素分析 将两组胎儿的临床资料进行比较分析, 发现两组在新生儿性别、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出方面比较差异有统计学意义, 而两组在胎龄、出生体质量等方面比较差异无统计学意义(表1).

2.2 胎儿母亲相关变量的单因素分析 资料进行比较分析发现, 胆汁分泌不足、母亲是否高龄、孕早期是否口服叶酸、孕早期有无感染、有无羊水过多等方面比较差异有统计学意义, 而两组在母亲文化程度、职业、是否有不良生育史、孕期睡眠时间、吸烟/被动吸烟史、受孕方式、分娩方式等方面比较差异无统计学意义(表2).

表 2　两组胎儿母亲相关变量的单因素分析结果 (n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
怀孕年龄(岁)			7.273	0.007
<35	12	24		
≥35	28	16		
母亲职业			1.251	0.263
有	18	23		
无	22	17		
文化程度			0.205	0.651
初中以下	16	18		
高中以上	24	22		
异常生育史			0.092	0.762
有	6	7		
无	34	33		
胆汁分泌不足			7.314	0.007
有	9	1		
无	31	39		
吸烟/被动吸烟			1.920	0.166
有	28	22		
无	12	18		
孕早期感染			4.501	0.034
有	10	3		
无	30	37		
孕期睡眠时间(h/d)			0.051	0.821
<7	18	17		
≥7	22	23		
孕早期口服叶酸			8.205	0.004
有	7	19		
无	33	21		
受孕方式			0.213	0.644
人工	3	2		
自然	37	38		
分娩方式			0.205	0.651
刨宫产	22	24		
自然	18	16		
羊水量(mL)			7.813	0.005
≥2000	16	5		
<2000	24	35		

比较两组胎儿父亲的变量发现, 父亲年龄、职业、有无吸烟、饮酒习惯比较差异均无统计学意义(表3).

2.3 影响先天性十二指肠闭锁的多因素Logistic回归分析 将上述单因素分析差异有统计学意义的8个因素进行赋值(表4), 即新生儿性别、出生后是否呕吐、是否有胎粪排出、母亲年龄、母亲胆汁分泌不足、孕早期是否口服叶酸、有无孕早期感染及羊水是否过多. 将上述

创新盘点
本文通过对临床样本资料的详细整理和观察, 采用统计学的单因素和多因素组合分析的方法, 重点分析了可能导致先天性十二指肠闭锁的影响高危因素, 不同于大部分文章关于诊断、治疗和护理的范畴.

应用要点
本文分析发现了羊水过多等5个因素可作为先天性十二指肠闭锁发病的高危因素, 且在国内鲜有报道, 对预防和提高先天性十二指肠闭锁的诊断率有积极的意义.

名词解释

先天性十二指肠闭锁: 是胚胎时期, 肠管空泡化不全所引致, 属肠管发育障碍性疾病, 可伴有其他发育畸形;

Logistic回归分析: 是一种广义的线性回归分析模型, 常用于数据挖掘, 疾病自动诊断, 经济预测等领域. 例如, 探讨引发疾病的危险因素, 并根据危险因素预测疾病发生的概率等.

表 3 两组胎儿父亲相关变量的单因素分析结果(n = 40)

因素	患病组	正常组	χ^2值	P值
年龄(岁)			0.503	0.478
<35	28	25		
≥35	12	15		
职业			0.069	0.793
有	30	31		
无	10	9		
吸烟成瘾			1.003	0.317
有	13	9		
无	27	31		
饮酒			0.524	0.469
经常	14	11		
较少	26	29		

表 4 8种与先天性十二指肠闭锁显著相关因素的赋值

序号	因素	赋值
1	新生儿性别	女 = 0; 男 = 1
2	呕吐	无 = 0; 有 = 1
3	胎粪	有 = 0; 无 = 1
4	怀孕年龄	<35 = 0; ≥35 = 1
5	胆汁分泌不足	不足 = 0; 正常 = 1
6	孕早期口服叶酸	有 = 0; 无 = 1
7	孕早期感染	无 = 0; 有 = 1
8	羊水含量	<2000 = 0; ≥2000 = 1

表 5 导致先天性十二指肠闭锁的多因素Logistic回归分析

因素	OR值	95%CI	P值
女性新生儿	2.71	1.21–4.69	0.123
无呕吐现象	18.23	8.32–40.23	<0.001
有胎粪排出	16.11	4.56–47.21	<0.001
非高龄	1.01	0.32–2.56	0.432
胆汁分泌不足	11.32	2.34–30.21	0.012
孕早期口服叶酸	1.56	0.45–3.38	0.121
孕早期无感染	4.12	2.12–8.05	<0.001
羊水含量正常	4.67	2.67–8.32	<0.001

因素进行多因素Logistic逐步回归分析, 显示呕吐(OR = 18.23)、无胎粪(OR = 16.11)、胆汁分泌不足(OR = 11.32)、孕早期感染(OR = 4.12)和羊水过多(OR = 4.67)为先天性十二指肠闭锁的高危因素(表5).

3 讨论

迄今为止, 关于先天性十二指肠闭锁的病因报道并不是很多, 以目前的检测手段认为是由胚胎期肠管腔化不全导致[5]. 胚胎在发育初期, 十二指肠处的上皮细胞增生过度而堵塞肠腔, 形成暂时充实期, 大约到11、12 wk的时候, 闭塞肠管内出现很多空泡, 相互融合, 使肠管再次贯通. 如果胚胎肠管发育在第2或第3个月中发生障碍, 某段没有出现空泡, 停留于实质期, 或出现空泡但未彼此融合, 或融合不全, 就会导致肠管闭锁的形成[6]. 目前, 主要的诊断方法是Farber实验, 并辅助腹部X射线、B超、肛门指检等手段[7]. 对该病的治疗是手术为主, 并辅以术后的护理和营养[8].

目前认为, 先天性十二指肠闭锁患儿的显著特征是出生后发生经常性的呕吐以及没有胎粪的排出[9]. 从胚胎期的发病机理来看, 这2个因素应该属于症状而非引起十二指肠闭锁的因素[10], 本研究将这2个症状划分为因素的范畴旨在用统计学的方法来验证分析这2个常见病症与患病的关联程度. 本研究中, 患病组新生儿的呕吐比例(7∶1)明显高于对照组(1∶39), 而胎便排出的比例(7∶33)低于对照组(37∶3), 且结果具有统计学意义. 多因素Logistic回归分析也显示, 呕吐(OR = 18.23)和无胎便排除(OR = 16.11)的新生儿更易发生先天性十二指肠闭锁. 因此, 这2个因素指标对诊断判断十二指肠闭锁具有积极的意义.

有国内报道指出, 胆汁和大量羊水可能是肠腔扩大、黏膜上皮铺展、肠管贯通的主要动力[11], 因此本研究将母亲孕期胆汁和羊水这2个因素纳入影响因素的范畴. 研究证实, 母亲孕期胆汁不足和羊水过多均会使新生儿发生十二指肠闭锁的风险概率增加, 建议在孕期要经常检查这2项指标的情况, 以便早发现. 采取及时的措施.

母亲孕早期感染是多种畸形发生的高危因素[12,13], 因此也可能是十二指肠畸形的危险因素, 本研究中, 患病组母亲孕早期感染的比例高于对照组, 多因素Logistic逐步回归分析显示, 母亲孕早期感染者新生儿发生十二指肠闭锁的概率增加, 提示孕早期感染为先天性肛门闭锁的独立危险因素(OR = 4.12).

一般认为, 高龄产妇所生的新生儿、男性新生儿缺陷发生先天性十二指肠闭锁的概率较高[14,15]. 本研究单因素分析显示, 男性新生儿和母亲年龄≥35岁与先天性肛门闭锁的发生有关(P<0.05), 但多因素Logistic回归分析显示

新生儿性别和母亲年龄与病患发生并无明显关系, 分析可能与样本的量不够大有关, 因此, 对母亲年龄和新生儿性别这2个因素与先天性十二指肠闭锁发生的关系有待扩大样本量进一步研究.

总之, 本研究分析了21个可能与疾病发生的相关因素的风险和概率. 其中, 新生儿呕吐、新生儿无排便、母亲孕期胆汁不足、母亲孕早期感染、羊水过多5个因素为先天性十二指肠闭锁的高发因素, 具有统计学意义, 为临床上预防、诊断提供理论借鉴.

4 参考文献

1 李宗狂, 芮有臣, 宫莉. 先天性十二指肠膜状闭锁(附32例报告). 中国普通外科杂志 2001; 10: 528-530
2 吴秀明, 吕国荣. 先天性十二指肠闭锁或狭窄22例产前超声检查分析. 中国超声医学杂志 2008; 24: 848-850
3 张丽娟, 王松, 胡宝莉, 袁焕侠. 新生儿先天性十二指肠闭锁术后并发症的观察与护理. 护理实践与研究 2011; 8: 89-90
4 Rousková B, Trachta J, Kavalcová L, Kuklová P, Kyncl M. Duodenal atresia and stenosis. *Cas Lek Cesk* 2008; 147: 521-526 [PMID: 19177734]
5 郑丽丽, 诸纪华, 钟菊红. 新生儿先天性十二指肠闭锁10例的围手术期护理. 护理与康复 2015; 14: 38-40
6 吴典明, 崔旭, 郭斌. 先天性十二指肠闭锁与狭窄26例临床分析. 福建医药杂志 2013; 35: 20-22
7 高晓燕, 高平明, 吴时光, 麦智广. 先天性肛门闭锁的影响因素分析. 中国当代儿科杂志 2016; 18: 541-544
8 雷雩. 胎儿先天性十二指肠闭锁超声表现1例. 临床超声医学杂志 2010; 12: 331-334
9 武晋萍. 新生儿先天性十二指肠闭锁与狭窄的围术期护理. 实用医技杂志 2014; 21: 570-572
10 徐佰成. 胎儿十二指肠并空肠上段闭锁超声表现1例. 中华超声影像学杂志 2013; 22: 953
11 江泽熙, 胡家高, 鲁建生. 小肠闭锁的临床与病理形态研究. 中华小儿外科杂志 1987; 8: 324-326
12 van der Zee DC. Laparoscopic repair of duodenal atresia: revisited. *World J Surg* 2011; 35: 1781-1784 [PMID: 21604051 DOI: 10.1007/s00268-011-1147-y]
13 Rosales-Velderrain A, Betancourt A, Alkhoury F. Laparoscopic repair of duodenal atresia in a low birth weight neonate. *Am Surg* 2014; 80: 834-835 [PMID: 25197863]
14 Botvin'ev OK, Eremeeva AV, Kondrikova EV. [Duodenal atresia in the newborn]. *Arkh Patol* 2013; 74: 32-35 [PMID: 23342657]
15 陈中献, 刘文英, 李福玉, 蒋学武. 新生儿先天性十二指肠闭锁的诊治. 华西医学 2005; 20: 320-321

同行评价

本文选题较好, 有一定的临床价值. 设计、研究方法及结果可信, 先天性十二指肠闭锁是小儿外科临床少见的消化道重复畸形, 早期诊断对治疗和预后的帮助巨大.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

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

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4216

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4216-4222
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

腹水–血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值

余 韬, 舒 徐, 陈幼祥, 李国华, 朱 勇, 周小江, 吕农华

背景资料
腹水是一种常见的临床体征, 引起腹水的病因有多种, 结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往在临床上较困难. 肿瘤标志物测定虽然作为一种常规的检测手段, 但单纯的比较肿瘤标志物含量对结核性、恶性腹水的诊断价值并不高. 本次研究就腹水梯度及比值进行数据分析与单纯测定腹水、血清中肿瘤标志物含量相比较, 并对其诊断价值进行评估.

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330000

余韬, 在读硕士, 主要从事早期胃癌研究.

作者贡献分布: 本文由余韬完成; 舒徐设计; 陈幼祥、李国华、朱勇及周小江内镜操作; 吕农华修改.

通讯作者: 舒徐, 副教授, 主任医师, 330000, 江西省南昌市东湖区永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科.
jxmushx@126.com
电话: 0791–88692506

收稿日期: 2016–07–28
修回日期: 2016–08–30
接受日期: 2016–09–05
在线出版日期: 2016–10–28

Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites

Tao Yu, Xu Shu, You-Xiang Chen, Guo-Hua Li, Yong Zhu, Xiao-Jiang Zhou, Nong-Hua Lv

Tao Yu, Xu Shu, You-Xiang Chen, Guo-Hua Li, Yong Zhu, Xiao-Jiang Zhou, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xu Shu, Associate Professor, Cheif Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, East Lake District, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. jxmushx@126.com

Received: 2016-07-28
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To assess the value of measurement of the gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in the differential diagnosis of tuberculous ascites and malignancy-related ascites.

METHODS

Sixty patients with ascites were divided into two groups, namely, 31 cases of malignant ascites and 31 cases of tuberculous ascites. Tumor markers in serum and ascites were simultaneously detected to calculate and compare the gradient and ratio of serum-ascites tumor markers between the two groups.

RESULTS

The positive rates of CEA and CA199 in the malignant group were significantly higher than those of the tuberculosis group ($P < 0.01$). The positive rates of CA125 and α-fetoprotein (AFP) showed no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Ratio analysis of tumor markers in ascites and serum revealed that CA125, CA199, and CEA ratios were statistically significant between the two groups, with CA125 ratio having the most significant difference ($P < 0.01$). Ascites-serum gradient analysis showed that CA125, CEA, and CA199 gradients were significantly different between the two groups ($P < 0.01$). The ratio and gradient of AFP were not significantly different

同行评议者
高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院; 田华, 副研究员, 上海交通大学医学院附属仁济医院上海市肿瘤研究所; 王阁, 教授, 第三军医大学第三附属医院

between the two groups ($P > 0.05$).

CONCLUSION

At the cutoff values of CA125 ratio > 2.16, CA125 gradient > 264.05 ng/mL, CEA ratio > 4.8, CEA gradient > 23.05 ng/mL, CA199 ratio > 0.96, and CEA gradient > -0.20 ng/mL, the diagnostic value of combining the gradients and ratios of the three tumor markers are more helpful to distinguish tuberculous ascites and non-liver cancer ascites than any of the three markers alone.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Tuberculous ascites; Malignant ascites; Tumor markers; CEA; CA125; α-fetoprotein; CA199; Gradient; Ratio

Yu T, Shu X, Chen YX, Li GH, Zhu Y, Zhou XJ, Lv NH. Value of measurement of gradient and ratio of ascites-serum tumor markers in differential diagnosis of tuberculous ascites and malignant ascites. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4216-4222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4216.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4216

摘要

目的

探究腹水血清中肿瘤标志物的梯度、比值对结核性及恶性腹水的鉴别意义.

方法

将诊断明确的63例腹水患者, 分成两组, 其中恶性组31例, 结核组32例, 同步检测血清腹水中肿瘤标志物含量. 计算腹水与血清中同项肿瘤标志物梯度、比值, 并与单纯测定标志物含量进行比较分析.

结果

血清腹水中CEA、CA199的恶性组阳性率显著高于结核组(P<0.01), CA125、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)阳性率差异均无统计学意义(P>0.05). 肿瘤标志物腹水与血清比值分析: CA125、CA199、CEA差异均有统计学意义, 其中CA125差异具有显著统计学意义(P<0.01), 腹水-血清梯度分析: CA125、CEA、CA199差异均具有显著统计学意义(P<0.01); 腹水与血清中AFP比值、梯度差异均无统计学意义(P>0.05).

结论

若以CA125比值>2.16, 梯度>264.05 ng/mL; CEA比值>4.8, 梯度>23.05 ng/mL; CA199比值(>0.96), 梯度>-0.20 ng/mL为阳性界值时, 上述3项肿瘤标志物的梯度和比值在非肝癌性腹水中的诊断价值高于单纯分析其标志物含量. 对于结核性腹水和恶性腹水鉴别有重要的意义, 也为诊断提供新思路.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结核性腹水; 恶性腹水; 肿瘤标志物; CEA; CA125; 甲胎蛋白; CA199; 梯度; 比值

核心提要: 对于非肝癌性腹水CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 因此应用肿瘤标志物比值、梯度分析对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法.

余韬, 舒徐, 陈幼祥, 李国华, 朱勇, 周小江, 吕农华. 腹水-血清中肿瘤标志物梯度及比值在结核、恶性腹水中的诊断价值. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4216-4222 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4216.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4216

研发前沿

结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往较困难, 肿瘤标志物测定虽然作为一种常规的检测手段, 但单纯的比较肿瘤标志物含量对结核性、恶性腹水的诊断价值并不高. 探索一种快速、方便的诊断方法, 是目前亟待解决的.

0 引言

腹水是一种常见的临床体征, 引起腹水的病因有多种主要包括肝硬化、原发恶性肿瘤、腹膜转移癌、腹膜炎性反应及结缔组织病等. 腹水又分为漏出液和渗出液, 而在以渗出液为主的结核性腹水及恶性腹水的鉴别往往较困难. 临床工作中往往要借助腹膜活检确诊结核性腹水, 但传统的腹膜活检往往阳性率不高, 主要与结核、肿瘤对腹膜的广泛黏连相关[1], 经自然腔道内镜手术(natural orifice transluminal endoscopic surgery, NOTES)作为新兴的消化内镜微创手术新方法, 也可用于腹膜活检, 即应用软式内镜穿越胃壁或阴道壁进入腹腔, 完成腹腔内疾病的诊断及治疗[2,3]. 目前NOTES已成功地应用于多种腹腔疾病诊断与治疗, 显示出效果好、微创及并发症少等优点, 与传统腹膜活检相比, 在内镜直视下发现结节, 并取活检, 诊断可靠性更强. 但仅在少部分医院能够开展, 同时术中也有可能因多种因素而终止, 并且还存在一些患者不愿意接受或不能耐受手术等因素. 本文就传统肿瘤标志物的多角度分析, 包括腹水、血清梯度、比值, 以寻求简单可行

相关报道
Trapé等学者首次提出腹水、血清肿瘤标志物的比值用于良恶性腹水的鉴别, 诊断价值要显著高于单纯肿瘤标志物测定. 国外有文献报道, 结核性腹膜炎是良性腹水中CA125升高的一个重要因素, 部分国内学者认为CA125在结核性、恶性腹水中诊断价值不高;

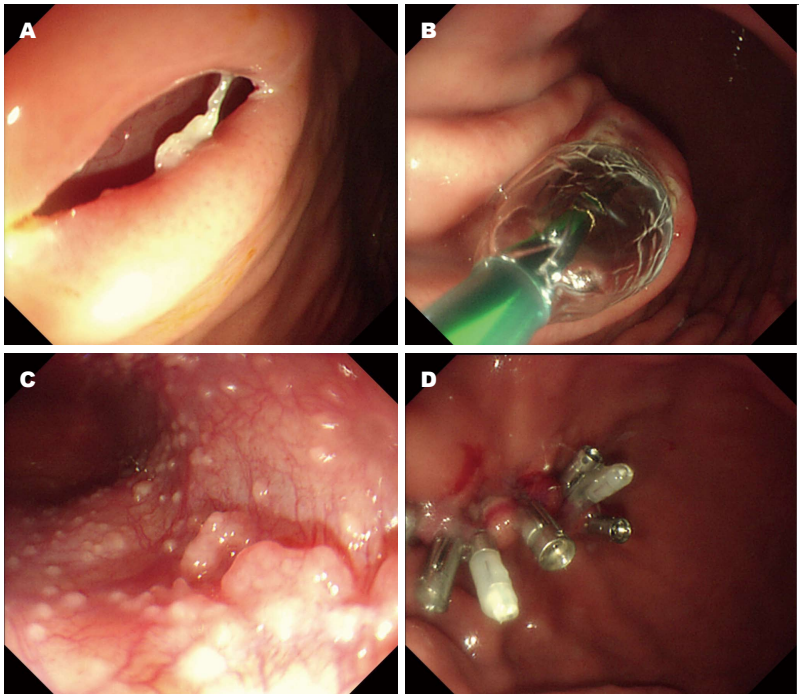


图 1　经胃壁NOTES活检过程. A: 切开胃壁; B: 球囊扩张切口后内镜进入腹腔; C: 腹腔活检, 直视下可见粟粒状结核结节; D: 退出内镜, 钛夹缝合胃壁切口. NOTES: 经自然腔道内镜手术.

的方法来鉴别两种腹水. 在已发表的文献中, 大多数作者对于结核性腹膜炎的纳入标准制定为满足某几项指标即归为结核性腹水, 金标准可靠性较低. 本次研究采用NOTES术, 在内镜直视下发现结节(图1C), 并取活检, 术后病理确诊为嗜酸性肉芽组织, 对结核确诊可靠性强. 采用腹水细胞学检测, 发现肿瘤细胞或手术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊为恶性腹水, 对恶性腹水诊断可靠性也更高. 或通过手术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊, 对恶性腹水诊断可靠性也更高. 已发表的文献中对于结核和恶性腹水, 大多是对血清腹水肿瘤标志物分别进行比较发现部分标志物有一定差异, 但并未明确对两组腹水的诊断价值. 部分学者提出标志物在腹水与血清的比值存在一定诊断价值, 本文也进一步证实, 同时本研究发现肿瘤标志物梯度也有一定诊断价值, 但未找到相关研究文献, 本次研究就腹水梯度及比值均进行数据分析与单纯测定腹水、血清中肿瘤标志物含量相比较, 并计算梯度、比值单项指标的最适界值, 以及对其诊断价值进行评估.

1 材料和方法

1.1 材料　本文选取2011-11/2015-11在南昌大学第一附属医院消化内科收治的腹水患者. 纳入标准: (1)对于恶性腹水患者中均经细胞学检查找到癌细胞或腹膜活检或术后病理证实; (2)对于结核性腹水患者均行NOTES术腹膜活检证实, 病理确诊为嗜酸性肉芽组织; (3)患者于入院次日采晨间空腹血、同日行腹穿, 抽取腹水送检. 排除标准: (1)曾接受过放化疗的恶性腹水患者; (2)采血时间与腹水采集时间间隔超过1 d; (3)无病理学或细胞学依据证实的结核性、恶性腹水患者.

1.2 方法

1.2.1 NOTES腹膜活检术: 术前所有行NOTES术的患者均禁食以及预防性使用抗生素等治疗. NOTES内镜治疗已经医院伦理委员会批准, 所有患者术前均已签署知情同意书. 器械Olympus CV-260内镜, 术前用环氧烷消毒. 导丝(直径0.889 mm)、扩张探条(Fr21、Fr27、Fr33)、CRE扩张气囊, 钛夹为一次性使用. NOTES治疗患者取仰卧位, 静脉内注射咪达唑仑深度镇静. 用碘氟消毒口腔、咽喉部, 插入胃镜, 在胃体中部前壁用碘伏喷射后, 钩刀切开胃壁时见切口出血(图1A), 钛夹夹闭切口; 在另一处胃体前壁钩刀切开胃壁全层, 球囊扩张切口后内镜进入腹腔(图1B), 活检后无活动性出血(图1C), 退出内镜, 钛夹缝合胃壁切口(图1D). 置入胃管于胃内.

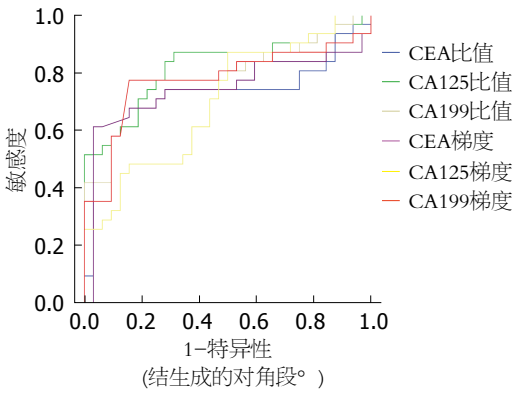


图 2 对肿瘤标志物中比值、梯度中有统计学差异的项目构建ROC曲线.

1.2.2 肿瘤标志物的检验: 血清肿瘤标志物均为入院后次日清晨抽血的检查结果. 使用放射免疫法测定血清及腹水肿瘤标志物水平. 南昌大学第一附属医院检验科CEA及CA125、CA199、甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)的检测值正常范围分别为CEA: 0-6.5 ng/mL、CA125: 0-35 ng/mL、CA199: 0-27 U/mL、AFP: 0-7 ng/mL, 其中CEA的可检测的上限值为1000 U/mL, 可检测的下限值为0.2 U/mL、CA125的可检测的上限值的5000 U/mL、CA199的可检测的上限值为1000 U/mL, 可检测的下限值为0.6 U/mL, AFP的可检测的下限值为0.61 U/mL(其中>1000、>5000的数值分别以1000、5000计算, <0.60、<0.61、<0.20的数值以0.60、0.61、0.20计算).

统计学处理 所有数据使用SPSS19.0软件进行统计学分析, 数据中计量资料两样本比较, 先行方差齐性(F检验)检验, 方差齐性采用t检验, 若方差不齐则行t'检验, 对于计数资料比较, 行χ^2检验(P<0.05为差异有统计学意义, P<0.01则认为差异有显著统计学意义). 对比值、梯度中有统计学差异的项目构建ROC曲线(图2), 以灵敏度特异度之和最大为所对应最佳界值, 分别计算相关检测敏感度、特异度、准确度、约登指数、AUC曲线.

2 结果

2.1 对象总体情况 选择2011-11/2015-11在南昌大学第一附属医院收治的63例腹水患者, 男31例, 女32例, 年龄为18-82岁, 平均年龄为51.3岁±17.7岁. 其中恶性腹水患者31例, 男16例, 女15例, 平均年龄为60.3岁±12.3岁, 在恶性腹水患者中, 胃癌6例、胰腺癌2例、胆管癌5例、卵巢癌5例, 其他腺癌13例, 均经细胞学检查或腹膜活检及术后病理证实, 所有恶性组患者之前均未接受过放化疗等治疗; 结核性腹水患者32例, 男15例, 女17例, 平均年龄为43.6岁±18.5岁, 均行NOTES术腹膜活检证实. 两腹水组内性别及发病年龄差异均无统计学意义, 组间性别比较差异无统计学意义, 年龄比较差异有显著统计学意义, 恶性腹水组患者年龄大于结核性腹水组.

2.2 血清腹水各肿瘤标志物阳性率比较 当血清CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为0%、19.4%, 恶性腹水组明显高于结核性腹水组(P<0.01), 腹水CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为3.1%、64.5%, 恶性组明显同样高于结核性腹水组(P<0.01). 当血清CA199>27 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为12.5%、51.6%, 恶性组明显高于结核性腹水组(P<0.01), 腹水CA199>27 U/mL为阳性界值时, 两组的阳性率分别为12.5%、54.8%, 恶性组也明显高于结核性腹水组(P<0.01). 而两组腹水、血清中CA125、AFP阳性率差异均无统计学意义(P>0.05)(表1).

2.3 各肿瘤标志物腹水血清比值、梯度水平分析 腹水与血清比值分析: CA125、CA199、CEA差异均有统计学意义, 其中CA125差异显著(P<0.01), 腹水-血清梯度分析: CA125、CEA、CA199均差异显著(P<0.01); AFP比值、梯度差异无统计学意义(P>0.05)(表2).

2.4 两组间差异有统计学意义的肿瘤标志物及比值、梯度的诊断价值评估 表3显示: CEA比值若以4.8为临界值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794, 梯度上以23.05 ng/mL为界值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794. CEA的比值、梯度诊断价值均明显高于血清CEA, 但与腹水CEA相比差别不大; 当CA125比值>2.16时准确度最佳, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.687、0.778; CA125梯度>264.05 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.500、0.683, 诊断价值显著高于单独分析腹水、血清CA125. CA199比值>0.96时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.875、0.825; CA199梯度>-0.20 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.844、0.810, 与

创新盘点
大多数研究对于结核性腹膜炎的确诊可靠性较低. 本次研究采用NOTES术, 病理确诊为嗜酸性肉芽组织, 结核确诊可靠性强. 采用腹水细胞学检测, 发现肿瘤细胞或术后取病理活检证实恶性肿瘤即确诊, 对恶性腹水诊断可靠性也更高.

应用要点

在非肝癌性腹水中CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法, 也为鉴别诊断提供新思路.

表 1 血清及腹水中各肿瘤标志物阳性率的比较 [n(%), U/mL]

分组	n	血清				腹水			
		CEA>6.5	CA125>35	CA199>27	AFP>7	CEA>6.5	CA125>35	CA199>27	AFP>7
结核组	32	0(0/32)	100(32/32)	12.5(4/32)	0(0/32)	3.1(1/32)	1(32/32)	12.5(4/32)	3.1(1/32)
恶性组	31	19.4(6/31)	90.3(28/31)	51.6(16/31)	3.2(1/31)	64.5(20/31)	96.8(30/31)	54.8(17/31)	0(0/31)

AFP: 甲胎蛋白.

表 2 各肿瘤标志物腹水血清比值、梯度水平分析 (mean ± SD)

分组	结核组	恶性组	t值	P值
CEA比值	17.43 ± 94.71	132.26 ± 249.38	−2.4	0.021
CA125比值	1.93 ± 0.90	9.21 ± 14.37	−2.8	0.008
CA199比值	0.77 ± 0.46	7.92 ± 17.75	−2.2	0.033
AFP比值	0.84 ± 0.26	0.86 ± 0.36	−0.28	0.780
CEA梯度	35.35 ± 202.65	282.80 ± 366.50	−3.3	0.002
CA125梯度	474.93 ± 494.97	1098.00 ± 1084.20	−2.9	0.006
CA199梯度	−3.53 ± 20.24	224.37 ± 409.40	−3.1	0.004
AFP梯度	−0.33 ± 0.59	−0.49 ± 0.82	0.89	0.375

AFP: 甲胎蛋白; 梯度: 腹水肿瘤标志物-血清肿瘤标志物; 比值: 腹水肿瘤标志物/血清肿瘤标志物.

单纯分析血清、腹水CA199相比准确度、灵敏度均提高(表3).

3 讨论

3.1 癌胚抗原CEA在结核性、恶性腹水中的诊断价值

CEA是一种临床中较为常用的肿瘤标志物, 最初发现于结肠癌和胎儿肠组织中, 故名癌胚抗原. CEA升高常见于大肠癌、胰腺癌、胃癌等. 癌胚抗原是一个广谱性肿瘤标志物, 他能向人们反映出多种肿瘤的存在. 大量研究表明, CEA的升高有助于良恶性腹水的鉴别, 具有很高的特异性[4,5], 但缺点在于灵敏度不高, 因此阳性率不高. 本次研究发现当血清CEA>6.5 U/mL为阳性界值时, 恶性组血清中CEA阳性率显著高于结核组, 同样恶性组腹水中CEA也显著高于结核组, 按血清CEA参考值: 6.5 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.194、1.000、0.603; 腹水CEA参考值: 6.5 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.645、0.969、0.809, 均有一定诊断意义. 而CEA一种大分子的糖蛋白, 临床中发现当腹水CEA含量较高时, 血清CEA不一定对应升高, 考虑与其不易进入血液循环有关. 因此相比血清研究腹水CEA更有意义, 但由于CEA灵敏度较低, 因此单纯研究腹水、血清CEA诊断价值有限, 有研究[6]发现CEA比值诊断价值可能更高, 本次研究发现比值上恶性组高于结核组, 按ROC曲线求得最佳临界值4.8, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794, 国内有研究[6]发现CEA比值>2.0, 灵敏度0.67、特异度0.94, 本次研究若以以2为临界值那么计算灵敏度0.613、特异度0.94、准确度0.78; 梯度上最佳临界值23.05 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.613、0.969、0.794. CEA的比值、梯度诊断价值明显高于血清CEA, 但与腹水CEA相比差别不大, 可能与CEA本身特异度高有关.

3.2 CA125在结核性、恶性腹水中的诊断价值

CA125最早在1983年由Kabawat等[7]学者从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体OC125结合的一种糖蛋白, 来源于胚胎发育期体腔上皮, 在正常卵巢组织中不存在, 最常见于上皮性卵巢肿瘤(浆液性肿瘤)患者的血清中. 研究发现子宫内膜、腹膜等多种组织中能产生CA125并可能引起血清、腹水CA125升高, 输卵管腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胰腺癌、肠癌、乳腺癌和肺癌、结核性腹膜炎患者CA125的水平也会升高. 因此CA125对于卵巢癌的诊断敏感性较高, 但特异性较差. 国

表 3 相关指标对恶性腹水诊断价值的评估

相关指标(参考值/最适临界值)	灵敏度	特异度	准确度	约登指数	AUC曲线面积
血清CEA(>6.5 ng/mL)	0.194(6/31)	1.000(32/32)	0.603	0.194	
血清CA199(>27 ng/mL)	0.516(16/31)	0.875(28/32)	0.698	0.391	
腹水CEA(>6.5 ng/mL)	0.645(20/31)	0.969(31/32)	0.809	0.614	
腹水CA199(>27 ng/mL)	0.548(17/31)	0.875(28/32)	0.714	0.423	
CEA比值(>4.8)	0.613(19/31)	0.969(31/32)	0.794	0.582	0.735
CA125比值(>2.16)	0.871(27/31)	0.687(22/32)	0.778	0.558	0.824
CA199比值(>0.96)	0.774(24/31)	0.875(28/32)	0.825	0.649	0.794
CEA梯度(>23.05 ng/mL)	0.613(19/31)	0.969(31/32)	0.794	0.582	0.745
CA125梯度(>264.05 ng/mL)	0.871(27/31)	0.500(16/32)	0.683	0.371	0.701
CA199梯度(>-0.20 ng/mL)	0.774(24/31)	0.844(27/32)	0.810	0.618	0.776

名词解释

经自然腔道内镜手术(NOTES): 指使用软式内镜经口腔、食管、胃、直肠等自然腔道进入腹腔、胸腔等各种体腔, 进行各种内镜下操作, 包括腹腔探查、腹膜活检、肝脏活检、胃肠及肠肠吻合、阑尾切除等.

外有文献报道[8], 结核性腹膜炎是良性腹水中CA125升高的一个重要因素, 本次研究发现当血清CA125>27 U/mL为阳性界值时, 血清、腹水中结核组与恶性组阳性率无差别(P>0.05), 诊断价值不高, 与国内有些学者研究结论一致[9]. 因此在发现CA125水平升高的同时应结合患者的年龄、临床表现、影像学诊断[10], 动态监测腹水CA125水平也有助于腹水性质的鉴别[5]. 本次研究发现比值和梯度在结核组和恶性组鉴别中有较大的诊断意义. 当CA125比值>2.16时准确度最佳, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.687、0.778; CA125梯度>264.05 ng/mL时, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.871、0.500、0.683, 诊断价值显著高于单独分析腹水、血清中CA125.

3.3 CA199在结核性、恶性腹水中的诊断价值

CA199是一种消化系腺癌相关抗原, 主要由胃肠道腺癌细胞产生, 经胸导管引流入血, 从而引起血中CA199水平的升高. 因此有文献报道CA199对消化系统良恶性病变的鉴别以及手术疗效评估等有较大意义[11]. 胃癌伴转移、胆管癌和胰腺癌CA199增高较为明显[12], 本次研究发现恶性腹水组在腹水及血清CA199均显著高于结核组(P<0.01), 腹水CA199以27 ng/mL为参考值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.540、0.875、0.714; 血清CA199以27 ng/mL为参考值, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.516、0.870、0.698; 国内有学者发现在自发性腹膜炎、结核性腹膜炎患者血清及腹水CA199水平也会升高, CA199往往特异度很高但灵敏度较低[13]. 对于CA199腹水与血清比值分析, Trapé等[14]认为若以CA199腹水血清比值阳性界值定为1.2时, 对于良恶性腹水鉴别灵敏度0.6、特异度1.0. 本次研究就腹水血清梯度及比值进行研究发现, CA199比值>0.96, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.870、0.825; CA199梯度>-0.20 ng/mL, 灵敏度、特异度、准确度分别为: 0.774、0.844、0.810, 与单纯分析血清、腹水CA199相比准确度、灵敏度均提高.

3.4 AFP在结核性、恶性腹水中的诊断价值

AFP是在胎儿早期由肝脏和卵黄囊合成的一种血清糖蛋白, 正常人血清中AFP合成受到抑制含量甚微, 而当肝细胞发生恶变时, AFP合成被重新激活, 患者血清中含量因此显著升高. AFP作为诊断肝细胞癌特异性的标志物对肝癌的普查、诊断及预后判断有非常重要的价值, 其诊断价值甚至高于常规的腹部B超、CT等方法[15]. AFP作为目前原发性肝癌诊断和流行病学调查的主要依据之一, 对于肝癌的诊断特异性、敏感性均较高, 而其他消化系肿瘤阳性率很低, 但值得注意的是急性肝炎、孕妇、部分生殖细胞肿瘤患者AFP含量也会升高; 此次研究中发现在非肝癌的恶性腹水组中AFP多角度分析对于结核性腹水组与非肝癌恶性腹水组的诊断价值不高(P>0.05), AUC曲线面积均<0.5, 与黄家淼等[16]研究一致.

总之, 传统的单纯定量检测肿瘤标志物对结核性、恶性腹水诊断价值有一定局限性, 通过对血清腹水比值、梯度分析可提高其检测准确度, 有助于提高结核性、恶性腹水的诊断与鉴别诊断水平. 对于非肝癌性腹水CEA、CA125、CA199这3项肿瘤标志物的梯度和比值的诊断价值高于单纯分析其血清腹水中标志物含量. 因此应用肿瘤标志物比值、梯度分析对结核性腹水、恶性腹水的初步鉴别不失为一种快速、方便的诊断方法, 也为鉴别诊断

同行评价
本文立足于临床检验, 分析腹水血清中肿瘤标志物比值的诊断价值, 分组合理, 实验结果具有一定可信度, 对临床有一定的指导意义.

提供新思路.

4 参考文献

1 Kang SJ, Kim JW, Baek JH, Kim SH, Kim BG, Lee KL, Jeong JB, Jung YJ, Kim JS, Jung HC, Song IS. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2837-2843 [PMID: 22719194 DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2837]

2 Volckmann ET, Hungness ES, Soper NJ, Swanstrom LL. Surgeon perceptions of Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery (NOTES). *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1401-1410 [PMID: 19488822 DOI: 10.1007/s11605-009-0921-8]

3 Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Prasad M, Kalyanakumari V, Parthasarathi R, Senthilnathan P. NOTES: Transvaginal endoscopic cholecystectomy in humans-preliminary report of a case series. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 843-847 [PMID: 19277024 DOI: 10.1038/ajg.2009.1]

4 Passebosc-Faure K, Li G, Lambert C, Cottier M, Gentil-Perret A, Fournel P, Pérol M, Genin C. Evaluation of a panel of molecular markers for the diagnosis of malignant serous effusions. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6862-6867 [PMID: 16203775 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0043.]

5 李曦. 肿瘤标志物在腹水的鉴别中的意义. 中国实用医药 2010; 5: 28-29

6 刘军, 鄢斌, 付千钧. 血清-腹水白蛋白梯度、腹水/血清CEA、腹水/血清LDH对腹水性质的鉴别价值. 现代检验医学杂志 2004; 19: 25

7 Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-285 [PMID: 6196309]

8 Choi CH, Kim CJ, Lee YY, Kim JS, Song T, Park HS, Kim MK, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. Peritoneal tuberculosis: a retrospective review of 20 cases and comparison with primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 798-803 [PMID: 20973271]

9 陈伟忠, 谢渭芬, 林勇, 周玉坤. CA125在恶性及结核性腹水中的鉴别诊断意义. 世界华人消化杂志 2002; 10: 243-244

10 Seo BS, Hwang IK, Ra JE, Kim YS. A patient with tuberculous peritonitis with very high serum CA 125. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: pii bcr2012006382 [PMID: 23001094 DOI: 10.1136/bcr-2012-006382.]

11 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer-A Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2: 88-100 [PMID: 22693400 DOI: 10.1007/s13193-011-0042-1]

12 许亚辉. 血清肿瘤标志物联合检测对消化系统良恶性疾病的诊断价值. 中国误诊学杂志 2003; 3: 518-519

13 胡凯风, 许建明, 夏先明, 杨冰冰, 周菊, 李素文. 腹水CEA和CA199对腹水细胞学未确定恶性腹水的诊断价值. 国际消化病杂志 2012; 32: 372-375

14 Trapé J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumour Biol* 2004; 25: 276-281 [PMID: 15627892 DOI: 10.1159/000081392]

15 Sun Z, Fu X, Zhang L, Yang X, Liu F, Hu G. A protein chip system for parallel analysis of multi-tumor markers and its application in cancer detection. *Anticancer Res* 2004; 24: 1159-1165 [PMID: 15154641]

16 黄家淼, 杨剑, 周仁荣, 胡健. 腹水/血清肿瘤标志物对良恶性腹水的鉴别价值. 世界华人消化杂志 2006; 15: 1533-1536

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 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, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 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.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4223

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4223-4226
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响

徐灵通, 霍鑫龙

徐灵通, 温岭市第四人民医院普内科 浙江省温岭市 317511

霍鑫龙, 温岭市第一人民医院神经内科 浙江省温岭市 317500

徐灵通, 医师, 主要从事普内科方面的研究.

作者贡献分布: 本文主要由徐灵通完成; 研究过程由徐灵通与霍鑫龙完成; 试剂提供与数据分析由徐灵通与霍鑫龙完成; 本论文写作由徐灵通完成.

通讯作者: 徐灵通, 医师, 317511, 浙江省温岭市松门镇葆春西路158号, 温岭市第四人民医院普内科.
xulingtongd@126.com
电话: 0576-6662056

收稿日期: 2016-08-11
修回日期: 2016-08-30
接受日期: 2016-09-05
在线出版日期: 2016-10-28

Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life

Ling-Tong Xu, Xin-Long Huo

Ling-Tong Xu, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, Wenling 317511, Zhejiang Province, China

Xin-Long Huo, Department of Neurology, the First People's Hospital of Wenling, Wenling 317500, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ling-Tong Xu, Department of Internal Medicine, the Fourth People's Hospital of Wenling, 158 Baochun West Road, Songmen Town, Wenling 317511, Zhejiang Province, China. xulingtongd@126.com

Received: 2016-08-11
Revised: 2016-08-30
Accepted: 2016-09-05
Published online: 2016-10-28

Abstract

AIM

To observe the efficacy of octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride in the treatment of patients with gastrointestinal bleeding and its impact on quality of life (QOL).

METHODS

One hundred patients with gastrointestinal bleeding treated from January 2015 to July 2016 at our hospital were divided into either a control group (n = 50) or an observation group (n = 50). The control group was treated with octreotide acetate injection alone, and the observation group was treated with octreotide acetate injection combined with propranolol hydrochloride. QOL was assessed using the QOL scale. Clinical efficacy and QOL were compared between the two groups.

RESULTS

After treatment, central venous pressure was significantly higher in the observation group than in the control group (P < 0.05); time to hemostasis, heart rate, blood transfusion, portal vein blood flow, splenic vein blood flow, serum alanine transaminase and aspartate transaminase levels were significantly lower in the observation group than in the control group (P < 0.05); physical function, role function, cognitive function, emotional function, social

背景资料
上消化道出血是肝硬化患者中常见的并发症, 他是指肝硬化门静脉高压等引起的食管胃底静脉曲张破裂等引起的出血. 因此, 如何更好地选择适合的治疗方法对提高治疗成功率具有重要的意义.

同行评议者
毛华, 教授, 主任医师, 南方医科大学(原第一军医大学)珠江医院消化内科; 陶然, 主管护师, 护士长, 上海市第一人民医院南部护理部

研发前沿
消化道出血的治疗一直以来是临床中关注的重点, 尤其对肝硬化引起的消化道出血患者的治疗方案的选择存在众多问题, 临床用药的安全性和整体治疗效果均是临床治疗过程中需要考虑的问题.

相关报道
消化道出血患者的治疗方法已经有相关的报道, 多数研究均以单一药物治疗为主, 但是总体的效果并不是很理想. 有研究提出, 应用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔进行治疗, 更好的提高临床治疗效果.

function, and the overall QOL score were significantly higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION
Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for patients with gastrointestinal bleeding has better clinical efficacy and can improve QOL compared with octreotide acetate alone.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octreotide acetate; Propranolol hydrochloride; Gastrointestinal bleeding; Therapeutic effect; Quality of life

Xu LT, Huo XL. Octreotide acetate combined with propranolol hydrochloride for treatment of digestive tract hemorrhage: Efficacy and influence on quality of life. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4223-4226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4223

摘要

目的
观察醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中的治疗效果及对生活质量(quality of life, QOL)的影响.

方法
选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 根据治疗方案不同分为对照组(n = 50)和观察组(n = 50). 对照组采用醋酸奥曲肽注射液治疗, 观察组联合盐酸普萘洛尔治疗, 采用QOL量表对2组QOL进行评定, 比较2组临床疗效及对QOL的影响.

结果
观察组治疗后中心静脉压, 显著高于对照组(P<0.05); 观察组治疗后止血时间、心率及输血量, 门静脉血流量、脾静脉血流量、血清谷丙转氨酶与谷草转氨酶水平比, 显著低于对照组(P<0.05); 观察组治疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能、整体功能评分高于对照组(P<0.05).

结论
消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能改善患者QOL, 值得推广应用.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 醋酸奥曲肽; 盐酸普萘洛尔; 消化道出血; 治疗效果; 生活质量

核心提要: 临床中对于消化道出血患者采用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔治疗可以提高其临床治疗有效率. 同时, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔的联合使用能改善患者生活质量, 临床应用价值高.

徐灵通, 霍鑫龙. 联合给药在消化道出血中的疗效观察及对生活质量的影响. 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4223-4226 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4223.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4223

0 引言
上消化道出血是肝硬化患者中常见的并发症, 它是指肝硬化门静脉高压等引起的食管胃底静脉曲张破裂等引起的出血[1]. 该疾病与其他疾病相比具有发病急、病情重、死亡率高等特点, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 严重者将威胁患者生命[2,3]. 常规方法主要以内镜治疗、外科分流手术、介入治疗等, 这些方法虽然能帮助患者快速止血, 但是止血过程中对患者创伤较大, 影响治疗后生活质量(quality of life, QOL), 难以达到预期的治疗效果[4,5]. 近年来, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在部分消化道出血患者中得到应用, 且效果理想. 为了探讨醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中的治疗效果及对QOL的影响. 选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 报道如下.

1 材料和方法
1.1 材料 选取2015-01/2016-07温岭市第四人民医院诊治的消化道出血患者100例, 根据治疗方案不同分为对照组和观察组. 对照组50例, 男31例, 女19例, 年龄为35-69岁, 平均年龄为60.1岁±4.3岁. 肝功能Child-Pugh分级: 20例A级, 21例B级, 9例C级. 观察组50例, 男30例, 女20例, 年龄为34-70岁, 平均年龄为59.1岁±4.1岁. 肝功能Child-Pugh分级: 18例A级, 20例B级, 12例C级. 入选患者均符合肝硬化门静脉高压致静脉

表 1　2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	止血时间(h)	心率(次/min)	中心静脉压(cmH_2O)	输血量(mL)
观察组	18.2 ± 2.1	78.4 ± 6.3	5.7 ± 1.8	243.2 ± 43.2
对照组	28.4 ± 3.5	98.7 ± 7.8	4.2 ± 2.9	538.6 ± 90.5
t值	19.283	20.443	18.275	23.521
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2　2组治疗前、后血流动力学及血清ALT与AST水平比较 (n = 50, mean ± SD)

分组	门静脉血流量(mL)	脾静脉血流量(mL)	血清ALT(U/L)	血清AST(U/L)
观察组				
治疗前	780.3 ± 112.5	390.5 ± 35.3	124.8 ± 12.5	98.4 ± 10.6
治疗后	534.5 ± 102.5[ab]	278.5 ± 25.3[ab]	35.2 ± 10.2[ab]	37.4 ± 11.5[ab]
对照组				
治疗前	782.4 ± 113.1	392.5 ± 34.9	125.0 ± 13.2	97.9 ± 10.3
治疗后	640.3 ± 104.3[b]	332.6 ± 36.7[b]	57.4 ± 13.7[b]	67.8 ± 11.2[b]

[a]P<0.05 *vs* 对照组; [b]P<0.05 *vs* 治疗前. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

曲张破裂临床诊断标准, 且患者均经过胃镜检查、实验室检查等得到确诊[2]. 本次临床诊断试验均经患者、家属同意, 试验通过医院伦理会批准, 患者一般资料差异无统计学意义. 醋酸奥曲肽注射液(吉林一心制药股份有限公司, 国药准字H20041558); 盐酸普萘洛尔(江苏亚邦爱普森药业有限公司, 国药准字: H32020122, 规格: 10 mg×100片).

1.2 方法 2组均采用常规方法治疗, 密切观察患者生命体征、建立有效的静脉通道、补充血容量, 给予患者禁食、胃肠减压、保持呼吸道通畅等. 对于血红蛋白<80 g/L者, 立即给予输血[6]. 对照组采用醋酸奥曲肽注射液治疗方法: 将100 μL醋酸奥曲肽注射液混合到250 mL生理盐水中, 以25-50 μg/h的速度静脉滴注, 每天2次/d, 连续治疗1 wk(1个疗程). 观察组联合盐酸普萘洛尔治疗方法: 每次口服10 mg盐酸普萘洛尔, 每天2穿刺, 连续服用1 wk(1个疗程)[7,8].

1.3 观察指标 (1)观察2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量; (2)观察2组治疗前、后门静脉血流量、脾静脉血流量、血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)与谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平; (3)观察2组治疗后QOL情况, 包括: 躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能及整体功能, 总分100分, 得分越高, 生存质量越好[2,9].

统计学处理 统计分析采用SPSS18.0软件处理, 计数资料行χ^2检验, 采用n(%)表示, 计量资料行t检验, 采用mean±SD表示, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组治疗后止血时间、心率、中心静脉压及输血量比较 观察组治疗后止血时间、心率及输血量, 显著少于对照组(P<0.05); 观察组治疗后中心静脉压, 显著高于对照组(P<0.05)(表1).

2.2 2组治疗前、后血流动力学及血清ALT与AST水平比较 观察组治疗后门静脉血流量、脾静脉血流量、血清ALT与AST水平, 显著低于对照组(P<0.05)(表2).

2.3 治疗1 mo 2组生存质量评分比较 观察组治疗后躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能、整体功能评分高于对照组(P<0.05)(表3).

3 讨论

上消化道出血是临床上常见的疾病, 其发病部位主要位于屈氏韧带及上消化道, 发病数小时内失血量可以超过1000 mL, 且患者如果得不到及时有效的治疗, 将会引起周围组织缺氧、缺血, 引起不可逆性休克, 严重者将威胁患者生命[10]. 肝硬化上消化道出血是肝硬化晚期常见的并发症, 多数患者由于门静脉高压引起, 临床上主要表现为呕血、黑粪等, 威胁患者生

创新盘点
本文对消化道出血患者的治疗方法进行分析, 并且认为醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在整体治疗中具有显著的效果.

应用要点
本文在实际的临床工作中具有较好的指导意义, 并且对消化道出血患者选择合适治疗方法具有显著的指导作用, 且临床中应用醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔用药安全性高, 临床应用前景也比较广泛.

名词解释

上消化道出血: 上消化道出血发病部位主要位于屈氏韧带及上消化道, 发病数小时内失血量可以超过1000 mL, 且患者如果得不到及时有效的治疗, 将会引起周围组织缺氧、缺血, 引起不可逆性休克, 严重者将威胁患者生命.

表 3 2组患者治疗后生存质量评分比较(n = 50, mean ± SD, 分)

分组	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能	整体功能
观察组	82.13 ± 4.74	85.62 ± 5.58	81.89 ± 5.92	84.75 ± 7.88	84.68 ± 7.30	82.26 ± 6.79
对照组	61.25 ± 5.10	63.47 ± 5.16	62.03 ± 5.16	64.10 ± 6.21	62.22 ± 6.32	60.85 ± 5.94
t值	19.28	20.44	21.51	18.25	22.01	18.41
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

命[11]. 近年来, 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔在消化道出血患者中得到应用, 且效果理想. 醋酸奥曲肽是临床上常用的治疗药物, 该药物属于人工合成的八肽环状化合物, 患者用药后药物能抑制肠胃蠕动, 减少内脏的血流量, 从而能有效的降低脾静脉压力, 达到止血的目的[12]. 同时, 醋酸奥曲肽的使用能提高肠道对水与钠离子的吸收, 能降低心肌收缩力, 从而可以减少心肌输血量. 盐酸普萘洛尔属于是一种β肾上线苏受体拮抗药, 患者用药后药物能提高拮抗心肌β受体, 减缓心率, 抑制心脏收缩力和房室的传导作用, 能阻断心脏β1受体而使得循环血流量降低, 从而降低门静脉压[13]. 同时, 盐酸普萘洛尔的使用能阻断内脏血管β2受体, 提高内脏血管α受体活性, 降低肝窦内压功效. 临床上, 消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能发挥不同治疗药物优势, 帮助患者快速止血, 改善患者QOL[14].

总之, 消化道出血患者在醋酸奥曲肽注射液基础上联合盐酸普萘洛尔治疗效果理想, 能改善患者QOL, 值得推广应用.

4 参考文献

1 龚建安. 奥曲肽联合普奈洛尔治疗肝硬化上消化道出血的临床观察. 中国医学工程 2014; 22: 115

2 黄普. 醋酸奥曲肽联合盐酸普萘洛尔治疗肝硬化门静脉高压致上消化道出血临床观察. 中国实用诊断与治疗杂志 2013; 27: 387-388

3 曹万弘, 游箭, 汝斌龙, 车亚伟, 颜军, 何学红. 单纯明胶海绵在难治性上消化道出血栓塞治疗中的临床应用. 西部医学 2014; 26: 1182-1184

4 程大文, 高玲, 沈广澍, 潘世友, 仇阳. 数字减影血管造影及介入治疗在急性动脉出血中的应用价值. 实用医院临床杂志 2014; 11: 79-81

5 Kalantzi KI, Dimitriou AA, Goudevenos JA, Tselepis AD. The platelet hyporesponsiveness to clopidogrel in acute coronary syndrome patients treated with 75 mg/day clopidogrel may be overcome within 1 month of treatment. *Platelets* 2012; 23: 121-131 [PMID: 21806493 DOI: 10.3109/09537104.2011.597527]

6 黄军祯, 罗耀昌, 黄德佳, 何海源. 介入诊疗急性动脉性消化道大出血. 中国介入影像与治疗学 2014; 11: 553-556

7 周纲, 邵丽芳. 奥曲肽治疗血吸虫肝硬化上消化道出血的临床评价. 中国中西医结合消化杂志 2014; 22: 585-587

8 Kim DH, Lee D, Kim JW, Huh J, Park SH, Ha HK, Suh C, Yoon SM, Kim KJ, Choi KD, Ye BD, Byeon JS, Song HJ, Jung HY, Yang SK, Kim JH, Myung SJ. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 934-943 [PMID: 24325295 DOI: 10.1111/jgh.12471]

9 陈敏锋, 邓启明, 林颖华. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血疗效的Meta分析. 中国当代医药 2013; 20: 167-169

10 魏归春. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血的疗效及其对门静脉和脾静脉血液动力学的影响. 中国现代医生 2014; 6: 55-56

11 Maklad S, Doss W, El Din SS, Hassan K, Zeid AA. Entecavir 1mg versus combined lamivudine/adefovir dipivoxil in chronic HBV Egyptian patients resistant to LAM monotherapy, non-randomised controlled study. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15: 1-5 [PMID: 24630505 DOI: 10.1016/j.ajg.2014.01.003]

12 魏归春. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血的疗效及其对门静脉和脾静脉血流动力学的影响. 中国现代医生 2014; 52: 36-38

13 张咏华, 张欣, 周佳美. 数字减影血管造影检查联合不同方法治疗急性消化道出血效果比较. 解放军医药杂志 2015; 27: 64-67

14 刘东林, 汪照函, 龚志斌, 孟军, 胡坚方. 雷贝拉唑联合盐酸普萘洛尔片预防肝硬化食管胃底静脉曲张再出血的临床研究. 南昌大学学报(医学版) 2014; 54: 46-48, 55

同行评价

本文选题实用, 有创新性, 研究设计较完整合理.

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
DOI: 10.11569/wcjd.v24.i30.4227

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): 4227-4230
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

病例报告 CASE REPORT

十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道)

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰, 遵义医学院附属医院 贵州省遵义市 563003

王麦建, 硕士, 主要从事胃肠外科方向的研究.

作者贡献分布: 王麦建与陈李娜对本文所作贡献均等; 此项目由王麦建、陈李娜及杨雪峰设计; 资料查询由王麦建、陈李娜操作完成; 手术技术指导由杨雪峰教授完成; 本文写作由王麦建、陈李娜及杨雪峰完成.

通讯作者: 杨雪峰, 副主任医师, 563003, 贵州省遵义市大连路, 遵义医学院附属医院胃肠外科. 864205468@qq.com
电话: 0851-28608241

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-03
接受日期: 2016-09-13
在线出版日期: 2016-10-28

Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review

Mai-Jian Wang, Li-Na Chen, Xue-Feng Yang

Mai-Jian Wang, Li-Na Chen, Xue-Feng Yang, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Associate Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Dalian road, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 864205468@qq.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-03
Accepted: 2016-09-13
Published online: 2016-10-28

Abstract

Duodenal injury accounts for 3%-5% of all cases of closed abdominal trauma. Because of the special location of the duodenum in the human body, duodenal injury is often caused by a relatively large trauma. As a consequence, management of duodenal injury is more difficult, and it is often associated with more complications and high mortality. Here we report a fatal case of duodenal injury after surgery. We also performed a literature review to discuss the management of duodenal injury. Surgery should be chosen reasonably, and comprehensive medical treatment should be emphasized.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Duodenal injury; Fistula; Total parenteral nutrition; Somatostatin

Wang MJ, Chen LN, Yang XF. Management of duodenal injury: Report of a fatal case and literature review. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(30): 4227-4230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4227

摘要

十二指肠损伤占闭合性腹外伤的3%-5%. 在人体内, 由于其位置的特殊性, 往往由比较大的创伤引起, 损伤后的处理比较棘手, 并且并发症多, 死亡率高. 本文通过对1例手术后死亡的患者进行分析, 查阅资料并且结合临床中的实际情况, 指出对十二指肠损伤的处理, 应选择合理的手术方式, 并且指出应重视综合内科治疗.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng

背景资料
在临床上, 十二指肠损伤的处理在临床上十分棘手, 手术后并发症较多, 死亡率高. 查阅资料其死亡率可高达20%, 其中肠瘘是最严重的, 是导致患者死亡的直接原因, 应引起重视.

同行评议者
张志宏, 副主任医师, 四川省人民医院消化内科

Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 十二指肠损伤; 瘘; 静脉高营养; 生长抑素

核心提要: 本文通过对1例手术后死亡的患者进行分析, 查阅资料并且结合临床中的实际情况, 指出对十二指肠损伤的处理, 应选择合理的手术方式(包括引流), 并对各种手术方式进行分析, 并且指出应重视综合内科治疗.

王麦建, 陈李娜, 杨雪峰. 十二指肠损伤的处理(附死亡1例报道). 世界华人消化杂志 2016; 24(30): 4227-4230 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i30/4227.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i30.4227

研发前沿
本文重点介绍十二指肠损伤的手术方式、围手术期的内科治疗, 以及发生肠瘘后手术方式的选择, 指出综合治疗的意义.

0 引言

十二指肠损伤手术后并发症较多, 死亡率高, 经统计其死亡率可高达20%[1]. 在所有的并发症中, 肠瘘是最严重的, 是导致患者死亡的直接原因. 预防十二指肠瘘, 除了选择合理的手术方式, 充分的引流也极为重要[2,3]. 遵义医学院附属医院接收一外院行十二指肠破裂修补术后的患者, 术后该患并发十二指肠瘘并腹膜后感染, 最终导致感染性休克死亡, 在此进行报告. 本文结合该患者的情况, 针对十二指肠损伤的手术方式、引流方法以及一旦发生十二指肠瘘之后的处理进行探讨, 并指出综合治疗的重要性.

1 病例介绍

男患21岁, 因"劳动时致重物砸压上腹部3 h"就诊于当地医院, 入院后行计算机断层扫描(computed tomography, CT)、X线等相关检查提示有空腔脏器破裂, 急诊行剖腹探查术. 手术中见腹腔内有大量浑浊积液, 含胆汁. 经探查证实为十二指肠降部破裂并后腹膜撕裂, 十二指肠纵形裂伤约2.5 cm, 遂行单纯十二指肠破裂修补术+腹腔冲洗术, 手术中未行十二指肠减压及腹腔引流. 术后给予胃肠减压、抗感染、营养支持等治疗, 术后4 d排气后拔除胃管, 术后7 d给予流质饮食, 减少营养支持的量. 患者在术后第8天开始出现腹痛并持续高热, 放射至右侧腰背部, 遂继续给予抗感染治疗20 d, 期间腹痛及发热缓解不明显, 出现间断性恶心呕吐, 进行性消瘦, 术后复查彩超提示腹腔内少许积液. 因在当地医院治疗效果差, 以"剖腹探查术后腹痛伴发热20 d"转入遵义医学院附属医院. 入院时患者极度消耗状态, 有明显的上消化道梗阻症状, 恶心呕吐较重. 查体: 体温39.9 ℃, 脉搏121次/min, 呼吸29次/min, 血压111/61 mmHg, 消瘦, 急性病面容, 平卧位, 呼吸急促, 腹部平, 右侧经腹直肌可见14 cm陈旧性手术瘢痕, 全腹部压痛, 以中上腹为重, 伴反跳痛及肌紧张, 右侧腰背部轻度水肿, 右侧肾区叩击痛明显, 腹部叩诊鼓音, 移动性浊音阴性, 肠鸣音减弱, 约1-2次/min. 入院时辅助检查: 血常规: 白细胞计数10.15×10^9/L, 腹部彩超常规: 肝胆胰脾未见明显异常. 入院诊断: (1)腹腔残余感染(重度); (2)重度营养不良; (3)剖腹探查术后.

入院后当天急诊行全腹CT提示: 右肾周筋膜增厚及肾周感染, 腹腔少量积液(图1A). 遵义医学院附属医院诊疗过程中考虑有十二指肠瘘的可能, 立即申请全院大会诊(胃肠外科、影像科、介入科、泌尿外科、消化内科、感染科、重症医学科), 并按综合会诊意见给予行右肾周彩超定位下穿刺引流, 引流出含胆汁脓液约80 mL. 经该处注入造影剂, 行CT结果示: 造影剂沿脊柱右侧流入盆腔, 部分造影剂向上经十二指肠进入肠腔(图1B). 行口服碘海醇造影提示: 十二指肠造影剂外溢(图2). 遵义医学院附属医院胃肠外科考虑十二指肠瘘诊断明确, 并且合并有严重腹膜后感染, 患者存在严重衰竭以及多重细菌感染, 立即给予营养支持、使用生长抑素, 高级别使用抗生素, 改善患者一般情况, 创造手术时机, 仍然高热不退, 治疗效果欠佳. 再次紧急申请全院大会诊, 因一般情况极差, 不具备手术条件, 遵会诊意见决定行CT下置管脓肿引流术, 仍做好急诊手术准备, 若置管失败或效果不佳则急诊行抢救性手术. 患者病情进展迅速, 未待置管即出现呼吸心跳骤停, 经抢救无效死亡, 从入遵义医学院附属医院至死亡未满72 h. 死亡讨论意见: 患者因十二指肠破裂修补后, 修补口瘘导致腹腔及腹膜后感染, 从而出现感染性休克, 导致死亡. 经验教训: 手术中仅行单纯的十二指肠破裂修补, 未进行有效的十二指肠减压及腹腔引流; 术后完全胃肠外营养支持时间不够; 未使用生长抑素.

2 讨论

十二指肠损伤的病死率和并发症发生率都相当高, 其中十二指肠瘘的发生率平均6.6%, 明

相关报道
袁朝辉指出十二指肠充分减压可有效预防术后肠瘘的发生. 周益鸣报道指出生长抑素联合TPN的使用, 可以有效地使消化液的分泌降低90%以上. 汪海全在闭合性十二指肠损伤42例的诊治体会一文中总结了十二指肠瘘之后手术方式的选择.

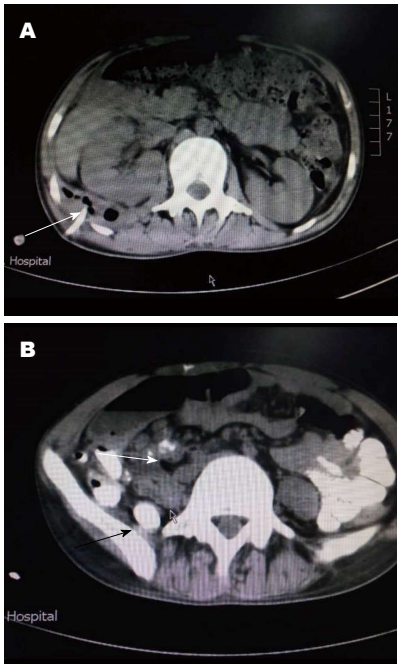


图 1　CT图像. A: 右侧肾周感染, 可见积气、积液; B: 可见造影剂反流回十二指肠、部分向下溢出. CT: 计算机断层扫描

图 2　口服碘海醇造影示十二指肠造影剂外溢.

显高于其他消化道瘘的几率, 是导致患者死亡的主要原因, 本例即属如此.

十二指肠损伤的治疗是一个复杂、综合、长期的治疗过程, 且术前诊断准确率极低, 一般是在术中发现. 因为位置的特殊性, 十二指肠损伤较其他腹腔内脏器损伤较少见, 因此在基层医院十二指肠损伤的治疗经验相对不足. 早诊断、早手术, 合理的术式选择及围手术期处理是减少病死率和并发症的关键, 医疗工作者经过数十年的手术经验积累和术后转归分析, 认识到在手术中选择合适的手术方式十分重要, 并指出十二指肠充分减压可有效预防术后肠瘘的发生[4].

十二指肠损伤治疗成败的关键在于早期与合理的手术. 具体的手术方式根据十二指肠损伤部位、范围、程度的不同, 主要有血肿清除、单纯修补、带蒂空肠片修补、十二指肠空肠Roux-en-Y吻合术、Cagbill术、胰十二指肠切除术、损伤控制理念处理等[5-7].

手术方式的选择在实际临床工作中, 需根据具体的术中情况灵活运用, 如远离十二指肠大乳头的部位损伤可考虑直接修补(如十二指肠球部), 靠近十二指肠大乳头部位的损伤及毁损伤手术方式则复杂的多, 有可能行十二指肠部分切除、甚至消化道重建(胰十二指肠切除).

该患者, 其受伤部位在十二指肠降部, 降恰恰为十二指肠大乳头开口处, 大量的消化液由此进入肠腔, 术中仅行十二指肠修补术, 最终出现了瘘的发生并导致死亡. 本例根据首诊术中的情况, 损伤未达到消化道重建的指征, 选择修补是正确的, 但宜附加引流术, 且引流术的指证绝对明确, 因为越靠近大乳头减压的必要性越大, 有效的引流是防止十二指肠瘘, 保证患者痊愈和伤口愈合的重要因素[8,9].

在临床上有效的引流方法, 通常使用四管引流法, 即胃肠减压管+十二指肠减压管+空肠营养管+修补口周引流管(合并大乳头损伤或胆道损伤时增加T管). 胃肠减压管应引导至修补口远3 cm并妥善固定; 十二指肠减压管在距离屈氏韧带5-10 cm处空肠置入, 向上至修补口附近并与胃管交叉3-5 cm, 双层荷包缝关闭置入处空肠, 胃管及十二指肠减压管的作用为充分引流胃液、胆汁及胰液; 在距离十二指肠减压管远10 cm左右置入空肠营养管, 通向远心端, 以备术后肠内营养用, 同样双层荷包关闭置入处空肠; 修补口周引流管置于修补处[10]; 四管均引出腹壁妥善固定. 其优点既能充分引肠腔内消化液, 亦能引流肠腔外渗出, 特别是对于微小渗漏有显著的效果, 胃管及十二指肠减压管可充分减轻修补口压力. 四管的拔除时机, 一般术后3-5 d拔除胃管, 十二指肠减压管及空肠营养管一般在术后14 d左右拔除, 腹腔引流管视引流量而决定拔除, 一般在2 wk之内. 该患者明显具备四管引流的指征.

患者入院时处于极度消耗状态, 且有明显的上消化道梗阻症状, 诊断为重度营养不良. 外伤、手术和感染都加重负氮平衡状态, 因此除了合适的手术方式、合理的引流, 我们亦应该重视内科综合治疗, 具体的来说就是静脉营养+抑酸+生长抑素+抗生素的综合治疗. 综合治疗不仅仅能够增加营养、预防电解质紊

创新盘点
本文不仅仅从外科角度分析, 而且提出内科治疗的重要性, 强调综合治疗的意义.

应用要点
本文在临床中作中有较高的实用价值, 对手术方式进行了详细的介绍, 对内科治疗的方法也进行了详细介绍.

同行评价
本文选题好, 观点鲜明, 对于具体的临床工作有指导意义.

乱、促进伤口的愈合, 还可以抑制消化液分泌, 减轻修补口压力, 有报道指出生长抑素联合静脉高营养的使用, 可以有效地使消化液的分泌降低90%以上[11]. 术中置入空肠营养管, 不仅在肠功能恢复后给予肠内营养, 而且经减压管引流出的消化液经过滤处理后可经营养管滴入远端肠腔, 有效地减轻了患者电解质紊乱等消化液耗损引起的并发症, 促进患者的恢复.

该患者术后7 d流质饮食, 饮食可导致消化液的分泌增加, 加重了十二指肠所承受的压力. 未使用生长抑素和减少营养支持的量不仅使消化液的抑制作用减小, 同时患者的消耗不能得到补充, 一般情况则每况愈下, 以致于转院后仍不能创造手术时机. 因此我们建议营养支持的时间根据患者的一般情况及身体条件适当延长.

因为十二指肠损伤即刻出现化学性腹膜炎, 接着引起化脓性腹膜炎, 因此加强抗感染十分必要. 按早期、足量、药敏用药的原则来使用, 停药指征为感染表现消失, 白细胞正常, 并且连续3 d无发热.

本例患者术后8 d左右开始出现腹痛并持续高热, 时间段正好位于瘘发生的高发期, 此时可能已经出现修补口瘘, 在首诊医院给予抗感染治疗20 d无效后转入遵义医学院附属医院, 此时最佳治疗时机已经错过. 因此在术后发生腹痛、高热、梗阻表现时宜早做检查, 彩超、CT等可发现腹腔积液[12], 必要时可行上消化道造影, 该检查可明确诊断, 一旦确诊为瘘需立即处理.

关于十二指肠瘘的手术治疗, 手术越早越好, 凡是超过6 h以上的愈后则较差, 延误时间越长死亡率越高; 必须根据瘘口的部位、程度以及合并多发脏器损伤的情况来决定行何种手术, 但必须是简单、安全的手术方法. 目前常用的有: (1)十二指肠残端插管引流术, 包括开腹手术、B超或CT下的穿刺引流术; (2)带蒂浆肌层片贴敷修补术, 适用于瘘孔远端有梗阻, 皮肤与黏膜形成连接的唇状瘘, 经过脓腔而到体表的复杂瘘, 瘘的部位有活动性病变等情况; (3)空肠、十二指肠Roux-Y式吻合术, 适用于十二指肠内高压患者, 如: 瘘口远端的十二指肠或空肠输入袢有扭曲、狭窄或梗阻存在等情况[13]. 术后的综合治疗同前所述.

针对十二指肠损伤以及术后瘘的处理, 手术方式的选择、合理的内科治疗都极为重要. 对于手术后的综合治疗, 尚有调整、补充、纠正之机会, 但在对手术方式的选择上需谨慎合理, 严格按照医疗原则进行, 因为不合适的手术方式往往会给后续治疗带来极大的被动. 该患仅21岁, 若手术中选择合理的减压方式, 再加之合理的内科治疗, 可能会有不同的结局. 十二指肠一旦发生瘘一般都会合并有严重的感染、消化液腐蚀, 导致周围组织脏器水肿、黏连. 即使有再次手术探查的机会, 亦会手术难度大、效果差、风险高. 即便需要短期内行2次手术, 宜以合理化简单化为原则.

3 参考文献

1 钟漓, 张广钰. 外伤性十二指肠损伤24例临床分析. 现代医药卫生 2011; 27: 324-325
2 党涛平, 郝清军, 杨宏斌. 十二指肠损伤30例临床分析. 吉林医学 2011; 32: 937-938
3 任恒宽, 张志, 李子汉. 十二指肠损伤11例临床诊治体会. 甘肃医药 2009; 28: 219-220
4 袁朝辉. 十二指肠破裂术后肠瘘预防措施. 河南外科学杂志 2011; 17: 40-41
5 艾涛, 高劲谋, 胡平. 十二指肠损伤的诊断与治疗. 中华消化外科杂志 2014; 13: 947-950
6 Sharma AK. Management of pancreaticoduodenal injuries. *Indian J Surg* 2012; 74: 35-39 [PMID: 23372305 DOI: 10.1007/s12262-011-0386-3]
7 Antonacci N, Di Saverio S, Ciaroni V, Biscardi A, Giugni A, Cancellieri F, Coniglio C, Cavallo P, Giorgini E, Baldoni F, Gordini G, Tugnoli G. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 195-201 [PMID: 20936305 DOI: 10.1007/s00534-010-0329-6]
8 武万军. 十二指肠损伤16例诊治体会. 当代医学 2011; 17: 87-88
9 赵宝玉, 李景敏. 十二指肠损伤16例诊治体会. 腹部外科 2003; 16: 40-41
10 蒋金伟, 黄国强, 唐勇, 刘长安. 68例胰十二指肠切除术后早期并发症危险因素分析. 重庆医科大学学报 2010; 35: 457-460
11 周益鸣. 术后早期炎性肠梗阻的临床诊治分析. 临床与实践 2013; 11: 18-19
12 李永双. 闭合性十二指肠损伤33例临床分析. 中国现代普通外科进展 2014; 17: 730-731, 734
13 汪海全, 宋国菊, 陈楠. 闭合性十二指肠损伤42例的诊治体会. 临床误诊误治 2010; 23: 158-159

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

《世界华人消化杂志》投稿须知

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569)》是一份同行评议和开放获取(open access, OA)期刊, 创始于1993-01-15, 旬刊, 每月8、18和28号出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员, 由1040位专家组成, 分布在中国31个省市、自治区及特别行政区和美国.

《世界华人消化杂志》的首要任务是出版胃肠病学, 肝病学, 消化系内镜学, 消化系外科学, 消化系肿瘤学, 消化系影像学, 消化系介入治疗, 消化系病理学, 消化系感染学, 消化系药理学, 消化系病理生理学, 消化系病理学, 消化系循证医学, 消化系管理学, 胰腺病学, 消化系检验医学, 消化系分子生物学, 消化系免疫学, 消化系微生物学, 消化系遗传学, 消化系转化医学, 消化系诊断学, 消化系治疗学和糖尿病等领域的原始创新性文章, 综述文章和评论性的文章. 最终目的是出版高质量的文章, 提高期刊的学术质量, 使之成为指导本领域胃肠病学和肝病学实践的重要学术性期刊, 提高消化系疾病的诊断和治疗水平.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc, BPG)主办和出版的一份印刷版, 电子版和网络版三种版本的学术类核心期刊, 由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作, 所刊载的全部文章存储在《世界华人消化杂志》网站上. OA最大的优点是出版快捷, 一次性缴纳出版费, 不受版面和彩色图片限制, 作者文章在更大的空间内得到传播, 全球读者免费获取全文PDF版本, 网络版本和电子期刊. 论文出版后, 作者可获得高质量PDF, 包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底, 作为稿酬, 样刊两本. BPG拥有专业的编辑团队, 涵盖科学编辑、语言编辑和电子编辑.目前编辑和出版43种临床医学OA期刊, 其中英文版42种, 具备国际一流的编辑与出版水平.

《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

1.2 栏目 述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 循证医学, 病例报告, 会议纪要. 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.

■《世界华人消化杂志》为保证期刊的学术质量, 对所有来稿均进行同行评议.

2 撰稿要求

2.1 总体标准 文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, 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). 见: *Ann Intern Med* 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 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,

■《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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》，美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》，荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

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, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写.

2.3 外文字符 注意大小写正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服*po*, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H.pylori*不能写成HP, $T_{1/2}$不能写成tl/2或T^1_2, *V*max不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et* Arn.*var.glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学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*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; Ibid, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), S(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, ℃), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), T_{max}, C_{max}, *V*d, $T_{1/2}$ *Cl*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 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 kD改为M_r 30 000或30 kDa(M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即A_r(A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u(小写正体). 计量单位在+、－及-后列出. 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r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, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 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_2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; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、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; 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. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L乙醇; 5% CO_2, 50 mL/L CO_2; 1∶1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)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 (1)t检验用小写t; (2)F检验用英文大写F; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写r; (5)自由度用希文小写υ; (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$^aP<0.05$, $^bP<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^cP<0.05$, $^dP<0.01$; 第三套为$^eP<0.05$, $^fP<0.01$等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995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1 000-1 500 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6 347意指6 000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3 614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多g, 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. 末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 末尾时只可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≤1 000, 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1 486 800.475 65. 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 稿件格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 鲜明而有特色, 阿拉伯数字不宜开头, 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, 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. 作者标准为: (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, 并对文章的重要的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, 3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献. 世界华人消化杂志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 同行评议者 为了确保刊出文章的质量, 本刊即将开始实行接受稿件的同行评议公开策略, 将同行评议者姓名, 职称, 机构的名称与文章一同在脚注出版. 格式如: 房静远, 教授, 上

■《世界华人消化杂志》编辑部, 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: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893, Email: wcjd@wjgnet.com; http://www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》自2006-01-01起改为旬刊发行，每月8、18、28日出版.

海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所.

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

3.8 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

收稿日期:　　修回日期:

3.9 英文摘要

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

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".

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

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

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

收稿及修回日期 格式如: Received: Revised:

摘要 包括目的、方法、结果、结论, 书写要求与中文摘要一致.

3.10 中文摘要 必须在300字左右, 内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的), 方法(必须包括材料或对象. 应描述课题的基本设计, 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, 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、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(全文总结, 准确无误的观点及价值).

3.11 正文标题层次 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3). 以下逐条陈述.

0 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

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

2 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. "空白"表示无此项或未测, "-"代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达.

志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献 本刊采用"顺序编码制"的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加

方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号. 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊: 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: 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.

5 网络版的发表前链接 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程.

4 写作格式实例

4.1 述评写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/229

4.2 基础研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/225

4.3 临床研究写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/228

4.4 焦点论坛写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/226

4.5 文献综述写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/230

4.6 研究快报写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/231

4.7 临床经验写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/227

4.8 病例报告写作格式实例

http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/224

5 投稿方式

接受在线投稿, 不接受其他方式的投稿, 如E-mail、打印稿. 在线投稿网址: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx. 无法在线提交的通过submission@wjgnet.com, 电话: 010-8538-1892, 传真: 010-8538-1893寻求帮助. 投稿须知下载网址http://www.wjgnet.com/bpg/GerInfo/222. 审稿过程平均时间需要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, 否则将退稿或修改后再审.

6 修回稿须知

6.1 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、职称、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出版权转让给本刊编辑部.

6.2 稿件修改 来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把退修稿连同审稿意见、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、作者符合要点承诺书、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; 逾期寄回, 所造成的问题由作者承担责任.

6.3 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.

《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http: //www.wjgnet.com

■《世界华人消化杂志》坚持开放获取(open access, OA)的出版模式, 编辑出版高质量文章, 努力实现编委、作者和读者利益的最大化, 努力推进本学科的繁荣和发展, 向专业化、特色化和品牌化方向迈进.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

2016年国内国际会议预告

2016-01-21/23
2016年胃肠道癌症研讨会(GCS)
会议地点: 美国
联系方式: http://gicasym.org/

2016-02-20/24
第25届亚太肝病研究协会肝病大会(APASL)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apasl2016.org/

2016-03-04/05
第16届肠胃病学教育年会(AEMG)
会议地点: 美国
联系方式: http://aemg.unige.ch/

2016-03-09/11
2016年欧洲神经内分泌肿瘤学会第13届年度会议(ENETS)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.aihcc.com/

2016-03-10/12
2016年第3届圣加伦EORTC胃肠癌会议(SG-GICC)
会议地点: 瑞士
联系方式: http://www.ncgicc.com/

2016-03-16/19
2016年美国消化内镜外科医师协会年会(SAGES)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.sages.org/

2016-04-13/17
第51届欧洲肝病学会年会(EASL)
会议地点: 西班牙
联系方式: http://www.easl.eu/

2016-04-16/20
2016年美国癌症研究协会大会(AACR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aacr.com.cn/

2016-04-30/05-04
2016年美国结直肠外科医师协会年会(ASCRS)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ascrs.org/

2016-05-21/24
2016年美国消化疾病周(DDW)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.ddw.org/

2016-05-25/28
第49届欧洲儿科胃肠病, 肝病和营养学协会大会(ESPGHAN)
会议地点: 希腊
联系方式: http://www.espghancongress.org/

2016-06-03/07
2016年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)
会议地点: 美国
联系方式: http://am.asco.org/

2016-06-09/12
2016年世界肿瘤介入大会(WCIO)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.io-central.org/

2016-06-14/17
2016年欧洲胃肠与腹部放射学协会肝部成像研讨会(ESGAR)
会议地点: 捷克
联系方式: http://www.esgar.org/

2016-06-15/18
2016年欧洲内境外科学学会国际会议(EAES)
会议地点: 荷兰
联系方式: http://eaes.info/

2016-09-14/17
2016年加拿大放射肿瘤协会大会(CARO-ACRO)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.caro-acro.ca/

2016-09-23/25
2016年国际结肠和直肠外科大学学会会议(ISUCRS)
会议地点: 印度
联系方式: http://www.isucrs.org/

2016-10-05/08
2016年第5届世界小儿胃肠病学、肝病学与营养学大会(WCPGHAN)
会议地点: 加拿大
联系方式: http://www.aihcc.com

2016-10-07/11
2016年欧洲肿瘤内科会议(ESMO)
会议地点: 丹麦
联系方式: http://www.esmo.org/

2016-10-15/19
2016年欧洲联合胃肠病学周(UEG)
会议地点: 奥地利
联系方式: http://www.ueg.eu/

2016-11-02/05
2016年亚太消化病周(APDW)
会议地点: 日本
联系方式: http://www.apdw2016.org/

2016-11-14/16
2016年第25届美国癌症研究所年会(AICR)
会议地点: 美国
联系方式: http://www.aicr-congress.com/

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx
帮助平台: http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2016年10月28日; 24(30): I-II
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)
© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

志谢

郭会敏 主管护师
首都医科大学附属北京佑安医院

陈海龙 教授
大连医科大学附属第一医院

陈绍勤 副教授
福建医科大学附属第一医院胃肠外科二病区

邓安梅 教授
长海医院

杜奕奇 副教授
第二军医大学长海医院

范辉 副教授
江苏省南通市第二人民医院消化科

范一宏 主任医师
浙江省中医院消化科

房学东 教授
吉林大学中日联谊医院普通外科

高道键 副教授
第二军医大学附属东方肝胆外科医院内镜科

高英堂 研究员
天津市第三中心医院

郭顺林 教授
兰州大学第一医院

韩天权 教授
上海交通大学医学院瑞金医院

黄颖秋 教授
本溪钢铁(集团)总医院消化内科

季倩 副主任医师
天津市第一中心医院

贾云鹤 教授
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院结直肠外科

菅向东 主任医师
山东大学齐鲁医院急诊科

江萍 主任护师
上海市浦东新区人民医院

江学良 教授
济南军区总医院消化科

金博 主任医师
解放军第309医院

靖昌庆 主任医师
山东省立医院胃肠外科

李俊玲 主任护师
郑州大学第二附属医院

李卫强 副教授
宁夏医科大学

李增山 教授
第四军医大学病理学教研室

李正荣 副教授
南昌大学附属第一医院胃肠外科

刘鹏飞 主任医师
东南大学医学院附属江阴医院消化内科

刘平 教授
上海中医药大学

刘树业 主任技师
天津市第三中心医院医学检验中心

卢晓梅 教授
新疆医科大学第一附属医院医学研究中心

孟繁杰 教授
上海中医药大学附属第七人民医院普外一科

孟立娜 教授
浙江中医药大学附属第一医院消化科

志谢

南极星 教授
延边大学药学院

牛春燕 教授
西安医学院第一附属医院

齐向秀 主管护师
中国医科大学附属盛京医院

乔筱玲 副主任护师
山东大学齐鲁医院普外科

秦建民 主任医师
上海中医药大学附属普陀医院

宋艳燕 副主任护师
哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科一病区

孙同文 教授
郑州大学第一附属医院综合ICU

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

孙学刚 教授
南方医科大学中医药学院

王良静 主任医师
浙江大学医学院附属第二医院

姚登福 教授
南通大学附属医院

袁晓青 副主任护师
首都医科大学附属北京佑安医院

张福奎 主任医师
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

张琳琳 副教授
哈尔滨医科大学大庆分校

张明鑫 主治医师
第四军医大学唐都医院消化内科

张庆瑜 教授
天津医科大学总医院

张一 教授
南昌大学第一附属医院感染科

周晓武 主任医师
解放军空军总医院

朱颖 副主任护师
开滦总医院

朱元民 主任医师
北京大学人民医院消化内科

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.